

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

UNIVERSITÉ BADJI MOKHTAR - ANNABA  
BADJI MOKHTAR – ANNABA UNIVERSITY



جامعة باجي مختار – عنابة

Faculté : .....TECHNOLOGIE.....

Département : .....GENIE DES PROCEDES.....

Domaine : SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Filière : GENIE DES PROCEDES

Spécialité : GENIE CHIMIQUE

## Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Thème :

Modélisation du procédé d'adsorption de quelques  
médicaments sur charbon actif

Présenté par :

- AOUAINIA Sara
- BENCHIHEUB Serine

Encadrant : Dr ROUBEHIE FISSA MAB UBMA

### Jury de Soutenance :

Pr DERADJI	Professeur	UBMA	Président
Dr ROUBEHIE FISSA	MAB	UBMA	Encadrant
Dr LAKROUT	MAB	UBMA	Examineur

Année Universitaire : 2023/2024

# *Remerciements*

*Tout d'abord nous tenons à remercier DIEU pour nous avoir  
guidé pour atteindre ce stade*

*Nous voudrions adresser toute notre gratitude à notre  
encadreur le Dr. ROUBEHIE FISSA Mohamed pour sa  
patience, sa disponibilité et ses précieux conseils, qui ont  
contribué à alimenter notre réflexion*

*Un grand merci aux membres du jury pour l'honneur qu'ils  
nous ont fait en acceptant de juger notre travail*

*Merci à vous tous*

# *Dédicace*

*Au commencement, je remercie Dieu, notre Créateur, qui m'a donné la force, la volonté et le courage pour réaliser cet humble accomplissement.*

*Je dédie ce travail à ma mère, source de tendresse et de lumière qui guide mon chemin et me conduit vers le succès, pour tous ses sacrifices et ses précieux conseils, et pour toute son aide et sa présence constante dans ma vie.*

*Et à mon père, je le remercie infiniment pour ses efforts, son soutien continu et sa supervision.*

*À mes chers frères et sœurs, et à mes chères amies, pour tous les encouragements et le soutien.*

*À tous ceux que je connais sans exception, pour chaque mot gentil et soutien moral.*

*Enfin, je félicite et remercie tous ceux qui ont joué un rôle, grand ou petit, dans ma vie et m'ont aidé à atteindre cet accomplissement.*

**SARA**

# *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail*

*A ma mère*

*Merci pour ton aide et merci pour ta patience qui m'a poussée  
vers le succès.*

*A mon père, Merci pour tes encouragements*

*A ma défunte-grande mère Elena Rabi yarhemha, tu resteras toujours  
dans mon cœur baboulia*

*A mon très cher grand père Sid-Ahmed, je t'aime beaucoup Jeddou*

*A mon cher grand frère Walid*

*A ma chère petite sœur Loubna*

*A mes chères amies Soulafa et Fafa*

*Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour  
que ce projet soit possible, je vous dis merci*

*Serine*

---

## ملخص: نمذجة عمليات الامتزاز لبعض الأدوية على الفحم النشط

---

الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو نمذجة كفاءة الامتزاز Y (%) لثلاثة أنواع من المضادات الحيوية على الفحم النشط وهي أموكسيسيلين (AMX)، تيتراسيكلين (TC) وميترونيدازول (MTN). تم إجراء الدراسة باستخدام تقنيتين مختلفتين للنمذجة؛ الأولى تتعلق بالنمذجة باستخدام الشبكة العصبية الاصطناعية متعددة الطبقات (RNA-PMC) والثانية باستخدام تصميم التجارب من نوع الخطط العاملة الكاملة ذات المستويين. ونتيجة لذلك، تم تناول مساهمتين في هذه المذكرة. في المساهمة الأولى، تم تطوير نموذج عصبي واحد مثالي للتنبؤ بـ Y (%) للمضادات الحيوية الثلاثة معاً باستخدام 40 تجربة، وفي المساهمة الثانية، تم تطوير أربعة نماذج للخطط العاملة الكاملة للتنبؤ بـ Y (%) لأنواع المضادات الحيوية الثلاثة بشكل مستقل: نموذج للأموكسيسيلين ونموذج للميترونيدازول باستخدام 8 تجارب لكل منهما، ونموذجان للتيتراسيكلين: أحدهما باستخدام 8 تجارب والآخر باستخدام 24 تجربة. تجسدت نتائج النماذج التجريبية في أداء جيد للأموكسيسيلين والتيتراسيكلين، مع نتائج مشجعة للميترونيدازول. تم تطوير نموذج RNA واحد على الرغم من التحديات المتعلقة بنقص البيانات، وتم التعرف على المتغيرات الرئيسية. هذه الجهود تهدف إلى تحسين فعالية العلاجات في مجموعة متنوعة من السياقات، بما في ذلك البحوث السريرية والتطبيقات الصيدلانية والبيئية.

**الكلمات المفتاحية:** تصميم التجريبي، التصميم العملي الكامل، الشبكات العصبية الاصطناعية، المضادات الحيوية، الامتزاز، الفحم المنشط.

---

### Résumé: Modélisation de procédés d'adsorption de quelques médicaments sur charbon actif

L'objectif principal de cette étude est la modélisation du rendement d'adsorption Y (%) de trois types d'antibiotiques sur charbon active; qui sont l'Amoxicilline (AMX), le Tétracycline (TC) et la Métronidazole (MTN). Réaliser par deux techniques de modélisation différents, la premier concerne la modélisation par le Réseau de Neurone Artificiel Perceptron Multi Couches (RNA-PMC) et la deuxième apporter sur le plan d'expérience de type plan factoriel complet a deux niveaux. En conséquence, deux contributions ont été aborder dans cette mémoire de fin d'étude. Dans le quelle, un seul model neuronale optimale a été élaboré pour prédire le Y (%) des trois antibiotiques ensembles pour la première contribution avec 40 expériences, et quatre modèles de plan factoriels complet a été élaborées pour prédire le Y (%) des trois types d'antibiotiques indépendamment un modèle pour l'AMX et l'autre pour MTN avec 8 expériences pour chacun, et deux autres modèles pour le TC: l'un avec 8 expériences et l'autre avec 24 expériences. Les modèles expérimentaux ont montré de bonnes performances pour l'amoxicilline et la tétracycline, avec des résultats encourageants pour le métronidazole. Malgré les défis liés aux données limitées, un modèle RNA a été développé et les variables clés ont été identifiées. Ces efforts visent à améliorer l'efficacité des traitements dans divers contextes, y compris la recherche clinique, les applications pharmaceutiques et environnementales.

**Mots clés:** Plan d'expérience. Plan factoriel complet. Réseaux de neurones artificiels. Antibiotiques. Adsorption. Charbon activé.

---

### Procedural modeling of adsorption of some drugs on activated charcoal

The main objective of this study is to model the adsorption efficiency Y (%) of three types of antibiotics on activated charcoal, namely amoxicillin (AMX), tetracycline (TC) and metronidazole (MTN). The study was conducted using two different modeling techniques; The first relates to modeling using a multi-layer artificial neural network (RNA-PMC) and the second uses a two-level full factorial plan-type experimental design. As a result, two contributions are addressed in this note. In the first contribution, one optimal neural model is developed to predict Y (%) for the three antibiotics together using 40 experiments, and in the second contribution, four models of fully factorial schemes are developed to predict Y (%) for the three antibiotic types independently: a model for amoxicillin There was a model for metronidazole using 8 trials each, and two models for tetracycline: one using 8 trials and the other using 24 trials. Experimental models showed good performance for amoxicillin and tetracycline, with encouraging results for metronidazole. Despite the challenges of limited data, an RNA model was developed and key variables were identified. These efforts aim to improve the effectiveness of treatments in various settings, including clinical research, pharmaceutical and environmental applications.

**Keywords:** Experimental design. Full factorial design. Artificial neural networks. Antibiotics. Adsorption. Activated charcoal.

---

---

## Table des matières

---

### Résumé

Liste des tableaux	?
Liste des figures	?
Liste abréviations et nomenclatures	?

### Introduction générale 01

### Chapitre 1 : Généralités sur les médicaments 02

I.1. Introduction	03
I.2. Définition du médicament	03
I.3. Mise en forme d'un médicament	03
I.4. Étapes de développement d'un médicament	05
I.5. Dénomination du médicament	05
I.6. Consommation des composés médicamenteux	05
I.6.1. A l'échelle mondiale	05
I.6.1. A l'échelle mondiale	06
I.6.2. En Algérie	06
<i>I.6.2.1. L'offre des produits pharmaceutiques en Algérie</i>	07
<i>I.6.2.2. Pathologies des médicaments consommés</i>	08
I.7. La pollution médicamenteuse	09
I.8. Impact des résidus des médicaments sur la santé publique et l'environnement	09
I.8.1. Résistance aux antibiotiques	09
I.8.2. Perturbation du système endocrinien	09
I.8.3. La génotoxicité	09
I.9. Définition et mode d'action des antibiotiques	10
I.10. La tétracycline	11
I.10.1. Structure et propriétés de la tétracycline	11
<i>I.10.1.1 L'oxytétracycline</i>	11
<i>I.10.1.2 La doxycycline</i>	12
<i>I.10.1.3 La chlorotétracycline</i>	13
<i>I.10.1.4 La doxycycline</i>	13
<i>I.10.1.5 La minocycline</i>	14
I.10.2. Pollution de l'écosystème aquatique par la tétracycline	14
I.11. L'amoxicilline	15
I.11.1. Structure de l'amoxicilline	15
I.11.2. Pollution de l'écosystème aquatique par l'amoxicilline	16
I.12. Conclusion	17

### CHAPITRE II. Phénomène de l'adsorption

II.1. Introduction	21
II.2. Définition	21
II.3. Les applications de l'adsorption	22
II.4. Types d'adsorption	23
II.4.1. Adsorption chimique (chimisorption)	23

II.4.2. Adsorption physique (physisorption)	23
II.5. Types d'adsorbants	24
II.5.1. Charbon actif	24
II.5.2. Gel de silice	25
II.5.3. Zéolithes	26
II.5.4. Alumine activée	26
II.6. Les différentes formes du charbon actif	27
II.7. Les milieux poreux	28
II.8. Le mécanisme d'adsorption	29
II.9. Facteurs influençant le processus d'adsorption	30
II.9.1. Facteurs liés à l'adsorbant	30
II.9.1.1. <i>Origine de l'absorbant</i>	30
II.9.1.2. <i>Surface spécifique</i>	30
II.9.1.3. <i>Distribution de la taille des pores et des gains</i>	30
II.9.2. Facteurs liés à l'adsorbant	31
II.9.2.1. <i>Polarité</i>	31
II.9.2.2. <i>Dimension moléculaire</i>	31
II.9.3. Facteurs liés aux conditions opératoires	31
II.9.3.1. <i>Influence pH</i>	31
II.9.3.2. <i>Température</i>	31
II.9.3.3. <i>L'agitation</i>	31
II.9.3.4. <i>La concentration</i>	32
II.10. L'isotherme d'adsorption	32
II.10.1. Classification des isothermes d'adsorption	32
II.10.2. Les modèles d'isotherme d'adsorption	33
II.10.2.1. <i>Modèle de Langmuir</i>	33
II.10.2.2. <i>Modèle de Freundlich</i>	34
II.11. La cinétique d'adsorption	35
II.11.1. Modèle de pseudo-premier ordre	35
II.11.2. Modèle de la cinétique du pseudo seconde ordre	35
II.11.3. Modèle de la diffusion intra particulaire	36
II.12. Conclusion	36

### **Chapitre III. Technique du modélisation par plan d'expérience et RNA**

III.1. Introduction	40
III.2. Les plans d'expérience	40
III.2.1. Principe des plans d'expérience	40
III.2.2. Les objectifs	41
III.2.3. Applications les plans d'expérience	41
III.2.4. Vocabulaires	42
III.2.4.1. <i>Les facteurs</i>	42
III.2.4.2. <i>Domaine d'étude</i>	43
III.2.4.3. <i>Surface de réponse</i>	43
III.2.4.4. <i>Le modèle mathématique</i>	44
III.2.4.5. <i>La matrice d'expérience</i>	44
III.2.4.6. <i>Effets d'un facteur</i>	44
III.2.4.7. <i>L'interactions</i>	44

III.2.5. Les différents types de facteurs	45
<i>III.2.5.1. Facteurs continus</i>	45
<i>III.2.5.2. Facteurs discrets</i>	45
<i>III.2.5.3. Facteurs ordonnables</i>	45
III.2.6. Différents types des plans d'expérience	46
III.2.7. Plan factoriels complet $2^K$	46
<i>III.2.7.1. Modèle mathématique</i>	47
<i>III.2.7.2. Calcul des coefficients</i>	47
III.3. Réseaux de neurones artificiels	48
III.3.1. Définition	48
III.3.2. Neurone biologie	48
III.3.3. Neurone formel	49
<i>III.3.3.1. Paramètres</i>	49
<i>III.3.3.2. Principe de fonctionnement</i>	50
III.3.4. Architecture des réseaux de neurones	51
<i>III.3.4.1. Réseaux statiques</i>	51
III.3.4.2. Réseaux dynamiques	51
<i>III.3.4.3. Réseaux autoorganisés</i>	52
III.3.5. Apprentissage	52
<i>III.3.5.1. Définition</i>	52
<i>III.3.5.2. Apprentissage supervisé</i>	52
<i>III.3.5.3. Apprentissage non supervisé</i>	52
III.3.6. Perceptron mono couche	53
III.3.7. Perceptron multicouche	53

## **Chapitre IV. Modélisation d'adsorption des antibiotiques par plan d'expérience et RNA**

IV.1. Introduction	57
IV.2. Matériel pour les deux contributions	57
IV.2.1. La base de données de la première contribution	57
IV.2.2. La base de données de la deuxième contribution	59
IV.2.3. Outils informatiques utilisés pour les deux contributions	59
IV.3. Méthodologie du travail	61
IV.3.1. Méthodes pour la première contribution	61
IV.3.2. Méthodes pour la deuxième contribution	65
IV.4. Résultats et discussion	72
IV.4.1. Résultats et discussions pour la première contribution	72
<i>IV.4.1.1. Détermination des équations des modèles élaborer</i>	72
<i>IV.4.1.2. Calcul des coefficients du modèle de la première expérience</i>	73
<i>IV.4.1.3. Evaluation de la qualité des modèles</i>	74
<i>IV.4.1.3.1. Analyse des résidus</i>	74
<i>IV.4.1.3.2. Analyse de l'évolution du taux d'adsorption mesuré en fonction du taux d'adsorption calculé</i>	75
<i>IV.4.1.4. Etude de l'influence des différents facteurs sur le taux d'adsorption</i>	77
<i>IV.4.1.4.1 Effet des facteurs sur le taux d'adsorption de la TC dans la première expérience</i>	79

<i>IV.4.1.4.2 Effet des facteurs sur le taux d'adsorption de l'AMX dans la première expérience</i>	79
<i>IV.4.1.4.3 Effet des facteurs sur le taux d'adsorption de la TC dans la seconde expérience</i>	79
<i>IV.4.1.4.4 Effet des facteurs sur le taux d'adsorption de la MTN</i>	80
IV.4.2. Résultats et discussions pour la deuxième contribution	80
IV.4.2.1. Caractéristiques et analyse préliminaire des modèles neuronaux obtenus et choix d'un meilleur modèle	80
IV.4.2.2. Application des expressions mathématiques de modèles RNA obtenus	83
IV.4.2.3. Calcul et analyse statistique des paramètres de performance du modèle de RNA	85
IV.4.2.4. Résultats de l'analyse de sensibilité du modèle RNA optimal	87

## **Conclusion générale**

<b>Annexe</b>	?
<b>Annexe A</b>	?
<b>Annexe B</b>	?
<b>Annexe C</b>	?
<b>Annexe D</b>	?
<b>Annexe E</b>	?
<b>Annexe F</b>	?
<b>Annexe G</b>	?

---

## Abréviations et nomenclatures

---

<b>AB</b>	Antibiotiques
<b>AMX</b>	Amoxicilline
<b>App</b>	Apprentissage
$b_j^H$	Biais des neurones cachés
$b_1^0$	Biais du neurone de sortie
<b>C</b>	Concentration
<b>CA</b>	Charbon actif
<b>Cal</b>	Calculée
<b>EARM</b>	Erreur relative absolu moyenne
<b>Ei</b>	Neurones d'entrée
<b>Eq</b>	Équation
<b>ERM</b>	Erreur Relative Moyenne
<b>ESP</b>	Erreur Standard de Prédiction
<b>exp</b>	Expérimentale
$f^H$	Fonction d'activation de la couche cachée
$f^0$	Fonction d'activation de la couche de sortie
<b>i</b>	Nombre d'entrée
<b>ID</b>	Indique le type d'antibiotique désirée
<b>J</b>	Nombre de neurones cachés
<b>K</b>	Nombre de variables du modèle
<b>MLP</b>	Multi Layer Per
<b>MTN</b>	Métronidazole
<b>N</b>	Nombre de composés dans l'ensemble des données
<b>PMC</b>	Perceptron Multi Couche
<b>R</b>	Coefficient de régression
<b>R<sup>2</sup></b>	Coefficient de détermination
<b>REQM</b>	Racine d'Erreur Quadratique Moyenne
<b>RNA</b>	Réseau de Neurone Artificiel
<b>S</b>	Sortie de chaque modèle
<b>SOS</b>	Sum Of Squares
<b>TC</b>	Tétracycline
<b>Tanh</b>	Tangent hyperbolique
<b>VCM</b>	Valeurs de Contribution Moyennes
$w_{ij}^I$	Poids de la couche d'entrée
$w_{1j}^H$	Poids de la couche cachée
<b>Y</b>	Sortie de réseau
$\hat{y}$	Moyenne des valeurs
<b>Z</b>	Signal de sortie des neurones cachés

---

## List des tableaux

---

### Chapitre II. Phénomène de l'adsorption.

<b>Tableau II.1</b>	Les différences entre La physisorption et La chimisorption	
<b>Tableau II.2</b>	Caractéristiques physiques des adsorbants	

### Chapitre III. Techniques de modélisation par plan d'expérience et RNA

<b>Tableau III.01</b>	Représentation les groupes principaux de plans d'expérience	
<b>Tableau III.02</b>	La matrice d'expérience du plan $2^2$ et resultants obtenue.	

### Chapitre IV. Modélisation d'absorption des antibiotiques par plan d'expérience et RNA

<b>Tableau IV.01</b>	Valeurs des paramètre opératoires à différents niveaux	
<b>Tableau IV.02</b>	Valeurs des paramètre opératoires à différents niveaux	
<b>Tableau IV.03</b>	Valeurs des paramètre opératoires à différents niveaux	
<b>Tableau IV.04</b>	Estimation des coefficients des modèles de l'adsorption des deux premières expériences.	
<b>Tableau IV.05</b>	Estimation des coefficients des modèles de l'adsorption du MTN	
<b>Tableau IV.06</b>	Architecture du modèle de RNA optimale.	
<b>Tableau IV.07</b>	Tableau des valeurs extrêmes et moyennes	
<b>Tableau IV.08</b>	Paramètres statistiques de meilleur modèle RNA	

---

## *Liste des figures*

---

<b>Chapitre II. Phénomène de l'adsorption.</b>		
<b>Figure II.1</b>	Représentation schématique Phénomène de l'adsorption.	
<b>Figure II.2</b>	Forme du charbon actif.	
<b>Figure II.3</b>	Forme de gel de silice.	
<b>Figure II.4</b>	Forme de zéolithe.	
<b>Figure II.5</b>	Forme de d'alumine activée.	
<b>Figure II.6</b>	Présentation schématique de la structure des pores et des groupes fonctionnels de surface du charbon actif.	
<b>Figure II.7</b>	Représentation schématique du mécanisme de l'adsorption.	
<b>Figure II.8</b>	Classification des isothermes d'adsorption selon Giles-coll.	

<b>Chapitre III. Techniques de modélisation par plan d'expérience et RNA</b>		
<b>Figure III.01</b>	Domain d'un facteur.	
<b>Figure III.02</b>	Domaine d'étude pour deux facteurs.	
<b>Figure III.03</b>	Illustration de l'effet d'un facteur	
<b>Figure III.04</b>	Illustration d'une interaction	
<b>Figure III.05</b>	Plan factoriel complet à deux niveaux pour deux facteurs	
<b>Figure III.06</b>	Plan factoriel complet à deux niveaux pour trois facteurs.	
<b>Figure III.07</b>	Représentation d'un neurone réel.	
<b>Figure III.08</b>	Modèle de base d'un neurone formel.	
<b>Figure III.09</b>	Structure d'un perceptron mono couche.	
<b>Figure III.10</b>	Modèle du perceptron multi couches.	

## Chapitre IV. Modélisation d'absorption des antibiotiques par plan d'expérience et RNA

<b>Tableau IV.01</b>	Capture d'écran des logiciels utilisés dans cette étude.	
<b>Tableau IV.02</b>	Organigramme de la méthodologie générale du plan d'expérience.	
<b>Tableau IV.03</b>	Capture écran de sélection du plan factoriel complet dans le logiciel JMP Professionnel, version 17.	
<b>Tableau IV.04</b>	Capture d'écran de la définition des facteurs d'entrées et la réponse souhaité dans le logiciel JMP Professionnel, version 17.	
<b>Tableau IV.05</b>	Capture d'écran indique la matrice d'expérience des valeurs codées et réels avec leurs réponses correspondantes réalisé par le logiciel JMP Professionnel, version 17.	
<b>Tableau IV.06</b>	Capture d'écran indique l'élaboration du modèle de plan factoriel complet avec interactions du 3ème ordre réalisé par le logiciel JMP Professionnel, version 17.	
<b>Tableau IV.07</b>	Organigramme de la méthodologie générale du RNA.	
<b>Tableau IV.08</b>	Capture d'écran de la sélection des variables pour l'analyse, variables d'entrée et la variable de sortie.	
<b>Tableau IV.09</b>	Capture d'écran pour divisées les données en ensembles de formation et de tests.	
<b>Tableau IV.10</b>	Capture d'écran indique paramètres d'entraînement	
<b>Tableau IV.11</b>	. Capture d'écran pour le choix des fonctions d'activation sur STATISTICA.	
<b>Tableau IV.12</b>	Capture d'écran indique nombre de neurones par chaque couche.	
<b>Tableau IV.13</b>		

<b>Tableau IV.14</b>	Représentation graphique des coefficients de corrélation des réseaux neuronaux artificiels	
<b>Tableau IV.15</b>	Schéma d'un réseau du modèle de type RNA	
<b>Tableau IV.16</b>	Comparaison des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales.	
<b>Tableau IV.17</b>	Colonnes graphiques représentant des valeurs de paramètres statistiques à différents phases (apprentissage, teste, entière)	
<b>Tableau IV.18</b>	Un diagramme circulaire qui représente les valeurs de coefficient de régression dans les trois phases	
<b>Tableau IV.19</b>	Un diagramme circulaire qui représente les valeurs de coefficient de régression dans les trois phases	

---

# *Introduction Générale*

---

Ces dernières décennies, l'industrie pharmaceutique a connu un essor considérable. Cette industrie repose principalement sur la recherche et le développement de médicaments destinés à prévenir ou traiter les différentes maladies et affections humaines ou animales, surtout face à la recrudescence du nombre de cas des maladies cardiovasculaires, des maladies respiratoires chroniques, du diabète et du cancer et face à la crainte de voir réapparaître une nouvelle pandémie mondiale. Aujourd'hui, le développement et l'usage de médicaments ont permis d'améliorer la santé et l'espérance de vie dans le monde mais la présence de leurs résidus dans l'environnement, et principalement dans les eaux, est actuellement un sujet d'inquiétude pour la communauté scientifique. **(Bilan du plan national).**

En effet, majoritairement les médicaments sont excrétés après leurs utilisations par les organismes traités et leurs résidus contaminent les eaux, l'air et les sols. Aussi, ces résidus sont rejetés par les usines de production pharmaceutique. Suite à la croissance de la population, ce phénomène a pris une ampleur préoccupante, et fait l'objet de plusieurs études. Dans ce contexte, une vaste étude internationale dirigée par l'Université d'York (Royaume-Uni), et impliquant plus de 80 instituts de recherche, a analysé la pollution de 258 rivières dans une centaine de pays sur les cinq continents. Leurs résultats, montrent que toutes les rivières étudiées sont contaminées par des résidus médicamenteux et qu'un quart des sites échantillonnés présentent des niveaux de pollution potentiellement dangereux pour la biodiversité aquatique. Les risques pour la santé humaine liés à cette exposition comprennent le développement de résistance aux médicaments, le développement de toxicité ou le dysfonctionnement du système hormonal. **(Wilkinson et al, 2022).**

Plusieurs méthodes sont utilisées pour traiter les eaux contaminées, telles que l'ultrafiltration, les traitements biologiques, les procédés d'oxydation avancée et l'adsorption. De plus en plus appliquée à grande échelle dans l'industrie, l'adsorption est devenue un procédé intéressant, elle est reconnue pour son efficacité et sa capacité à éliminer ces polluants présents à faibles concentrations par différents adsorbants. **(Djemai & Boukrouk, 2020).**

Ce mémoire est composé de quatre chapitres :

- Le premier chapitre aborde une étude bibliographique sur les médicaments et l'impact de leurs résidus sur la santé publique et l'environnement. Il présente aussi les antibiotiques en général, et définit en particulier la tétracycline et l'amoxicilline.

