REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES



Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En chimie

Spécialité :
Chimie Macromoléculaire

Présenté par :

Bouzar Noura

Thème :

Etude QSAR des températures de transition vitreuse pour un ensemble de polymères

Évalué le : … /07 /2021 par le jury composé de :

MESELLEM Yamin	Grade : MCB	Université de Médéa	Président
ABIZA Amirouche	Grade : MAA	Université de Médéa	Examinateur
BITAM Said	Grade : MCA	Université de Médéa	Encadreur

Année universitaire : 2020/2021

Remerciements

Avant tout, je remercie Dieu le tout puissant, pour m'avoir donné la sante, le courage et la volonté d'étudier et pour m'avoir permis de réaliser ce modeste travail dans les meilleures conditions.

Je remercie fortement mon promoteur : ***Mr. Bitam said*** *m'avoir orienté par ses conseils judicieux dans le but de mener à bien ce travail.*

Et en fin. Je remercie tous ceux qui on contribue de loin ou de près à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à ceux qui sont toujours.

Présents dans mon cœur.

A ma très chère mère, A mon très cher père.

A mes sœurs A mes frères.

A tous mes collèges et mes amis.

Et tré chère amie ***Hadjer houda Fayçal*** *qui m'a aidé beaucoup*

A tout ceux qui m'ont aidé.

« Bouzar Noura »

Table des matières

Introduction Général 3
Chapitre 1 : Généralités sur les polymères
I.1 Introduction 5
I.2 Historique 5
I.3 Définition d'un polymère 7
I.3.1 Les polymères d'origine naturelle 8
I.3.2 Les polymères synthétiques 8
I.3.2.1 Polymères synthétisés par polycondensation ou polyaddition 8
I.4 Composition élémentaire 8
I.5 Elaboration des polymères 9
I.5.1 Polymérisation 9
I.5.1.1 Polymérisation par addition 9
I.5.1.2 Polycondensation 10
I.5.1.3 Polymérisation radicalaire 10
I.5.2 Représentation schématique de la polymérisation 10
I.6 Les type de polymères 11
I.6.1 Les homopolymères 12
I.6.2 Les copolymères 12
I.7 Classification des polymères 13
I.7.1 Classification selon l'origine des polymères 13
I.7.1.1 Les polymères naturels 13
I.7.1.2 Les polymères artificiels 13
I.7.1.3 Les polymères synthétiques 13
I.7.2 Classification selon le comportement thermique 13
I.7.2.1 Les thermoplastiques 13
I.7.2.2 Les thermodurcissables 14
I.7.2.3 Les élastomères 14
I.7.3 Selon leur domaine d'application 14
I.7.4 Selon leur domaine d'application 14
I.7.4.1 Les polymères de grande diffusion 15
I.7.4.2 Les polymères techniques 15
I.7.5 Selon leur structure chimique (dimensionnalité) 15
I.6 .5.1 Les polymères linéaires 15
I.7.5.2 Les polymères bidimensionnels 16
I.7.5.3 Des polymères tridimensionnels naturels (lignine…) 16
I.7.6 Classification selon l'architecture 17
I.8 Propriétés optiques des polymères 17
I.8.1 Énergie de cohésion des polymères 18
I.8.2 Les propriétés physiques et mécaniques d'un polymère 18
I.8.3 Masse moléculaire 19
I.8.4 La viscosité 19
I.8.5 La température de transition vitreuse (tg) 22
I.8.5.1 La transition vitreuse 22

I..5.2 Mesure des transitions vitreuses 23
Chapitre II : Méthodes QSAR
II.1 Introduction 31
II.2 Historique 31
II.3 Généralités 32
II.4 Principe de la méthode QSAR 32
II.5 L'objectif de la méthode QSAR 33
II.6 Classification des approches QSAR 33
II.7 Méthodologie générale de méthodes QSAR 34
II.8 Validité d'une méthodologie QSAR 35
II.9 Utilisation des méthodes QSAR 36
II.10 Applications de la méthode QSAR 36
II.11 Méthodes d'analyse des données 37
II.12 Validation d'un modèle 38
II.13 La bases de données 38
II.14 Descripteurs moléculaires 39
II.14.1 Les différents types de descripteurs 39
II.14.2 Calcul des descripteurs 39
II.14.3 Sélection des descripteurs 40
II.15 Les méthodes statistiques 40
II.15.1 La régression multilinéaire (MLR) 40
II.15.2 Réseaux de neurones 41
II.16 Les paramètres statistiques 42
II.16.1 Coefficient de détermination R^2 42
II.16.2 Le coefficient de détermination ajusté R^2_{adj} 42
II.16.3 Le critère Q^2 43
Chapitre III : Résultats et Discussion
PREMIRE PARTIE 45
III.1 La base de données 45
III.2 Les logiciels utilisés 46
III.3 Méthode de travail 46
III.4 Description du modèle MLR 47
III.5 Modèle des réseaux de neurones artificiels RNA 47
DUXIEME PARTIE 48
III.2 Résultats et discussion 48
III.2.1 Les descripteurs pertinents 48
III.2.2 Modèle MLR 48
III.2.3 Modèle des réseaux de neurones artificiels RAN 51
Conclusion Générale 54
Bibliographie 55
Annex 57

Table des figures

Chapitre I

Figure 1.1. Grandes dates de l'histoire des polymères 5

Figure 1. 2. Schéma d'une réaction de polycondensation 10

Figure 1. 3. Représentation schématique d'un monomère (éthylène en blanc, acide acrylique en orange, maléique en jaune). 11

Figure 1.4. Représentation de la chaîne d'un polymère linéaire. 15

Figure 1.5. Représentation schématique d'un polymère bidimensionnel (le carbone graphite) 16

Figure 1.6. Représentation schématique d'un polymère tridimensionnel. 16

Figure 1.7. Représentation schématique de différentes architectures macromoléculaires 17

Figure 1.8. Viscosimètres et tubes viscosimétriques 20

Figure 1.9. Tube viscosimetrique 21

Figure 1.10. Thermogramme d'un polychlropéne obtenu par analyse thermomécanique. 24

Figure 1.11. Schéma de principe d'un analyseur thermomécanique TMA 27

Figure 1.12. Scan DSC du polyéthylène téréphtalate : flux thermique en fonction de la température 27

Chapitre II

Figure II.1. Classification des approches QSAR 34

Figure II.2. La forme matricielle 41

Chapitre III

Figure III.1. Graphiques pour le modèle MLR de tg observée par rapport à la corrélation prévue 50

Figure III.2. Graphiques pour le modèle RNA de tg observée par rapport à la corrélation prévue pour l'ensemble d'apprentissage 52

Figure III.3. Graphiques pour le modèle RNA de tg observée par rapport à la corrélation prévue pour l'ensemble de test 53

Liste des Tableau :

Chapitre I

Tableau 1.1. Principaux éléments chimiques des polymères synthétiques 9

Tableau 1.2. Types d'homopolymères 12

Tableau 1.2. Types de copolymères 12

Chapitre III

Tableau III.1. La liste des polymères et leurs valeurs de tg. 45

Tableau III.2. Les descripteurs utilisés 48

Tableau III.3. Les valeurs de Log tg obtenues 49

Tableau III.4. Les valeurs de VIF 50

Tableau III.5. Matrice des coefficients de corrélation des descripteurs sélectionnés 51

Tableau III.6. Les valeurs tg (expérimentales et prédites) pour l'ensemble d'apprentissage avec RNA 51

Tableau III.7. Les valeurs tg (expérimentales et prédites) pour l'ensemble test avec RNA 53

Liste des abréviations :

tg : transition vitreuse

QSAR : Relations Quantitatives Structure -Activité (Quantitative structure-activité Relationship).

QSPR : Relations Quantitatives Propriété-Activité (Quantitative structure propreté Relationship).

RLM : Régression linéaire multiple.

RNA : Réseaux de neurones artificiels

R : Coefficient de corrélation

$\mathbf{R^2}$: Coefficient de détermination.

$\mathbf{R^2_{adj}}$: Coefficient de détermination ajusté.

ملخص :

تقدم البوليمرات فئة من المواد الأكثر أهمية في الحياة اليومية في هذه المرحلة من التطور ، نحن الضروري مواكبة هذاالتغيرات التي تستخدم أجهزة الكمبيوتر . في عملنا هذا استخدمنا طريقة QSAR لمجموعة من البوليمرات لحساب ثيم
درجة حرارة عبور الزجاج ( )33 جزيء(وثم استعملنا نموذجين :
نموذج الانحدار الخطي المتعدد أين تحصلنا على $R^2 = 0.74$ و $R_{adj}^2 = 0.703$ ونموذج شبكة الخصبوزات الصطناعية
أين تحصلنا على $R^2 = 0.96$ لمجموعة التدريب المكونة من 27 جزيئة و$R^2 = 0.99$ لمجموعة الختبار المكونة من 06
جزيئات. هذه النماذج فعالة وقوية يسمح لنا استخدامها بالتنبؤ بثيم التزجج للبوليمرات الخرى.

الكلمة المفتاحية: البوليمر ، طريقة QSAR ، التزجج (tg) ، شبكات العاديا الخصبية الصطناعية (RNA) ، الانحدار الخطي المتعدد (RLM) .

Résumé :

Les polymères offrent une classe de matériaux des plus importants pour la vie quotidienne. A ce stade de développement, il est essentiel de suivre le rythme de ces changements qui utilisent les ordinateurs. Dans notre travail, nous avons utilisé la méthode QSAR pour un groupe de polymères pour calculer les valeurs de température de passage du verre pour (33 molécules) et nous avons utilisé deux modèles :
Le modèle de régression linéaire multiple où nous avons obtenu $R^2 = 0,74$ et $Radj^2 = 0,703$ et le modèle des réseaux de neurones artificiels où nous avons obtenu $R^2 = 0,96$ pour l'ensemble d'apprentissage de 27 particules et $R^2 = 0,99$ pour l'ensemble de test de 06 particules. Ces modèles efficaces et robustes nous conduisent à prédire les valeurs de la température de transition vitreuse d'autres polymères.

Mots clés : polymère, méthode QSAR, température de transition vitreuse (tg), réseaux de neurones artificiel (RNA, Régression linéaire multiple (RLM).

Abstract:

Polymers provide a class of materials that are most important for everyday life. At this stage of development, it is essential to keep pace with these changes that use computers. In our work, we used the QSAR method for a group of polymers to calculate the glass passage temperature values for (33 molecules) and we used two models:
The multiple linear regression model where we obtained $R^2 = 0.74$ and $Radj^2 = 0.703$ and the model of artificial neural networks where we obtained $R^2 = 0.96$ for the training set of 27 particles and $R^2 = 0 .99$ for the test set of 06 particles. These efficient and robust models lead us to predict the values of the glass transition temperature of other polymers.

Keywords: polymer, QSAR method, glass transition temperature (tg), artificial neural network (ANN), Multiple linear regression (MLR)

Introduction Général :

Au milieu du grand et rapide développement que le monde connaît maintenant dans plusieurs domaines, notamment en chimie comme les autres sciences modernes, et avec le développement des moyens, il est devenu nécessaire de se passer des méthodes traditionnelles utilisées dans le passé dans la recherche expérimentale des polymères qui épuise le chercheur, qui peut prendre des années à aboutir, qui ont dominé leurs usages dans tous les domaines de la vie quotidienne est dans tout ce qui tourne autour de nous en parallèle avec des coûts élevés et même des outils, et les remplacer par des méthodes de calcul basés sur l'utilisation de l'outil informatique, ce qui réduisait de nombreux problèmes expérimentaux, dont nous avons discuté les plus importants dans cette recherche

La méthode QSAR c'est de plus en plus utilisées, du fait de la croissance des moyens de calculs (machines, logiciels,). Récemment, on assiste à la mise en place d'un nouveau règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) qui recommande l'utilisation des méthodes alternatives pour limiter le recours à l'expérimentation

Une relation QSAR est un modèle ou une formule mathématique qui permet dérelier, d'une manière quantitative, la structure d'une molécule à une propriété ou à une activité donnée. L'exemple que nous avons adopté dans cette recherche est la température de transition vitreuse(tg)

Le but de cette recherche est d'arriver à un modèle sophistiqué et efficace qui assure la mesure la température de transition vitreuse grâce à la modélisation moléculaire d'un groupe de polymères en utilisant des méthodes QSAR pour prédire l'activité des molécules en utilisant leurs propriétés et leur structure.

Chapitre I

Généralités sur les polymères

I.1 Introduction

Il existe des milliers de polymères qu'il nous est difficile d'étudier tous car ils sont si divers et chaque polymère a des propriétés distinctes.

Dans ce chapitre, nous étudierons les types et propriétés de ces polymères avec la définition de la température de transition vitreuse et son importance.

I.2 Historique

Plusieurs produits développés au 19^{e} siècle (p.ex. Caoutchouc vulcanisé, celluloses).

• Le concept de macromolécule accepté dans les années trente du 20^{e} siècle (Hermand Staudinger).

• Première synthèse du polyamide (Nylon) et la découverte de polycondensation à la fin des années vingt (Wallace Carothers).

• Découverte des catalyseurs à base des métaux de transition dans les années cinquante pour polyoléfines stéréoréguliers (Karl Ziegler et Giulio Natta).

• Développement d'une base théorique pour la chimie et la physique des polymères (Paul Flory notamment) **[1].**

Quelques étapes importantes concernent l'histoire du développement des polymères :

1925 : Th. Svedberg apporte la preuve de l'existence des macromolécules en mesurant leur masse molaire par ultracentrifugation.
1928 : K. Meyer et H. Mark relient la structure chimique à la structure cristallographique des polymères.
1933 : E. Fawcett et R. Gibson, ingénieurs de ICI (Royaume-Uni), réalisent la polymérisation radicalaire de l'éthylène sous haute pression.
1938 : W. Carothers (Du Pont de Nemours) et son équipe préparent les premiers polyamides synthétiques (connus sous le nom de « nylons »).
1942 : P. Flory (Prix Nobel 1974) et M. Huggins proposent une théorie des solutions macromoléculaires.
1943 : O. Bayer synthétise les premiers polyuréthanes.
1947 : T. Alfrey et C. Price proposent la théorie de la copolymérisation en chaîne.