- Le deuxième chapitre est consacré aux notions de base sur l'adsorption et aux types d'adsorbants.
- Le troisième chapitre explique les techniques de modélisation par les plans d'expérience et par les réseaux de neurones artificiels RNA.
- Le quatrième chapitre traite la modélisation de trois antibiotiques, l'amoxicilline (AMX), la tétracycline (TC) et la métronidazole (MTN) par les plans d'expérience et RNA et présente les résultats obtenus et leurs discussions.

Enfin ce travail est achevé par une conclusion générale.

---

---

# ***CHAPITRE I***

## ***Généralités sur les médicaments***

---

---

## **I.1. Introduction**

Le médicament est toute substance possédant des propriétés curatives ou préventives, à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré en vue d'établir un diagnostic médical, de restaurer ou de modifier une fonction organique **(Hamdouche, 2021)**.

Ces dernières années, de plus en plus de résidus de produits pharmaceutiques ont été retrouvés, principalement dans les eaux de surface mais aussi dans les eaux souterraines, les sols, le fumier, le biote et même dans l'eau potable et des études ont démontré que ces produits ont des effets secondaires sur la faune, la flore et sur la santé de l'écosystème **(Wilkinson *et al*, 2022)**.

Au cours de ce chapitre, nous allons définir le médicament en général et deux antibiotiques (La tétracycline et l'amoxicilline) en particulier et présenter leurs caractéristiques physicochimiques, leur présence dans l'environnement ainsi que les effets de leurs résidus sur la santé humaine, la faune et la flore terrestres et aquatiques ainsi que sur les ressources en eau et les sols agricoles.

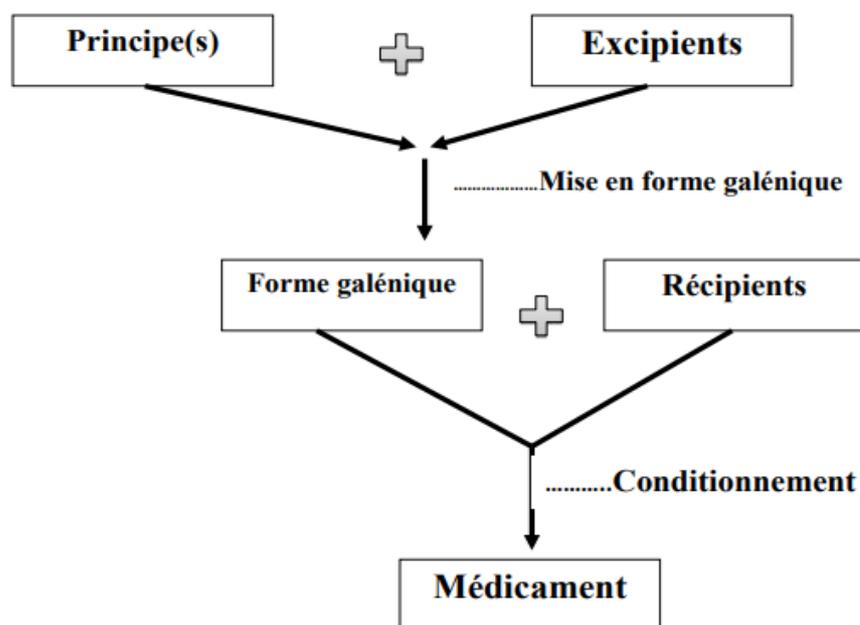
## **I.2. Définition du médicament**

Les médicaments sont des produits destinés à traiter les maladies, à les prévenir, parfois même à les déceler. Ils peuvent combattre les infections bactériennes comme les médicaments antibiotiques ou en atténuer les manifestations, comme les médicaments antalgiques utilisés pour soulager la douleur. Ils agissent par l'intermédiaire d'une ou de plusieurs substances actives, associées à des excipients (sans activité thérapeutique) qui permettent la préparation du médicament. **(Hamouche, 2021)**.

## **I.3. Mise en forme d'un médicament**

- Un médicament se compose d'un ou de plusieurs principes actifs et d'excipients. L'ensemble étant contenu dans un récipient. **(Osmani & Ouldhamouda, 2021)**.
- Le principe actif d'un médicament est une substance d'origine chimique ou naturelle
- Caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme.

- L'excipient est une Substance associée au principe actif d'un médicament et dont la fonction est de faciliter l'administration, la conservation et le transport de ce principe actif jusqu'à son site d'absorption (par opposition à principe actif)
- Le récipient est destiné au conditionnement, le protégeant ainsi de l'environnement
- Extérieur. L'ensemble est regroupé dans un emballage accompagné d'une notice explicative.
- Le conditionnement, c'est l'opération complémentaire de la mise en forme. Il consiste à enfermer la préparation dans une enveloppe, de forme et de matière très variées, et à donner ainsi au médicament son aspect définitif, facilement utilisable par le malade. C'est ce qu'on a appelé le conditionnement primaire. Cette forme ainsi conditionnée est protégée par un emballage (conditionnement secondaire), qui est généralement constitué par un carton.



**Figure I.1.** Mise en forme d'un médicament.

- La forme galénique d'un médicament est l'aspect (comprimé, gélule, suppositoire, ...) sous lequel est présenté celui-ci mais aussi le type d'absorption du médicament : libération prolongée, gastro résistant, etc. Plus généralement, la galénique est l'étude des formes d'administration des médicaments. (Osmani & Ouldhamouda, 2021).

## **I.4. Étapes de développement d'un médicament**

Une molécule qui parviendra a passé toutes les étapes de tests et d'essais pour devenir un médicament, le chemin de l'innovation au malade est longue complexe et couteux, qui va de la recherche à la découverte d'une nouvelle molécule a la demande d'autorisation de mise pour le marché. Selon la fédération européenne des associations et industrie pharmaceutique, le développement d'un nouveau médicament coute en moyenne 780 millions d'euros (Hamdouche, 2021).

## **I.5. Dénomination du médicament**

Il existe trois façons de nommer des médicaments :

- Le nom chimique : C'est le nom décrivant la structure moléculaire ou atomique du médicament.
- La dénomination commune internationale DCI : Elle correspond au nom scientifique de la molécule (ou principe actif) responsable de l'effet thérapeutique. Créée par l'Organisation mondiale de la santé, elle est commune aux pays du monde entier.
- Le nom commercial ou nom de marque : Le nom de marque est donné par le laboratoire qui commercialise le médicament. Ce nom est court et facile à mémoriser afin d'envisager les usagers à demander ce produit par son nom (Hamdouche, 2021).

## **I.6. Consommation des composés médicamenteux**

### **I.6.1. A l'échelle mondiale**

Les revenus de l'industrie pharmaceutique dans le monde en 2022, s'élèvent à 1.500 milliards de dollars. Ce marché gigantesque est structuré autour des traitements des principales pathologies. Le cancer devrait rester la maladie dont les traitements seront les plus rémunérateurs pour l'industrie pharma à l'horizon 2027. Les dépenses en oncologie devraient s'élever à 377 milliards de dollars à l'échelle mondiale, devant les traitements en immunologie et pour le diabète. Les dépenses pour combattre le diabète sont à la hausse en raison de la forte augmentation du nombre de diabétiques prévue pour les prochaines décennies. Face à cette recrudescence du nombre de malades du diabète, mais aussi du cancer et face à la crainte de voir réapparaître une nouvelle pandémie mondiale, l'industrie investit massivement dans la recherche. C'est d'ailleurs le secteur qui investit la plus grande part de son chiffre d'affaires dans

---

la recherche et le développement. Cette recherche médicale s'oriente autour de deux pôles : la recherche fondamentale, visant à mieux comprendre le corps humain et les maladies, et la recherche médicale clinique, nécessaire au développement de nouveaux traitements. Les pays les plus industrialisés, tels que l'Amérique du Nord, les pays d'Europe et le Japon, représentent plus de 80% des consommateurs de médicaments (Statistica,2024).

## I.6.2. En Algérie

### I.6.2.1. L'offre des produits pharmaceutiques en Algérie

L'offre des produits pharmaceutiques en Algérie est composée des importations qui sont assurées par des opérateurs (privés et publique), et de la fabrication locale dont les parts de marché sont de plus en plus en faveur de la fabrication locale. La figure ci-dessous montre que pour l'année 2017, les produits pharmaceutiques localement fabriqués représentent 53% du total de marché la part la plus importante, on remarque aussi la dominance des médicaments importés par des opérateurs privés leur part est de 26% de marché contre une part de 15% pour les médicaments importés par la pharmacie centrale des hôpitaux et l'institut pasteur d'Algérie. (Courrier International, 2021)

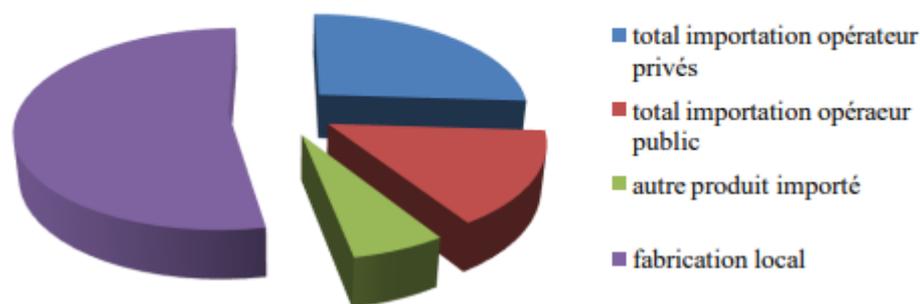


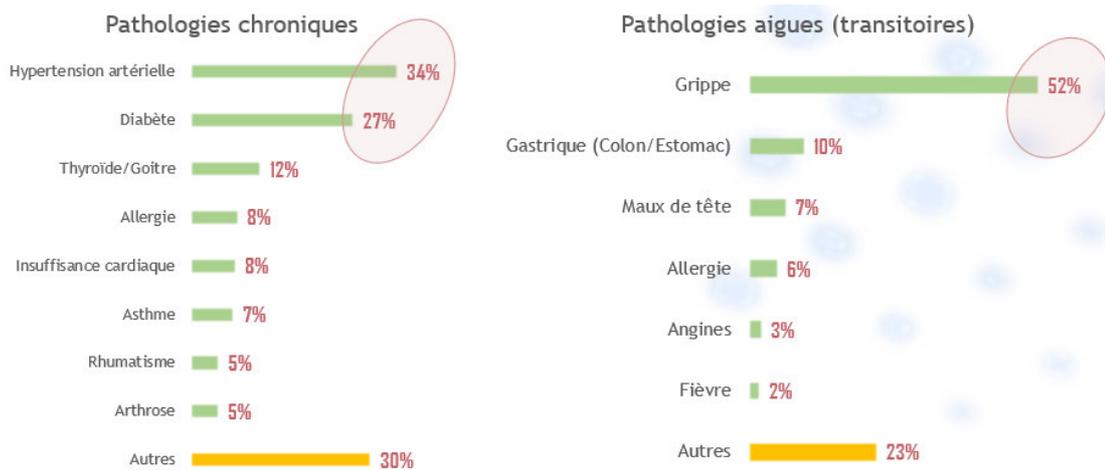
Figure I.2. Répartition de marché pharmaceutique algérien en 2017.

### I.6.2.2. Pathologies des médicaments consommés

En Algérie, à l'instar des autres pays, la part de la consommation de médicaments dans les dépenses de santé est de plus en plus importante. De 1990 à 2013, la consommation de médicaments a connu une tendance haussière, elle représente 375 millions de Dollars en 1990, ce montant a été multiplié par 7,73 en 23 ans, pour atteindre 2900 millions de Dollars en 2013. Cette augmentation est expliquée, entre autres par extension de l'offre publique et privée de

soins ; la généralisation de la couverture sociale, ainsi qu’à l’automédication. La consommation pharmaceutique par habitant a progressé de 393,33% entre 1990 et 2013 en passant de 15 à 74 dollars USD. Cette hausse est due principalement à la médicalisation croissante des problèmes de santé ainsi qu’à la transition sanitaire.

Une étude a été réalisée en 2018 par l’Union nationale des opérateurs de la pharmacie (UNOP) sur la fabrication et la consommation du médicament en Algérie. La figure 3, montre les résultats obtenus sur la consommation des produits pharmaceutiques par classe thérapeutique. On remarque que l’hypertension et le diabète représentent plus de 60% des pathologies chroniques. Pour les pathologies aiguës, la grippe domine avec 52% pour la période de l’enquête. D’autres pathologies telles que la thyroïde, les allergies, l’insuffisance cardiaque, l’asthme, le rhumatisme, l’arthrose, les maux de tête, les angines, la fièvre, les problèmes gastriques, etc... sont aussi représentés avec un certain pourcentage (UNOP, 2018).



**Figure I.3.** Pathologies des médicaments consommés en 2018.

### **I.7. La pollution médicamenteuse**

Ces dernières années, la publication d’études écotoxicologiques sur les médicaments a explosé et elles sont alarmantes. Les stations d’épuration (STEP) ne sont en général pas équipées techniquement pour filtrer ces micropolluants, qui finissent dans l’environnement et perturbent toute la vie aquatique. Même en faibles concentrations, de l’ordre de ng/l, les résidus médicamenteux peuvent affecter des organismes aquatiques et nuire sur la santé des écosystèmes et des humains.

La présence des médicaments et de leurs résidus dans l'environnement provient de leur fabrication (rejet industriel), de leurs usages humains et vétérinaires (rejet du métabolisme) et les excrétiens liées à leur métabolisation incomplète. Par exemple, celle-ci est de 10 %, 25 % et 90 % respectivement lors de l'utilisation thérapeutique de deux des antibiotiques de la liste de vigilance (érythromycine, clarithromycine) et d'un anti-inflammatoire tel que l'ibuprofène. En conséquence, il en résulte des rejets dans les eaux de surface (effluents urbains, d'activité de soins, élevages industriels au travers des stations de traitement pour les rejets ponctuels, d'assainissements non collectifs pour les rejets diffus) et dans les sols (médicaments non utilisés [MNU], non collectés, ou résultant des installations de stockage de déchets non dangereux [ISDND], des déjections et épandage des boues d'épuration, des fumiers et lisiers). Les résidus de médicaments rejoignent ainsi les eaux de surface et souterraines, susceptibles d'être utilisées dans les usines de potabilisation et de devenir une eau destinée à la consommation humaine (**Zuercher, 2022 ; Marlatt *et al*, 2022**).

Les noms des substances les plus couramment retrouvées sont : gabapentine, metformine, fexofénadine, sulfaméthoxazole, métronidazole, ciprofloxacine...etc. Il s'agit pour la plupart d'antimicrobiens (dont font partie les antibiotiques), qui tuent ou ralentissent la croissance des microbes. Les chercheurs ont également retrouvé en grande quantité des analgésiques (qui servent à atténuer la douleur), des bêtabloquants (qui régulent les rythmes cardiaques anormaux), des antiépileptiques, des antihistaminiques (utilisés dans le traitement des réactions allergiques), du paracétamol, de la caféine de la nicotine et des antidépresseurs. La diffusion d'antimicrobiens dans l'environnement peut pousser les bactéries à développer de nouveaux mécanismes de défense, ce qui peut réduire à néant l'efficacité de ces médicaments (**Wilkinson *et al*, 2022**).

## **I.8. Impact des résidus des médicaments sur la santé publique et l'environnement**

Le problème des produits pharmaceutiques réside dans leur nocivité malgré leurs faibles teneurs détectées dans les différents compartiments de l'environnement.

### **I.8.1 Résistance aux antibiotiques**

Une menace alarmante pour la santé publique est la prolifération des organismes pathogènes résistants aux antibiotiques. La présence d'antimicrobiens dans l'intestin des humains et des animaux traités contribue au développement de gènes et de bactéries résistantes pouvant être excrétés dans les fèces et se propager dans les eaux usées, les boues, le fumier ou dans les sols.

Les gènes de résistance peuvent cependant aussi se développer dans l'environnement en cas de présence de résidus antibiotiques, puis être transférés aux bactéries pathogènes. Il a également été démontré qu'un échange de gènes de résistance a lieu entre les bactéries environnementales et les isolats cliniques. Ainsi, les stratégies visant à réduire l'introduction des antibiotiques dans l'environnement peuvent aussi contribuer à maîtriser la résistance aux antimicrobiens. (Rapport de l'OMS, 2022)

### **I.8.2. Perturbation du système endocrinien**

Certains produits pharmaceutiques ont une fonction endocrinienne, ce qui signifie qu'ils affectent le système hormonal. On citera par exemple les contraceptifs, certains traitements contre le cancer, les médicaments pour le traitement des maladies du système nerveux et de la glande thyroïdienne et plusieurs médicaments vétérinaires. On a découvert que certains produits pharmaceutiques perturbateurs du système endocrinien ont des effets nocifs sur la faune et la flore à de très faibles concentrations, comme par exemple la féminisation de poissons mâles, la prévention de la reproduction ou le déclenchement d'un effondrement de la population (**Marlatt et al, 2022**).

### **I.8.3. La génotoxicité**

La génotoxicité est la capacité de causer des dommages au matériel génétique par des agents physiques chimiques ou biologiques ; les dommages au génome incluent non seulement l'ADN, mais tous les composants cellulaires liés à la fonctionnalité et au comportement des chromosomes dans la cellule. La génotoxicité est la caractéristique d'une substance génotoxique. Elle est la propriété de certains toxiques à produire des mutations affectant le patrimoine génétique des organismes exposés. La substance induit des modifications physiques ou fonctionnelles dans un génome.

Les anticancéreux, molécules génotoxiques par excellence, peuvent potentiellement conduire à la mutation de gènes d'organismes non ciblés. Les eaux usées provenant des stations d'épuration en sont un vecteur privilégié puisqu'ils ont déjà été retrouvés dans différents (Hirsch et al, 1999). Une étude réalisée déjà en 1996 par des chercheurs de l'université de Québec) a permis la mesure de l'activité génotoxique de 800 échantillons d'eaux résiduelles provenant d'un hôpital. Sur l'ensemble des mesures, 13 % des échantillons ont été considérés comme génotoxiques. Toutefois, cette activité n'a plus été détectée dans les effluents de la station d'épuration municipale en raison de la dilution du rejet hospitalier. Bien que le caractère génotoxique n'ait plus été identifié, les auteurs mettent en avant le fait que ces composés peuvent

---

s'accumuler dans les différents compartiments environnementaux et générer des effets sur le long terme (**Rapport de l'OMS, 2022**).

## **I.9. Définition et mode d'action des antibiotiques**

Les antibiotiques sont des composés chimiques susceptibles d'inhiber la croissance des micro-organismes (champignons microscopiques ou bactéries) . Elles sont utilisées à la fois en médecine humaine et vétérinaire dans le traitement d'infections dues à des bactéries, des champignons ou des parasites. Ils sont aussi employés dans les élevages (agricoles et aquacoles) comme additifs alimentaires pour prévenir une infection et favoriser la croissance des animaux. L'utilisation des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire s'est répandue ces dernières années par conséquent, la possibilité de contamination des eaux avec de tels composés augmente considérablement.

D'une manière générale, l'action thérapeutique d'un antibiotique s'exerce de deux façons :

- En inhibant la multiplication des microorganismes : c'est l'action bactériostatique.
- En détruisant ceux-ci : c'est l'action bactéricide

Les antibiotiques sont actuellement assez nombreux, cependant, nous nous sommes intéressées dans ce travail à la tétracycline et à l'amoxicilline (**Ouamane, 2018**).

## **I.10. La tétracycline**

La tétracycline est un antibiotique bactériostatique de la classe des cyclines (ou tétracyclines), produit par une bactérie du genre *Streptomyces*

Elle est utilisée depuis plusieurs dizaines d'années pour le traitement des infections respiratoires des animaux de basse-cour ainsi que chez l'humain principalement pour limiter les infections dues aux germes sensibles aux cyclines notamment dans leurs manifestations respiratoires, telles que les infections broncho-pulmonaires et contre la brucellose, ainsi que pour le traitement de fond en dermatologie de certaines formes d'acné sévère et de psoriasis. La tétracycline est aussi indiquée pour les infections urinaires (**Zhu & Sun, 2021**).

### **I.10.1. Structure et propriétés de la tétracycline**

On distingue actuellement les tétracyclines de première génération, (obtenues par des bioprocédés) comme la chlorotétracycline, l'oxytétracycline, et des agents de deuxième

génération, obtenues par hémisynthèse à partir des premières comme la doxycycline ou la minocycline. (Ouamane, 2018)

### I.10.1.1. L'oxytétracycline

L'oxytétracycline est un antibactérien naturel de la famille des tétracyclines (qui doivent leur nom à leur structure tétra cyclique : noyau naphtacénecarboxamide) , isolé en 1948 par Finlay à partir d'échantillons de terre (d'où l'une de ses dénominations commerciales, la Terramyciner). Produite par un champignon de l'ordre des Actinomycètes (Streptomyces rimosus), elle possède une activité bactériostatique à large spectre sur les bactéries à Gram positif et négatif . La 1ère tétracycline fut l'Auréomycine, élaborée par des champignons Actinomycètes: Streptomyces auréofaciens et doit son nom au fait qu'à un certain stade de son développement, le champignon donne naissance à un pigment jaune d'or. L'Oxytétracycline est une poudre cristalline jaune-vert d'une masse molaire de 460,44 g/mol.

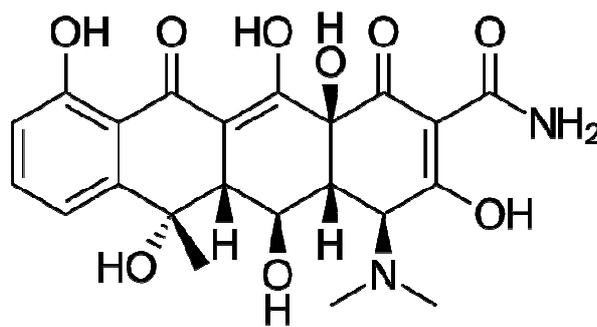


Figure I.4. Structure de base de l'oxytétracycline.

Elle peut être commercialisée sous 2 formes :

- Sous forme de chlorhydrate, de formule :  $C_{22}H_{24}N_2O_9$ , HCL.
- Sous forme dihydratée , de formule :  $C_{22}H_{24}N_2O_9$ ,  $H_2O$ . (Ouamane, 2018)

### I.10.1.2. La doxycycline

La doxycycline est une molécule de la famille des cyclines utilisée comme agent antibiotique antibactérien. Elle est une tétracycline de deuxième génération beaucoup plus liposoluble que les tétracyclines de première génération (oxytétracycline, chlorotétracycline) et utilisée dans le traitement de diverses maladies infectieuses, respiratoires, génitales, urinaires et oculaires. Elle se trouve sous forme d'une poudre cristalline jaune d'une masse molaire de 444,4346 g/mol de

Formule  $C_{22}H_{24}N_2O_8$ , et possède la structure suivante :

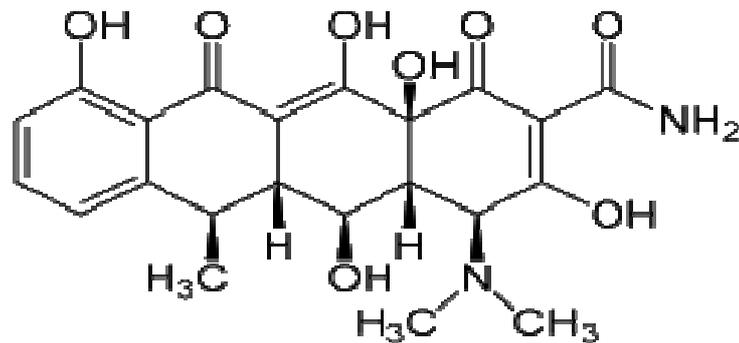


Figure I.5. Structure de la doxycycline.

#### I.10.1.3. La chlorotétracycline

C'est un antibiotique bactériostatique de la famille des tétracyclines de première génération. Son activité antibactérienne s'exerce par inhibition de la synthèse protéique. La structure moléculaire de la chlorotétracycline (CTC) est constituée de quatre anneaux à six membres en alternance de double liaison (**Ouamane, 2018**).

La formule moléculaire est  $C_{22}H_{23}ClN_2O_8$  et la structure est :

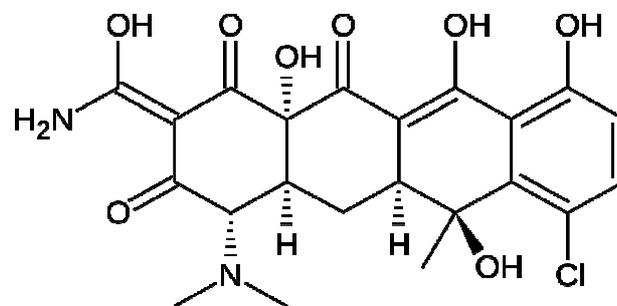


Figure I.6. Structure de la chlorotétracycline.

#### I.10.1.4. La minocycline

La minocycline est un antibiotique du groupe des cyclines. Elle fait partie des tétracyclines de deuxième génération. Elle est indiquée contre nombre d'infections bactériennes. On l'utilise principalement comme anti acnéique. Elle possède aussi une activité neuroprotectrice qui lui permet, en cas de traumatisme crânien, de diminuer le volume lésionnel, ainsi que le déficit fonctionnel lié au traumatisme crânien. Des études montrent qu'elle aurait un effet positif sur l'amélioration des capacités cognitives sur des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Sa formule est  $C_{23}H_{27}N_3O_7$  (WIKIPEDIA, 2024)

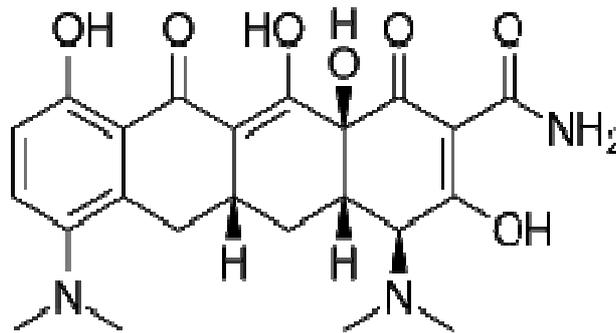


Figure I.7. Structure de la minocycline.

### I.10.2. Pollution de l'écosystème aquatique par la tétracycline

La libération continue de résidus de tétracycline dans l'environnement et leur élimination inadéquate par les systèmes de traitement conventionnels entraînent leur présence fréquente dans le sol, les eaux de surface, les eaux souterraines et même dans l'eau potable. La gravité de la contamination par les tétracyclines ressort clairement de l'émergence d'une résistance aux tétracyclines chez une grande variété de micro-organismes (Scaria *et al*,2021).

La pollution par les tétracyclines constitue une menace mondiale croissante pour la biodiversité aquatique et terrestre en raison de son utilisation sans précédent dans l'aquaculture, l'élevage et la prévention des maladies humaines. L'afflux de tétracycline peut annihiler l'écologie microbienne structure de l'environnement et constitue une grave menace pour l'homme en perturbant la chaîne alimentaire (Zhu & Sun, 2021).

### I.11. L'amoxicilline

L'amoxicilline, est un antibiotique de la sous-famille des pénicillines, est efficace pour lutter contre un large éventail d'infections causées par des bactéries à gram-positives et à gram-négatives. Grâce à ses propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques, cet antibiotique peut être utilisé pour le traitement et la prévention des infections respiratoires, gastro-intestinales, urinaires et cutanées. (Rao *et al.*, 2011).

Outre son utilisation chez l'homme, l'amoxicilline est utilisée pour traiter et prévenir les maladies animales. Cet antibiotique est également employé comme promoteur de croissance pour de nombreux animaux domestiques (chiens, chats) et d'élevages (chevaux, poulets de chair,

chèvres, moutons, veaux pré-ruminants, bovins, poissons), Pfizer (2004). La molécule d'amoxicilline est présente sous près de 200 spécialités différentes, entre les différents laboratoires qui la commercialisent, les différentes formes (comprimés, solutions buvables ou injectables), les différents dosages et les différents conditionnements (nombre de comprimés ou de doses), (Cherfaoui&Boussouar, 2020)

### I.11.1. Structure de l'amoxicilline

La molécule d'amoxicilline (figure 19) possède trois groupements (Bernier, 2008) : - le groupement acide carboxylique (-COOH) sur le cycle thiazolidine, - le groupement hydroxyle (-OH) du cycle para-hydroxyphényle, - le groupement amine primaire (-NH<sub>2</sub>) sur la chaîne latérale du cycle β-lactame (Ouamane, 2018).

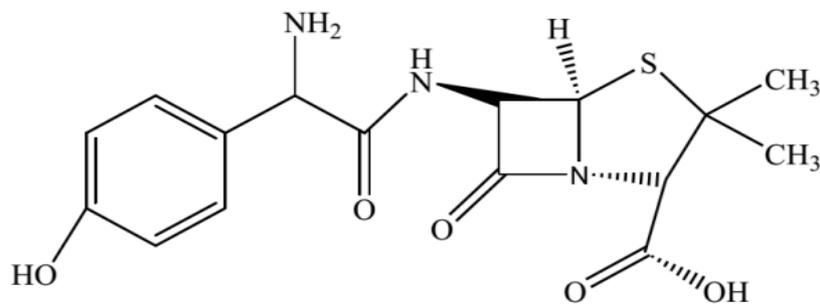


Figure I.8. Structure chimique de l'amoxicilline.

Sa formule moléculaire brute est : C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S,

Sa nomenclature s'écrit : Acide (2S, 5R, 6R)-6-[[[(2R)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl) acétyl] amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylique.

L'amoxicilline est présente sous deux formes :

- L'amoxicilline sodique stérile pour les spécialités injectables : C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S, Na.
- L'amoxicilline trihydratée pour les spécialités orales : C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S, 3H<sub>2</sub>O.

L'amoxicilline se présente sous la forme d'une poudre blanche (amoxicilline trihydratée) ou blanche avec des reflets de couleur rose (amoxicilline sodique). Cet antibiotique a l'odeur caractéristique de la pénicilline avec un goût amer très prononcé. L'amoxicilline a une masse molaire de 365,404 g/mole (Ouamane, 2018).

### I.11.2. Pollution de l'écosystème aquatique par l'amoxicilline

L'amoxicilline est l'un des antibiotiques les plus couramment prescrits dans le monde en raison de son activité à large spectre, vis-à-vis de nombreuses souches bactériennes, et de son utilisation en tant que facteur de croissance en élevage (poissons, volaille), Ghauch et al. (2009). Comme de nombreux produits pharmaceutiques, l'amoxicilline échappe aux techniques de traitement des eaux dans les stations d'épuration et se retrouve dans les différentes sources d'eaux.

Certains antibiotiques sont peu biodégradables comme l'ampicilline et le sulfaméthoxazole, d'autres comme l'amoxicilline, se dégradent plus rapidement mais sont aussi considérés comme des polluants persistants car ils sont introduits en continu dans l'environnement, à cause de leur forte consommation. Les quantités importantes de résidus d'amoxicilline présents dans les eaux de surfaces conduisent à l'apparition de nombreuses bactéries résistantes. La transmission de gènes de résistance entre les bactéries diminue le spectre d'action des antibiotiques et, de ce fait, les bactéries deviennent moins vulnérables aux antibiotiques limitant ainsi les solutions thérapeutiques lors d'infections bactériennes. L'Amoxicilline est une molécule amphotère : les valeurs de pKa de ces groupes donneurs de protons respectivement (-COOH et -OH) et celui de son groupe receveur de protons (-NH<sub>2</sub>) sont respectivement de 2,4 et 7,4 et 9,6. L'Amoxicilline est légèrement plus soluble dans les lipides que dans l'eau (P(octanol/eau) = 0,87), ce qui fait qu'elle est très peu retrouvée dans les eaux de surface, en raison de sa forte sensibilité à l'hydrolyse, par contre, elle représente un potentiel d'accumulation très élevé qui affecte et directement les eaux sous terraines (**Mouamnia & Safar, 2018**).

### **I.11. Le métronidazole**

Le métronidazole est un antibiotique et antiparasitaire appartenant aux nitroimidazoles. Il inhibe la synthèse des acides nucléiques et est utilisé pour le traitement des infections liées à des bactéries anaérobies ainsi qu'à des protozoaires. Sa formule chimique est C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Sa structure chimique est illustrée dans la figure I.10 (**WIKIPEDIA, 2024**).

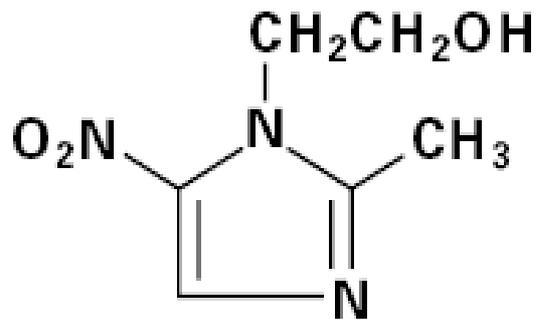


Figure I.9. Structure chimique du métronidazole.

## I.12. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons réalisé un état de l'art sur le médicament en général et de trois antibiotiques (la tétracycline, l'amoxicilline et le métronidazole) en particulier. Nous avons abordé le phénomène de la pollution médicamenteuses et sa conséquence sur l'environnement et la santé.

En effet, La pollution liée à l'usage de médicaments touche toutes les régions du monde. Un quart des rivières de l'ensemble du globe contiennent des substances médicamenteuses à des niveaux considérés comme dangereux. L'origine la plus fréquente de ces pollutions pharmaceutiques reste la consommation de médicaments. La pollution médicamenteuse provient principalement des excréments et des urines des êtres humains, des animaux domestiques et du bétail agricole prenant des traitements médicamenteux. Aussi, une partie des médicaments prescrits et achetés ne sont pas consommés, et de nombreuses personnes continuent d'avoir le réflexe de les jeter aux toilettes plutôt que de les rapporter en pharmacie. Comme les stations d'épuration ne sont pas équipées pour éliminer les produits pharmaceutiques, ces derniers se retrouvent dans la nature.

Ce constat a poussé les spécialistes du domaine à chercher les solutions à ce problème, par l'établissement de règles plus strictes pour limiter le rejet des médicaments, l'éducation du public sur l'élimination appropriée des médicaments, le combat contre la surmédication et la modernisation des stations d'épuration dans le but de préserver la santé publique et protéger l'environnement.

---

# ***CHAPITRE II***

## ***Phénomène de l'adsorption***

---

## **II.1. Introduction**

Le phénomène d'adsorption, le développement de ses techniques et le nombre de découvertes humaines dans ce domaine ont constitué un voyage passionnant et une partie intégrante des expériences humaines dans le traitement des produits chimiques. Ils ont introduit le processus d'adsorption et l'ont appliqué dans de nombreux domaines, tels que purification de l'eau et de l'air, en particulier dans le domaine de l'industrie pharmaceutique et de la chimie industrielle. L'objectif des processus d'adsorption est d'améliorer la qualité du produit final et la protection de l'homme et de l'environnement en éliminant les substances nocives et les impuretés des liquides et des gaz (Thiebault, 2015).

Dans le domaine de la pharmacie et de l'industrie pharmaceutique, l'intérêt de l'adsorption apparaît de manière significative pour améliorer l'efficacité et réduire les effets secondaires des médicaments afin de les rendre adaptés à un usage humain et animal. L'un des matériaux les plus couramment utilisés dans le processus d'adsorption est le charbon actif, en raison de sa grande capacité d'adsorption avec de nombreux types de polluants et de substances nocives dans l'environnement et le corps.

Il est utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour purifier les matières premières et améliorer la stabilité des médicaments et leur répartition dans l'organisme. À l'heure actuelle, grâce au développement de la technologie et de la recherche scientifique, nous assistons au développement des techniques d'adsorption et des utilisations du charbon actif, ce qui a permis d'améliorer peu à peu la qualité des médicaments et d'offrir des traitements plus efficaces et plus sûrs aux patients (Mellah, 2012).

## **II.2. Définition**

L'adsorption est un phénomène de surface utilisé notamment pour traiter et purifier l'air et l'eau des substances toxiques, en transférant les substances (adsorbants) de la phase liquide ou gazeuse vers la surface solide de l'adsorbant. Grâce à ce processus, il est possible de déterminer la propriété de certains matériaux à lier des molécules à leurs surfaces de manière quelque peu réversible (Omari & Mokadem Belmokhtar, 2021).

La nature chimique de la substance adsorbée et de l'adsorbant a un impact majeur sur les interactions de surface. Outre la nature chimique, la température et la surface sont des facteurs

importants dans le processus d'adsorption et la quantité de matériau adsorbé (Arkam & Kalem, 2018).

La surface des matériaux adsorbants industriels varie de 100 mètres carrés par gramme à quelques milliers de mètres carrés par gramme. Ces matériaux adsorbants ont des tailles de pores allant de deux nanomètres à 50 nanomètres (Haddour & Benkerrou, 2021).

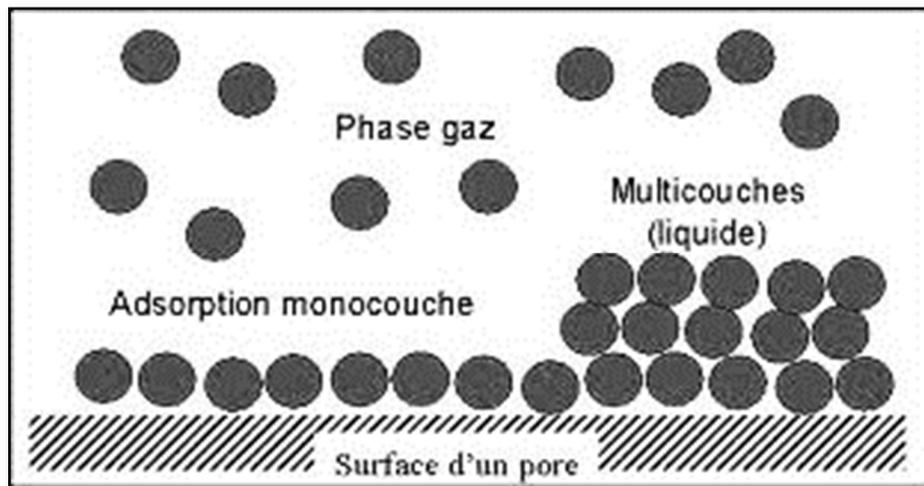


Figure II.01. Représentation schématique Phénomène de l'adsorption.

### II.3. Les applications de l'adsorption :

Les techniques d'adsorption sont utilisées et dans de nombreux domaines biologiques et industriels, soulignant leur importance et leurs multiples applications. Dans ce contexte, nous passons en revue les domaines les plus importants qui bénéficient de cette technologie (Mendas & Daoud, 2017) :

- Séchage de l'air ;
- Purification des gaz et de l'eau ;
- Élimination des mauvaises odeurs ;
- Récupération des substances précieuses telles que les solvants volatils et l'alcool pendant le processus de fermentation ;
- Chromatographie en phase gazeuse ;
- Raffinage du pétrole et des produits pétroliers ;
- Catalyseur de contact.

## **II.4. Types d'adsorption**

Lors de l'adsorption, des molécules de gaz ou de liquides s'accumulent sur les solides et les forces d'Interaction les lient aux surfaces solides, des liaisons se forment et de l'énergie est libérée. Ces liaisons formées et la quantité d'énergie libérée à la surface du solide permettent de déterminer le type d'adsorption, soit une adsorption chimique, soit une adsorption physique (**Bouziane & Zertal, 2007**).

### **II.4.1. Adsorption chimique (chimisorption)**

La chimisorption est essentiellement un processus irréversible et lent accompagné d'une grande variation de l'énergie d'activation. La chimisorption résulte d'un changement profond dans la répartition de la charge électronique des molécules adsorbées et de la formation de forces similaires à celles impliquées dans la formation de liaisons covalentes. Dans ce type d'adsorption, des liaisons chimiques permanentes se forment entre les molécules adsorbées et la surface du matériau absorbant, le rendant fermement fixé. Ce processus se caractérise par une énergie d'absorption élevée comprise entre 20 à 100 Kcal/mol. Seule la couche superficielle est absorbée chimiquement tandis que les autres couches peuvent être retenues physiquement.

### **II.4.2. Adsorption physique (physisorption)**

Il s'agit d'une faible interaction entre des matériaux et des molécules de matériaux adsorbés qui s'accumulent temporairement à la surface sans aucun changement chimique. Physiquement, la couche de gradient se compose de plusieurs parties empilées les unes sur les autres, et ces couches peuvent être plus épaisses qu'une seule partie, et donc la première couche est plus cohésive que les autres car elle contient de fortes interactions entre ses molécules et ses atomes, tandis que Des forces de Van der Waals existent à l'extérieur de chaque couche d'adsorption. L'adsorption physique se produit par des forces d'énergie relativement faible, de 5 à 10 Kcal/mol par mole, et elle se produit également à une basse température de 5 000 calories par mole, et c'est une réaction réversible (**Touati, 2019**).

**Tableau II.01** : les différences entre la physisorption et la chimisorption (Adamian, 2019).

La physisorption	La chimisorption
C'est causé par les forces de van der Waals.	Cela est dû à des liaisons chimiques.
Est un phénomène à plusieurs niveaux.	Est un phénomène monocouche.
Ce n'est pas spécifique à l'adsorption.	Il est très spécifique à l'adsorbant.
Se produit généralement à basse température.	Se produit généralement à des températures élevées.
L'enthalpie d'adsorption est plus petite.	L'enthalpie d'adsorption est plus grande.
Aucune énergie d'activation n'est impliquée.	L'énergie d'activation est impliquée de manière significative.
C'est une sorte d'adsorption réversible.	C'est une adsorption irréversible.
La physisorption augmente avec une augmentation de la pression.	Il n'y a pas d'effet de pression, mais une pression très élevée augmente la chimisorption.

## II.5. Types d'adsorbants

Les variétés d'adsorbants sont abondantes, étant donné que les processus d'adsorption sont utilisés dans diverses applications au-delà du traitement des composés organiques volatils, qu'ils soient en phase gazeuse ou liquide. Ces applications comprennent la séparation de l'oxygène et de l'azote, la purification de l'hydrogène, la désulfuration du gaz naturel, la décoloration des jus sucrés, la purification des effluents, la séparation des molécules à usage pharmaceutique et le traitement des eaux (Bouziane & Zertal, 2007).

### II.5.1. Charbon actif

Les origines de la fabrication et de l'utilisation du charbon actif remontent au XIX<sup>e</sup> siècle, lorsqu'il est préparé à partir de matériaux contenant du carbone comme le bois, le charbon de bois, le coke, la noix de coco ou certains types de fruits. Le charbon de bois est d'abord produit par

pyrolyse, puis oxydé par la vapeur. L'eau pour former une structure microporeuse. La qualité du charbon actif dépend en grande partie de la nature de l'oxydant et des conditions initiales de traitement du charbon. Le carbone peut également être activé à chaud en présence d'agents chimiques tels que l'acide phosphorique. Ou chlorure de zinc. Le charbon actif a une adsorption à basse température, facilitant sa régénération. De plus, il est utilisé dans la séparation ou la purification de mélanges gazeux contenant de la vapeur d'eau, sans avoir besoin de prétraitement à la vapeur. Il possède également une surface intérieure facilement accessible, permettant la séparation des molécules non polaires. Le charbon actif est disponible sous diverses formes telles que des poudres, des granulés, des granulés, des tissus ou des fibres.



**Figure II.02.** Forme du charbon actif.

### II.5.2. Gel de silice

Le gel de silice représente une forme synthétique amorphe de  $\text{Si(OH)}_4$ , qui forme des réseaux solides et continus de particules de silice colloïdales sphériques. Ces matériaux ont des structures poreuses très riches en  $\text{SiO}_2$  et la distribution de la taille des pores est déterminée par la méthode de préparation. En pratique, le gel de silice est préparé en mélangeant une solution de silicate de sodium avec un acide minéral tel que l'acide sulfurique, ce qui donne une dispersion concentrée de particules de  $\text{SiO}$  bien dispersées et hydratées. Il existe deux principaux types de gels de silice : les gels microporeux, totalement hydrophiles, ayant une surface spécifique de 750 à 850  $\text{m}^2/\text{g}$  et un diamètre moyen de pores de 22 à 26 Å, et les gels macroporeux, qui ont une surface spécifique de 300 à 350,  $\text{m}^2/\text{g}$  et un volume de pores compris entre 100 et 150 angströms.



Figure II.03. Forme de gel de silice.

### II.5.3. Zéolithes

Les zéolithes sont des aluminosilicates cristallisés avec une structure en cellule unitaire tétraédrique composée d'oxydes de silicium et d'aluminium. Leur forte affinité pour l'eau réduit leur efficacité dans le traitement de l'air contenant des composés organiques volatils. Pour ce type de traitement, des zéolithes hydrophobes avec peu ou pas d'aluminium sont utilisées. La structure cristalline des zéolithes forme des cavités avec des fenêtres d'entrée de taille adaptée organiques volatils (Vagner, 2003).

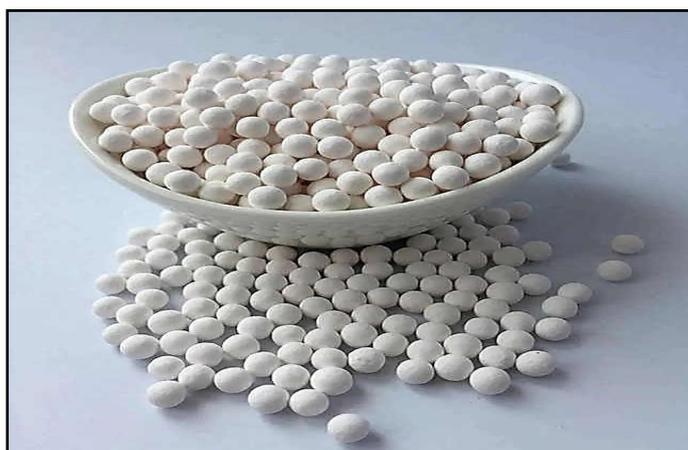


Figure II.04. Forme de zéolithe.

### II.5.4. Alumine activée

L'alumine activée est produite par la thermolyse rapide du tri hydroxyde d'aluminium  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , ce qui donne un produit avec une structure poreuse due à la perte de molécules d'eau. Sa surface est recouverte de groupements  $\text{Al-OH}$ . Les alumines activées sont des adsorbants

amorphes, moyennement polaires et hydrophiles, avec une surface spécifique d'environ 300 m<sup>2</sup>/g (Vagner, 2003).



**Figure II.05** Forme de d'alumine activée.

**Tableau II.02** : Caractéristiques physiques des adsorbants (Vagner, 2003).

Adsorbant	Surface spécifique	Taille des pores	Porosité interne	Masse volumique apparente
Charbon actif	400 à 2000	1,0 à 4,0	40 à 80	300 à 600
Gel de silice	600 à 800	2,0 à 5,0	40 à 50	700 à 800
Alumine activée	200 à 400	1,0 à 6,0	30 à 60	800 à 950
Zéolithes	500 à 800	0,3 à 0,8	30 à 40	600 à 750

## II.6. Les différentes formes du charbon actif

Le charbon actif existe sous plusieurs formes qui varient en fonction de la manière dont il est fabriqué et transformé. Dans ce cadre, nous passerons en revue les différentes formes de charbon actif (Belkoceir ,2019).

- **Charbon actif extrude**

Il est de forme cylindrique, d'un diamètre allant de 0,8 mm à 5 mm, présente une faible pression et une résistance mécanique élevée et est largement utilisé dans les applications en phase gazeuse.