1953 : F. Crick et J. Watson (tous deux Prix Nobel de Médecine 1962) identifient la double hélice de l'ADN par cristallographie aux rayons X.
1953 : K. Ziegler (Prix Nobel 1963) découvre la polymérisation de l'éthylène sous basse pression.
1954 : G. Natta (Prix Nobel 1963) obtient et identifie le polypropène isotactique.
1955 : M. Williams, R. Landel et J. Ferry proposent une relation (équation WLF) entre le temps de relaxation des chaînes et l'écart à la température de transition vitreuse.
1956 : M. Szwarc établit les principes des polymérisations « vivantes », à partir de ses travaux sur la polymérisation anionique du styrène.
1957 : A. Keller obtient et caractérise les premiers monocristaux macromoléculaires.
1959 : J. Moore met au point la chromatographie d'exclusion stérique.
1960 : Découverte des élastomères thermoplastiques et mise en évidence des morphologies correspondantes.
1970-1980 : P.-G. de Gennes (Prix Nobel 1974) formule des lois d'échelle qui permettent de rendre compte de la variation des grandeurs caractéristiques d'un polymère en fonction de sa concentration et introduit la notion de reptation des chaînes polymères à l'état fondu.
1974 : Développement des polyamides aromatiques par la firme Du Pont de Nemours.
1980 : W. Kaminsky et H. Sinn découvrent l'effet des aluminoxanes sur la polymérisation des oléfines amorcée par les métallocènes.
1982 : Une équipe de Du Pont de Nemours, dirigée par O. Webster, découvre la polymérisation par transfert de groupe des monomères acryliques et donne le départ à une multitude de travaux de recherche sur le contrôle de la polymérisation de ces monomères.
1982 : T. Otsu introduit la notion de contrôle des polymérisations radicalaires. Cette notion sera appliquée par E. Rizzardo et D. Solomon (1985) puis par M. George (1992), à la polymérisation contrôlée du styrène.
1986 : D. Tomalia réalise la synthèse des premiers dendrimères.
1992 : D. Tirrell synthétise le premier polymère parfaitement isomoléculaire par ingénierie génétique.
1994 : M. Sawamoto et K. Matyjaszewski mettent au point la polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'atome.
2000 : Après plus de vingt années de travaux sur les polymères conducteurs intrinsèques, H. Shirakawa, A.J. Heeger et A.G. McDiarmid sont récompensés par le Prix Nobel de Chimie.
2005 : Y. Chauvin, R. Grubbs et R. Schrock reçoivent le Prix Nobel de Chimie pour leurs travaux sur la réaction de métathèse et son application à la préparation de nouveaux polymères.

Figure 1.1. Grandes dates de l'histoire des polymères **[2].**

I.3 Définition d'un polymère

Les polymères sont constitués de macromolécules qui sont obtenues par adjonction de petites molécules appelées monomères. Lors d'une réaction de polymérisation, les monomères forment en général de longues chaînes qui peuvent se replier sur elles-mêmes et/ou s'enchevêtrer avec les macromolécules voisines Les longues chaînes de polymères peuvent présenter des domaines cristallins et/ou amorphes selon les cas. Un polymère est une macromolécule, organique ou inorganique, constituée de l'enchaînement répété d'un même motif, le monomère (du grec *monos* : un seul ou une seule, et *meros* : partie), reliés les uns aux autres par des liaisons covalentes.

Dans la macromolécule suivante .....A-A-A-A-A-A-A. = [-A-]n l'unité constitutive est A ; elle est formée d'un groupe d'atomes qui se répète. A l'échelle moléculaire, quelques centaines de nm, la plupart des macromolécules se présentent sous forme de « fils long et souples ». Les réactions chimiques permettant de passer d'un monomère A à la macromolécule [-A-]n s'appellent polymérisation. Ainsi, l'éthylène CH2=CH2 (monomère) conduit par polymérisation par ouverture de la double liaison au polyéthylène (polymère) [-CH2-CH2-]n.

La macromolécule peut comporter jusqu'à 50 000 atomes de carbone, et pour de nombreux polymères commerciaux la masse molaire peut atteindre 1 000000 $g.mol^{-1}$. Certaines macromolécules deviennent ainsi visibles à l'œil nu (matériaux réticulés par exemple). La synthèse d'un polymère peut être assimilée à un jeu de construction dans lequel on dispose de pièces élémentaires mono, di fonctionnelles ou de fonctionnalité strictement supérieure à 2 **[10].**

Les noyaux des monomères sont le plus souvent constitués d'un atome de carbone (molécules organiques) ou d'un atome de silicium (polymères siliconés).
Un homopolymère est un polymère qui comporte des motifs monomères tous identiques. Un copolymère est un polymère qui comporte des motifs monomères de deux ou plus sortes différentes **[2]**.

I.3.1 Les polymères d'origine naturelle

Les polymères peuvent être d'origine naturelle (animale ou végétale) ou d'origine synthétique. Les macromolécules naturelles sont les polysaccharides, le glycogène, l'ADN, les protéines…

I.3.2 Les polymères synthétiques

Les macromolécules synthétiques sont représentées par exemple par le polyéthylène, le polypropylène, le polystyrène, le PVC, le PTFE, les polyesters, les polycarbonates, les polysiloxanes, les polyamides… **[3]**.

I.3.2.1 Polymères synthétisés par polycondensation ou polyaddition

Cette polymérisation se produit entre molécules multifonctionnelles. En effet, pour avoir une réaction par étape, il faut que les monomères soient capables de réagir en au moins deux sites. Le nombre de sites s'appelle la fonctionnalité. Les molécules de fonctionnalité 2 conduisent à des macromolécules linéaires. Si la fonctionnalité est supérieure à 2, on obtient un réseau à 3 dimensions. Dans le cas de la polycondensation, il y a évacuation de petites molécules après réaction.

La réaction est schématisée suivant :

$$W{-}A{-}R{-}A{-}W + Z{-}R{-}R{-}B{-}Z \rightarrow {-}(A{-}R{-}A{-}B{-}R{-}B){-} + \textbf{[4]}$$

I.4 Composition élémentaire

La composition élémentaire, la disposition des atomes et liaisons, l'ordre d'enchainement et les aspects topologiques définissent la structure de base d'une macromolécule. Elle dépend de la nature chimique des unités monomères et des paramètres de synthèse (température, pression, nature de l'amorceur et des catalyseurs, rapport de réactivité des monomères, milieu réactionnel, …etc.). La grande majorité des polymères est formée à partir de seulement 9 éléments chimiques, répertoriés au tableau 1.1

Tableau 1.1. Principaux éléments chimiques des polymères synthétiques [**5]**

Elément	Masse atomique	Symbole	Valence	Rayon de Van der Waals (Å)
Hydrogène	1	H	1	1.2
Carbone	12	C	2, 3 ou 4	1.7
Azote	14	N	3 ou 5	1.55
Oxygène	16	O	2	1.5
Fluor	19	F	1	1.47
Silicium	28	Si	4	2.1
Phosphore	31	P	3 ou 5	1.8
Soufre	32	S	2, 4 ou 6	1.8
Chlore	35.5	Cl	1, 3, 5 ou 7	1.75

I.5 Elaboration des polymères

I.5.1 Polymérisation

La réaction qui, à partir des monomères, forme en les liant, des composés de masse moléculaire plus élevée : les polymères ou macromolécules. Les noyaux des monomères sont le plus souvent constitués d'un atome de carbone (molécules organiques) ou d'un atome de silicium (polymères siliconés) La polymérisation, qui désigne la réaction chimique de fabrication des macromolécules. Lorsque ce degré de polymérisation (DP) est inférieur à 30, on parle d'oligomère et lorsqu'il est supérieur à 30, c'est un polymère **[6-11].**

I.5.1.1 Polymérisation par addition

La polymérisation en chaîne nécessite la présence de centres actifs. Ceux-ci peuvent être créés soit sous l'influence d'une forme d'énergie externe (chaleur, radiations lumineuses ou ultraviolettes, rayonnements α, β, γ, neutrons), soit le plus souvent à partir d'un composé réactif ou amorceur, que l'on ajoute au milieu réactionnel, et qui donne naissance à une substance amorçant R* possédant un centre actif. Les centres actifs peuvent être des radicaux, des anions et des cations. Ils sont capables de réagir avec des molécules monomères insaturées, puis d'assurer la croissance rapide du polymère par addition successive de monomères dans une réaction en chaîne. La croissance de la macromolécule ne s'arrête que lorsque le centre actif a disparu. Ainsi, une réaction de polymérisation comporte trois phases : amorçage, propagation, interruption.

I.5.1.2 Polycondensation

La polycondensation est la réaction entre corps à plusieurs fonctions tendant à former des macromolécules avec élimination d'un sous-produit, l'eau en général Les réactions de polycondensation ou de polymérisation par étapes consistent en l'union de molécules polyfonctionnelles (c'est-à-dire portant plusieurs fonctions chimiques : acide, alcool, amine, etc.) par les réactions chimiques habituelles d'estérification, d'amidification, d'anhydrification, … etc. Ces réactions peuvent se faire avec élimination (polycondensation proprement dite) ou sans élimination (polyaddition) de petites molécules.

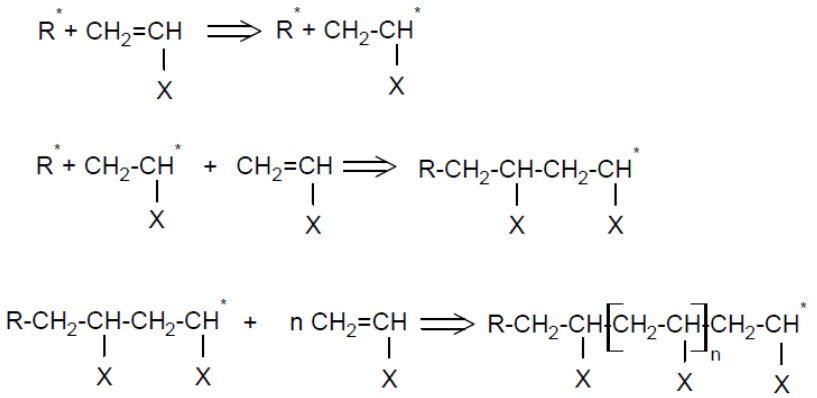


Figure 1.2. Schéma d'une réaction de polycondensation **[6].**

I.5.1.3 Polymérisation radicalaire

La littérature est particulièrement abondante sur la polymérisation radicalaire. Sa facilité de mise en œuvre et ses attraits économiques lui ont conféré une importance particulière dans l'industrie. Les réactions de polymérisation en chaine font intervenir des centres actifs R* très réactifs (radicaux, anions, cations). Ces centres actifs additionnent, en un laps de temps très court (généralement inférieur à la seconde), un grand nombre de monomères (103 à 105 molécules par seconde) **[6].**

I.5.2 Représentation schématique de la polymérisation

La chimie macromoléculaire peut se représenter de façon stylisée et schématique sous la forme d'un jeu de construction en deux ou trois dimensions où les macromolécules en présence sont représentées sous la forme de billes reliées les unes aux autres. Chacune des billes peut être liée à deux ou quatre autres, suivant sa constitution. Celles-ci

possèdent des propriétés physico-chimiques intrinsèques pouvant également être schématisées. La bille peut être simple ou plus complexe en fonction de ses propriétés propres. Des groupements chimiques fonctionnels peuvent être représentés par de petits bras attachés sur la bille monomère et leur fonction spécifique peut être, elle aussi, représentée. Par exemple, un groupement fonctionnel acide sera représenté par un bras portant un signe négatif (-) à son extrémité. La liaison covalente fonctionnelle du monomère est elle aussi schématisée dans la bille du monomère. Sur la figure 1 où est représenté l'acide acrylique, la bille représente le squelette N carboné, le bras représente le groupement fonctionnel acide carboxylique (-COOH) capable d'être ionisé en présence d'eau. La double liaison réactive est représentée par le symbole = dans la bille. D'autres monomères plus complexes peuvent être représentés de la même façon.

La chimie macromoléculaire des polymères en odontologie cosmétique fait appel à la polymérisation en chaîne et plus particulièrement à la polymérisation radicalaire où la croissance du polymère a lieu par addition des molécules de monomère en fin de chaîne **[3].**

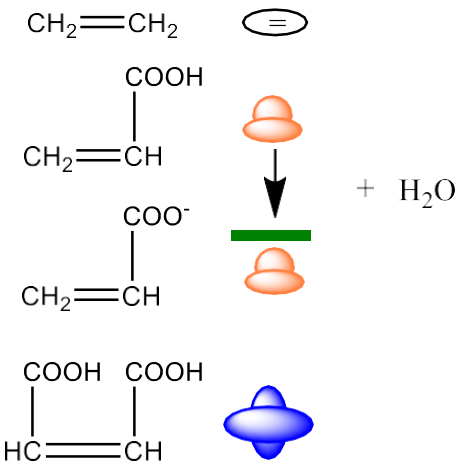


Figure 1.3. Représentation schématique d'un monomère (éthylène en blanc, acide acrylique en orange, maléique en jaune) **[3].**

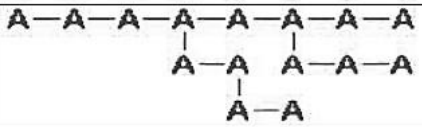
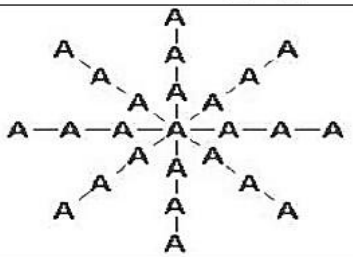
I.6 Les type de polymères

Il existe deux types de polymères :

I.6.1 Les homopolymères

Les homopolymères sont des polymères qui ne possèdent qu'une seule unité. Nous citons comme exemple, le polyéthylène. Il existe, au sein des homopolymères, différents types qui sont représentés dans le Tableau 1.2

Tableau 1.2. Types d'homopolymères **[5].**

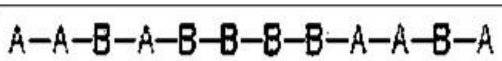
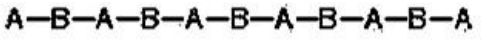
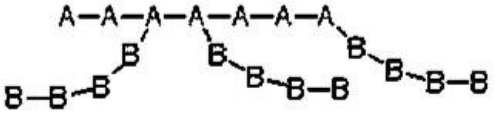
Types	Formes
les homopolymères linéaires.	
les homopolymères branchés.	
Les homopolymères étoilés	

Notons que ***A*** représente l'unité de l'homopolymère

I.6.2 Les copolymères

Les copolymères sont des polymères qui possèdent plusieurs unités. Comme pour les homopolymères, les copolymères peuvent se classer dans différentes familles.

Tableau 1.2. Types de copolymères **[5].**

Mode	Forme
le mode statistique.	
le mode alterné.	
le mode séquencé.	
le mode greffé	

A et B seront deux unités différentes du copolymère **[5].**

I.7 Classification des polymères

Il existe plusieurs critères permettant de classer les macromolécules tels que :

I.7.1 Classification selon l'origine des polymères

On peut les classer en trois catégories :

- **I.7.1.1 Les polymères naturels**

Sont issus des règnes végétaux ou animal. Leur importance est considérable. On peut mentionner, dans cette catégorie, la famille des polysaccharides (cellulose, amidon…), celle des protéines (laine, soie…), le caoutchouc naturel, etc.

- **I.7.1.2 Les polymères artificiels**

Sont obtenus par modification chimique de polymères naturels, de façon à transformer certaines de leurs propriétés ; les esters cellulosiques (nitrocellulose, acétate de cellulose…) ont toujours connu une certaine importance économique.