- **Charbon actif en poudre**

Son diamètre de particules est compris entre 15 et 25 micromètres et sa taille est inférieure à 100 micromètres. La poudre de charbon actif présente une grande surface externe et une faible profondeur de diffusion, ce qui conduit à une absorption très rapide.

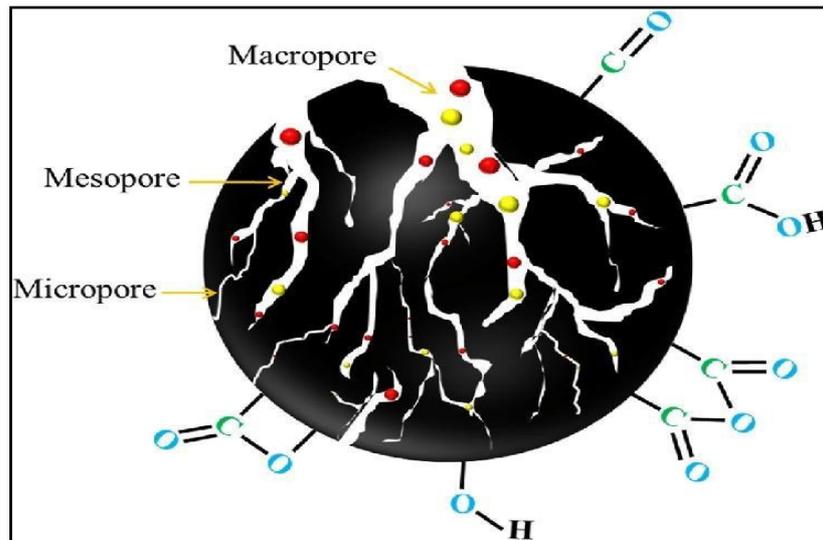
- **Charbon actif en grain**

Il a une taille de particule supérieure à un millimètre et un petit diamètre de pores, il possède un grand espace interne qui lui permet d'absorber de grandes quantités, tandis qu'il possède une surface externe relativement petite, ce qui améliore son efficacité à retenir les matériaux absorbés .

## **II.7. Les milieux poreux**

La connaissance de la texture poreuse des milieux poreux, tels que les matériaux homogènes ou hétérogènes, est essentielle pour optimiser les procédés et maîtriser leur technologie. La surface d'adsorption d'un solide se limite à son réseau cristallin, bien que de nombreux solides se présentent sous forme de grains poreux en raison de leurs anfractuosités. Ainsi, chaque grain possède une surface externe et une surface interne, cette dernière étant largement supérieure pour les solides poreux. Les pores sont classés selon leur taille, selon la classification de l'IUPAC en **(Cherfaoui & Boussouar, 2020)** :

- Micro pores : (moins de 2 nm) ;
- Méso pores : (entre 2 et 50 nm) ;
- Macro pores : (plus de 50 nm).



**Figure II.06** Présentation schématique de la structure des pores et des groupes fonctionnels de surface du charbon actif.

## II.8. Le mécanisme d'adsorption

Le mécanisme d'adsorption implique des interactions complexes qui se produisent aux interfaces entre solides et liquides (ou gaz) et se déroulent en une série d'étapes successives interconnectées. Pour mieux comprendre le mécanisme d'adsorption, nous l'avons divisé en trois étapes fondamentales, à savoir (Cherfaoui & Boussouar, 2020) :

- **La première étape : (diffusion externe)**

Transfert de molécules à travers la membrane entourant l'adsorbant jusqu'à la surface de l'adsorbant.

- **La deuxième étape : (le transport interne)**

Transport depuis la surface vers les sites actifs au sein du matériau à travers des micropores et les macropores.

- **La troisième étape : (l'étalement en surface)**

Les sites actifs à la surface des pores interagissent avec les molécules de l'adsorbant et les stabilisent. Une fois adsorbée, la molécule est considérée comme immobile.

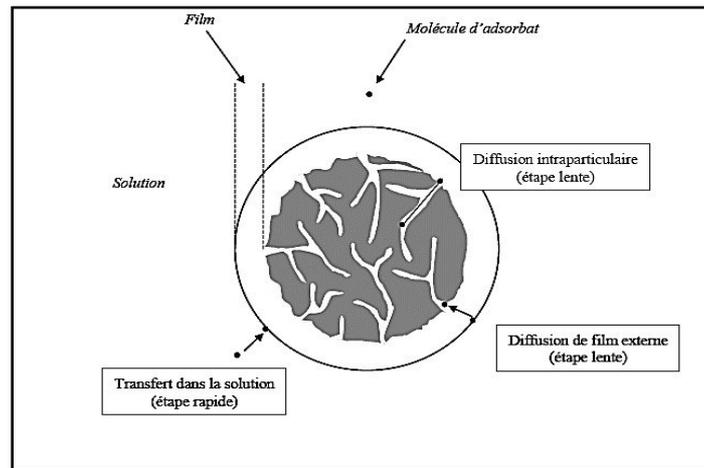


Figure II.07 schéma du mécanisme de l'adsorption.

## II.9. Facteurs influençant le processus d'adsorption

Pour améliorer l'efficacité du processus d'adsorption et atteindre ses performances idéales, certaines variables et facteurs importants doivent être pris en compte, tels que l'étude des conditions de traitement et des caractéristiques du solide (adsorbant) et de l'adsorbant (Allouche, 2012).

### II.9.1. Facteurs liés à l'adsorbant

#### II.9.1.1. Origine de l'adsorbant

La capacité absorbante de chaque matériau dépend avant tout de la nature des matières premières utilisées dans sa fabrication. Les adsorbants sont fortement influencés par leurs composants de base.

#### II.9.1.2. Surface spécifique

Plus la surface disponible est grande, plus le potentiel d'interaction et de cohésion entre les molécules et les adsorbants est grand. Cela améliore la capacité du matériau à absorber efficacement les substances liquides ou gazeuses. Les bons adsorbants ont des surfaces spécifiques de 600 à 1 500 m<sup>2</sup>/g.

#### II.9.1.3. Distribution de la taille des pores et des gains

La répartition et la taille des pores affectent directement la surface effective du sorbant, affectant ainsi sa capacité à mieux absorber les substances liquides ou gazeuses. Lorsqu'un matériau présente de gros pores ou une répartition irrégulière des pores, sa surface peut être moins

efficace en raison des espaces vides. À l'inverse, lorsqu'un matériau présente de petits pores et une répartition homogène des pores, il offre une plus grande surface et est plus efficace

## **II.9.2. Facteurs liés à l'adsorbat**

### **II.9.2.1. Polarité**

Les solutés polaires ont tendance à avoir une plus grande affinité pour les solvants ou adsorbants polaires. Cependant, les adsorbants hydrophobes tels que le charbon actif et les polymères poreux sont importants pour l'adsorption préférentielle des composés organiques tels que les hydrocarbures, les dérivés chlorés et les phénols, qui ont une solubilité limitée dans les solutions aqueuses. En revanche, ces adsorbants ne sont pas importants pour les solutés polaires hydrophiles tels que le gel de silice et l'alumine (**Khoulalene & Semmar, 2016**).

### **II.9.2.2. Dimension moléculaire**

Pour la dimension moléculaire, les particules plus grosses conduisent à un remplissage plus rapide des pores et à une saturation plus précoce, ce qui peut réduire le nombre de pores disponibles pour d'autres molécules (**Khoulalene & Semmar, 2016**).

## **II.9.3. Facteurs liés aux conditions opératoires**

### **II.9.3.1. Influence pH**

Le pH est un facteur important affectant les propriétés d'adsorption. Habituellement, les meilleurs résultats sont obtenus dans un milieu moins acide. Cela s'applique en particulier à l'absorption de substances acides ou moléculaires (**Benfredj & Bekkouche, 2018**).

### **II.9.3.2. Température**

L'adsorption physique se produit généralement à basse température et se caractérise par un phénomène exothermique, tandis que l'adsorption chimique nécessite des températures plus élevées et se caractérise par un phénomène endothermique (**Sakhraoui & lamri, 2023**).

### **II.9.3.3. L'agitation**

L'agitation exerce un impact sur la répartition des molécules du soluté dans la solution, favorisant ainsi une homogénéisation efficace de la suspension pour atteindre rapidement l'équilibre.

#### II.9.3.4. La concentration

Le taux d'adsorption suit généralement la loi de Freund, mais avec une concentration accrue, l'adsorption peut dépasser la valeur maximale, puis diminuer, entraînant un comportement négatif.

## II.10. L'isotherme d'adsorption

### II.10.1. Classification des isothermes d'adsorption

- **Classe S (Sigmoide)** : Les isothermes de type S présentent une concavité dirigée vers le haut à faible concentration. Les molécules adsorbées favorisent l'adsorption ultérieure d'autres molécules (adsorption coopérative). Ceci est dû aux forces de Van der Waals qui attirent les molécules, les regroupant en îlots où elles se tassent les unes contre les autres. Ce comportement est favorisé lorsque les molécules de soluté sont adsorbées verticalement, notamment celles possédant un seul groupe fonctionnel, et lorsqu'elles sont en forte compétition d'adsorption avec le solvant (**Abid, 2028**).
- **Classe L (Langmuir)** : Les isothermes de type L montrent une concavité dirigée vers le bas à faible concentration en solution, indiquant une diminution des sites disponibles au fur et à mesure de l'adsorption. Cela se produit lorsque les forces d'attraction entre les molécules adsorbées sont faibles. Cette observation est courante lorsque les molécules sont adsorbées horizontalement, réduisant ainsi leur attraction latérale. Elle peut également se produire lorsque les molécules sont adsorbées verticalement et que la compétition d'adsorption entre le solvant et le soluté est faible. Dans ce cas, l'adsorption des molécules individuelles est suffisamment forte pour rendre l'interaction latérale négligeable.
- **Classe H (Haute affinité)** : Elle commence à une valeur positive au lieu de zéro, ce qui indique la forte affinité entre les solutés et l'adsorbant. Cette forte affinité signifie que le processus d'adsorption s'effectue à de faibles concentrations (**Brahimi & Boucha, 2017**).
- **Classe C (partition Constante)** : Ce modèle est considéré comme une ligne droite croissante. Cette ligne droite indique qu'il existe une compétition entre le solvant et le soluté pour occuper les sites vides, et cette compétition se produit toujours au même rythme et à la même vitesse.

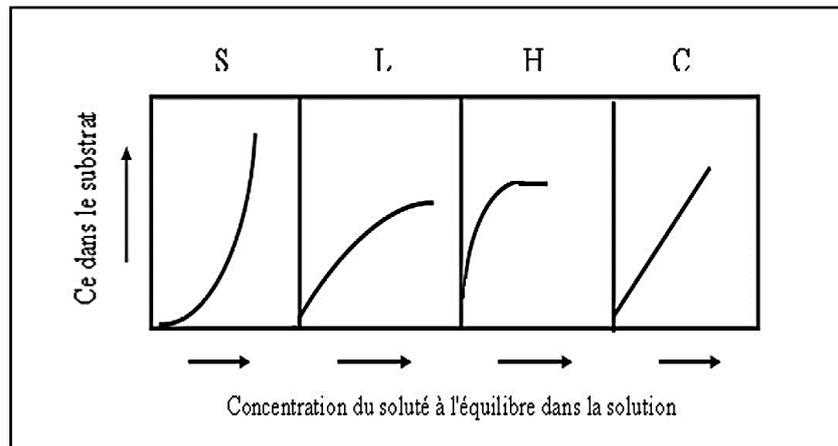


Figure II.08 Classification des isothermes d'adsorption selon Giles-coll.

### II.10.2. Les modèles d'isotherme d'adsorption

Les scientifiques ont proposé plusieurs modèles théoriques ou expérimentaux pour décrire l'interaction entre la masse d'un adsorbant à l'équilibre et sa concentration. Cette réaction est connue sous le nom d'isothermes.

En pratique, Il apparaît que les adsorbants n'acceptent pas des quantités illimitées et finissent par atteindre un état de saturation. Pour expliquer ce phénomène, nous examinerons les modèles les plus couramment utilisés (**Bounaidja,2018**).

#### II.10.2.1. Modèle de Langmuir

Lorsque l'adsorption se produit en une seule couche sur des sites d'adsorption présentant une énergie équivalente et ne peuvent accueillir qu'une seule molécule par site, en l'absence d'interactions entre les molécules adsorbées, nous observons l'un des modèles d'isothermes les plus éminents, à savoir celui développé par Langmuir (**Hemida, 2016**) :

$$\frac{Q_e}{Q_m} = \frac{K_L \cdot C_e}{1 + K_L C_e} \quad (\text{Eq.II.01})$$

Où :

$$\frac{1}{Q_e} = \frac{1}{K_L Q_m C_e} + \frac{1}{Q_m} \quad (\text{Eq.II.02})$$

$C_e$  : concentration résiduelle du soluté à l'équilibre dans la solution (mg/g) ;

$Q_e$  : Quantité adsorbée du soluté par unité de masse du solide à l'équilibre (mg/g) ;

$Q_m$  : Capacité maximum d'adsorption du solide en monocouche (mg/g) ou capacité ;

$K_l$  : La constante de Langmuir.

Le paramètre  $K_l$  dépend de la température selon la relation de Van 't Hoff :

$$K_L = b_0 e^{\frac{-E}{RT}} \quad (\text{Eq.II.03})$$

Avec  $E$  une énergie d'activation pour l'adsorption.

### II.10.2.2. Modèle de Freundlich

En 1962, le chimiste Freundlich propose un nouveau modèle pour décrire l'adsorption en milieu gazeux ou liquide. Ce modèle est une équation empirique largement utilisée pour représenter les processus liés à l'équilibre d'adsorption, car elle est basée sur la distribution exponentielle des énergies au sein des sites d'adsorption et est caractérisée par l'adsorption sur les sites locaux.

Ce modèle s'applique également dans le cas de solutions diluées, et peut être décrit par l'équation suivante (Djemai & Boukrouk, 2020) :

$$Q_e = K_f \cdot C_e^{\frac{1}{n}} \quad (\text{Eq.II.04})$$

$Q_e$  : La capacité d'adsorption en (mg/g) ;

$K_l$  : La constante de Freundlich ;

$1/n$  : La constante associée à l'intensité de l'adsorption en coordonnées logarithmiques.

La forme linéaire de cette équation est la suivante :

$$\ln Q_e = \ln K_f + \frac{1}{n} \ln C_e \quad (\text{Eq.II.05})$$

## II.11. La cinétique d'adsorption

La cinétique joue un rôle essentiel dans l'utilisation pratique des adsorbants industriels et est l'une des caractéristiques les plus importantes déterminant l'efficacité de l'adsorption. Elle se traduit par le taux de rétention du soluté en fonction du temps de contact.

La rapidité avec laquelle l'équilibre thermodynamique est atteint dépend de la vitesse de diffusion de l'adsorbat et de l'interaction entre l'adsorbat et l'adsorbant (Djedda, 2019).

### II.11.1. Modèle de pseudo-premier ordre

L'équation de pseudo-premier ordre que le taux de rétention d'un soluté varie en fonction de la différence entre la quantité adsorbée à l'équilibre et celle adsorbée à un moment  $t$ , avec une proportionnalité entre ces deux quantités.

$$\frac{dQ}{dt} = K_1 (q_e - q_t) \quad (\text{Eq.II.06})$$

Où

$$\ln (Q_e - Q_t) = \ln Q_e - K_1 t \quad (\text{Eq.II.07})$$

$Q_e$  : Quantité adsorbée à l'équilibre (mg/g) ;

$Q_t$  : Quantité adsorbée au temps  $t$  (mg/g) ;

$K_1$  : Constante de vitesse ( $\text{min}^{-1}$ ).

$Q_t = 0$  à  $t = 0$ , l'équation (Eq II.07) peut être intégrée comme suit :

### II.11.2. Modèle de la cinétique du pseudo seconde ordre

Un modèle couramment utilisé en cinétique d'adsorption est le modèle du pseudo-deuxième ordre. Ce modèle implique une réaction de chimisorption, où il y a un transfert d'électrons entre les molécules d'adsorbat et le solide adsorbant. Il est décrit par l'équation suivante :

$$\frac{dQ}{dt} = K_2 (q_e - q_t)^2 \quad (\text{Eq.II.08})$$

Dans cette équation,  $q_t$  représente la quantité d'adsorbat à un temps  $t$ ,  $q_e$  est la quantité d'adsorbat à l'équilibre, et  $K_2$  est la constante de vitesse du pseudo-deuxième ordre.

### II.11.3. Modèle de la diffusion intra particulaire

Le modèle de diffusion intra particulaire de Weber-Morris a souvent été utilisé pour déterminer si une diffusion intra particulaire est l'étape limitant la vitesse. L'équation de diffusion intra particulaire peut être écrite comme suit :

$$Q_t = K_d \cdot t^{1/2} \quad (\text{Eq.II.09})$$

$K_d$ : La constante de la diffusion intra particule en (mg. g<sup>1</sup>.min<sup>1/2</sup>).

La constant  $K_d$  est déduite de la pente de la partie linéaire de la courbe donnant la quantité

Adsorbée à l'instant  $t$  en fonction de  $t^{1/2}$ .

---

# ***CHAPITRE III***

***Techniques de modélisation par les  
plans d'expérience et RNA***

---

### **III.1. Introduction**

L'amélioration de la qualité des produits et des processus de production constitue un défi permanent dans toutes les industries et tous les domaines de recherche. Alors que les méthodes d'expérimentation traditionnelles sont souvent inefficaces et coûteuses, l'approche de conception expérimentale constitue une solution efficace et rentable. Les plans expérimentaux permettent de simplifier les études expérimentales et d'organiser des tests dans la recherche scientifique et les études industrielles, permettant de fournir une information complète avec un minimum d'expériences (Mihoubi *et al*, 2020).

De plus, ces dernières années, les chercheurs se tournent vers les techniques de réseaux de neurones artificiels comme outil efficace pour améliorer les processus et analyser les données. Ces réseaux représentent la vague du futur dans le domaine de l'informatique, car ils permettent des mécanismes d'auto-apprentissage sans recourir aux compétences de programmation traditionnelles. Grâce à cette technologie, les données peuvent être analysées efficacement et les modèles et tendances peuvent être extraits avec une grande précision, ce qui contribue à améliorer la production et à atteindre plus efficacement les objectifs souhaités.

En utilisant des conceptions expérimentales pour organiser des tests et des réseaux de neurones artificiels pour analyser les données, des progrès remarquables peuvent être réalisés dans divers domaines et industries, à mesure que les objectifs de recherche et de développement sont atteints de manière plus efficace et efficiente (Kebairi & Omri, 2021).

### **III.2. Les plans d'expérience**

#### **III.2.1. principe des plans d'expérience**

Les plans d'expérience sont une stratégie utilisée dans les tests accompagnant la recherche scientifique ou les études industrielles pour les organiser efficacement. Ils fournissent un protocole expérimental qui permet de modéliser ou de prédire la réponse en fonction des facteurs de variation selon le modèle supposé. Les plans d'expérience peuvent être utilisés dans des systèmes complexes ou simples pour étudier les types de fonctions et de réponses du système. Grâce à ces plans, Il est possible de comprendre le fonctionnement du système en le simulant dans une (boîte noire), Ce qui permet de déduire les relations. Entre les facteurs d'entrée et de réponse sans qu'il

soit nécessaire d'obtenir une connaissance complète du phénomène étudié (Arkam & Kalem, 2018).

### III.2.2. Les objectifs

Les plans d'expérience visent à atteindre un ensemble d'objectifs de base qui comprennent les suivants (Haddour & Benkerrou, 2022):

- Déterminer les principaux points qui devraient être étudiés dans la recherche scientifique ou les études industrielles au lieu d'étudier tous les points.
- Gagnez du temps et des efforts en réduisant le nombre d'expériences nécessaires pour obtenir les informations requises.
- Découvrir les interactions entre différents facteurs et déterminer les paramètres optimaux qui affectent la réponse souhaitée.
- Construisez un protocole expérimental précis et systématique qui garantit que les données sont collectées de manière organisée et analysable.
- Diriger efficacement le processus d'analyse, de conception et d'amélioration, en commençant par la collecte de données sur le problème jusqu'à l'analyse des résultats et la conception des améliorations appropriées.

### III.2.3. Applications des plans d'expérience

Les plans d'expérience sont appliqués dans différents domaines des sciences (Behloul, 2007):

- Les études de marketing ;
- Sélection des principes technologiques et des matériaux ;
- Perfectionnement des articles ou des procédures ;
- Tests de qualification (fiabilité, environnement) ;
- Résolution des problèmes de qualité en production.

à titre d'exemple on a choisi deux cas d'études pour enrichir notre base de données :

#### ➤ 1<sup>ère</sup> Étude

Cette étude, réalisée au Laboratoire de Génie des Procédés de l'Université de Bouira, vise à modéliser les facteurs externes affectant le processus d'adsorption des antibiotiques amoxicilline (AMX) et tétracycline (TC) sur du charbon commercial dans un réacteur fermé à l'aide de plans

expérimentaux. Suivi sur la base de l'évolution des niveaux inférieur et supérieur des facteurs étudiés. Et Avec ces modèles mathématiques privilégiés qui expliquent le taux d'adsorption (AMX) et (TC) en fonction des facteurs d'influence, ce sont les équations du premier ordre qui expliquent ce phénomène. L'étude de ces équations a permis de découvrir l'effet de chaque facteur séparément mais également les uns sur les autres. Grâce à L'étude cinétique a révélé que l'équilibre d'adsorption était atteint après 5 minutes de contact entre l'AMX et le TC avec du charbon commercial, et que la vitesse du processus était contrôlée par un modèle de quasi-second ordre et que l'isotherme d'adsorption de l'AMX et du TC par le charbon commercial était plus adaptée au modèle de Freundlich ( $R^2 = 0,99$ ) (Arkam & Kalem, 2018).

### ➤ 2<sup>ème</sup> Étude

Le principal objectif de cette étude est de modéliser l'adsorption de la tétracycline (TC) sur du charbon actif préparé à partir d'un mélange de déchets (marc de café et coquilles de noyaux d'abricots) dans un réacteur batch, en utilisant un plan factoriel complet à deux niveaux. Les modèles mathématiques développés analysent le rendement d'adsorption de la TC en fonction des conditions opératoires, révélant des équations de premier degré qui mettent en évidence les effets linéaires des paramètres influents ainsi que leurs interactions significatives (Haddour & Benkerrou, 2022).

## III.2.4. Vocabulaires

### III.2.4.1. Les facteurs

Les facteurs, dans le contexte des expériences, sont des éléments variables ou des états qui influent sur le processus étudié. Ils peuvent être de nature qualitative ou quantitative, continue ou discrète, contrôlable ou non contrôlable. Chaque facteur peut avoir une valeur comprise entre une limite haute (+1) et une limite basse (-1), représentées sur un axe gradué. Cette graduation peut être exprimée en unités spécifiques à chaque domaine d'expérience, ou en unités codées pour une présentation uniforme des plans d'expérience. L'ensemble des valeurs qu'un facteur peut prendre entre ces deux bornes constitue son domaine de variation (Bouabibsa, 2009).

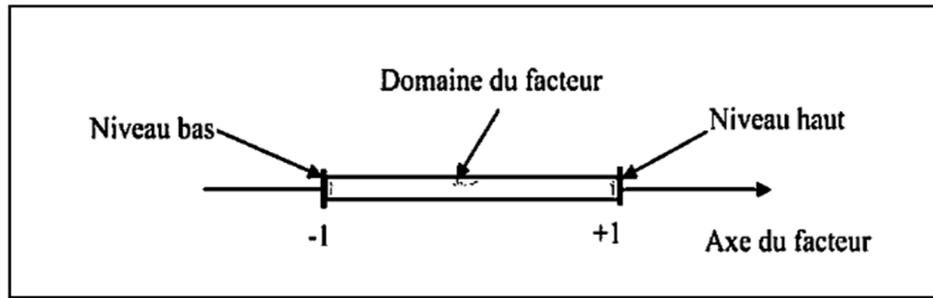


Figure III.1. domaine d'un facteur.

#### III.2.4.2. Domaine d'étude

L'ensemble des valeurs prises par chaque facteur définit le domaine d'étude, qui est la zone de l'espace expérimental dans laquelle l'expérimentateur mène ses essais. Une étude, qui consiste en un ensemble d'expériences bien définies, est représentée par une série de points situés dans ce domaine d'étude. Cette méthode de représenter une expérimentation à travers un ensemble de points dans un espace cartésien constitue une représentation géométrique de l'étude (Belbaki & Louaer, 2021).

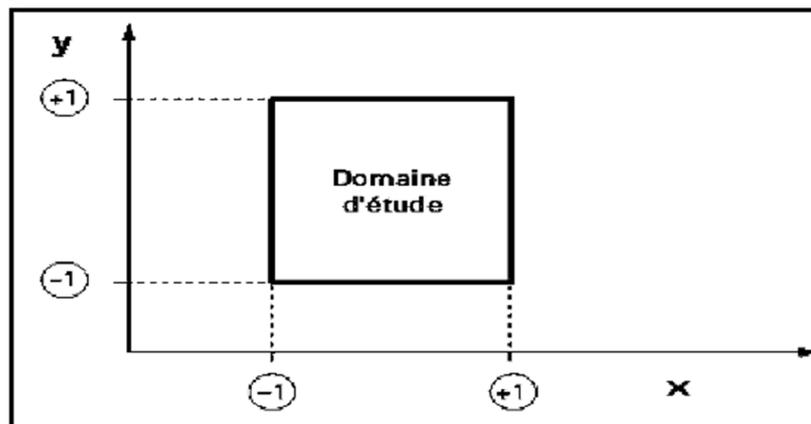


Figure III.2. domaine d'étude pour deux facteurs.

#### III.2.4.3. Surface de réponse

Les points  $x_i$  représentent les coordonnées du point expérimental et  $y_i$  exprime la valeur de réponse en ces points. Pour représenter le plan expérimental et la réponse sous une forme géométrique, cela nécessite un espace unidimensionnel plus grand que l'espace expérimental. À cette fin, le plan à deux facteurs utilise un espace tridimensionnel, où la troisième dimension représente la réponse tandis que. Les première et deuxième dimensions représentent les facteurs.

Chaque point du domaine d'étude exprime une réponse, et l'ensemble des points correspond à Dans ce champ un ensemble de réponses sur la surface de réponse (Mendas & Daoud, 2018).

#### III.2.4.4. Le modèle mathématique

Un modèle mathématique représente une relation formelle qui dénote comment une réponse varie en fonction d'un ou plusieurs facteurs. Son objectif est de permettre le calcul des réponses dans le domaine d'étude sans recourir systématiquement à des expériences. Ce modèle, également connu sous le nom de modèle a priori, est conçu pour éviter toute appropriation scientifique induite (Mena & Boumeziren, 2022).

#### III.2.4.5. La matrice d'expérience

La matrice d'expérience est un objet mathématique qui représente, sous forme codée ou non codée, l'ensemble des expériences à réaliser. C'est un tableau constitué de n lignes correspondant aux n expériences à réaliser et de k colonnes, correspondant aux k variables étudiées. L'élément X de la matrice ainsi formé correspond à la valeur des niveaux que prend la jème variable à la ilème expérience (Bouzaouit, 2016).

#### III.2.4.6. Effets d'un facteur

L'impact d'un point x se mesure par la variation de la réponse y lorsqu'il passe d'une valeur au niveau -1 à une autre au niveau +1, comme illustré dans la (figure III.3). Graphiquement, une pente prononcée indique un effet significatif, fournissant ainsi des indications précieuses (Bouzaouit, 2016).

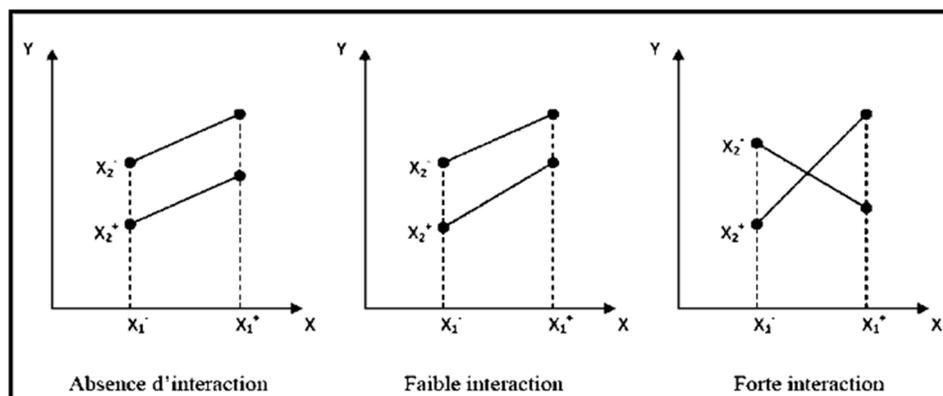
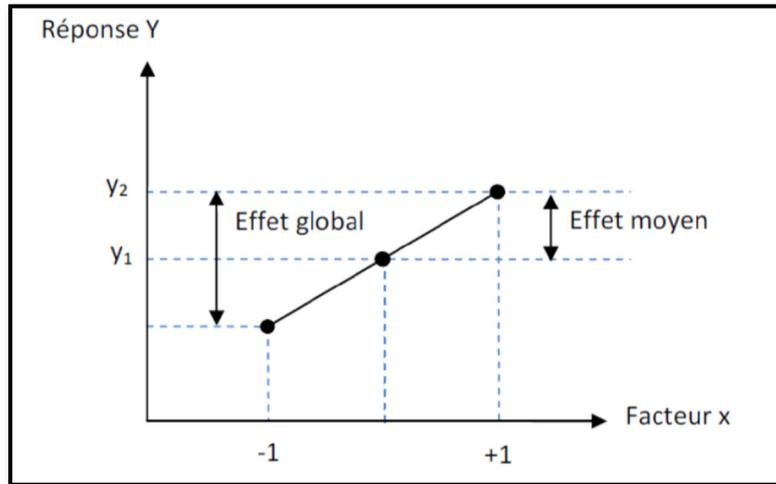


Figure III.3. Illustration de l'effet d'un facteur.

#### III.2.4.7. L'interactions

Lorsque l'effet d'un facteur dépend des valeurs prises par un autre facteur, on parle d'interaction. Cette interaction se manifeste sur un diagramme (**figure III.4**) par le fait que les lignes ne sont pas parallèles. Plus les lignes s'écartent du parallélisme, plus le degré d'interaction est élevé (**Bouzaouit, 2016**).



**Figure III.4.** illustration d'une interaction.

### III.2.5. Les différents types de facteurs

On distingue plusieurs types de facteurs. Nous Retiendrons les types de facteurs suivants (**Goupy, 2008**):

#### II.2.5.1. Facteurs continus

La pression est un exemple de facteur continu. Dans un intervalle de pression donné, on Peut choisir toutes les valeurs possibles. Il en est de même d'une longueur, d'une concentration Ou d'une température. Les valeurs prises par les facteurs continus sont donc représentées par Des nombres continus.

#### II.2.5.2. Facteurs discrets

Au contraire, les facteurs discrets ne peuvent prendre que des valeurs particulières. Ces Valeurs ne sont pas forcément numériques : on peut représenter un facteur discret par un nom ,Une lettre, une propriété ou même par un nombre qui n'a alors en soi aucune valeur numérique Mais qu'une signification de repère. Par exemple, on peut s'intéresser aux couleurs d'un produit bleu, rouge et jaune sont des facteurs discrets.

#### II.2.5.3. Facteurs ordonnables

Il s'agit de facteurs discrets que l'on peut mettre dans un ordre logique. Par exemple, Grand, moyen, petit, ou encore premier, deuxième, troisième et quatrième.

**III.2.6. Différents types des plans d'expérience**

Il existe trois groupes principaux de plans d'expérience que nous représentons dans le tableau suivant (Bouzaouit, 2016):

**Tableau III.1 :** Représentation les groupes principaux de plans d'expérience.

Plans de criblage	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plans factoriels complet à 2 niveaux</li> <li>- Plan fractionnaires à 2 niveaux</li> <li>- Les plans de plackett-burman</li> </ul>
Plan de modélisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les plans de dochlert</li> <li>- Les plans composites centres</li> <li>- Les plans de box-behnken</li> </ul>
Plans de mélanges	-

**III.2.7. Plan factoriels complet 2<sup>K</sup>**

Un plan factoriel complet implique d'examiner toutes les combinaisons possibles de facteurs disponibles dans l'expérience. Les plans factoriels à deux niveaux permettent une bonne compréhension du principe de la méthode et sont utilisés dans de nombreuses applications. Le nombre d'expériences réalisées est calculé par la loi suivante :

$$\text{Le nombre d'expériences} = 2^K$$

Dans les plans factoriels à deux niveaux, chaque facteur k est étudié à deux niveaux seulement. Ces plans sont utilisés dans les premières étapes de l'expérience pour analyser les facteurs potentiels et filtrer les éléments inactifs (Ismaili, 2016).

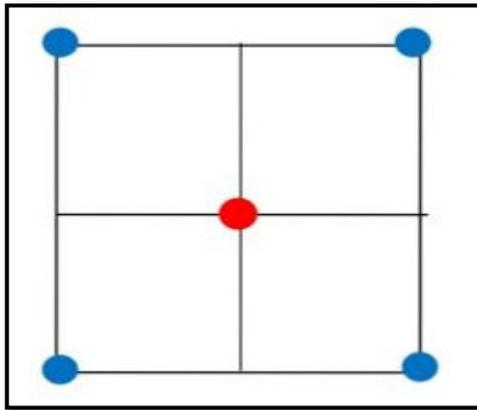


Figure III.5. plan factoriel complet à deux niveaux pour deux facteurs.

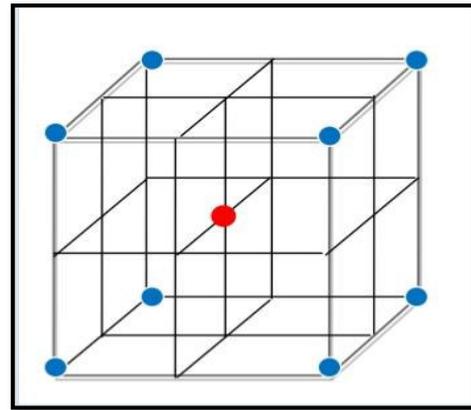


Figure III.6. plan factoriel complet à deux niveaux pour trois facteurs.

III.2.7.1. Modèle mathématique

Modèle mathématique postulé est un modèle de première degré par rapport à chaque facteur (Goupy, 2008):

$$Y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_{12}x_1x_2 + \epsilon \tag{Eq.III.01}$$

y:la réponse ;  $x_1$ :le niveau attribué au facteur ;  $a_0$ :la valeur de la réponse au centre du domaine d'étude ;  $a_1$ :l'effet de facteur 1;  $a_2$ :l'effet de facteur 2; $a_{12}$ :l'interaction entre les facteurs 1 et 2 et  $\epsilon$  :l'écart.

Tableau III.2 : La matrice d'expérience du plan  $2^2$  et resultants obtenue (Ajhoub, 2018).

N° essai	Facteur 1	Facteur 2	Facteur 3
1	-1	-1	Y1
2	+1	-1	Y2
3	-1	+1	Y3
4	+1	+1	Y4
Niveau -1	$E_1$ min	$E_2$ min	
Niveau +1	$E_1$ max	$E_2$ max	

III.2.7.2. Calcul des coefficients

$$a_0 = \frac{1}{4}[+Y1 + Y2 + Y3 + Y4]$$

$$a_1 = \frac{1}{4}[-Y1 + Y2 - Y3 + Y4]$$

$$a_2 = \frac{1}{4}[-Y1 - Y2 + Y3 + Y4]$$

$$a_{12} = \frac{1}{4}[+Y1 - Y2 - Y3 + Y4]$$

### III.3. Réseaux de neurones artificiels

#### III.3.1. Définition

Les réseaux de neurones artificiels sont composés d'un grand nombre de processeurs élémentaires interconnectés, qui fonctionnent en parallèle. Chaque processeur élémentaire, ou neurone artificiel, génère une sortie spécifique en fonction des informations qu'il reçoit en entrée. Ces réseaux peuvent être organisés de manière hiérarchique, avec plusieurs couches de neurones, où chaque couche traite les données avant de les transmettre à la suivante. Cette structure hiérarchique permet aux réseaux de neurones artificiels de modéliser et d'apprendre des relations complexes dans les données (Housine & Khelifa, 2018).

#### III.3.2. Neurone biologique

Le neurone est une cellule fondamentale du système nerveux, composée d'un corps cellulaire et d'un noyau. Le corps cellulaire se divise en branches pour former ce que l'on appelle les dendrites. Parfois, ces dernières sont si nombreuses qu'on parle alors de 'chevelure dendritique' ou d' 'arborisation dendritique'. C'est à travers les dendrites que l'information est transmise de l'extérieur vers le soma, le corps du neurone. Une fois traitée par le neurone, l'information chemine le long de l'axone (unique) pour être transmise à d'autres neurones. La transmission entre deux neurones n'est pas directe. En réalité, il existe un espace intercellulaire de quelques dizaines d'Angströms ( $10^{-9}$  m) entre l'axone du neurone afférent et les dendrites (on dit une dendrite) du neurone efférent. Cette jonction entre deux neurones est appelée la synapse (Housine & Khelifa, 2018).

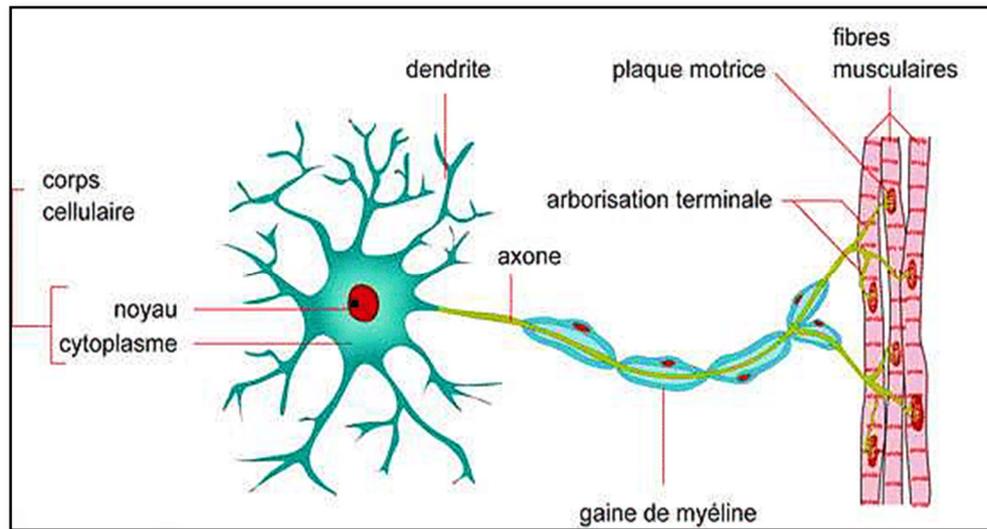


Figure III.7. Représentation d'un neurone réel.

Le neurone est composé des parties suivantes :

- **Corps cellulaire** : Noyau du neurone.
- **Dendrites** : Récepteurs principaux du neurone.
- **Axone** : Fibre nerveuse de transport pour les signaux émis par le neurone.
- **Synapse** : Connexion entre la dendrite et l'axone de deux neurons (Acremont, 2020).

### III.3.3. Neurone formel

Neurone formel est un processeur élémentaire qui réalise une somme pondérée des signaux qui lui parviennent. La valeur de cette sommation est comparée à un seuil et la sortie des neurones une fonction linéaire. Un neurone est une fonction paramétrée non linéaire de ses variables d'entrée. Naturellement, un réseau de neurones est la composition des fonctions non linéaires de deux neurones ou plus.

Les variables du neurone sont souvent les valeurs d'entrées du neurone et les valeurs de sa sortie. Les réseaux de neurones artificiels sont des réseaux fortement connectés de processeurs élémentaires fonctionnant en parallèle. Chaque processeur élémentaire calcule une sortie unique sur la base des informations qu'il reçoit (Oulmi & Kaloune, 2018).

#### III.3.3.1. Paramètres

Les paramètres sont affectés aux entrées des neurones ; la sortie du neurone est une combinaison non linéaire des entrées  $x_i$ , pondérées par les paramètres  $W_i$ , souvent appelées poids. Le potentiel  $v$  le plus fréquemment utilisé est la somme pondérée des entrées, avec un terme constant supplémentaire appelé « biais ». Les formules à appliquer pour mettre à jour les poids et biais lorsque l'on entre un individu dans le réseau sont donc :

$$w_{new} = w_{old} + zve(pi)Pi \text{ et } p_{new} = p_{old} + zve(pi)Pi \quad (\text{Eq.III.02})$$

Nous pouvons définir un neurone par les trois éléments suivants :

- La fonction d'entrée totale qui définit le prétraitement effectué sur les entrées.
- La fonction d'activation (ou d'état) du neurone qui définit son état interne en fonction de son entrée totale.

La fonction de sortie qui calcule la sortie du neurone en fonction de son état d'activation (Oulmi & Kaloune, 2018).

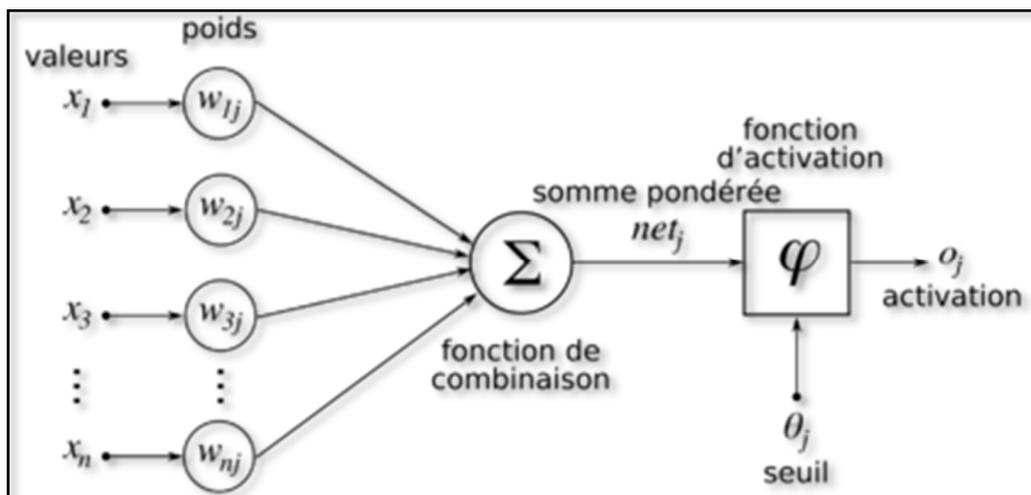


Figure III.8. Modèle de base d'un neurone formel.

### III.3.3.2. Principe de fonctionnement

Un neurone reçoit des entrées et fournit une sortie, grâce à différentes (Oulmi & Kaloune, 2018) :

- Des poids accordés à chacune des entrées, permettant de modifier l'importance de certaines par rapport aux autres ;

- Une fonction d'agrégation, qui permet de calculer une unique valeur à partir des entrées et des poids correspondants ;
- Un seuil (ou biais), permettant d'indiquer quand le neurone doit agir ;
- Une fonction d'activation, qui associe à chaque valeur agrégée une unique valeur de sortie dépendant du seuil ;
- Pas de notion temporelle ;
- Coefficient synaptique : coefficient reel ;
- Sommation des signaux arrivant au neurone ;
- Sortie obtenue après application d'une fonction de transfert.

### **III.3.4. Architecture des réseaux de neurones**

L'architecture d'un réseau de neurones définit son fonctionnement et joue un rôle important dans son comportement. Elle est en fonction de ses couches et de la structure des connexions de ses neurones ; ces paramètres permettent de distinguer les différentes classes et/ou types d'architecture neuronales. Donc Il existe trois grands types d'architectures de réseaux de neurones (Khouas *et al*, 2020) :

#### **III.3.4.1. Réseaux statiques**

Ce type de réseaux est organisé généralement en couches de neurones. Chaque neurone d'une couche reçoit ses entrées à partir des neurones de la couche précédente ou tout simplement de l'entrée du réseau. Dans tels réseaux il n'existe pas de feed-back (boucles de retour d'informations). Le traitement des données se fait en sens unique et le flux d'informations circule directement de la couche d'entrée à la couche de sortie ; le traitement est donc réalisé en boucle ouverte. Ces réseaux peuvent être utilisés pour les problèmes de classification ou d'approximation des fonctions.

#### **III.3.4.2 Réseaux dynamiques**

Les réseaux dynamiques ou bien récurrents, sont les réseaux pouvant comporter des boucles (feed-back) entre les neurones. En général, la sortie de chaque neurone peut être envoyée vers l'entrée de tous les autres neurones du réseau. Ainsi, ces boucles ramènent l'information en provenance de la couche de sortie sur la couche d'entrée simultanément avec le signal d'entrée présent au même instant. Le réseau dynamique peut donner une sortie différente en lui présentant la même entrée à des instants différents, contrairement aux réseaux statiques qui donnent la même

---

sortie pour une même entrée. Au début, ces réseaux étaient souvent utilisés pour les problèmes de classification et de mémorisation. Actuellement, dans plusieurs travaux la structure interne dynamique de ces réseaux est exploitée pour l'identification ou la commande des systèmes dynamiques.

### ***III.3.4.3. Réseaux autoorganisés***

Les réseaux de neurones autoorganisés sont des réseaux qui changent leurs structures internes pendant l'apprentissage. Ainsi les neurones se regroupent typologiquement suivant la représentation des exemples. Ces réseaux sont des dérivées des modèles de Kohonen (**Khouas et al, 2020**).

### **III.3.5. Apprentissage**

L'apprentissage est sans doute la propriété la plus intéressante des réseaux neuronaux. Cependant, cette propriété ne concerne pas tous les modèles, mais seulement les plus utilisés. Une fois qu'un réseau a été structuré pour une application particulière, il est prêt à être formé. Pour démarrer ce processus, les poids initiaux sont choisis de manière aléatoire. Ensuite, l'apprentissage commence (**Khouas et al, 2020**).

#### ***III.3.5.1. Définition***

L'apprentissage consiste en la modification des poids du réseau afin d'ajuster la réponse du réseau aux exemples et à l'expérience. Il est souvent impossible de déterminer à priori les valeurs des poids des connexions d'un réseau pour une application donnée. A l'issue de l'apprentissage, les poids sont fixés : c'est alors la phase d'utilisation. Il existe deux approches d'apprentissage au niveau des algorithmes (**Khouas et al, 2020**):

#### ***III.3.5.2. Apprentissage supervisé***

Apprentissage supervisé implique un mécanisme fournissant au réseau le résultat souhaité, soit en "évaluant" manuellement les performances du réseau, soit en fournissant les résultats souhaités avec les entrées. La grande majorité des réseaux utilisent l'apprentissage supervisée. Les coefficients synaptiques sont évalués en minimisant l'erreur (entre sortie souhaitée et sortie obtenue) sur une base d'apprentissage.

#### ***III.3.5.3. Apprentissage non supervisé***

L'apprentissage non supervisé est l'endroit où le réseau doit donner un sens aux entrées sans aide extérieure, il est utilisé pour effectuer une caractérisation initiale des entrées. On ne dispose pas de base d'apprentissage. Les coefficients synaptiques sont déterminés par rapport à des critères de conformité : spécifications générales.

### **III.3.6. Perceptron mono couche**

Avant d'aborder le comportement collectif d'un ensemble de neurones, nous allons présenter le Perceptron (un seul neurone) en phase d'utilisation. L'apprentissage ayant été réalisé, les poids sont fixes. Le neurone de la figure 3 réalise une simple somme pondérée de ses entrées, compare une valeur de seuil, et fournit une réponse binaire en sortie (**Hassnaoui et al, 2020 ; Khouas et al, 2020**).

### **III.3.7. Perceptron multicouche**

D'une façon générale, un perceptron multicouche (Multi Layer Perceptron) contient une couche d'entrée, une ou plusieurs couches cachées, chargées des calculs possédant une fonction d'activation et une couche de sortie. La couche d'entrée représente toujours une couche virtuelle associée aux entrées du système, elle ne contient aucun neurone tandis que les couches suivantes sont des couches de neurones. La couche de sortie correspond aux sorties du système (Stewart 2009). Dans le modèle du Perceptron Multi-Couches, les perceptrons sont organisés en couches. Les perceptrons multi-couches sont capables de traiter des données qui ne sont pas linéairement séparables Avec l'arrivée des algorithmes de rétro propagation, ils deviennent le type de réseaux de neurones le plus utilisé.