- **I.7.1.3 Les polymères synthétiques**

Totalement issus du génie de l'Homme, sont obtenus par polymérisation de molécules monomères. Leur variété est extrême.

I.7.2 Classification selon le comportement thermique

Les polymères sont souvent classés d'après leurs propriétés thermodynamiques en trois types :

- **I.7.2.1 Les thermoplastiques**

Ramollissent sous l'effet de la chaleur, il devient souple, malléables et durcissent à nouveau quand on les refroidit, ces matériaux conservent leurs propriétés et ils sont facilement recyclables. Leurs polymères de base sont constitués par des macromolécules linéaires reliées par des liaisons faibles qui peuvent être rompues sous l'effet de la chaleur ou de fortes contraintes, elles peuvent alors glisser les unes par rapport aux autres pour prendre une forme différente et quand la matière refroidit, les liaisons se reforment et les thermoplastiques gardent leurs nouvelles formes **[12-14].**

- **I.7.2.2 Les thermodurcissables**

Les matières thermodurcissables sont les produits dont la transformation conduit, par une réaction chimique, à des composés macromoléculaires tridimensionnels qui sont des matières thermodurcies ou thermorigides. Dans ce cas les chaînes de départs sont beaucoup plus courtes et plus réactives, ces chaînes vont se lier ensemble chimiquement, cette réaction conduit à des liens chimiques rigides et mis en jeu toutes les molécules présentes pour former un réseau tridimensionnel **[15].**

- **I.7.2.3 Les élastomères**

Ces polymères présentent les mêmes qualités élastiques que le caoutchouc, un élastomère au repos est constitué de longues chaînes moléculaires repliées sur elles même, sous l'action d'une contrainte, les molécules peuvent glisser les unes par rapport aux autres et se déformer **[16].**

I.7.3 Selon leur domaine d'application

Il est difficile de proposer une classification exhaustive tant la variété des propriétés a multiplié les applications des polymères, comme matériaux en particulier. Il est cependant possible de regrouper les polymères en trois grandes catégories :

- Les polymères de grande diffusion (encore appelés polymères de commodité), dont la production annuelle s'évalue en millions de tonnes, sont devenus d'un emploi quotidien. Le polyéthylène, le polystyrène, le poly (chlorure de vinyle) et quelques autres sont à classer dans cette catégorie ; ils présentent une importance économique considérable ;

- Les polymères techniques ont des caractéristiques mécaniques qui leur permettent de se substituer, de plus en plus, aux X matériaux traditionnels (métaux, céramiques…) dans de nombreuses applications ;(les polyamides, les poly acétals…) font partie de cette famille **[15].**

I.7.4 Selon leur domaine d'application

Il est difficile de proposer une classification exhaustive tant la variété des propriétés a multiplié les applications des polymères, comme matériaux en particulier. Il est cependant possible de regrouper les polymères en trois grandes catégories :

- **I.7.4.1 Les polymères de grande diffusion**

(Encore appelés polymères de commodité), dont la production annuelle s'évalue en millions de tonnes, sont devenus d'un emploi quotidien. Le polyéthylène, le polystyrène, le poly (chlorure de vinyle) et quelques autres sont à classer dans cette catégorie ; ils présentent une importance économique considérable.

- **I.7.4.2 Les polymères techniques**

Ont des caractéristiques mécaniques qui leur permettent de se substituer, de plus en plus, aux matériaux traditionnels (métaux, céramiques…) dans de nombreuses applications ; les polyamides, les poly acétals… font partie de cette famille **[3].**

I.7.5 Selon leur structure chimique (dimensionnalité)

Les polymères peuvent encore être classés en trois catégories :

- **I.7.5.1 Les polymères linéaires**

(Ou monodimensionnels), pour lesquels chaque chaîne macromoléculaire est constituée d'un nombre (éventuellement) élevé mais fini d'unités monomères ; de tels systèmes correspondent à la polymérisation de monomères bivalents et une macromolécule linéaire peut être très schématiquement représentée par un trait continu divisé en intervalles figurant chacun une unité monomère un ensemble de chaînes polymères est constitué d'entités de longueur variable

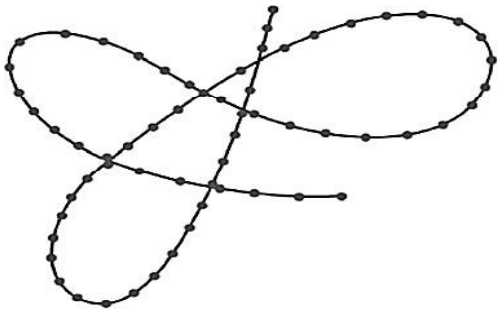


Figure 1.4. Représentation de la chaîne d'un polymère linéaire.

- **I.7.5.2 Les polymères bidimensionnels**

Dont certains peuvent être produits par la nature (carbone graphite, kératine…) ; dans le domaine des polymères synthétiques ce sont encore des curiosités de laboratoire. Ils se présentent sous la forme de feuillets bidimensionnels, d'épaisseur comparable à celle des molécules simples

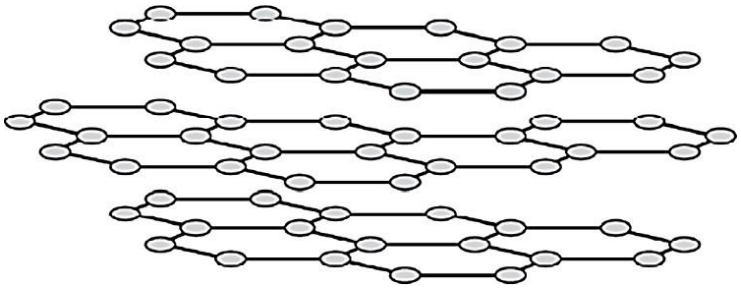


Figure 1.5. Représentation schématique d'un polymère bidimensionnel (le carbone graphite) **[3]**

- **I.7.5.3 Des polymères tridimensionnels naturels (lignine…)**

Ou bien résultant de la polymérisation de monomères dont la valence moyenne est supérieure à deux ; ils peuvent aussi être obtenus par la réticulation (formation d'un réseau tridimensionnel), par voie physique ou chimique, de polymères linéaires. Leur dimension moléculaire peut être considérée comme infinie puisque toutes les unités monomères constitutives d'un objet sont liées de façon covalente pour former une seule macromolécule. Les liaisons se développent dans les trois dimensions et un élément de volume d'un tel système

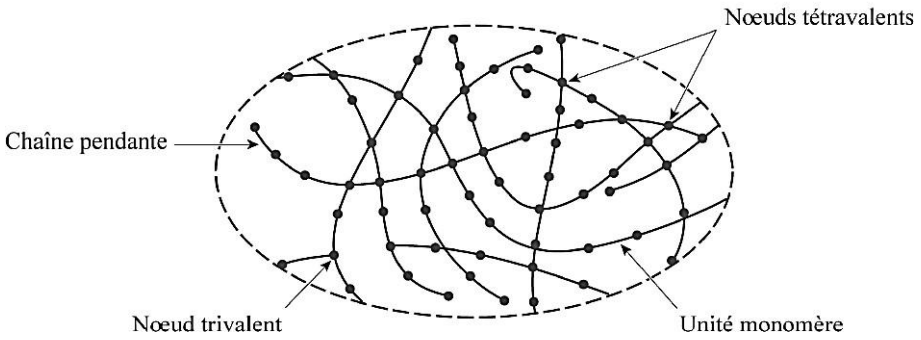


Figure 1.6. Représentation schématique d'un polymère tridimensionnel.

Cette dernière classification est extrêmement importante puisque toutes les propriétés des systèmes macromoléculaires, les propriétés mécaniques en particulier, sont très fortement influencées par leur dimensionnalité. Pour bien le souligner, les monographies des familles des polymères synthétiques correspondants, seront présentées dans deux chapitres différents **[2].**

I.7.6 Classification selon l'architecture

Les architectures macromoléculaires peuvent être divisées en quatre grandes familles : les polymères linéaires, ramifiés, réticulés et plus récemment, les polymères dendritiques. **[13].**

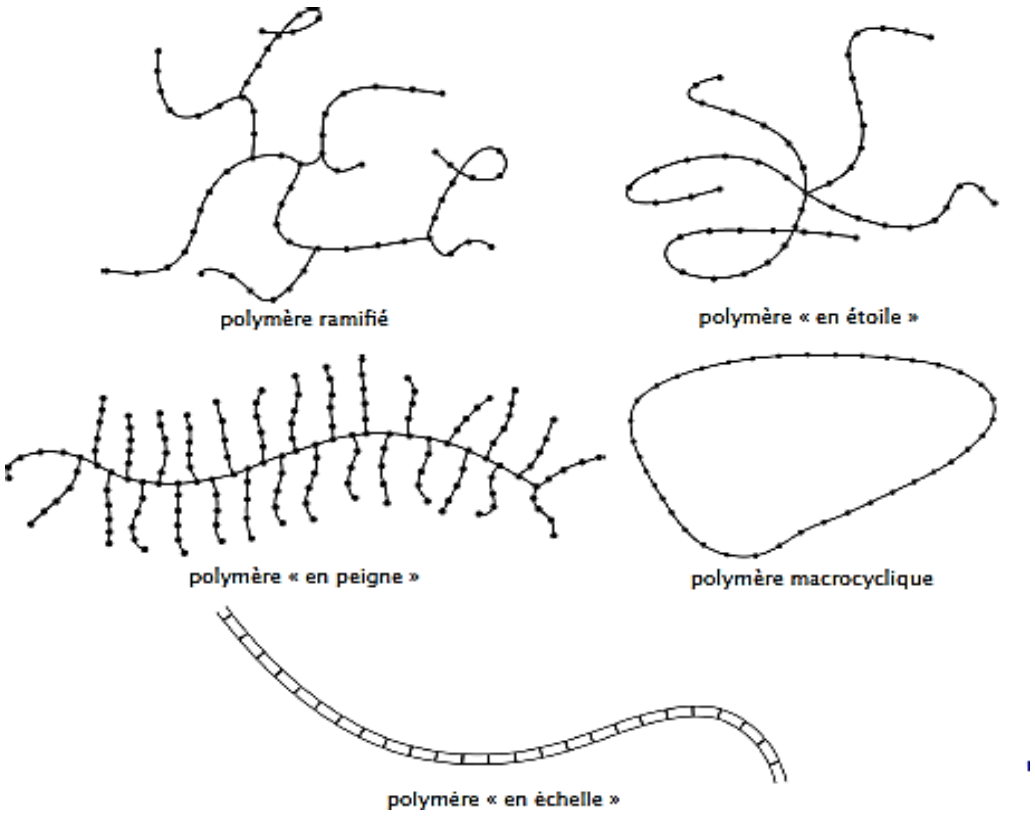


Figure 1.7. Représentation schématique de différentes architectures macromoléculaires

I.8 Propriétés optiques des polymères

Les matériaux polymères, à quelques rares exceptions, sont des milieux transparents dans le domaine visible. Ceci s'explique par :

- Ces matériaux ne possèdent pas d'électrons libres (à l'exception des polymères conjugués et dopés).

- □ La contribution de la polarisation ionique est négligeable.
- □ La principale contribution provient de la polarisation électronique.

De plus, ces matériaux sont isotropes à l'échelle de la longueur d'onde, si bien qu'ils se comportent comme des matériaux non biréfringents. Pour un matériau homogène et isotrope, (ex. un polymère amorphe non orienté) l'origine de l'absorption de rayonnement dans le domaine visible provient d'une part d'un phénomène de diffusion élastique provoqué par les fluctuations spatiales de densité (donc d'indice de réfraction) existant dans les structures non cristallines et d'autre part des modes propres de vibrations moléculaires **[6].**

I.8.1 Énergie de cohésion des polymères

De nombreuses propriétés physiques et mécaniques de la matière à l'état condensé sont déterminées par l'intensité des interactions moléculaires qu'elle développe en son sein. Pour connaître quantitativement leur influence, on a été conduit à définir la notion d'énergie cohésive.

Pour un liquide, l'énergie cohésive molaire (E_{co}) peut être définie comme l'énergie molaire nécessaire à la rupture de toutes les interactions moléculaires et il est possible de la relier à la chaleur d'évaporation ΔH_{vap} par : $E_{co} = \Delta H_{vap} - RT$ (1)

RT Correspondant au travail des forces de pression.

La qualité des interactions moléculaires est évaluée au moyen de la cohésion spécifique ou densité d'énergie cohésive.

$e = E_{co}/V$ ($V = volume\ molaire\ en\ cm^3.mole^{-1}$) (2)

Ou bien encore par le paramètre de solubilité δ (théorie de Hildebrand) :

$\delta = (E_{co}/V)/2 = e1/2$ (3)

I.8.2 Les propriétés physiques et mécaniques d'un polymère

Dépendent à la fois de sa masse moléculaire et du degré moyen de polymérisation. Par définition, le degré moyen de polymérisation DP_n est donné par le nombre moyen de monomères présents dans la macromolécule **[7].**

I.8.3 Masse moléculaire

La masse moléculaire d'un polymère n'est pas unique. Un polymère est constitué des molécules de différentes tailles caractérisées par une distribution des masses moléculaires. Quel que soit la technique de caractérisation, on ne peut déterminer qu'une valeur moyenne de la masse moléculaire d'un polymère **[7].**

Les polymèristes en définissent deux masses molaires :

- La masse molaire en nombre définit par : M_N

$$M_N = \frac{\sum_i N_i M_i}{\sum N_i} \quad (4)$$

- La masse molaire en poids définit par : M_p

$$M_p = \frac{\sum_i N_i {M_i}^2}{\sum N_i M_i} \quad (5)$$

I.8.4 La viscosité

C'est un paramètre très important dans l'étude de l'écoulement du polymère, cette dernière qui est d'environ 106 à 108 fois celle de l'eau, est fonction de certain paramètre qui sont : Le poids moléculaire du polymère, la température, la pression et le taux de cisaillement.