L'utilité de plusieurs couches cachées n'a pas été démontrée. La figure 4 illustre la structure d'un MLP (Hassnaoui *et al*, 2020 ; Khouas *et al*, 2020).

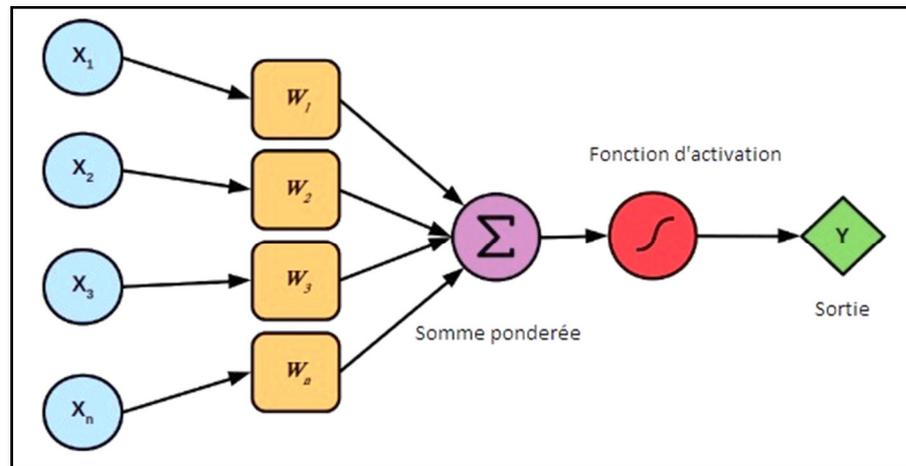


Figure III.9. Structure d'un perceptron mono couche.

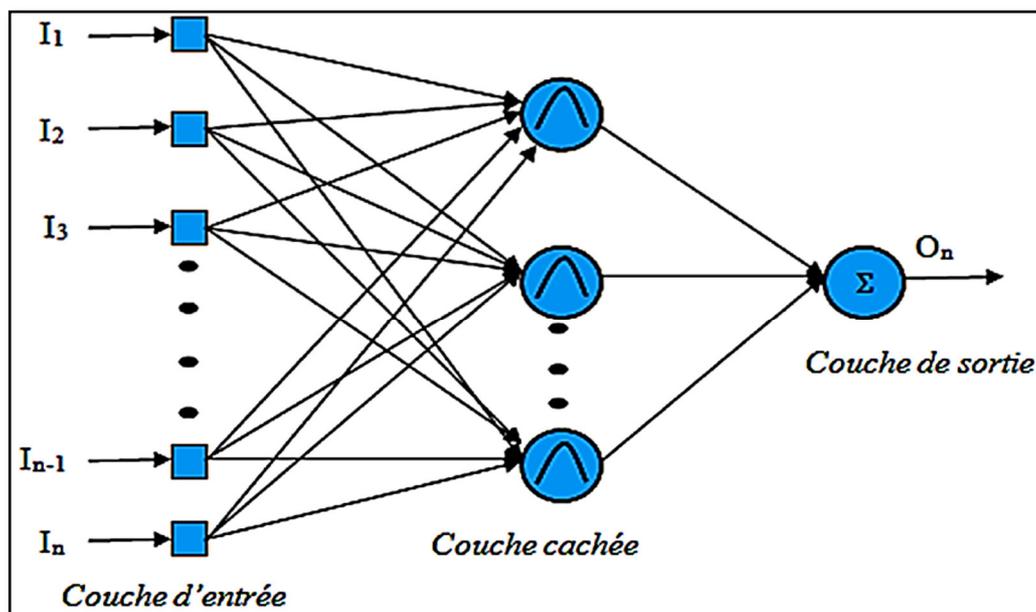


Figure III.10. Modèle du perceptron multi couches.

Lorsque tous les neurones d'une couche sont connectés aux neurones de la couche suivante, on parle alors de couches complètement connectées. Les équations de propagation décrites plus haut s'appliquent à tous les neurones. Cependant, le passage d'une couche à l'autre peut être formalisé sous forme matricielle. Soit un MLP dont le nombre de neurones sur la couche d'entrée est  $n_0$ ,  $n_1$  sur la couche cachée et  $n_2$  sur la couche de sortie. Les poids de la couche cachée peuvent s'écrire sous la forme d'une matrice  $W \in \mathbb{R}^{n_1 \times n_0}$ . Pour un vecteur  $X \in \mathbb{R}^{n_0}$  présenté en entrée, le

vecteur potentiel  $V$  et le vecteur de sortie  $Y$  pour la couche cachée s'écrivent donc (Hassnaoui *et al*, 2020) :

$$V = WX \quad (\text{Eq.III.03})$$

$$Y = \phi(V) \quad (\text{Eq.III.04})$$

Avec  $\Phi$  une fonction d'activation. La sortie de la couche cachée devient ensuite l'entrée de la dernière couche.

- **Mise à jour des poids** : Une fois la rétro propagation du gradient effectuée pour toutes les couches, les matrices de poids sont mises à jour :

$$w \leftarrow w - \lambda dw \quad (\text{Eq.III.05})$$

Où  $\lambda$  est le taux d'apprentissage.

### III.4. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons examiné les bases théoriques des plans d'expériences et des réseaux de neurones artificiels. Tout d'abord, nous avons abordé le concept des plans d'expériences et leurs objectifs, en passant en revue leurs diverses applications. Nous avons également expliqué les termes de base tels que les facteurs, le domaine d'étude, la surface de réponse, les modèles mathématiques et la matrice des expériences. Nous avons ensuite discuté des types de facteurs tels que les facteurs continus, les facteurs discrets et les facteurs ordonnés, ainsi que des différents types de plans d'expériences, en nous concentrant sur le plan factoriel complet  $2^K$  et ses détails mathématiques.

Ensuite, nous sommes passés aux réseaux de neurones artificiels, en présentant une définition du neurone artificiel et en expliquant comment il fonctionne et ses principes de base. Nous avons ensuite examiné les structures des réseaux de neurones, telles que les réseaux statiques, les réseaux dynamiques et les réseaux auto-organisés. Nous avons également abordé les concepts d'apprentissage dans les réseaux de neurones, y compris l'apprentissage supervisé et l'apprentissage non supervisé, en clarifiant les concepts de Perceptron monocouche et multicouche.

À travers ce chapitre, nous avons cherché à offrir une vue d'ensemble complète et simplifiée de ces sujets, afin de faciliter la compréhension des bases sur lesquelles il est possible de construire à l'avenir.

---

# ***CHAPITRE IV***

***Modélisation d'absorption des  
antibiotiques par plan d'expérience  
et RNA***

---

## **IV.1. Introduction**

Dès le début de cette étude, nous avons prévu de réaliser deux parties distinctes. La première est expérimentale et repose sur l'adsorption de quelques médicaments (antibiotiques et paracétamol) sur du charbon actif. La seconde partie consiste à modéliser ces données par le biais d'un plan d'expériences afin d'obtenir les facteurs optimaux d'adsorption et d'établir un ou plusieurs modèles mathématiques.

Cependant, plusieurs contraintes et difficultés sont survenues au sein de l'entreprise SAIDAL Annaba, telles que l'interdiction d'utiliser du charbon actif sur les appareillages de l'usine, la panne du spectrophotomètre et l'indisponibilité des antibiotiques qui ont été ramenés plus tard au Groupe Antibiotique SAIDAL de Médéa. De même, au niveau du laboratoire pédagogique du département de génie des procédés, nous avons rencontré des difficultés en raison de l'indisponibilité et de la pénurie de la plupart des matériels nécessaires pour réaliser le travail, tels que les plaques chauffantes magnétiques, les différentes verreries, la marge de travail du spectrophotomètre et les cuves. Face à toutes ces contraintes et difficultés, nous avons été contraints d'élaborer un autre plan de travail similaire, basé principalement sur des bases de données expérimentales déjà réalisées dans d'autres laboratoires, afin de valoriser ces données pour mener des études de modélisation.

Par conséquent, cette étude est basée sur deux contributions principales : la première concerne la modélisation de trois antibiotiques, l'amoxicilline (AMX), la tétracycline (TC) et la métronidazole (MTN), en utilisant quatre bases de données différentes, dont trois contiennent huit expériences réalisées dans l'études de Arkam Fahima et Kalem Nacira (**Arkham & Kalem, 2018**), et d'autres étude réalisées par Haddour Fairouz et Benkerrou Lamia (**Haddour & Benkerrou, 2022**), tandis que la quatrième base de données contient seize expérience qui a été réalisée par Achour Ouhiba et Boufous Nadjette (**Achour & Boufous, 2022**). la deuxième contribution porte sur la modélisation des mêmes antibiotiques à l'aide de technique des réseaux de neurones artificiel (RNA).

## **IV.2. Matériel pour les deux contributions**

### **IV.2.1. La base de données de la première contribution**

Avant d'organiser la base de données, nous avons effectué des transformations d'unités pour homogénéiser les valeurs de manière suivante :

- Converti l'unité de concentration de charbon actif de **g/250 ml** en **g/l** dans la première étude.
- De même, pour l'unité de concentration de tétracycline de **mg/l** en **g/l** dans la deuxième étude.
- Et enfin nous avons converti l'unité de concentration du charbon actif de **mg/l** en **g/l** dans la troisième étude.

La première contribution consiste deux études contenant huit expériences impliquant trois facteurs : le **pH**, la concentration en antibiotique [**AB**] et la concentration en charbon actif [**CA**]. La troisième étude contient seize expériences inclus quatre facteurs ; on ajoute le temps (**t**) comme quatrième facteur. Deux niveaux d'étude ont été choisis pour chaque facteur. Les **tableau IV.01**, **tableau IV.02** et **tableau IV.03** montrent les niveaux de chaque facteur ainsi les valeurs codées et réelles pour les trois expériences, respectivement.

**Tableau IV.01 : Valeurs des paramètre opératoires à différents niveaux (Arkam & Kalem 2018).**

Niveaux		Bas	Haut
Valeurs codées		-1	+1
Valeurs réels	Z1 : pH (-)	2	10
	Z2 : [TC] et [AMX] (g/l)	50	300
	Z3 : [CA] (g/l)	0,125	1,25

**Tableau IV.02 : Valeurs des paramètre opératoires à différents niveaux (Haddour & Benkerrou 2022).**

Niveaux		Bas	Haut
Valeurs codées		-1	+1
Valeurs réels	z1 : [TC] (g/l)	16,14	48,86
	z2 : pH (-)	4,50	7,41
	z3 : [CA] (g/l)	0,5	1,24

Niveaux		Bas	Haut
Valeurs codées		-1	+1
Valeurs réels	W1 : pH (-)	4	8
	W2 : [MTN] (g/l)	5	10
	W3 : [CA] (g/l)	0,03	0,07
	W3 : t (min)	60	150

**Tableau IV.03 :** Valeurs des paramètre opératoires à différents niveaux (Achour & Boufous, 2022).

Ainsi que le (Annexe A) donne également les matrices expérimentales codées et réels pour un plan  $2^K$  des deux antibiotiques étudiés : TC et AMX de la première expérience. Le (Annexe B) montre les mêmes matrices expérimentales de TC pour la deuxième expérience. Tandis que le (Annexe C) illustre les mêmes matrices expérimentales d'antibiotique MTN pour la troisième expérience.

#### IV.2.2. La base de données de la deuxième contribution

Dans la deuxième contribution, nous avons utilisé les mêmes bases de données que celle de la première contribution. Cependant, cette fois-ci les données ont été rassemblées puis quelques facteurs ont été ajoutés (**ID** et **t**) pour différencier entre les trois types d'antibiotiques (TC, AMX, FG) et les trois expériences. La base de données a été organisée comme indiqué dans le (Annexe D).

De coup chaque paramètre ajouté exprime les conditions expérimentales d'un expérience prise ; sauf le paramètre ID qui indique le type d'antibiotique désirée.

#### IV.2.3. Outils informatiques utilisés pour les deux contributions

Plusieurs logiciels ont été utilisés dans les deux contributions ; comme montre la **Figure IV.01** :



Figure IV.01 : Capture d'écran des logiciels utilisés dans cette étude.

Chaque logiciel est employé dans l'un des étapes de notre étude de manière suivant :

- **Microsoft Office Excel** : est employé pour organiser la base de données et les résultats, réaliser les calculs simples et en fin pour tracer les différents graphiques.
- **JMP Professionnel, version 17** : principalement proposé pour réaliser la partie du plan d'expérience (Sall *et al.* 2017).
- **TIBCO Statistica** : particulièrement utilisé pour entraîner les différents modèles de réseaux de neurones (TIBCO Statistica 2020).

- **MATLAB R2020b** : a été employé pour calculer les différents coefficients et types d'erreurs, ainsi que pour réaliser certains calculs liés aux méthodes d'analyse (**The MathworksInc 2020**).

### **IV.3. Méthodologie du travail**

#### **IV.3.1. Méthodes pour la première contribution**

La méthodologie générale du plan d'expérience est résumée dans l'organigramme suivant (**Figure IV.02**) :

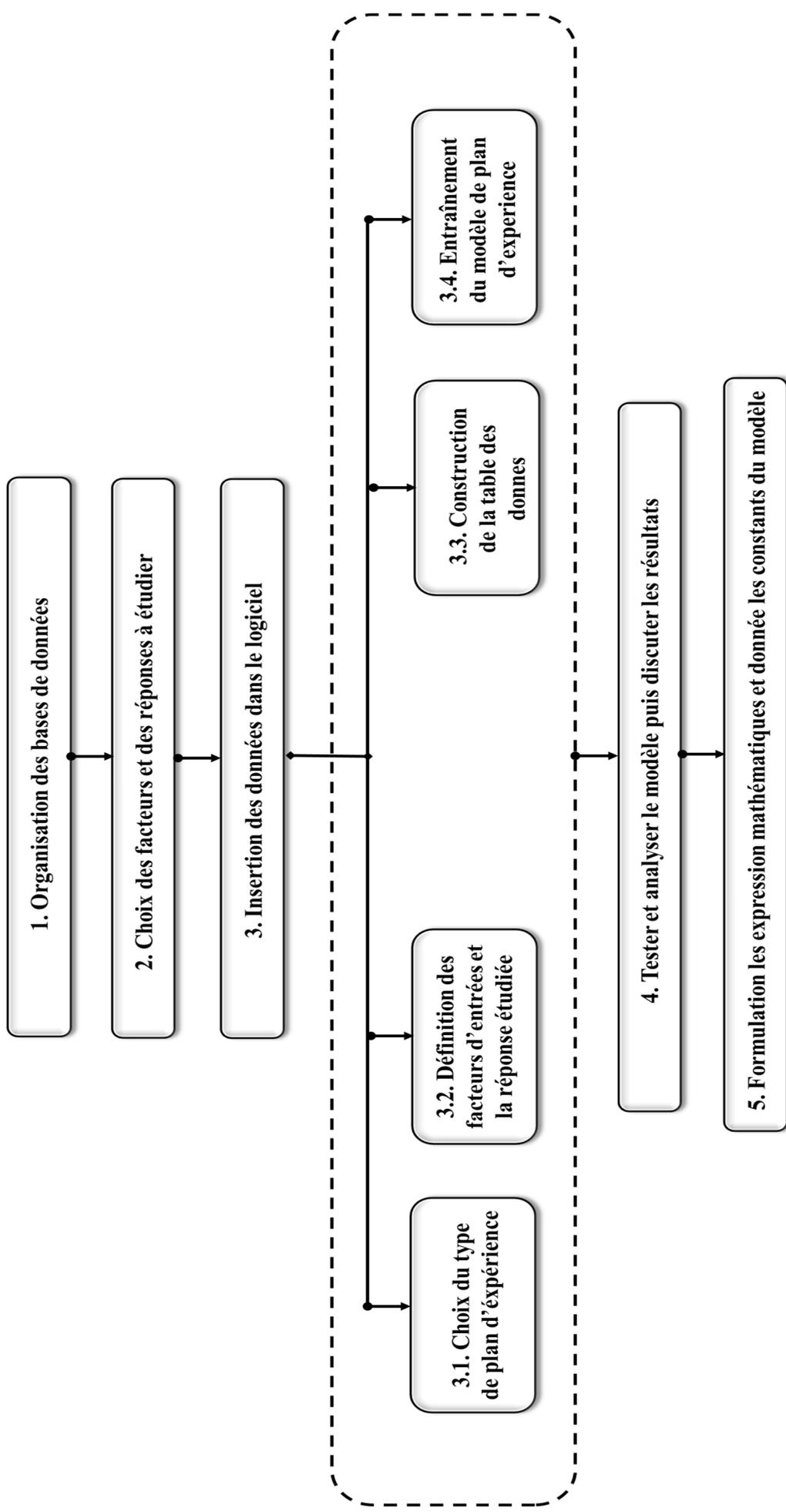


Figure IV.02 : Organigramme de la méthodologie générale du plan d'expérience.

Selon l'organigramme du **Figure IV.02**, la méthodologie adopter dans la première contribution est basé principalement sur cinq étapes :

1. **Organisation des bases de données** : Comme on a déjà discuté précédemment dans la partie IV.2.1 ; la base de données a été récolté à partir de trois sources de **références (Arkam & Kalem 2018 ; Haddour & Benkerrou 2022 ; Achour & Boufous, 2022)**. Les quatre bases ont été organiser à l'aide de logiciel "Microsoft office Excel" (Voir les **tableaux IV.04 et IV.05 et IV.06**).
2. **Choix des facteurs et des réponses à étudier** : Dans n'importe méthode de modélisation le choix des paramètres d'entrées du modèle se fait selon les interactions phénoménologiques entre les différents facteurs et les réponses souhaitées. Ce qui donne la meilleure combinaison possible qui résulte les modèles optimaux. Dans notre cas d'étude la réponse choisie est le rendement d'adsorption d'antibiotique qui exprime mieux ce phénomène, l'équation (**Eq.IV.01**) montre le calcule réel du rendement  $Y$  exprimer en (%). Concernant les facteurs d'entrée : **pH**, **[AB]**, **[CA]** et **t** ; le choix se fait principalement selon les précédentes études d'un côté (**Arkam & Kalem 2018 ; Haddour & Benkerrou 2022 ; Achour & Boufous, 2022**) plus autres études sur l'adsorption des médicaments en générales (**Kourbali & Aoudia, 2018**). Et selon leurs impacts sur l'adsorption de l'autre côté ; du fait plusieurs études ont confirmé la signification de ces paramètres vis-à-vis le phénomène d'adsorption (**Taksrit & Zemouri, 2013 ; Lebssisse & Aichaoui, 2022**).

$$Y(\%) = \frac{c_0 - c_t}{c_0} * 100 \quad (\text{Eq.IV.01})$$

3. **Insertion des données dans le logiciel** : Comme mentionné précédemment ; nous avons choisi le logiciel "JMP Professionnel, version 17" pour travailler sur l'un des plans d'expérience (**Sall et al. 2017**) ; car il est couramment utilisé dans le monde actuel, aussi en raison de sa simplicité, faciliter d'utilisation et efficacité d'analyse les résultats. Cette étape est incluse quatre sous-étape :

- En ce qui concerne le type du plan ; un plan factoriel complet a deux niveaux a été choisi dans notre cas d'étude, car il fournit une analyse complète des effets des facteurs sur la variable de réponse d'une manière simple et efficace facilitant ainsi la compréhension des relations entre les facteurs et l'interprétation facile des résultats. D'un autre point de vue nous sommes limiter contraints par le nombre limité d'expériences disponibles dans la littérature. La méthode de sélection du plan factoriel complet dans le logiciel est indiquée dans la **Figure IV.03**.

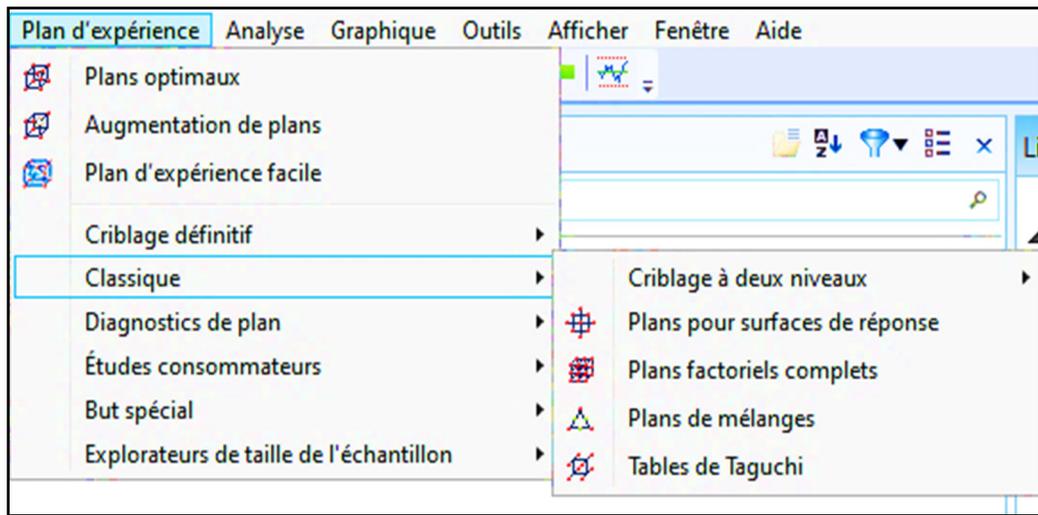


Figure IV.03. Capture écran de sélection du plan factoriel complet dans le logiciel JMP Professionnel, version 17.

- Après la sélection du plan factoriel complet l'étape suivante est la définition des facteurs d'entrées et la réponse souhaité ; de sorte que on les remplit leurs valeurs maximales et minimales qui corresponds aux niveaux hauts et bas, ainsi que leurs unités de mesure, de plus on cible de maximiser la réponse qui le rendement d'adsorption de l'antibiotique. La Figure IV.04 illustre bien cette opération.

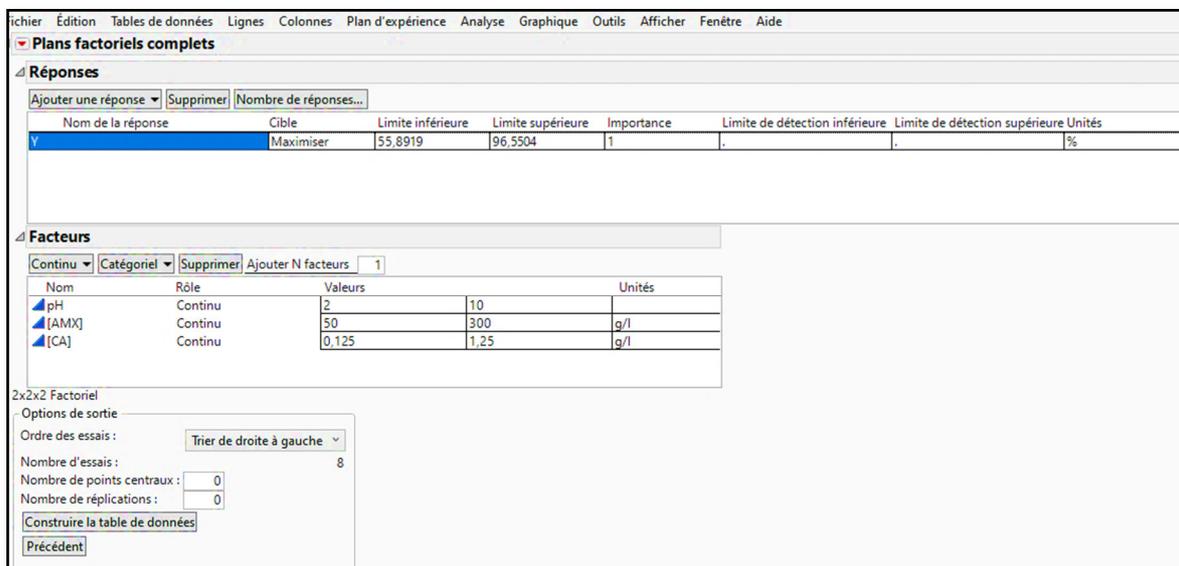


Figure IV.04. Capture d'écran de la définition des facteurs d'entrées et la réponse souhaité dans le logiciel JMP Professionnel, version 17.

- La prochaine étape dans le développement du modèle factoriel complet ; est la construction de la table des donnes. De ce fait la matrice d'expérience des valeurs codées a été complété avec les réponses Y correspondant à chaque expérience réalisée comme elle montre Figure IV.05.

Plans	2x2x2 Factoriel	2x2x2 Factoriel						
Modèle			Configuration	pH	[AMX] (g/l)	[CA] (g/l)	Y (%)	
Évaluer le plan			1	---	2	0,05	0,5	55,8919
Boîte de dialogue de plan			2	++-	10	0,05	0,5	56,9307
			3	+-+	2	0,3	0,5	64,702
			4	+++	10	0,3	0,5	61,2284
			5	--+	2	0,05	5	85,9529
			6	+++	10	0,05	5	89,9513
			7	-++	2	0,3	5	88,5045
			8	+++	10	0,3	5	96,5504

Figure IV.05. Capture d'écran indique la matrice d'expérience des valeurs codées et réels avec leurs réponses correspondantes réalisé par le logiciel JMP Professionnel, version 17.

- La dernière étape est l'entraînement du modèle de plan factoriel complet, dans cette étape on assure que les effets du modèle soient complets, de sorte que dans notre cas on ajoute l'interaction du 3ème ordre entre les trois facteurs étudiés comme indiqué dans la Figure IV.06. A la suite nous avons élaboré notre modèle.

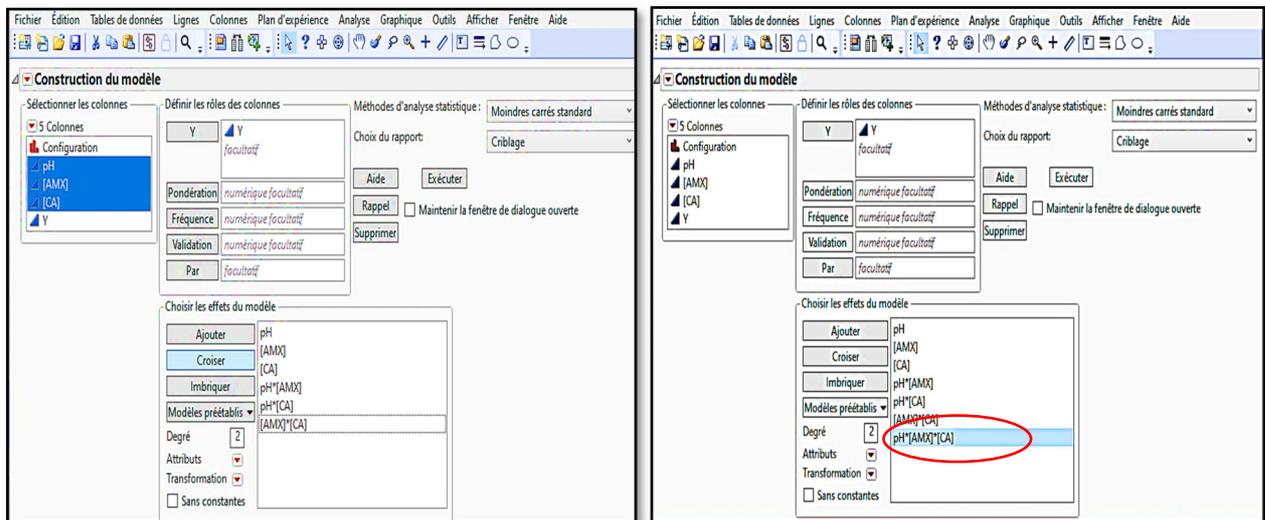


Figure IV.06. Capture d'écran indique l'élaboration du modèle de plan factoriel complet avec interactions du 3ème ordre réalisé par le logiciel JMP Professionnel, version 17.

### IV.3.2. Méthodes pour la deuxième contribution

La méthodologie générale du modèle RNA est résumée dans l'organigramme suivant (Figure IV.07) :

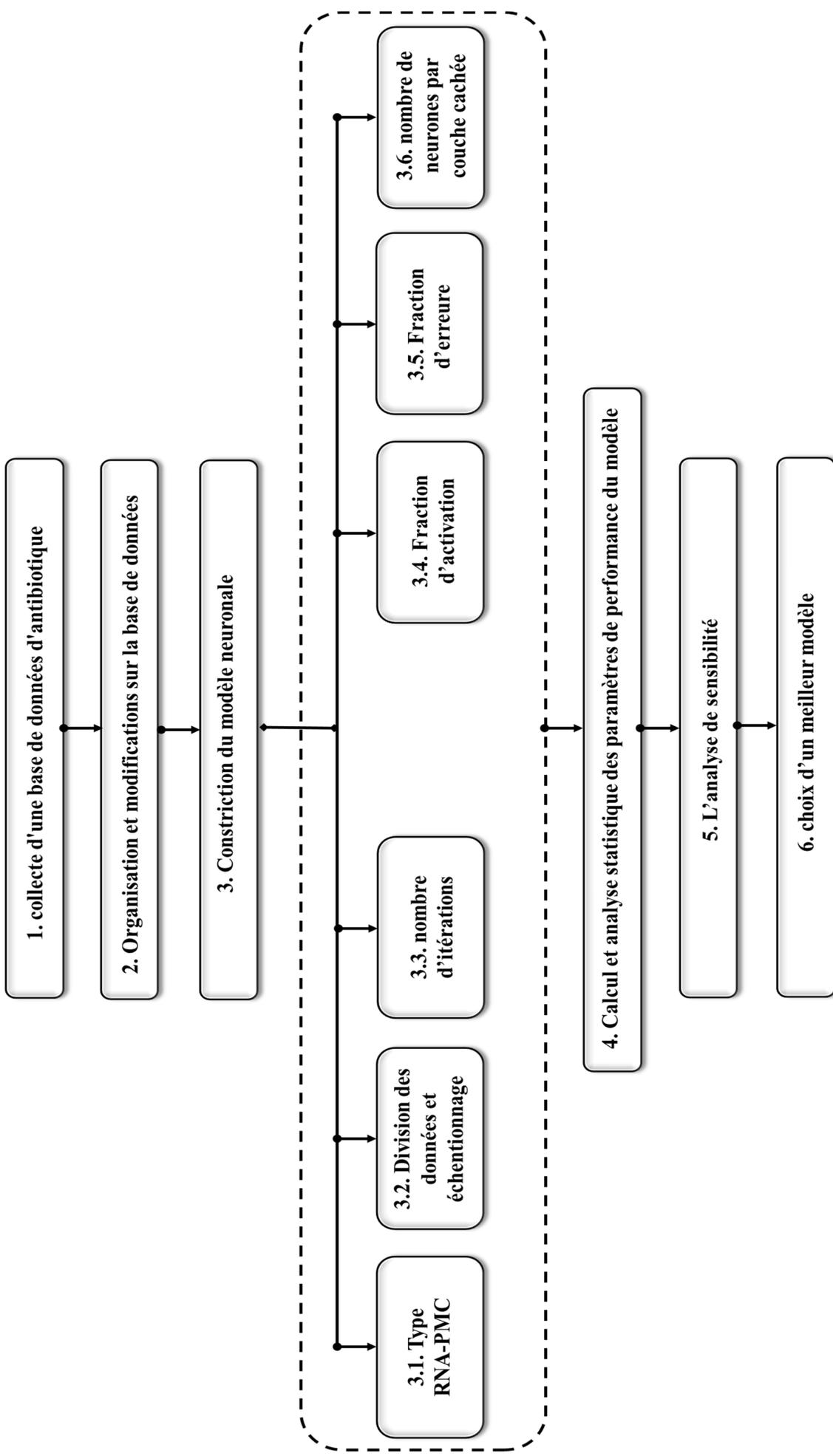


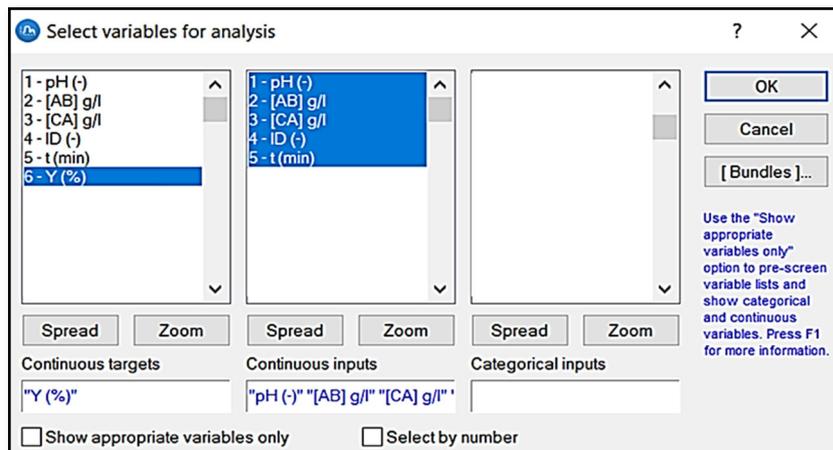
Figure IV.07 : Organigramme de la méthodologie générale du RNA.

---

Selon l'organigramme du **Figure IV.07**, la méthodologie adopter dans la deuxième contribution est basé principalement sur cinq étapes :

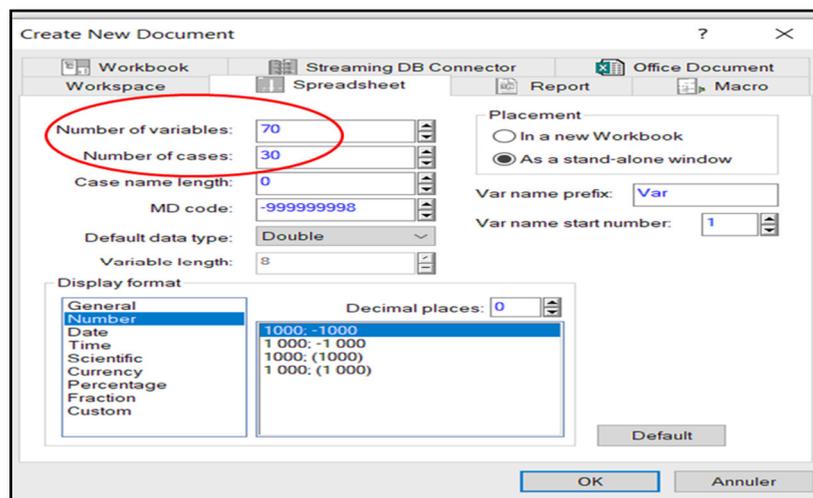
1. **Phase de collecte d'une base de données d'antibiotique** : : Comme on a déjà discuté précédemment dans la partie IV.2.2 ; la base de données a été récolté à partir de trois sources de références (**Arkam & Kalem 2018 ; Haddour & Benkerrou 2022 ; Achour & Boufous, 2022**). Les quatre bases ont été organiser à l'aide de logiciel "Microsoft office Excel" (Voir les **tableaux IV.07**).
2. **Organisation et modifications sur la base de données** : cette étape implique l'ajoute d'une colonne d'identification unique (ID) à la base de données pour différencier les différents types d'antibiotiques, le nettoyage des données pour supprimer les valeurs manquant ou aberrantes, ainsi que la conversion des données dans des formats adaptés à l'analyse telle que la normalisation ou la standardisation. L'objectif de ces processus est de faciliter la classification et l'analyse des données en fonction du type d'antibiotique et de garantir que les données sont prêtes pour l'analyse et la modélisation conduisant ainsi à une meilleure qualité des résultats.
3. **Constriction du modèle neuronale (corrélacion entre Construction et propriété)** : À ce stade, l'objectif principal est de construire un modèle de réseau neuronal capable de prédire avec précision les résultats de l'adsorption. Cette étape contient plusieurs sous-étapes visant à optimiser le modèle pour obtenir les meilleures performances possibles.
  - Le type de réseau de neurones choisi à ce stade est un réseau de neurones multicouches (MLP). Les MLP sont des réseaux de neurones constitués de plusieurs couches de neurones, dont une couche d'entrée, une ou plusieurs couches cachées et une couche de sortie. Chaque neurone d'une couche est connecté à tous les neurones de la couche suivante, permettant au réseau de détecter des modèles complexes dans les données. Les MLP sont particulièrement adaptés aux tâches dans lesquelles les relations entre les variables sont non linéaires. L'objectif du choix d'un réseau neuronal de diffusion multicouche est d'utiliser une structure de réseau capable de s'adapter aux caractéristiques des données d'adsorption. Grâce à MLP, nous visons à exploiter la capacité du réseau à apprendre des représentations complexes et hiérarchiques de données, ce qui peut conduire à des prédictions précises et fiables des résultats de l'adsorption.
  - Sélection les variables d'entrée pH, [AB], [CA], (ID) et t et la variable de sortie et y (%) sont définies, où la variable de sortie y (%) défini les résultats du processus

d'absorption, tandis que les variables d'entrée exprimant les différents facteurs potentiels qui peuvent influencer ce processus.



**Figure IV.08.** Capture d'écran de la sélection des variables pour l'analyse, variables d'entrée et la variable de sortie.

- L'échantillonnage divise les données en ensembles de formation et de tests en utilisant différents ratios et ces ratios (70 ; 30), (75 ; 25), (80 ; 20) (85 ; 15) et (90 ; 10) représentant des différents scénarios de partitionnement des données cette étape vise à évaluer les performances du modèle dans divers scénarios de partitionnement de données, ce qui permet de comprendre la robustesse du modèle et d'améliorer d'améliorer ses performances.



**Figure IV.09.** Capture d'écran pour diviser les données en ensembles de formation et de tests.

- Paramètres d'entraînement qui incluent la définition du nombre d'itérations pour former le réseau (2000, 4000, 6000).

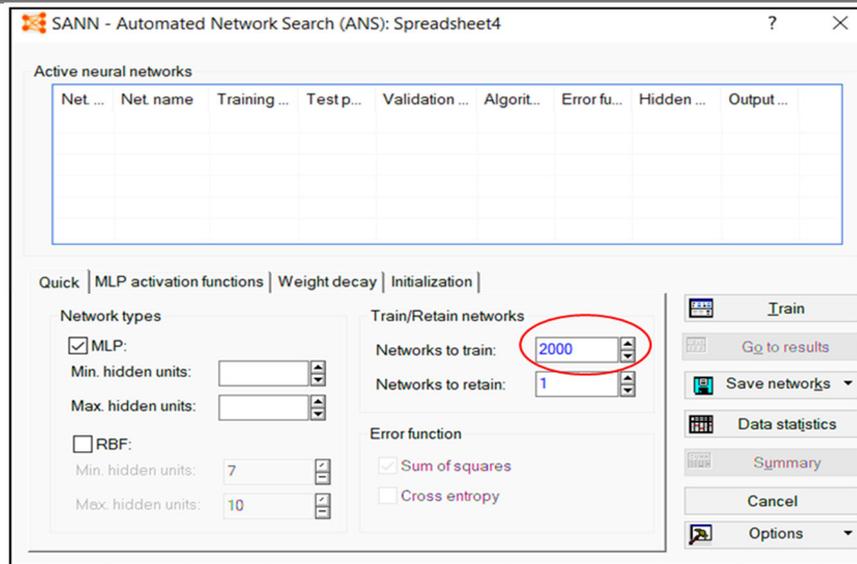


Figure IV.10. Capture d'écran indique paramètres d'entraînement.

- La fonction d'activation sont effectuées en choisissant plusieurs types de fonctions dans la couche cachée et sortie. Par conséquent, à la fin de l'exécution, le logiciel donne la meilleure combinaison possible entre les deux fonctions d'activation de la couche concernée (figure IV.08).

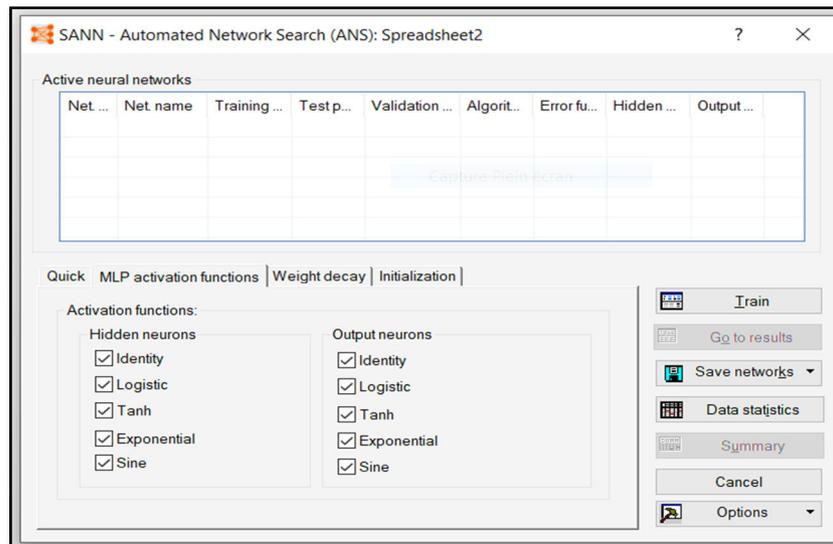


Figure IV.11. Capture d'écran pour le choix des fonctions d'activation sur STATISTICA.

- J'ai utilisé la somme des carrés (SOS) en tant que fonction d'erreur.
- Pour ce qui est du nombre de neurones par couche cachée, j'ai ajusté ce nombre entre 2 et 20 neurones.

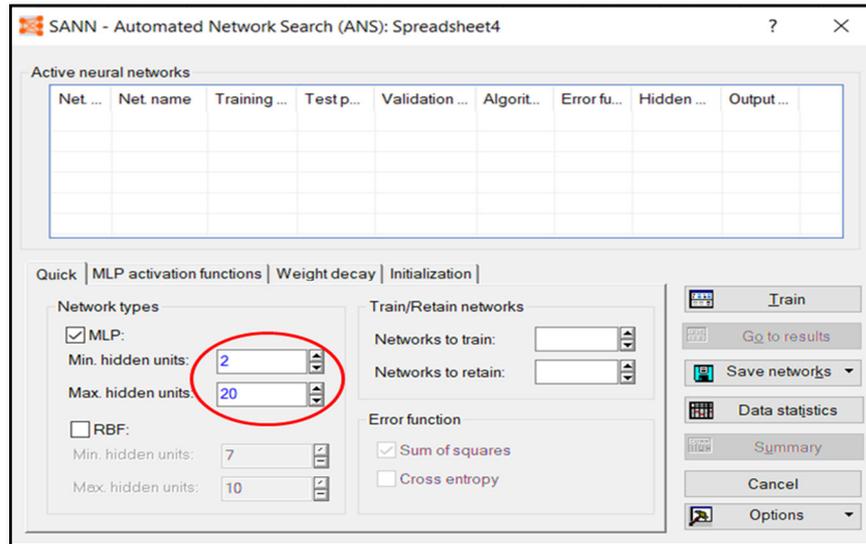


Figure IV.12. Capture d'écran indique nombre de neurones par chaque couche.

4. **Calcul et analyse statistique des paramètres de performance du modèle :** La performance et la précision des meilleurs modèles de RNA obtenus dans cette étude ont été évaluées à l'aide de quatre types d'erreurs. Les performances de régression ont également été évaluées à l'aide des coefficients de régression (R), de détermination (R<sup>2</sup>). Ces évaluations ont été effectuées sur les ensembles de données de test, d'apprentissage et sur l'ensemble des données globales. Les définitions mathématiques de chaque type d'erreur, du coefficient de régression (R), du coefficient de détermination (R<sup>2</sup>) sont fournies par les équations (IV.06 ; IV.07) :

$$REQM = \left( \frac{\sum_{i=1}^N (Y_i^{exp} - Y_i^{cal})}{N} \right)^2 \quad \text{(Eq.IV.02)}$$

$$ERAM = \left( \frac{100}{N} \right) * \sum_{i=1}^N \left( \left| \frac{(Y_i^{exp} - Y_i^{cal})}{Y_i^{exp}} \right| \right) \quad \text{(Eq.IV.03)}$$

$$ERM = \left( \frac{100}{N} \right) * \sum_{i=1}^N \left( \left| \frac{(Y_i^{exp} - Y_i^{cal})}{Y_i^{cal}} \right| \right) \quad \text{(Eq.IV.04)}$$

$$ESP = (REQM / \hat{y}^{exp}) * 100 \quad \text{(Eq.IV.05)}$$

$$R = \frac{\sum_{i=1}^N [(Y_i^{exp} - \hat{y}^{exp})(Y_i^{cal} - \hat{y}^{cal})]}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (Y_i^{exp} - \hat{y}^{exp})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^N (Y_i^{cal} - \hat{y}^{cal})^2}} \quad \text{(Eq.IV.06)}$$

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N (Y_i^{exp} - Y_i^{cal})^2}{\sum_{i=1}^N (Y_i^{exp} - \hat{y}^{exp})^2} \quad \text{(Eq.IV.07)}$$

$$\hat{y}^{\text{cal}} = \sum_{i=1}^N Y_i^{\text{cal}} / N \quad (\text{Eq.IV.08})$$

$$\hat{y}^{\text{exp}} = \sum_{i=1}^N Y_i^{\text{exp}} / N \quad (\text{Eq.IV.09})$$

Où N représente le nombre de composés dans l'ensemble des données pour chaque phase (apprentissage, test, ou l'ensemble complet des données), K étant le nombre de variables du modèle (c'est-à-dire le nombre de descripteurs choisis dans ce cas),  $Y^{\text{cal}}$  est la valeur calculée (prédite) de Y pour l'ensemble d'apprentissage ou de test,  $Y^{\text{exp}}$  est la valeur expérimentale (observée) de Y,  $\hat{y}^{\text{cal}}$  est la moyenne des valeurs calculées de Y ; (Eq.IV.08), et  $\hat{y}^{\text{exp}}$  la moyenne des valeurs expérimentales de Y (Eq.IV.09).

5. **L'analyse de sensibilité du modèle RNA optimal** : L'analyse de sensibilité est un outil utile pour comprendre comment différentes variables affectent un modèle mathématique en général et un modèle de RNA en particulier. Cette analyse permet de valider le bon fonctionnement du modèle en question et pour déterminer quelles entrées (pH, [CA], [AB], ID et t) ont un impact significatif sur la sortie y (%). Prenons l'exemple d'un réseau neuronal simple composé de trois couches : une couche d'entrée, une couche cachée et une couche de sortie. Supposons que ce réseau comporte trois neurones dans la couche d'entrée, quatre neurones dans la couche cachée et un neurone dans la couche de sortie.

- Dans une première étape, les valeurs absolues des poids de connexion entre les cellules de la couche d'entrée et la couche cachée (w) sont multipliées et entre les cellules de la couche cachée et la couche de sortie (w). On obtient les résultats du produit (Py).
- Dans la deuxième étape, chaque score de produit (Pi) est divisé par la somme des scores de produit de toutes les variables d'entrée pour obtenir (Q). Ce qui aide à convertir les valeurs en ratios.
- Dans la troisième étape, les résultats (Q) de chaque neurone de la couche d'entrée sont collectés, et ces sommes donnent une idée de la mesure dans laquelle chaque variable d'entrée affecte chaque neurone de la couche cachée.
- Dans la quatrième étape, la contribution en pourcentage de chaque variable d'entrée est calculée grâce à la somme des résultats (S) pour chaque variable d'entrée. Ce ratio exprime l'importance ou la contribution relative de chaque variable d'entrée dans le modèle.

Cette méthode permet de déterminer dans quelle mesure chaque variable d'entrée affecte les résultats finaux du modèle. Cela permet de confirmer le choix des variables utilisées et de garantir l'efficacité du modèle.

## IV.4. Résultats et discussion

### IV.4.1. Résultats et discussions pour la première contribution

#### IV.4.1.1. Détermination des équations des modèles élaborer

Nous rappelons que dans la première contribution nous avons trois expériences différentes. Précédemment ; dans le (**Annexe A**) nous avons représenté les matrices expérimentales codées et réels pour un plan de  $2^K$  des deux antibiotiques étudiés : TC et AMX pour la première expérience. Le (**Annexe B**) et (**Annexe C**) montre aussi les mêmes matrices expérimentales de la TC et MTN respectivement pour la deuxième et la troisième expérience.