La viscosité est un terme et une valeur utilisée pour décrire le frottement interne d'un fluide. Le degré de frottement est observé lorsqu'une force est appliquée au matériau. Plus il y a de friction détectée, plus il est nécessaire d'appliquer une force pour déplacer le matériau ou pour le "cisailler". Le cisaillement se produit lorsque le fluide est effectivement déplacé. Une faible viscosité de produit comme l'eau nécessite moins de force que l'écoulement d'un matériau à forte viscosité, comme le beurre d'arachide. La force nécessaire pour cisailler un matériau peut être mesurée et reproduite en utilisant un viscosimètre la viscosité peut être définie mathématiquement par cette formule :

η (viscosité) = F / S (contrainte de cisaillement / taux de cisaillement) **[9].**

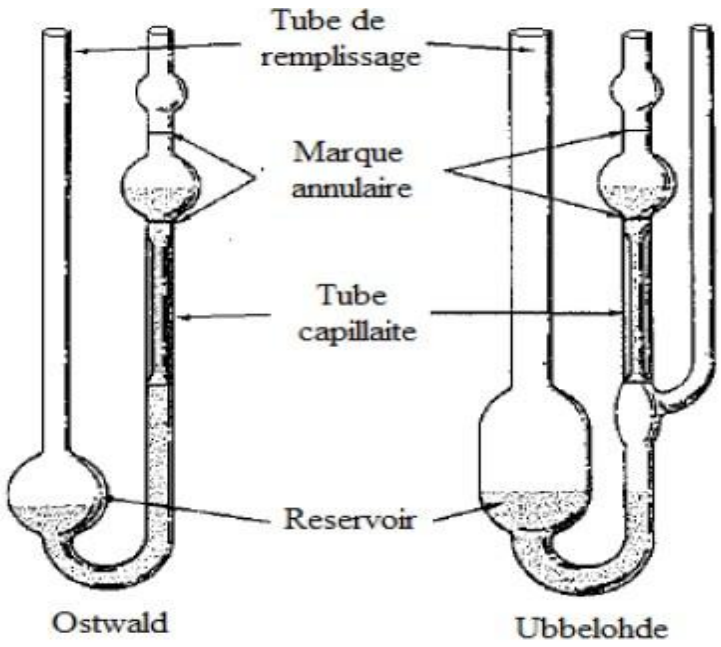
- **Appareillage**

La mesure de la viscosité pour la détermination des masses molaires moyennes des polymères se fait généralement au moyen d'un viscosimètre capillaire en verre, de type



Figure 1.8. Viscosimètres et tubes viscosimétriques

Ostwald ou Ubbelohde, dans lequel la solution s'écoule à travers un capillaire sou son propre poids viscosimètres et de tubes viscosimétriques.



Description de tubes viscosimétriques Ostwald et Ubbelohde

Figure 1.9. Tube viscosimetrique

- **Méthodes viscosimétriques**

La détermination expérimentale de la viscosité constitue actuellement l'une des techniques les plus répandues et la plus ancienne en chimie macromoléculaire pour caractériser les polymères en solution. Elle donne des informations sur la viscosité, la masse moléculaire moyenne, la géométrie des molécules ou le rayon de giration, le taux de réticulation des polymères ramifiés ainsi que sur les interactions physico-chimiques entre le polymère et le solvant. Dans le cas des solutions, la viscosité du solvant peut varier de manière significative selon le type et la concentration du soluté tel que les polymères. De par leur taille, les macromolécules ont un impact très important sur la viscosité du solvant. La viscosité est plus élevée dans les substances dont les forces intermoléculaires sont plus grandes parce que si les aux molécules sont plus fortement attirées les unes autres, elles ne s'écoulent pas entre elles aussi librement. C'est pour cette

raison que la viscosité, qui est liée à la forme moléculaire, augmente dans le cas des macromolécules qui peuvent interagir sur une plus grande surface et s'entremêler **[18].**

I.8.5 La température de transition vitreuse (tg)

Comme nous l'avons vu dans le début de cette section, les liaisons chimiques croisées qui se forment au cours de la cuisson des matériaux thermodurcissables ne permettent pas la refonte du système lorsqu'il est réchauffé. Toutefois, les matériaux réticulés subissent un assouplissement très léger à des températures élevées et à un point connu sous le nom de Température de transition vitreuse (tg).

La (tg) n'est pas une transition thermodynamique ponctuelle, mais est en réalité une plage de température sur laquelle la mobilité des chaînes polymères augmente de manière significative et change le matériau d'un état rigide / vitreux à un état élastomérique. La plage de température sur laquelle cette transition se déroule est très dépendante de la qualité des liaisons chimiques croisées, de leur niveau d'enchevêtrement, ainsi que du degré de flexibilité des chaines du polymère **[9].**

I.8.5.1 La transition vitreuse

A l'état vitreux (basses températures ou hautes vitesses) les mouvements moléculaires accessibles au polymère ne peuvent pas amorcer de mouvements coopératifs le long du squelette de la chaîne. Les déformations accessibles sont donc faibles et les modules élevés. La déformation élastique est contrôlée par le terme enthalpique de son énergie interne, comme pour les métaux. Pour vitreux qu'il soit, le polymère n'est pas figé. Il existe toujours des fluctuations temporelles et spatiales de conformation, contrôlées par la température : d'autant plus rapides et nombreuses que la température augmente. Il devient donc plus « facile » de déformer le matériau lorsque sa température augmente. Le module reste donc thermo-dépendant et décroissant. De même, le matériau reste viscoélastique.

A forte contrainte les processus de déformation plastique peuvent être activés à température et vitesse moyennes et sont inopérants à faibles températures ou hautes vitesses. Ceci se traduit par l'existence d'une température (et/ou d'une vitesse) de transition ductile / fragile, inférieure à la température de transition vitreuse. Disons que le comportement apparent du polymère lorsqu'il est vitreux est viscoélastique,

viscoplastique, avec une ductilité macroscopique plus ou moins développée en fonction de la température et de la vitesse **[9].**

I.8.5.2 Mesure des transitions vitreuses

La transition vitreuse s'observe fréquemment pour les polymères. Ce phénomène s'accompagne en particulier d'une augmentation du volume libre, donc du coefficient de dilatation. Le coefficient de dilatation thermique (coefficient of thermal expansion, CTE) variant brusquement au voisinage de la température de transition vitreuse, Tv, des polymères, il sera possible de déterminer en TMA la température de cette transition

Pour un polymère donné, le coefficient α mesuré à une température supérieure à la transition vitreuse est environ trois fois plus élevé que celui mesuré à l'état vitreux du polychloroprène. On observe par ailleurs une zone de fusion (TF) révélant la présence de zones cristallines. Thermogramme d'un polychloroprène, obtenu par analyse thermomécanique.

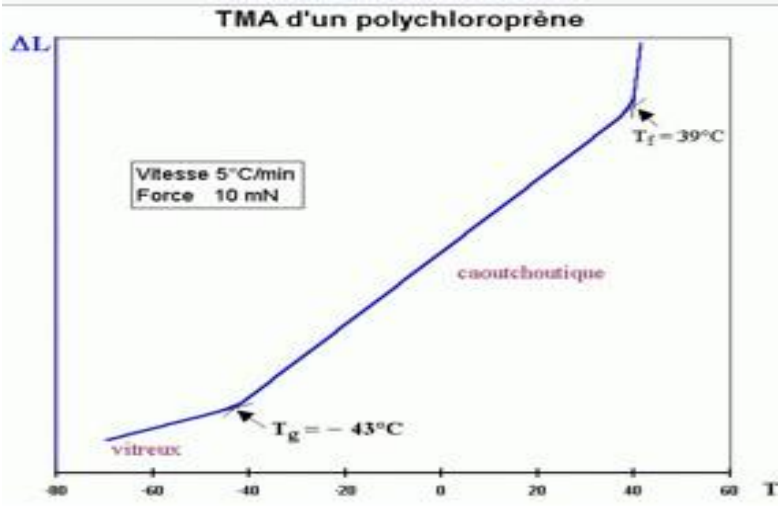
Note : pour ce polymère, dans la région caoutchoutique, la dilatométrie a permis de mesurer $\alpha_{caout} = 200 \times 10^{-6}\ °C^{-1}$.

- **Description succincte d'un appareil TMA**

L'appareil comprend donc un four (de volume assez faible en général) régulé, programmé (vitesse de chauffe de 0,01 à 100 °C/min ; gamme de −150 °C à +1 000 °C) muni d'un thermocouple placé près de l'échantillon ; un capteur de déplacement (résolution en nanomètres) approprié, de type inductif (LVDT), pour mesurer la variation dimensionnelle de l'échantillon (domaine de mesure de ±5 mm ; longueur de l'échantillon jusqu'à 20 mm) ; un système contrôlant l'application de la force transmise (gamme de ±1 N ou plus) par la sonde (ou palpeur) de mesure de déplacement à l'échantillon ; un

système de traitement du signal résultant ; un système d'évaluation des données ; un graphe est produit.

Il est possible de travailler sous atmosphère contrôlée (inerte ou oxyd ante) ou sous vide.



Thermogramme d'un polychloroprène, obtenu par analyse thermomécanique.

Figure 1.10. Thermogramme d'un polychlropéne obtenu par analyse thermomécanique.

- **Les bases de l'analyse DSC**

Un flux de chaleur DSC (c'est-à-dire contenant un seul bloc chauffant) est constitué d'une cellule thermique avec un capteur qui enregistre la différence de température entre le bac rempli d'échantillon et un bac de référence similaire ne contenant que de l'air (c'est-à-dire « vide »). Lorsque l'échantillon dégage de la chaleur par un processus thermique, tel qu'une réaction de réticulation, le tracé DSC montre une augmentation du flux de chaleur. Cela indique un événement exothermique car la température enregistrée par le capteur d'échantillon est supérieure à celle détectée pour la référence. Si l'échantillon subit un événement thermique entraînant l'absorption de plus de chaleur que la référence (telle que la fusion), le tracé DSC montre une diminution du flux de chaleur. C'est ce qu'on appelle un endotherme et, dans ces cas, le capteur de température mesure une température inférieure pour l'échantillon par rapport à la référence.

Par exemple, un matériau peut être chauffé à une vitesse constante contrôlée, telle que 10 ° C par minute, et le flux de chaleur peut être surveillé pour caractériser les événements thermiques de l'échantillon en fonction de l'augmentation de la température. La Figure 1.12 montre un graphe DSC pour un échantillon de polyéthylène téréphtalate (PET), qui

avait été refroidi à l'état fondu à une vitesse extrêmement élevée. Le graphique illustre les événements thermiques exothermiques et endothermiques qui se sont produits lors d'un balayage de température de 50 ° C à 300 ° C. Le changement d'étape endothermique (transition vitreuse) se produit d'abord dans le balayage, suivi d'un pic exothermique dû à la cristallisation Modes de mesure. Les sondes de mesure et les supports d'échantillon sont généralement en quartz. La géométrie de ces pièces impose un mode de mesure. Les modes possibles sont les suivants :

- Expansion (sonde utilisée sans force sur l'échantillon) pour la détermination de coefficient de dilatation en dilatométrie.

- Pénétration ; une forte contrainte, créée par une forte force appliquée par une sonde de faible diamètre, augmente la contribution de la pénétration par rapport à l'expansion ; traction (échantillon fixé par deux petites pinces) pour l'étude de films ou de fibres sous traction ; flexion trois points (montage composé d'appuis en forme de couteau) ; expansion volumique (montage composé d'un creuset et d'une sonde à fond plat) pour l'étude de la dilatation des poudres, par exemple. Pour les modes en pénétration et en flexion, une contrainte plus importante est imposée à l'échantillon. « à froid», qui est ensuite suivi du pic endothermique dû à la fusion. [**16-19**]. Les propriétés qui répondent à la vitesse de chauffage cyclique sont séparées dans le signal d'inversion, ce qui inclut les transitions de polymère qui affectent de manière significative la mobilité moléculaire. Par exemple, lorsqu'un polymère dans la phase vitreuse est chauffé à une certaine température, il peut subir un changement de phase qui induit un écoulement semblable à un liquide. Cette transition vitreuse augmente la mobilité moléculaire, ainsi que la capacité thermique, qui déterminent l'aptitude au traitement dans les opérations de moulage et d'extrusion. Pour un polymère donné, la température de transition vitreuse (tg) et le changement de capacité calorifique (ΔCp) peuvent être obtenus à partir de la même expérience MDSC. Pour ce faire, les signaux MDSC sont représentés de deux manières :

(1) Inversion du flux thermique en fonction de la température pour l'analyse de la tg. (2) Inversion de la capacité thermique en fonction de la température pour analyser le changement de Cp. Les propriétés qui ne réagissent pas à la modulation de température sont celles qui impliquent des transitions dépendantes du temps (cinétiques), qui incluent

la cristallisation, la décomposition, l'évaporation et des réactions chimiques (y compris le durcissement). Les propriétés de flux de chaleur associées à ces événements thermiques se trouvent dans les tracés MDSC du signal non-inverseur. La capacité du MDSC à séparer les événements qui se chevauchent, tels que la tg et la polymérisation, en deux graphiques distincts en fait un outil très puissant pour l'analyse de matériaux complexes et de mélanges contenant plusieurs composants.

- **Les bases de l'analyse mécanique dynamique (DMA)**

Le DMA utilise un système de pinces pour le test mécanique des matériaux polymères solides. L'échantillon de polymère doit d'abord être coupé, coupé ou moulé selon une forme qui convient au type de pince sélectionné. La sélection des pinces pour les échantillons de polymères est basée sur le type de mouvement mécanique le plus approprié pour le type d'étude spécifique :

- Tension (étirement)
- Compression (push)
- Flexure (courbure)

La plus appropriée ne repose pas uniquement sur le mouvement mécanique préféré (par exemple, l'étirement, la flexion, le cisaillement, etc.), elle doit fonctionner avec le type de polymère à tester. Par exemple, la pince de tension du film convient aux films minces (≤ 2 millimètres) et flexibles à semi-rigides. Cependant, si le film est épais ou très rigide, la substitution d'une pince de flexion donne normalement une approximation proche des propriétés de traction des matériaux polymères isotropes **[17].**

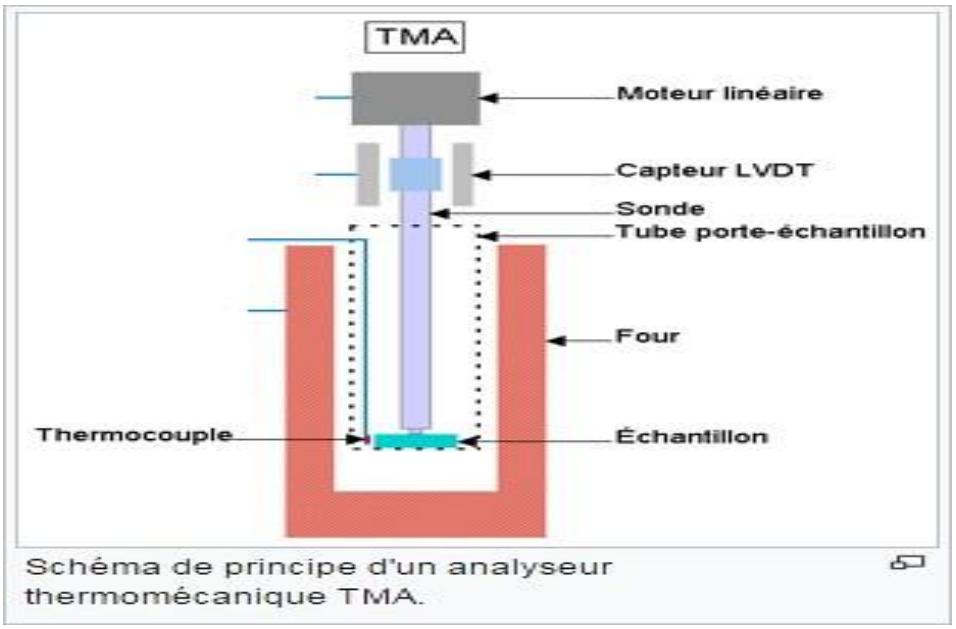


Figure 1.11. Schéma de principe d'un analyseur thermomécanique TMA

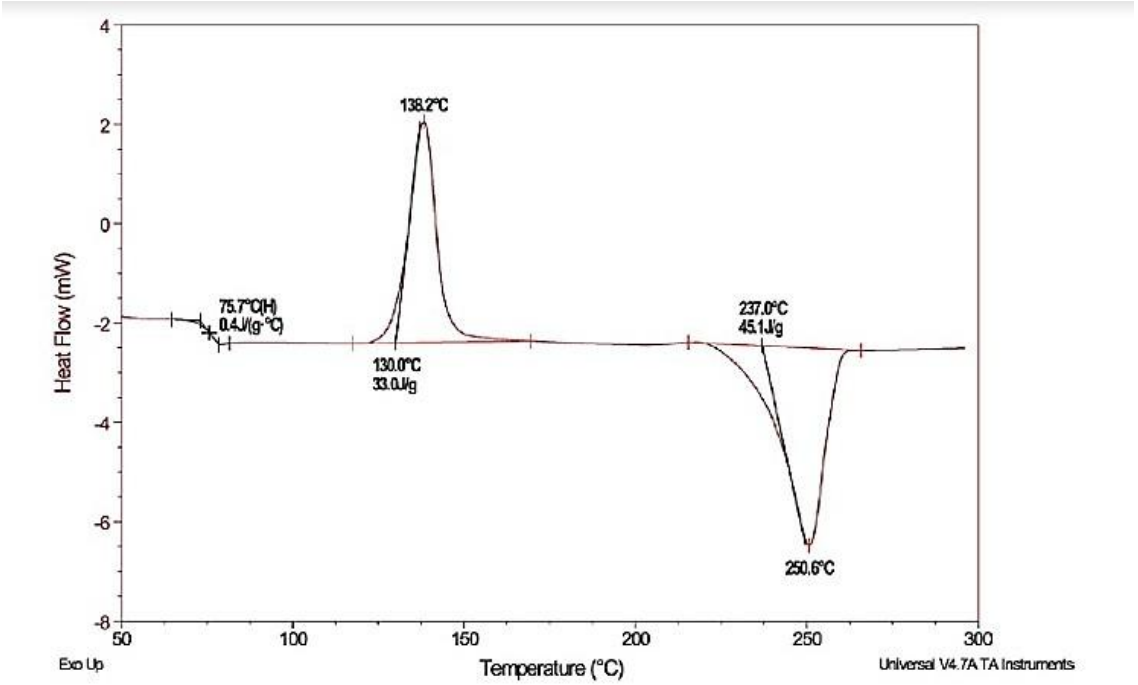


Figure 1.12. Scan DSC du polyéthylène téréphtalate : flux thermique en fonction de la température **[19].**

Chapitre II

Méthodes QSAR

II.1 Introduction

Une relation quantitative (propriété) structure-activité (QSAR ou QSPR) est une méthodologie consistant à mettre en évidence une relation quantitative entre une grandeur macroscopique (activité biologique, propriété physico-chimique) et la structure moléculaire des composés étudiés **[20].**

Le développement de modèles QSAR débute par la première étape qui consiste en la collecte de données expérimentales fiables et en nombre conséquent. Il s'agira de faire une sélection des données expérimentales de référence afin de construire une base de données de départ et ce pour une propriété désirée **[21].**

Dans ce chapitre, on va développer les différentes méthodes QSAR utilisée dans notre travail.

II.2 Historique

Les premiers travaux QSPR/QSAR remontent au 19ème siècle. En effet, dès 1868, Crum-Brown et Fraser ont postulé l'existence de relations entre les activités physiologiques et les structures chimiques en reliant les variations de l'activité biologique à des modifications structurales. Cependant, à cette époque, les structures moléculaires n'étaient pas encore connues **[22-24].**

Initiées sur la base de relations empiriques durant la seconde partie du 19éme siècle, les méthodes QSAR ont été mathématiquement formalisée dans les années 1930 et leur acceptation, en tant que discipline à part entière, a été définitivement acquise au début des années 1960 suite aux travaux de Hansch et Fujita qui ont proposé un modèle mathématique pour corréler l'activité biologique et la structure chimique. Depuis lors, un grand nombre de modèles ont été conçus pour la prédiction de diverses activités d'intérêt biologique **[20].**

L'analyse quantitative des relations structure-activité a gagné en popularité récemment pour plusieurs raisons, notamment la réduction des coûts, du temps et des besoins en main-d'œuvre **[25].**

Lors de ces dernières années, l'utilisation des méthodes QSAR n'a cessé de progresser. Elle est même devenue indispensable en chimie **[20].**

II.3 Généralités

Les relations quantitatives structure-activité/propriété (QSAR/QSPR) sont des méthodes pour estimer les propriétés d'un produit chimique à partir de sa structure moléculaire, tout en réduisant les délais, les coûts et les essais sur animaux actuellement nécessaires. Elles sont de plus en plus utilisées, du fait du développement des moyens de calculs. Les méthodes QSPR/QSAR sont de plus en plus utilisées, du fait de la croissance des moyens de calculs (machines, logiciels...). Récemment, on assiste à la mise en place d'un nouveau règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) qui recommande l'utilisation des méthodes alternatives pour limiter le recours à l'expérimentation **[24].**

La relation quantitative structure-activité (QSAR) permet de prédire les activités pour les composés d'intérêt selon leurs descripteurs grâce à l'utilisation de statistiques méthodes ou apprentissage automatique. En plus de la capacité de prédire l'activité, les modèles QSAR ont permis de comprendre l'origine de ces activités biologiques à travers de l'interprétation des descripteurs utilisés dans la construction de tels modèles. Le succès de tout modèle QSAR dépend de l'exactitude des données d'entrée, de la sélection des descripteurs, des outils statistiques, et surtout la validation du modèle développé **[25,26]**.

II.4 Principe de la méthode QSAR

Le principe des méthodes QSPR/QSAR est d'établir une relation mathématique reliant de manière quantitative des propriétés moléculaires, appelées descripteurs, avec une observable macroscopique (activité biologique, toxicité, propriété physico-chimique, etc.), pour une série de composés chimiques similaires à l'aide de méthodes d'analyses de données. La forme générale d'un tel modèle est la suivante

$$Propriété/\ Activité = f\ (D1, D2, \dots\ Dn, , \dots)$$

$D1,\ D2,\ \dots\ Dn$, sont des descripteurs des structures moléculaires **[24]**. Dans ce développement, la modélisation moléculaire a un rôle important à jouer puisqu'elle permet de décrire les structures moléculaires employées dans les analyses de type QSAR. De plus, elle sera particulièrement utile dans la détermination des mécanismes mis en jeu qui sont non seulement demandés dans la démarche de validation, mais font partie intégrante de la mise en place des modèles prédictifs. Certaines propriétés (ex : densité,

viscosité) pourront même être directement déterminées à l'aide d'approches informatisées, telles que la dynamique moléculaire **[21].**

II.5 L'objectif de la méthode QSAR

QSAR modèles ont joué un rôle déterminant dans la compréhension de l'origine de ces activités à travers l'interprétation des descripteurs utilisés dans la construction de tels modèles. Le succès de tout modèle QSAR dépend de la précision des données d'entrée, de la sélection de descripteurs et d'outils statistiques appropriés et, surtout, la validation des modèles développé **[26].**

L'objectif d'une telle méthode est d'analyser les données structurales afin de détecter les facteurs déterminants pour la propriété /activité mesurée. Pour ce faire, différents types d'outils statistiques peuvent être employés :

- Régressions linéaires simples et multiples
- Réseaux de neurones
- Algorithmes génétiques
- Vecteurs Machines

Une fois cette relation est établie et validée, elle peut alors être employée pour la prédiction de la propriété /activité de nouvelles molécules, pour lesquelles les valeurs expérimentales ne sont pas disponibles. De tels modèles peuvent être également utilisés pour mieux comprendre les mécanismes et les modes d'action **[24]**.

II. Classification des approches QSAR

Les méthodes QSAR sont classées selon trois axes : l'un est inhérent à la façon dont les valeurs des descripteurs sont calculées, le second a trait à la méthode chimiométrique d'analyse de données et le troisième axe correspond au nombre de cible utilisées. Le modèle 1D-QSAR corrèle l'activité ou la propriété d'un composé avec des propriétés moléculaires telles que le pKa, la solubilité, le logP, les groupes fonctionnels, etc……. Le modèle 2D-QSAR corrèle quant à lui l'activité avec les indices de connectivité ou l'indice de Wiener.

Le modèle 3D-QSAR traite pour sa part de l'orientation des molécules dans l'espace, et corrèle ainsi l'activité ou la propriété avec des champs d'interaction non covalents (champ stérique et électrostatique) entourant les molécules.

D'autres modèles comme le 4D-QSAR, le 5D-QSAR, le 6D-QSAR prennent en compte la représentation de chaque molécule dans différentes conformations (stéréoisomères, tautomères) et différents modèles de solvatation. Selon le type de méthodes chimio-métriques d'analyse de données utilisées, les méthodes QSAR sont classées comme linéaires et non linéaires Les méthodes linéaires comprennent la régression linéaire multiple (MLR) **[20].**

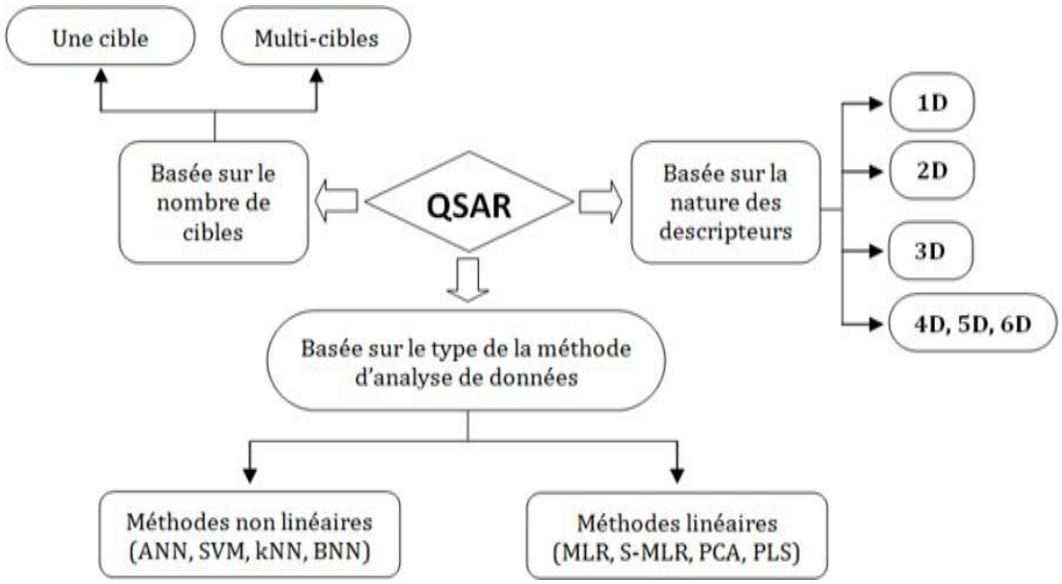


Figure II.1. Classification des approches QSAR **[20].**

II.7 Méthodologie générale de méthodes QSAR

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

a. Constituer une base de données à partir des mesures expérimentales fiables de la propriété ou de l'activité de chaque composé.
b. Sélectionner les descripteurs en relation avec la propriété ou l'activité étudiée.
c. Diviser cette base de données, aléatoirement, en une série d'apprentissage qui contient généralement les 2/3 de la base de données et une série de test constituée par le 1/3 restant.

d. Etablir des modèles mathématiques en utilisant la série d'apprentissage.
e. Caractériser les modèles élaborés par leurs indices de validation internes et vérifier leur robustesse par un test d'hasardisation (Randomization) de la variable dépendante Y.
f. Valider les modèles élaborés en utilisant la série de test et calculer leurs paramètres statistiques de validation externe.
g. Elaborer le domaine d'applicabilité du modèle retenu.
h. Explorer et exploiter les modèles validés pour comprendre les mécanismes et les modes d'action **[24].**

II.8 Validité d'une méthodologie QSAR

Pour faciliter l'application pratique des approches QSAR dans des contextes réglementaires par les autorités et l'industrie et pour améliorer leur acceptation réglementaire, l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) a élaboré plusieurs principes :

1er principe : (Effet bien défini)

L'objectif de ce principe est d'assurer la clarté de l'effet prévu par un modèle donné. Ceci est dû au fait qu'un effet donné pourrait être déterminé par différents protocoles expérimentaux et dans différentes conditions expérimentales. Il est donc important d'identifier le système expérimental qui est modélisé par l'approche QSAR.

2^{éme} principe : (Un algorithme non ambigu)

L'objectif de ce principe est d'assurer la transparence dans l'algorithme du modèle qui génère des prédictions d'un effet à partir d'informations sur la structure chimique et/ou les propriétés physicochimiques.

3^{éme} principe : (un domaine d'applicabilité bien défini)

La nécessité de définir un domaine d'applicabilité exprime le fait que les QSAR sont des modèles qui sont inévitablement associés à des limitations en termes de structures chimiques, de propriétés physicochimiques et de mécanismes d'action pour lesquels les modèles peuvent générer des prédictions. Aussi, le domaine d'applicabilité d'un modèle QSAR est défini comme l'espace d'activité et de structure chimique dans lequel le modèle fait des prédictions avec une fiabilité donnée.

4éme principe : (Une évaluation statistique du modèle)

Le but de ce principe est d'établir la performance interne d'un modèle et sa prédictivité (déterminée par une validation externe) et ce par les mesures de la corrélation et de la robustesse des modèles à partir du jeu d'apprentissage et de leur pouvoir prédictif à partir d'un jeu de validation (ou test).

5éme principe : (Une interprétation mécanistique (si possible))

Le cinquième principe de validation stipule qu'un modèle QSAR doit être associé à une interprétation mécanistique chaque fois que possible. Cependant, l'absence de base mécanique clairement identifiée pour un modèle ne signifie pas nécessairement que le modèle n'est pas potentiellement utile pour une application réglementaire donnée **[20].**

II.9 Utilisation des méthodes QSAR

- Prédire l'activité biologique et les propriétés physico-chimiques.
- Comprendre et rationaliser les mécanismes d'action dans une série de produits chimiques.
- Economiser le coût de développement de produits (par exemple dans l'industrie pharmaceutique, pesticides, produits d'hygiène personnelle, etc.).
- Réduire ou même remplacer les tests longs et coûteux sur les animaux.
- La capacité à prédire une activité biologique est utile dans un certain nombre de situations **[20]**

II.10 Applications de la méthode QSAR

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

- Propriétés physico-chimiques : point d'ébullition, Point de fusion, densité, indice de réfraction, température critique, viscosité, solubilité, pression de vapeur, tension superficielle, Coefficients de partition **[24].**
- Il existe un grand nombre d'applications de ces modèles QSAR au sein de l'industrie, du milieu universitaire et des organismes gouvernementaux chargés de la réglementation. Nous résumons ci-après quelques cas d'utilisations de ces modèles :

a. L'optimisation de l'activité pharmacologique, biocide ou pesticide.
b. La conception rationnelle de nombreux autres produits tels que des agents tensioactifs, des parfums, des colorants ou des produits chimiques.
c. L'identification des composés dangereux à des stades précoces de développement.
d. La conception de la toxicité et des effets secondaires pour les nouveaux composés.
e. La prédiction de la toxicité pour les humains pour les multiples expositions (délibérée, occasionnelle ou professionnelle) et de l'écotoxicité.
f. La prédiction d'une variété de propriétés physico- chimiques des molécules (qu'il s'agisse de produits pharmaceutiques, de pesticides, de produits d'hygiène personnelle, la chimie fine, etc.) **[20].**

II.11 Méthodes d'analyse des données

Pour élaborer un modèle QSPR/QSAR nous avons besoin d'une méthode d'analyse de données, cette méthode permet de quantifier la relation qui existe entre la propriété/Activité et la Structure (descripteurs).

Il existe plusieurs méthodes pour construire un modèle et analyser les données statistiques de ce dernier, certaines sont linéaires telles que la régression linéaire multiple (MLR), la régression aux moindres carrés partiels (PLS), d'autres sont non linéaires comme les arbres de décisions, les réseaux de neurones… ces méthodes sont disponibles dans des logiciels tels que, Excel, Origin Microcal, Minitab, Statistica, SPSS, R, …

Les méthodes utilisées dans nos études sont ; la méthode de Régression Linéaire Multiple (MLR) et les réseaux de neurones **[25].**

Les caractéristiques quantitatives des molécules sont appelées descripteurs. Ils sont actuellement calculés par utilisation de diverses ressources disponibles. Ainsi, la forme générale d'un tel modèle est la suivante : Propriété = *f* (Descripteurs)

Une fois que cette relation est mise en place et est validée sur un ensemble de validation, elle peut alors être employée pour la prédiction de la propriété de nouvelles molécules, pour lesquelles la valeur expérimentale n'est pas disponible, ou pour des molécules non encore synthétisées **[20].**

II.12 Validation d'un modèle

La validation est un aspect crucial et important pour la détermination de la fiabilité des modèles. Il existe plusieurs approches de validation, notamment la validation interne et la validation externe.

Des études récentes ont indiqué que la validation interne est considérée comme nécessaire pour la validation du modèle **[26].**

La validation interne sert à déterminer la stabilité du modèle élaboré et concerne les données qui ont créé le modèle (échantillon d'apprentissage). Elle englobe à titre d'exemple la méthode de la validation croisée (Q^2), celle du R^2 ajusté (R^2_{adj}) **[20]**

Afin d'estimer son pouvoir prédictif, des données expérimentales supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer la capacité du modèle à prédire ces valeurs c'est ce que l'on appelle validation externe. Enfin, il est important de savoir quel type de molécules utilisées avec quel modèle **[24].**

II.13 La bases de données

Un modèle QSPR, de par sa construction, est très dépendant des données expérimentales de référence. Le choix de la base de données est donc un point critique de son développement. Dans la plupart des cas, les données expérimentales sont issues de la littérature.

Pour être de qualité, une base de données doit être composée de données expérimentales aussi fiables que possible, puisque les barres d'erreurs sur celles-ci se propageront dans le modèle final, étant donné que les paramètres de ce dernier sont ajustés par rapport à ces données. Il est donc important de choisir des données présentant des incertitudes faibles afin de limiter les barres d'erreur expérimentales. En effet, un modèle ne pourra être plus robuste statistiquement que les données théoriques à partir desquelles il a été développé **[21].**

II.14 Descripteurs moléculaires

Les descripteurs moléculaires jouent un rôle fondamental dans le développement de modèles QSAR **[26]** pour trouver la meilleure façon de représenter l'information contenue dans la structure des molécules et ces structures elles-mêmes en un ensemble de nombres réels appelés descripteurs qui sont soit théoriques ou empiriques **[24].**

II.14.1 Les différents types de descripteurs

- **Les descripteurs 1D :** Sont accessibles à partir de la formule brute de la molécule et décrivent des propriétés globales du composé comme le nombre d'atomes et la masse moléculaire…etc.

Ces descripteurs sont couramment utilisés du fait de leur extrême simplicité. Cependant, ils peuvent poser problème pour une bonne interprétation des mécanismes d'interaction du fait qu'ils ne permettent pas de tenir en compte des effets stériques et d'isomérie.

- **Les descripteurs 2D :** Sont calculés à partir de la formule développée de la molécule. On distingue :
- Les indices 2D constitutionnels
- Les indices 2D topologiques

Ces descripteurs 2D permettent de prédire les propriétés physiques mais sont insuffisantes pour expliquer certaines propriétés et activités biologiques

- **Les descripteurs 3D :** sont évalués à partir des positions relatives des atomes dans l'espace, et décrivent des caractéristiques plus complexes. Leurs calculs nécessitent donc de connaître la géométrie 3D de la molécule : Les descripteurs 3D permettent de quantifier les différents types d'interactions inter- et intramoléculaires, de grande influence sur l'activité biologique des molécules. Le calcul de la plupart de ces descripteurs nécessite la recherche de la géométrie pour laquelle l'énergie est minimale, et fait souvent appel à la chimie quantique **[24].**

II.14.2 Calcul des descripteurs

La seconde étape de la méthodologie QSAR consiste en la quantification de la structure moléculaire en utilisant un ensemble de descripteurs moléculaires appropriés qui sont des nombres portant des informations importantes sur les aspects constitutionnels,

topologiques, géométriques, hydrophobes et/ou électroniques de la structure chimique. Un descripteur moléculaire est le résultat final d'une procédure mathématique et logique qui transforme l'information chimique encodée dans la représentation symbolique d'une molécule en une valeur numérique utile. Par la suite, un ensemble de descripteurs peut ensuite être corrélé statistiquement à différentes activités biologiques expérimentales **[20].**

II.14.3 Sélection des descripteurs

Lorsqu'une grande quantité de descripteurs est introduite, certains d'entre eux peuvent contenir des informations redondantes, entraînant un problème de colinéarité. Les paramètres employés doivent être, autant que possible, porteurs de sens et facilement interprétables d'un point de vue chimique. Les descripteurs sélectionnés seront donc d'autant plus pertinents. Au final, les modèles QSPR devraient être simples, transparents et compréhensibles d'un point de vue phénoménologique **[21].** Les descripteurs calculés, et non mesurés, sont à privilégier : ils permettent en effet d'effectuer des prédictions sans avoir à synthétiser les molécules, ce qui est un des objectifs de la modélisation **[22].**

La méthode utilisée pour sélectionner les descripteurs les plus significatifs est décrite comme suit : Les descripteurs invariants, à savoir ceux avec des valeurs absentes ont été supprimés manuellement. Ensuite, tout descripteur ayant des valeurs pour > 75 % des échantillons et tout descripteur avec un écart type relatif <0,05 ont été supprimés. Enfin, la moitié des descripteurs affichant une valeur absolue du Pearson coefficient de corrélation > 0,75 ont également été supprimés. Le nombre de descripteurs obtenus **[26].**

II.15 Les méthodes statistiques

II.15.1 La régression multilinéaire (MLR)

C'est une méthode de régression permettant de relier linéairement une variable dépendante Y avec une série de variables indépendantes Xi **[21].** Tout comme en régression linéaire simple, la régression multiple cherche à approximer une relation trop complexe en général, par une fonction mathématique simple. Elle repose sur l'hypothèse qu'il existe une relation linéaire entre une variable dépendante (à expliquer) Y (ici, la tg) et une série de p variables indépendantes (explicatives) Xi (ici, les descripteurs). L'objectif est d'obtenir une équation de la forme suivante :

$$y = \beta 0 + \beta 1\, X1 + \beta 2 X2 + \cdots .. + \beta p Xp + \varepsilon$$

Cette équation est linéaire par rapport aux paramètres (coefficients de régression) $\beta 0$, $\beta 1$ ... ... , βp se fait alors à partir d'une base de données de n échantillons pour laquelle à la fois les variables indépendantes et la variable dépendante sont connues. Il s'agit donc de considérer un système d'équations :

$$Y1 = \beta 0 + \beta 1\, X1{,}1 + \beta 2\, X2{,}1 + \ldots + \beta p\, Xn, 1 + \varepsilon 1$$

$$Y2 = \beta 0 + \beta 1\, X1{,}2 + \beta 2\, X2{,}2 + \ldots + \beta p\, Xn, 2 + \varepsilon 2$$

$$Yn = \beta 0 + \beta 1\, X1, p + \beta 2\, X2, p + \ldots + \beta p Xn, p + \varepsilon n$$

Ou les résidus εi représentent l'erreur du modèle, constituée par l'incertitude sur la variable dépendante Yi d'une part, sur les variables indépendantes Xi d'autre part, mais aussi par les informations contenues dans les variables indépendantes mais non exprimées via les variables dépendantes. Ce système d'équation peut être donné sous la forme matricielle suivante **[24] :**

$$\boldsymbol{Y} = \begin{pmatrix} \boldsymbol{Y_1} \\ \boldsymbol{Y_2} \\ \boldsymbol{Y_3} \\ \vdots \\ \boldsymbol{Y_n} \end{pmatrix} \quad \boldsymbol{X} = \begin{pmatrix} \boldsymbol{1} & \boldsymbol{X_{11}} & \boldsymbol{X_{12}} & \ldots & \boldsymbol{X_{1p}} \\ \boldsymbol{1} & & & & \\ \boldsymbol{1} & & & & \\ \vdots & & & & \\ \boldsymbol{1} & \boldsymbol{X_{n1}} & \boldsymbol{X_{n2}} & \ldots & \boldsymbol{X_{np}} \end{pmatrix} \quad Q = \begin{pmatrix} Q_1 \\ Q_2 \\ Q_3 \\ \vdots \\ Q_n \end{pmatrix} \quad s = \begin{pmatrix} s_1 \\ s_2 \\ s_3 \\ \vdots \\ s_n \end{pmatrix}$$

Figure II.2 La forme matricielle **[24].**

II.15.2 Réseaux de neurones

Les réseaux de neurones formels étaient, à l'origine, une tentative de modélisation mathématique des systèmes nerveux, initiée dès 1943 par McCulloch et Pitts. Un neurone formel est une fonction non linéaire paramétrée, à valeurs bornées, de variables réelles. Le plus souvent, les neurones formels réalisent une combinaison linéaire des entrées reçues, puis appliquent à cette valeur une « fonction d'activation » *f*, généralement non linéaire **[22]**.

L'idée des réseaux de neurones artificiels (RNA) a été inspirée par la façon dont les neurones biologiques traitent l'information ce concept.

II.16 Les paramètres statistiques

Les plus importants utilisés dans notre étude pour vérifier les performances du modèle sont l'erreur quadratique moyenne (RMSE), le coefficient de détermination (R^2), le coefficient de détermination ajusté (R^2_{adj}), le coefficient de corrélation à validation croisée (Q^2) **[26].**

II.16.1 Coefficient de détermination R^2

Pour évaluer la précision avec laquelle la dépendance trouvée décrit la variance de la variable dépendante (c'est à dire la qualité de l'ajustement statistique), le carré du coefficient de détermination (R^2) est utilisé. On définit alors le coefficient de détermination, qui mesure la part de la variance expliquée par le modèle dans la variance totale. Un modèle, que l'on qualifie de bon, possède des estimations proches des vraies valeurs de Y **[24].**

Le coefficient de détermination R^2 est la mesure de degré de liaison entre Yn et Xj. R^2 déterminé par :

$$\mathbf{R^2 = \frac{RSS}{TSS} = 1 - \frac{ESS}{TSS}}$$

D'où :

Somme des carrés totaux ; $TSS = \sum(y_{abs} - ÿ)^2$

Somme des carrés expliqués : $ESS = \sum(y_{cal} - ÿ)^2$

Somme des carrés résiduels : $RSS = \sum(y - y_{cal})^2$

Ainsi, TSS = ESS +RSS

Un bon ajustement correspondra à un R^2 proche de l'unité.

II.16.2 Le coefficient de détermination ajusté R^2_{adj}

Ce coefficient est utilisé en régression multiple par ce qu'il tient compte du degré de liberté :

$$\mathbf{R^2_{adj}} = \sqrt{\frac{r^2(n-1)-p}{n-p-1}}$$

Avec :

$\boldsymbol{n}$ est le nombre des observations (les molécules).

$\boldsymbol{p}$ est le nombre de variables indépendantes (les descripteurs).

$\boldsymbol{r^2}$est le coefficient de détermination du modèle.

II.16.3 Le critère Q2

Si R^2 est une mesure de la justesse de la corrélation, Q^2 est une mesure de la justesse de la prédiction. Il mesure la capacité prédictive d'un modèle et donné par : **[27]**

$$\mathbf{Q^2 = 1 - \frac{PRESS}{SSY}}$$

Avec:

PRESS = $\sum(Y_{abs} - Y_{cal})^2$ **(**La somme des carrés résiduels).

SSY: Somme des carrées de Y.

Chapitre III

Résultats et Discussion

PREMIRE PARTIE

III.1 Introduction :

Dans ce chapitre nous allons expliquer la méthode de travail ; la base de données utilisée, les différents logiciels utilisés et les méthodes statistique choisis, afin d'obtenir des modèles QSAR qui nous permettre de prédire la température de transition vitreuse des polymères.

III.2 La base de données

Une liste de 33 polymères avec leurs valeurs expérimentales de tg collectées à partir d'un article publié récemment **[31]** sont répertoriées dans le tableau III.1.

Tableau III.1. La liste des polymères et leurs valeurs de tg.

ID	Structure	Log tg (exp)
1	Hexafluoropropylene oxide	2.348
2	Tetrafluoroethylene	2.589
3	Trifluoroethyl acrylate	2.420
4	Vinylidene fluoride	2.367
5	Vinyl isobutyl ether	2.400
6	Ethoxyethylene	2.371
7	Vinyl n-butyl ether	2.344
8	Oxyethylene	2.314
9	3-butoxylpropylene oxide	2.288
10	Vinyl n-pentyl ether	2.316
11	3-hexoxylpropylene oxide	2.274
12	Vinyl n-octyl ether	2.288
13	Vinyl 2-ethylhexyl ether	2.316
14	Vinyl n-decyl ether	2.295
15	Tert-butyl methacrylate	2.592
16	4-methyl-1-pentene	2.480
17	n-butyl-acrylate	2.340
18	Vinyl propionate	2.452
19	Vinyl methyl ether	2.415
20	Ethyl acrylate	2.400
21	Dodecyl methacrylate	2.339
22	Vinyl formate	2.483
23	Isobutyl methacrylate	2.507
24	Methyl acrylate	2.449
25	oxymethylene	2.339
26	n-hexyl methacrylate	2.428

27	N-butyl methacrylate	2.467
28	Ethyl methacrylate	2.511
29	Vinyl butyral	2.511
30	Methyl methacrylate	2.578
31	2-hydroxyethyl_methacrylate	2.555
32	Vinyl-chloroacetate	2.483
33	Acrylonitrile	2.578

III.3 Les logiciels utilisés

Plusieurs logiciels ont été utilisé dans ce travail pour développer les modèles QSAR :

- CHEMOFFICE 16

- PaDEL

- CSV viewer

-IBM SPSS 21

-STATISTICA10

III.4 Méthode de travail

D'abord nous dessinons les molécules (les 33 polymères) l'un après l'autre dans CHEMDRAW Professional 16.0, puis nous vérifions la validité du dessin dans CHEM3D16.0.

Ensuite on utilise le programme PADEL qui calcule environ 2000 descripteurs, comme suit :

- Sélectionnez un seul fichier structurel ou un répertoire contenant les fichiers structurels des molécules. Les formats de fichiers les plus courants (par exemple MDL mol, SMILES) sont pris en charge, mais le format de fichier recommandé est MDL mol.
- Sélectionnez un répertoire pour enregistrer les descripteurs calculés. Les descripteurs seront enregistrés au format de fichier CSV (valeurs séparées par des virgules).
- Sélectionnez l'option "1D & 2D" car nous allons calculer les descripteurs 1D et 2D.
- Sélectionnez l'option "Enlèvement de sel" pour supprimer les sels comme Na+, Cl- de la molécule avant le calcul des descripteurs.
- Cochez l'option "Détecter l'aromaticité" pour supprimer les informations d'aromaticité existantes et détecter automatiquement l'aromaticité dans la molécule avant le calcul des descripteurs.

- Cochez l'option "Normaliser les groupes nitro pour normaliser les groupes nitro à N (: O) :O. Ceci est nécessaire pour que les descripteurs étendus des atomes topochimiques (ETA) soient Calculés correctement.
- Cochez l'option "Journal" pour générer un fichier journal.
- Cochez l'option "Conserver l'ordre des molécules" pour conserver l'ordre des molécules dans les fichiers structurels pour le fichier descripteur.

Tous les descripteurs calculés par PDEL seront enregistrés dans un fichier au format CSV où nous ouvrons ce fichier par le programme de CSV viewer.

III.5 Description du modèle MLR

La régression linéaire multiple est une méthode de régression mathématique étendant la régression linéaire simple pour décrire les variations d'une variable endogène associée aux variations de plusieurs variables exogènes.

Pour l'obtention du model MLR en a utilisé le du logiciel IBM SPSS suivant les étapes ci-dessous :

1- D'abord, nous ouvrons le fichier Excel qui contient la base de données dans le programme IBM SPSS (nombre de descripteurs réduits + les molécules qu'on a traitées).

2- Pour réaliser l'analyse, cliquez sur Analyse, Régression, puis Linéaire.

3- En cliquant sur « « ajouter », pour insérer la variable dépendante et les variable(s) Indépendante(s) dans les boîtes appropriées.

4- En a choisi la méthode Ascendante pas à pas.

III.6 Modèle des réseaux de neurones artificiels (RNA)

L'utilisation des réseaux de neurones artificiels nécessaire pour les études QSAR est devenue une méthode de modélisation importante. Il est largement utilisé pour les études non linéaires et constitue un outil puissant pour la construction de modèles prédictifs. Dans le cadre de ce travail, des réseaux de neurones artificiels (RAN) ont été utilisés pour construire un modèle non linéaire basé sur les mêmes descripteurs utilisés dans le cas du modèle MLR.

Pour l'obtention du model RNA en a utilisé le du logiciel STATISTICA (STATISTICA 10.0).

DUXIEME PARTIE

III.2 Résultats et discussion

III.2.1 Les descripteurs pertinents

Le nombre de descripteurs pertinents obtenus après la sélection effectuée est de 04 : ASP-3, minHCsatu, IC3, MDEC-34. Ces descripteurs ont été utilisés pour le développement des modèles prédictifs. Le type de ces descripteurs est donnée sur le Tableau III.2 ci-dessous.

Tableau III.2. Les descripteurs utilisés

Classe	**Descripteur**	**Type du descripteur**
2D	ASP-3	Chemin du Chi
2D	minHCsatu	Etat électro-topologique de type d'atome
2D	IC3	Contenu de l'information
2D	MDEC-34	Bord de distance moléculaire

III.2.2 Modèle MLR

Le modèle MLR obtenu pour la prédiction des valeurs de tg expérimentales, en utilisant 33 polymères, est donné par la relation linéaire ci-dessous.

$$Y = 2.474 + 0.349\ (\text{ASP_3}) + 0.319\ (minHCsatu) - 0.070\ (IC3) + 0.135\ (\text{MDEC_34})$$

Avec $\mathbf{R^2} = 0.740$ et $\mathbf{R_{adj}^2} = 0.703$

Après avoir extrait la relation, nous substituons les valeurs les descripteurs pour chaque composé et notons les valeurs de tg obtenues ou plus les valeurs de tg sont petites plus le composé sera efficace.

Les signes des coefficients de régression suggèrent le sens de l'influence des descripteurs dans un modèle donné. A partir des coefficients de régression de l'équation, il convient de noter que les coefficients de régression du descripteur ASP_3 , $minHCsatu$ et MDEC_34 ont des signes positifs. Ces descripteurs ont une influence positive et les valeurs les plus élevées contribueront à la prévision des valeurs de tg

Les valeurs de tg prédites par le modèle MLR pour l'ensemble des données (33 composés) Sont présentées dans le Tableau III.3 et la figure III.1

Tableau III.3. Les valeurs de Log tg obtenues

ID	Log tg (exp)	Log tg (pred)	Résidus
1	2.348	2.350	-0.002
2	2.589	2.563	0.026
3	2.420	2.395	0.025
4	2.367	2.400	-0.033
5	2.400	2.356	0.044
6	2.371	2.386	-0.015
7	2.344	2.330	0.014
8	2.314	2.330	-0.016
9	2.288	2.297	-0.009
10	2.316	2.318	-0.002
11	2.274	2.287	-0.013
12	2.288	2.317	-0.029
13	2.316	2.292	0.024
14	2.295	2.329	-0.034
15	2.592	2.607	-0.015
16	2.480	2.460	0.020
17	2.340	2.469	-0.129
18	2.452	2.517	-0.065
19	2.415	2.464	-0.049
20	2.400	2.355	0.045
21	2.339	2.451	-0.112
22	2.483	2.465	0.018
23	2.507	2.451	0.056
24	2.449	2.473	-0.024
25	2.339	2.385	-0.046
26	2.428	2.409	0.019
27	2.467	2.434	0.033
28	2.511	2.520	-0.009
29	2.511	2.483	0.028
30	2.578	2.482	0.096
31	2.555	2.433	0.122
32	2.483	2.479	0.004
33	2.578	2.548	0.030

Figure III.1. Graphiques pour le modèle MLR de tg observée par rapport à la corrélation prévue

Pour évaluer la multi-colinéarité entre les 4 descripteurs pertinents

Pour évaluer la multi-colinéarité entre les quatre descripteurs pertinents. Leurs facteurs de variation d'inflation (VIF) ont été calculés. Si VIF est égal à 1. Aucune intercorrélation n'existe pour chaque variable ; si VIF est situé dans l'intervalle de 1 à 5. La sélection des descripteurs est acceptable si VIF est supérieur à 10. Le modèle associé aux descripteurs sélectionnés est instable et une nouvelle sélection est nécessaire. D'après le Tableau III.4, tous les descripteurs ont des valeurs VIF inférieures à 10 ce qui indique que la sélection effectuée est bonne et que les descripteurs obtenus ne sont pas corrélés entre eux **[29, 30].**

Tableau III.4. Les valeurs de VIF

	ASP3	minHCsatu	IC3	MDEC34
VIF	1.070	1.181	1.237	1.016

La matrice de corrélation a été établie. La valeur du coefficient de corrélation de chaque paire de descripteurs sélectionnés a été examinée (Tableau III.5). La plus grande valeur du coefficient de corrélation appartenant à la paire de descripteurs IC3 / minHCsatu étant

égale à -0.378. Cela signifie que tous les descripteurs sélectionnés sont indépendants les uns des autres.

Tableau III.5. Matrice des coefficients de corrélation des descripteurs sélectionnés

	MDEC34	**IC3**	**ASP3**	**minHCsatu**
MDEC34	1.000	0.010	0.057	-0.104
IC3	0.010	1.000	-0.248	-0.378
ASP3	0.057	-0.248	1.000	0.078
minHCsatu	-0.104	-0.378	0.078	1.000

III.2.3 Modèle des réseaux de neurones artificiels RAN

L'objectif général d'un RNA est de trouver la configuration des poids de connexion entre neurones pour qu'il associe à chaque configuration d'entrée. Une réponse adéquate. L'utilisation d'un RNA se fait en deux temps. Tout d'abord une phase d'apprentissage qui est chargée d'établir des valeurs pour chacune des connexions du réseau. Puis une phase d'utilisation proprement dite **[30].**

- **L'ensemble d'apprentissage**

Les valeurs de tg prédites par le modèle MLR pour l'ensemble d'apprentissage des données (27 composés) Sont présentées dans le Tableau III.6 et la figure III.2

Tableau III.6. Les valeurs tg (expérimentales et prédites) pour l'ensemble d'apprentissage avec RNA

ID	**Log tg (exp)**	**Log tg (pred)**	**Log tg (Résidus)**	**Etat**
1	2.348	2.311	0.037	Train
2	2.589	2.593	-0.004	Train
3	2.420	2.398	0.022	Train
4	2.367	2.343	0.024	Train
5	2.400	2.356	0.044	Train
6	2.371	2.345	0.026	Train
8	2.314	2.272	0.042	Train
10	2.316	2.274	0.042	Train
13	2.316	2.265	0.051	Train
14	2.295	2.264	0.031	Train
15	2.592	2.615	-0.023	Train
16	2.480	2.469	0.011	Train
17	2.340	2.358	-0.018	Train
18	2.452	2.469	-0.017	Train
20	2.400	2.356	0.044	Train
21	2.339	2.350	-0.011	Train

23	2.507	2.488	0.019	Train
24	2.449	2.450	-0.001	Train
25	2.339	2.318	0.021	Train
26	2.428	2.398	0.030	Train
27	2.467	2.447	0.020	Train
28	2.511	2.507	0.004	Train
29	2.511	2.499	0.012	Train
30	2.578	2.548	0.030	Train
31	2.555	2.513	0.042	Train
32	2.483	2.477	0.006	Train
33	2.578	2.571	0.007	Train



Figure III.2. Graphiques pour le modèle RNA de tg observée par rapport à la corrélation prévue pour l'ensemble d'apprentissage

Les paramètres statistiques obtenus par les réseaux de neurones élaborés sont :

Le coefficient de corrélation linéaire R. est une normalisation de la covariance par le produit des écart-type des variables.

On voit que la liaison est fort puisqu'elle rapproche de 1 ($R^2 = 0.96$) ce qui signifie que 96 % de la variance de Y est expliquée par X (et inversement).

- **L'ensemble de Test**

Les valeurs de tg prédites par le modèle MLR pour l'ensemble de test des données (06 composés) Sont présentées dans le Tableau III.7 et la figure III.3

Tableau III.7. Les valeurs tg (expérimentales et prédites) pour l'ensemble test avec RNA

ID	Log tg (exp)	Log tg (pred)	Log tg (Résidus)	Etat
7	2.344	2.358	-0.014	Test
9	2.288	2.331	-0.043	Test
11	2.274	2.322	-0.048	Test
12	2.288	2.332	-0.044	Test
19	2.415	2.418	-0.003	Test
22	2.483	2.461	0.022	Test

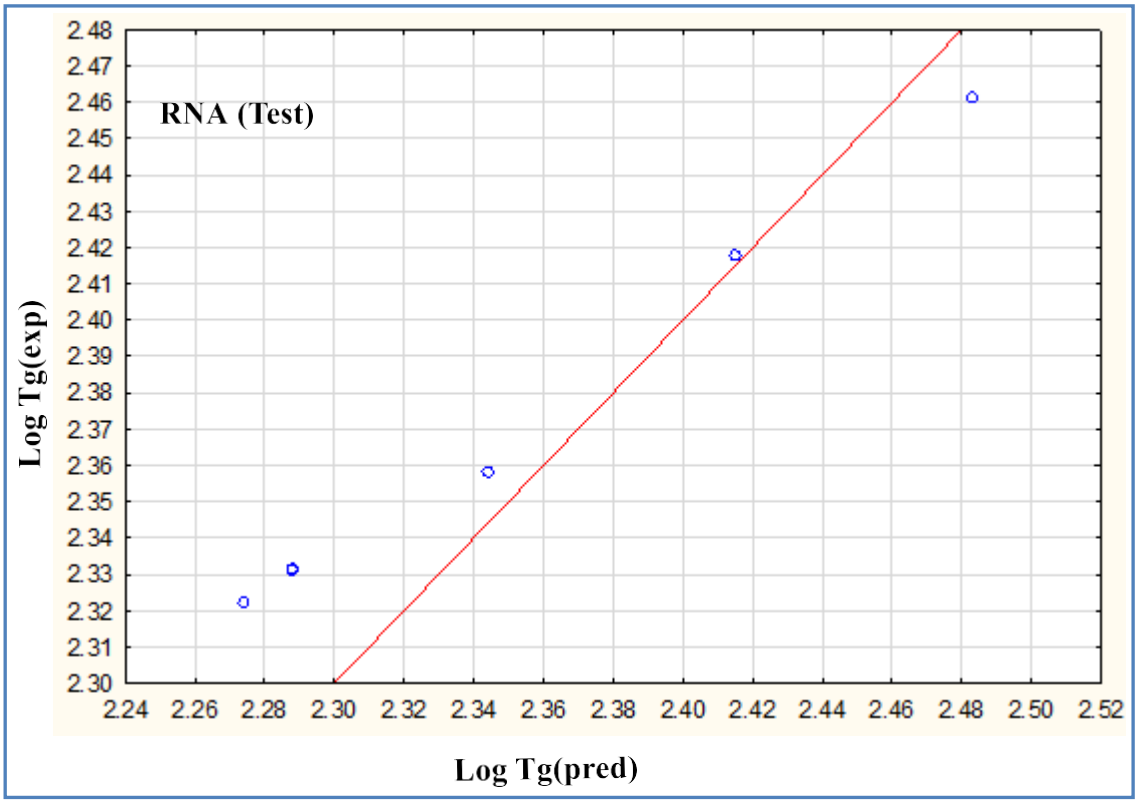


Figure III.3. Graphiques pour le modèle RNA de tg observée par rapport à la corrélation prévue pour l'ensemble de test

Une forte liaison entre les valeurs expérimentales et les valeurs prédites traduit par la valeur de R^2 (R^2 = 0.99) ce qui signifie que 99 % de la variance de Y est expliquée par X (et inversement).

Conclusion Générale

Afin de prédire la température vitreuse des polymères, on a utilisé une base donnée qui contient 33 polymères différent pour élaborer deux modèles QSAR

Quatre descripteurs pertinents ont été sélectionnés. Ces descripteurs (ASP-3, minHCsatu, IC3, MDEC-34) sont de la classe 2D et ne présentent aucune corrélation entre eux.

Le premier modèle est obtenu en utilisant la régression non linéaire (RLM). Il à présenter une bonne corrélation entre les valeurs expérimentales de la température vitreuse et les valeurs prédites avec un coefficient do corrélation $R^2 = 0.74$ et $R_{adj}^2 = 0.703$

Le deuxième modèle est obtenu en utilisant les réseaux de neurones artificiels (RNA) e l'architecture MLP 37-8-1 avec une fonction d'activation hyperbolique. Il à présenter une bonne corrélation entre les valeurs expérimentales et les valeurs prédites avec un coefficient do corrélation de $R^2 = 0.96$ pour l'ensemble d'apprentissage et $R^2 = 0.99$ pour l'ensemble de test.

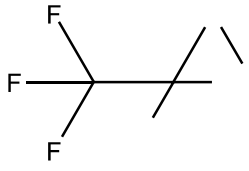
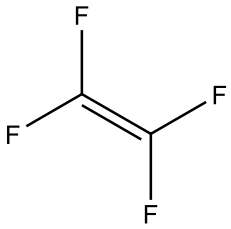
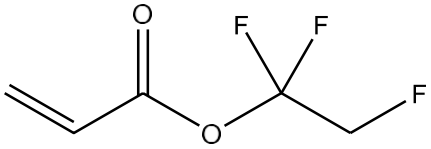
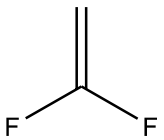
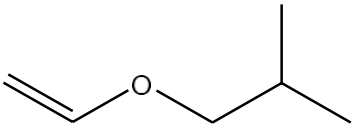
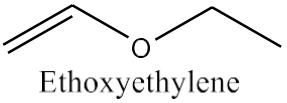
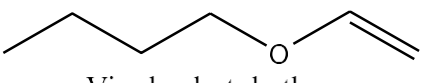
Les résultats obtenus sont très satisfaisants est peuvent être jugés efficaces pour prédire la température vitreuse des polymères

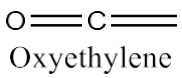
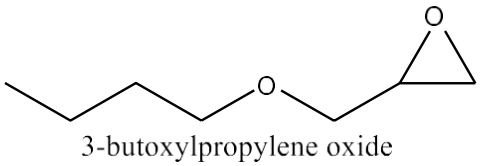
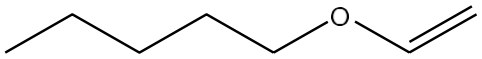
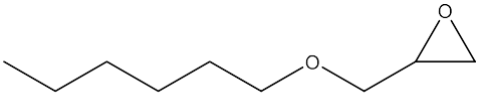
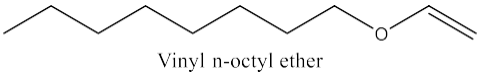
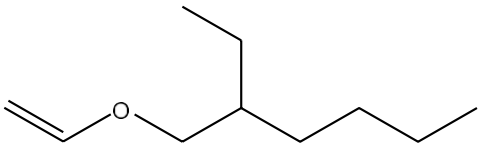
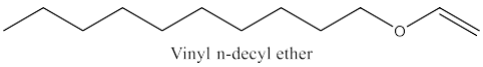
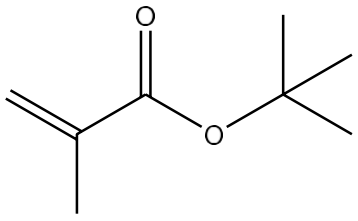
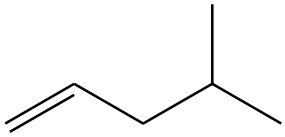
Bibliographie

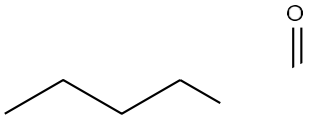
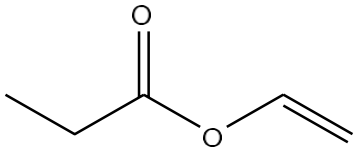
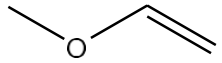
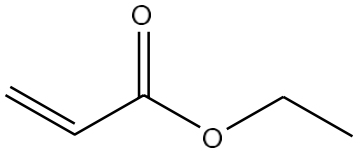
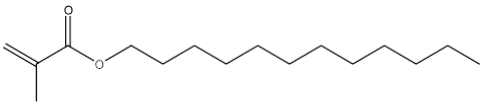
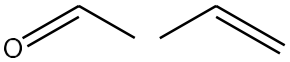
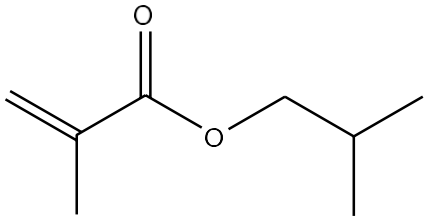
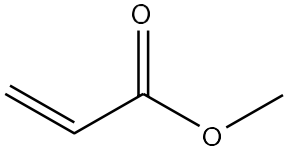
[1] https://fr.readkong.com/page/chimie-des-polymeres consulté le 15/06/2021
[2] Fontanille, M. and Y. Gnanou (2014). Chimie et physico-chimie des polymères, Dunod.
[3] P. WEISS ; la chimie des polymères, société francophone de biomatériaux dentaires ; université médicale virtuelle francophone, 2009-2010
[4] Étienne, S. and L. David (2002). Introduction à la physique des polymères, Dunod.
[5] Kal, Naima « étude expérimentale de comportement mécanique de PMMA à l'état vierge et après vieillissement par UV », mémoire master, université mouloud Mammeri de tizi Ouzou (2017(
[6] B.S Mohamed Ouassini « étude des polymères par dynamiques moléculaire » université d'Oran Mohamed Boudiaf (2015)
[7] chimie des polymères chm 504 yue Zhao Université de Sherbrooke (2015)
[8] Guillaume Fayet. Développement de modèles QSPR pour la prédiction des propriétés d'explosibilité des composés nitroaromatiques. Chimie. Chimie ParisTech, 2010. Français.
[9] M. Karelson, Molecular descriptors in QSAR/QSPR, Wiley, New York, 2000
[10] C.Fouad « contribution à la modélisation de transfert de chaleur lors du remplissage d'un moule », mémoire maste, université de Batna (2015)
[11] A. Abderaouf « COMPORTEMENT MECANIQUE EN TRACTION MONOTONE. D'UN POLYMERE ASSOCIE AU CARBONATE DE CALCIUM. (PEHD 5502/Caco3) » mémoire master, université Badji Mokhtar Annaba (2017)
[12] S. A.Elmokhtar, A. houssine Mohamed el amine « étude du comportement mécanique et détermination des paramètres limites des tubes en pvc » mémoire master , Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem (2019)
[13] ANDREW J. PEACOCK**;** «handbook of poly ethylene structures; proprietary; and application»; Marsel Dekker INC New York 2000.
[14] M. Randic, Characterization of molecular branching. J. Am. Chem. Soc. 97, 6609_6615.
[15] Daviaud R. & Filliatre C., Introduction aux matériaux composites 1- Matrices organiques, éditions du CNRS, Institut des matériaux composites (1987)
[16] M. fontanille. p. vairon ; polymérisation ; techniques de l'ingénieur. Traité plastiques et composites ; (a3 040).
[17] https://eag.com/fr/resources/whitepapers/characterization-of-polymers-using-differential-scanning-calorimetry-dsc/ consulté le 18/06/2021
[18] https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/materiaux-th11/plastochimie-et-analyse-physico-chimique-42139210/masses-molaires-moyennes-a3060/ consulté le 16/06/2021
[19] G. Lachenal, Bull. Scient. sur la TMA, p. 1, Laboratoire d'Études des Matériaux Plastiques et des Biomatériaux II, UCBL, Villeurbanne, 1984..
[20] S. Bitam. 'modélisation de l'activité thérapeutique à partir de la structure moléculaire'. Thèse Doctorat Université Yahia farés de Médéa (2019)
[21] F. Ganji, S. Vasheghani-Farahani, and E. Vasheghani-Farahani, Iranian Polymer Journal, 19, 375-398 (2010)
[22] Aurélie Goulon-Sigwalt-Abram. Une nouvelle méthode d'apprentissage de données structurées : applications à l'aide à la découverte de médicaments. domain_other. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2008. Français.
[23] R. Hmamouchi, M.Bouachrine, T.Lakhlifi tentative pratique du relation quantitatives structure-activité/propriété (QSAR/QSPR), revue interdisciplinaire vol1. N°1 (2016)

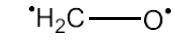
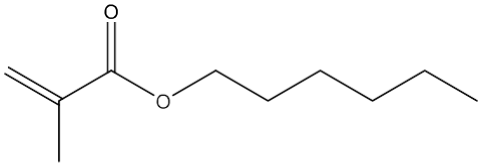
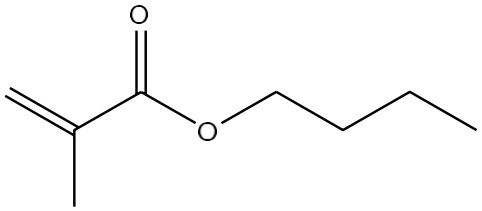
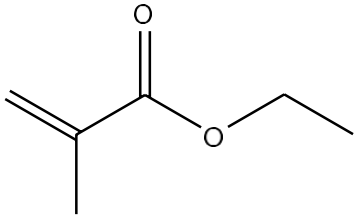
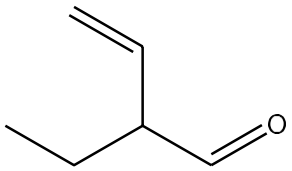
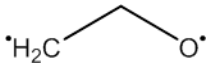
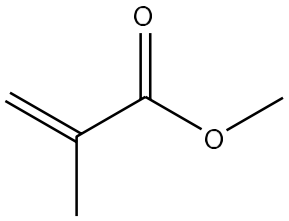
[24] BELLIFA, K. Etude des relations quantitatives structure–toxicité des composés chimiques à l'aide des descripteurs moléculaires « Modélisation QSAR ». Thèse de Doctorat.Université ABOU BEKR BELKAÏD DE TLEMCEN. Algérie. (2015).
[25] Bitam, S., Hamadache, M., & Hanini, S. (2018). Prediction of therapeutic potency of tacrine derivatives as BuChE inhibitors from quantitative structure–activity relationship modelling. SAR and QSAR in Environmental Research, 29(3), 213-230.
[26] Bitam, S., Hamadache, M., & Hanini, S. (2017). QSAR model for prediction of the therapeutic potency of N-benzylpiperidine derivatives as AChE inhibitors. SAR and QSAR in Environmental Research, 28(6), 471-489.
[27] SALAH, T. (2017). Etude par la chimie computationnelle des corrélations 2D-QSAR et 3D-QSAR de quelques composés bioactifs (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider-Biskra).
[28] A. Z.dudck. T. arodz .and J. galvez .caputational méthode indeveloping structuro _ activity relationchips (qsar) revieau cambinatorial chemestry throughput screening 9 :213-228 .2006 .23 .26
[29] Chen, M., Jabeen, F., Rasulev, B., Ossowski, M., & Boudjouk, P. (2018). A computational structure–property relationship study of glass transition temperatures for a diverse set of polymers. Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics, 56(11), 877-885.
[30] Bourret, P., Reggia, J., & Samuelides, M. (1991). Réseaux neuronaux(une approche connexionniste de l'intelligence artificielle).
[31] Chen. Min. et al. "A computational structure–property relationship study of glass transition temperatures for a diverse set of polymers." Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics 56.11 (2018): 877-885

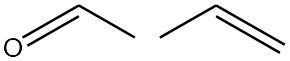
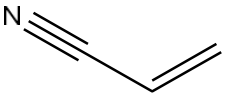
Annex

ID	Nomenclature	Log tg	Structure
1	Hexafluoropropylene oxide	2.348	C5H8 
2	Tetrafluoroethylene	2.589	C3H3N  Tetrafluoroethylene
3	Trifluoroethyl acrylate	2 .420	C4H4ClO2-  Trifluoroethyl acrylate
4	Vinylidene fluoride	2 .367	C6H9O3-  Vinylidene fluoride
5	Vinyl isobutyl ether	2. 400	C10H15O2-  Vinyl isobutyl ether
6	Ethoxyethylene	2.371	C11H17O2-  Ethoxyethylene
7	Vinyl n-butyl ether	2.344	C6H10O  Vinyl n-butyl ether

8	Oxyethylene	2.314	C6H10O2  Oxyethylene
9	3-butoxylpropylene oxide	2.288	C7H18O2  3-butoxylpropylene oxide
10	Vinyl n-pentyl ether	2. 316	C10H18O2  Vinyl n-pentyl ether
11	3-hexoxylpropylene oxide	2.274	CH2O*2  3-hexoxypropylene oxide
12	Vinyl n-octyl ether	2.288	C4H6O2  Vinyl n-octyl ether
13	Vinyl 2-ethylhexyl ether	2.316	C8H14O2  Vinyl 2-ethylhexyl ether
14	Vinyl n-decyl ether	2.295	C3H3O2-  Vinyl n-decyl ether
15	Tert-butyl methacrylate	2.592	C16H30O2  Tert-butyl methacrylate
16	4-methyl-1-pentene	2.480	C8H14O  4-methyl-1-pentene

17	n-butyl-acrylate	2.340	C5H8O2 
18	Vinyl propionate	2.452	C4H6O2  Vinyl propionate
19	Vinyl methyl ether	2.415	C3H6O  Vinyl methyl ether
20	Ethyl acrylate	2.400	C5H8O2  Ethyl acrylate
21	Dodecyl methacrylate	2.339	C7H11O2-  Dodecyl methacrylate
22	Vinyl formate	2.483	C6H12  Vinyl formate
23	Isobutyl methacrylate	2.507	C8H14O2  Isobutyl methacrylate
24	Methyl acrylate	2.449	C12H24O  Methyl acrylate

25	Oxymethylene	2.339	C10H20O  Oxymethylene
26	n-hexyl methacrylate	2.428	C10H20O  n-hexyl methacrylate
27	N-butyl methacrylate	2.467	C9H18O2  N-butyl methacrylate
28	Ethyl methacrylate	2.511	C7H14O  Ethyl methacrylate
29	Vinyl butyral	2.511	C7H14O2  Vinyl butyral
30	Methyl methacrylate	2.578	C2H4O*2 
31	2-hydroxyethyl_methacrylate	2.555	C4H8O  Methyl methacrylate

32	Vinyl formate	2.483	C6H12O  Vinyl formate
33	Acrylonitrile	2.578	C2H2F2  Acrylonitrile

.