Le modèle mathématique associé au plan factoriel complet à deux niveaux ( $2^K$ ) est généralement un modèle polynomial synergique de premier degré qui regroupe tous les facteurs étudiés. Pour les deux premières expériences, le modèle possède huit coefficients et s'écrit dans (**Eq.IV.10**).

$$\hat{Y} = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_{12}X_1X_2 + b_{13}X_1X_3 + b_{23}X_2X_3 + b_{123}X_1X_2X_3 \quad (\text{Eq.IV.10})$$

Pour la troisième expérience, le modèle possède douze coefficients et s'écrit dans (**Eq.IV.11**).

$$\hat{Y} = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4 + b_{12}X_1X_2 + b_{13}X_1X_3 + b_{14}X_1X_4 + b_{23}X_2X_3 + b_{24}X_2X_4 + b_{34}X_3X_4 + b_{1234}X_1X_2X_3X_4 \quad (\text{Eq.IV.11})$$

Où :  $\hat{Y}$  est la réponse estimée ;  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  et  $X_4$  sont les facteurs choisis qui sont respectivement pH, [AB], [CA] et le temps t,  $b_0$  est la valeur moyenne de la réponse ;  $b_1$ ,  $b_2$ ,  $b_3$  et  $b_4$  sont les effets principaux du modèle et enfin ;  $b_{12}$ ,  $b_{13}$ ,  $b_{14}$ ,  $b_{23}$ ,  $b_{24}$  et  $b_{34}$  sont les effets d'interactions doubles et  $b_{1234}$  la même interaction quadruple.

#### IV.4.1.2. Calcul des coefficients du modèle de la première expérience

Dans le **tableau IV.04**, nous pouvons voir l'estimation des coefficients de l'équation de chaque modèle élaboré dans le logiciel JMP Professionnel, version 17, pour les deux premières expériences.

**Tableau IV.04 :** Estimation des coefficients des modèles de l'adsorption des deux premières expériences.

Les effets	Expérience 01		Expérience 02
	TC	AMX	TC
$b_0$	78,75755	74,9640	49,595
$b_1$	3,36725	1,2011	9,0625
$b_2$	0,692375	2,7823	-0,35
$b_3$	-17,1145	15,27	-7,075
$b_{12}$	-5,021075	-0,0581	4,1975
$b_{13}$	-0,05525	1,8098	-10,0125
$b_{23}$	-2,412525	-0,4946	6,955
$b_{123}$	-2,490525	1,0699	-0,0375

Le **tableau IV.05**, représente l'estimation des coefficients de l'équation du modèle élaboré sur l'adsorption du MTN, dans le logiciel JMP Professionnel, version 17, pour la troisième expérience.

**Tableau IV.05 :** Estimation des coefficients des modèles de l'adsorption du MTN

Les effets	Expérience 03
	MTN
$b_0$	92,6518
$b_1$	-0,4931
$b_2$	-1,1293
$b_3$	1,9406
$b_4$	-0,3018
$b_{12}$	-0,3018
$b_{13}$	0,1231
$b_{14}$	0,3193
$b_{23}$	-0,0318
$b_{24}$	0,0993

$b_{34}$	-0,1906
$b_{1234}$	0,0631

#### IV.4.1.3. Evaluation de la qualité des modèles

##### IV.4.1.3.1. Analyse des résidus

L'évaluation de la qualité des modèles peut être faite par une analyse des résidus, en calculant la moyenne des résidus et en traçant le diagramme de ces derniers.

Dans les figures IV.13, IV.14, IV.15 et IV.16 sont illustrés respectivement le diagramme des résidus du modèle d'adsorption des deux premières expériences.

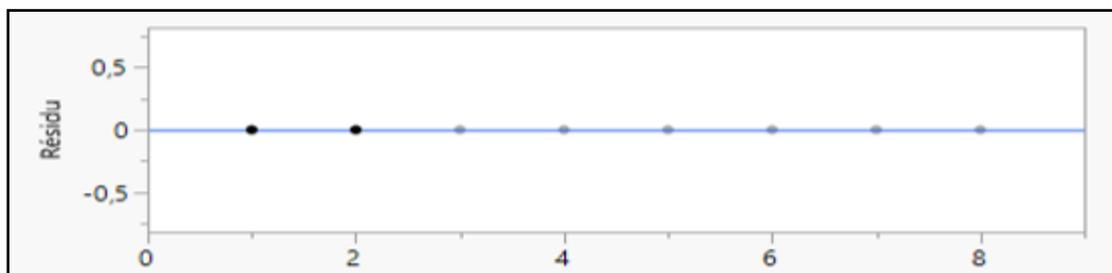


Figure IV.13. Diagramme des résidus pour la TC de la 1ère expérience.

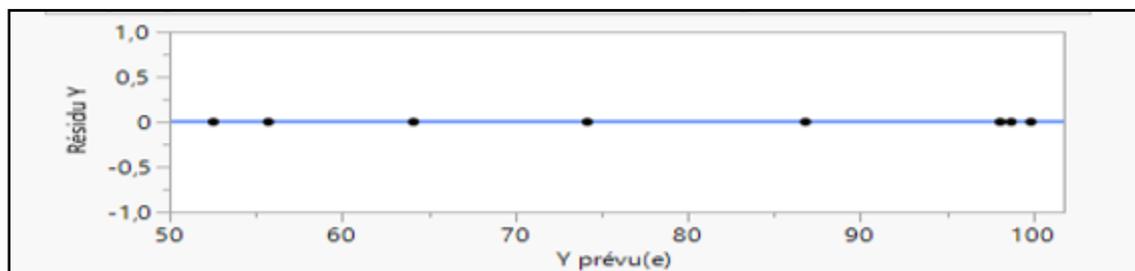


Figure IV.14. Diagramme des résidus pour l'AMX.

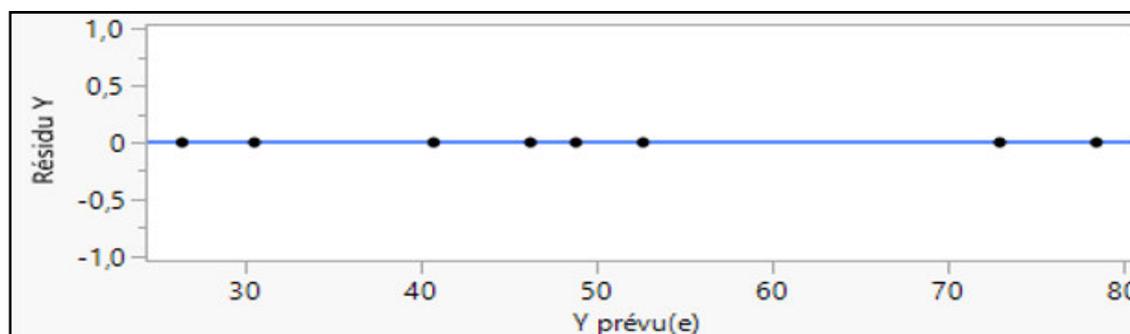


Figure IV.15. Diagramme des résidus pour la TC de la seconde expérience.

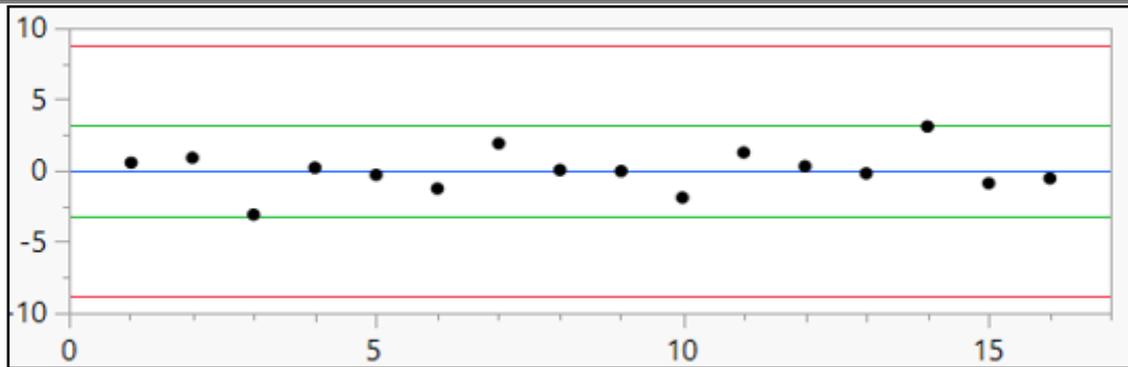


Figure IV.16. Diagramme des résidus pour la MTN.

Les diagrammes des figures IV.13, IV.014, IV.15 et IV.16 ne laissent apparaître aucune relation entre les valeurs prédites  $\hat{y}_i$  et les résidus ( $\epsilon$ ), car les points sont disposés aléatoirement. De ce fait, les modèles mathématiques obtenus simulent bien l'adsorption de la TA, de l'amoxicilline et de la MTN.

**IV.4.1.3.2. Analyse de l'évolution du taux d'adsorption mesuré en fonction du taux d'adsorption calculé**

Dans les figures IV.17, IV.18, IV.19 et IV.20, on note respectivement l'évolution de taux d'adsorption de l'antibiotique mesuré (Observé) ( $y_i$ ) en fonction du taux d'adsorption calculé (Prévu) ( $\hat{y}_i$ ) pour les deux premières expériences.

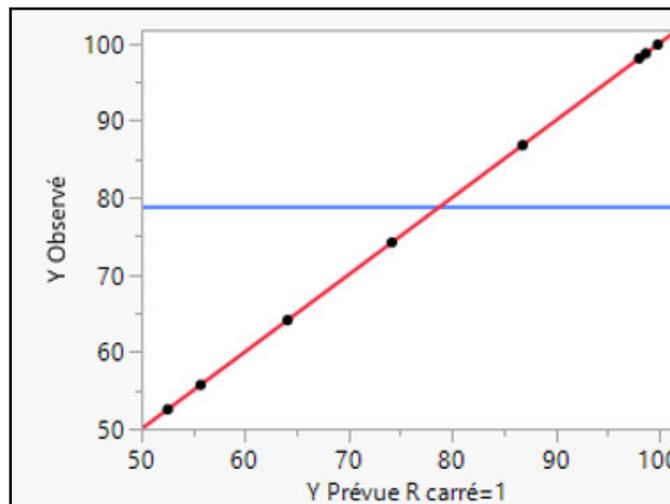
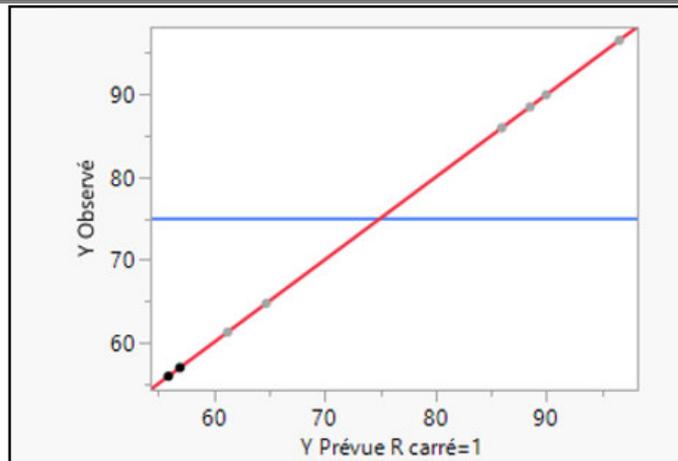
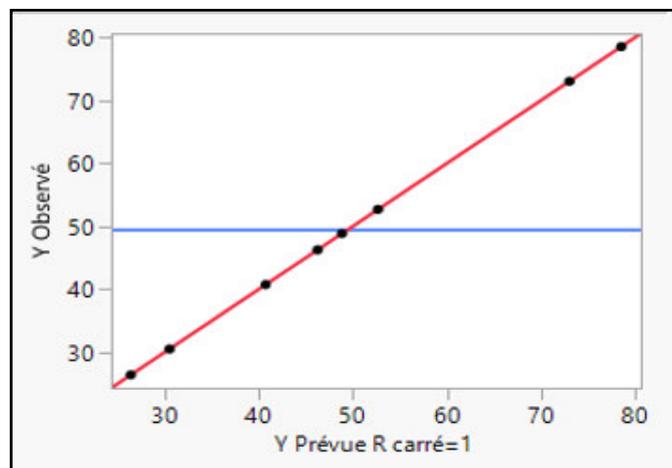


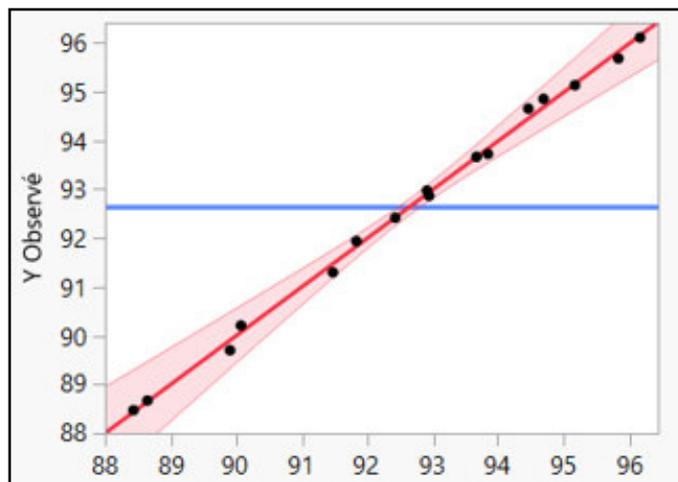
Figure IV.17. Evaluation du taux d'adsorption observé en fonction du taux d'adsorption prévu pour la TA de la première expérience.



**Figure IV.18.** Evolution de taux d'adsorption mesuré en fonction du taux d'adsorption calculé pour l'AMX.



**Figure IV.19.** Evaluation du taux d'adsorption observé en fonction du taux d'adsorption prévu pour la TA de la seconde expérience.



**Figure IV.20.** Evaluation du taux d'adsorption observé en fonction du taux d'adsorption prévu pour la MTN.

On remarque pour le cas de la TC et de L'AMX une cohérence parfaite qui traduit l'absence de toutes erreurs systématiques. Pour le cas de la MTN, on note une cohérence quasi parfaite, qui

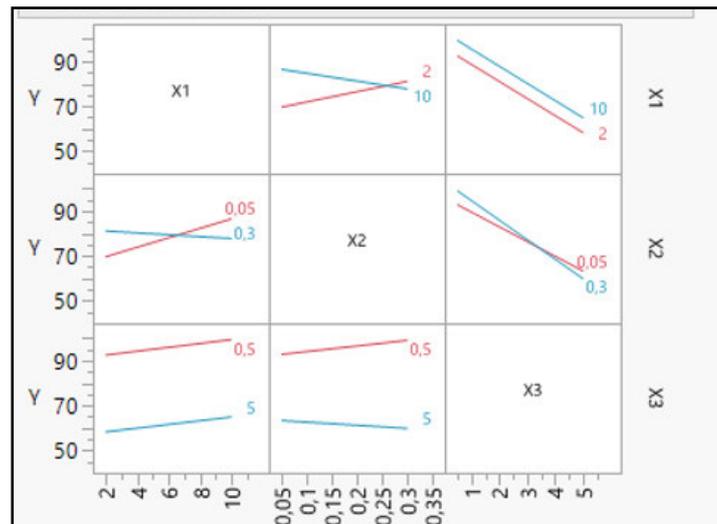
traduit une très faible erreur. On en déduit que les modèles obtenus simulent parfaitement l'adsorption de la TC, de l'AMX et de la MTN.

**IV.4.1.4. Etude de l'influence des différents facteurs sur le taux d'adsorption.**

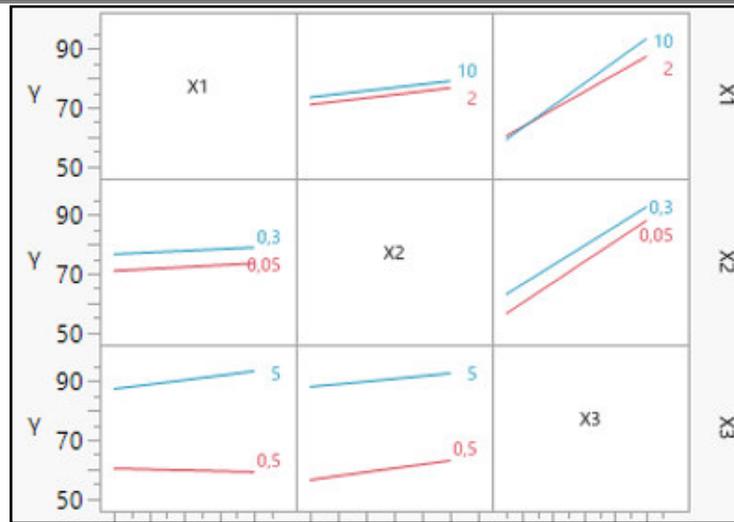
L'étude des effets principaux et d'interaction permet de distinguer l'influence des différents facteurs sur le taux d'adsorption.

Les figures IV.21, IV.22 et IV.23 représentent l'influence du PH, de la concentration initiale de l'antibiotique et de la concentration du charbon sur l'évolution du taux d'adsorption de l'antibiotique, pour des valeurs constantes des deux autres facteurs, respectivement pour la TA dans la première expérience, l'amoxicilline et la TA dans la seconde expérience.

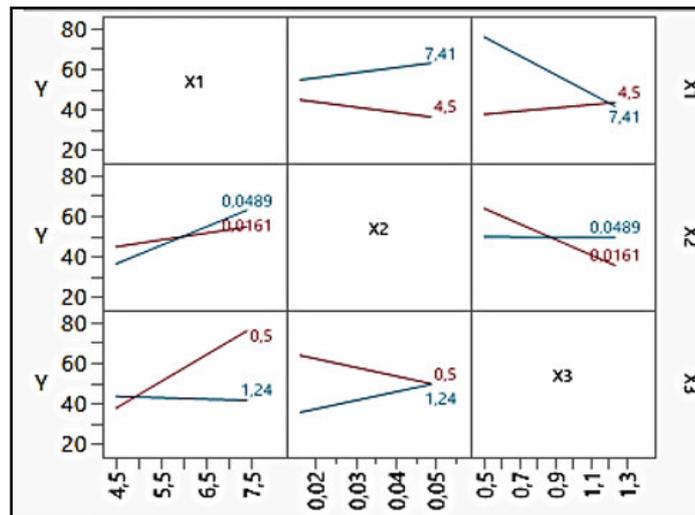
La figure IV.24 représente l'influence du PH, de la concentration initiale de la MTN, de la concentration du charbon et du temps sur l'évolution du taux d'adsorption de la MTN, pour des valeurs constantes des trois autres facteurs.



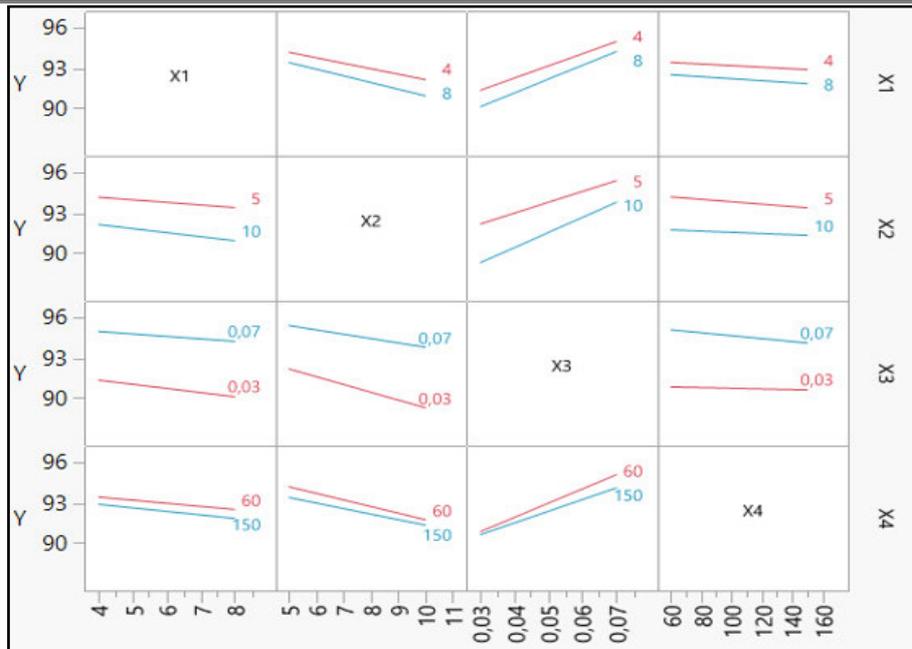
**Figure IV.21.** Influence du pH de la solution, de la concentration initiale de la tétracycline et de la concentration du charbon sur le taux d'adsorption de la TC de la première expérience.



**Figure IV.22.** Influence du pH de la solution, de la concentration initiale de la tétracycline et de la concentration du charbon sur le taux d'adsorption de l'AMX.



**Figure IV.23.** Influence du pH de la solution, de la concentration initiale de la tétracycline et de la concentration du charbon sur le taux d'adsorption de la TC.



**Figure IV.24.** Influence du pH de la solution, de la concentration initiale de la MTN, de la concentration du charbon et du temps sur le taux d'adsorption de la MTN.

**IV.4.1.4.1 Effet des facteurs sur le taux d'adsorption de la TC dans la première expérience**

On remarque dans la **Figure IV.13** que le taux d'adsorption de la TC est bon :

- Pour une basse concentration de charbon quelles que soient les valeurs des autres facteurs.

On note aussi, que le taux d'adsorption augmente avec l'augmentation du PH.

**IV.4.1.4.2 Effet des facteurs sur le taux d'adsorption de l'AMX dans la première expérience**

Le taux d'adsorption de l'AMX est bon :

- Pour une haute concentration de charbon quelles que soient les valeurs des autres facteurs.

On note aussi, que le taux d'adsorption de l'AMX augmente avec l'augmentation du PH et l'augmentation de la concentration initiale de l'AMX.

**IV.4.1.4.3 Effet des facteurs sur le taux d'adsorption de la TC dans la seconde expérience**

Le taux d'adsorption de la TC est bon :

- Pour une basse concentration de charbon avec un PH haut.

- Pour une basse concentration de charbon avec une basse concentration initiale de la TC.

On note aussi, que le taux d'adsorption augmente avec l'augmentation du PH.

#### ***IV.4.1.4.4 Effet des facteurs sur le taux d'adsorption de la MTN***

En premier lieu on remarque d'après la **Figure IV.21** que le taux d'adsorption de la MTN est très bon quelles que soient les valeurs des facteurs.

Cependant, on peut noter que le taux d'adsorption augmente quand :

- Le PH diminue.
- La concentration initiale de la MTN diminue.
- La concentration du charbon augmente.
- Le temps diminue.

### **IV.4.2. Résultats et discussions pour la deuxième contribution**

Le principal objectif de cette partie d'étude est focalisé sur la mesure de performance du meilleur modèle neuronale, développée pour prédire l'adsorption de quelques antibiotiques sur le charbon active. Également cette partie est mener sur l'application de certaine méthode de test et de validation tels que le calcul de quelques erreurs (REQM, EARM, R ...) et analyse de sensibilité par la méthode de poids pour confirmer le modèle optimal élaboré. De coup, l'architecture et les caractéristiques de chaque modèle a été présenter précédemment pour choisir le meilleur modèle, ensuite on a expliqué l'application d'expression mathématiques du modèle choisi.

#### **IV.4.2.1. Caractéristiques et analyse préliminaire des modèles neuronaux obtenus et choix d'un meilleur modèle**

Après la sélection des paramètres de contrôle de RNA qui a été mené dans la section du matériels et méthode. Les résultats correspondants des cinq sorts de division est illustre dans le (**Annexe E**).

Dans cette discussion, nous analyserons les résultats des modèles de réseaux de neurones artificiels présentés dans le tableau fourni, en nous concentrant sur l'impact de la répartition des données et du type de fonction d'activation sur les performances des modèles.

Les résultats ont montré que la division des données selon les proportions (70/30), (75/25), (80/20) et (85/15) a conduit à des modèles avec de bonnes performances en raison de la proximité des valeurs des coefficients de corrélation pour l'apprentissage et des tests. Nous trouvons  $0.9993 \geq R_{\text{Test}} \geq 0.95579$  ;  $0.9977 \geq R_{\text{App}} \geq 0.9040$ . En revanche, la division des données selon la proportion (90/10) a entraîné une diminution significative de la précision des données. On observe une différence importante entre les résultats des coefficients de corrélation pour l'apprentissage et des tests,  $0.3721 \geq R_{\text{App}} \geq 0.1171$  ;  $0.9997 \geq R_{\text{Test}} \geq 0.9940$ .

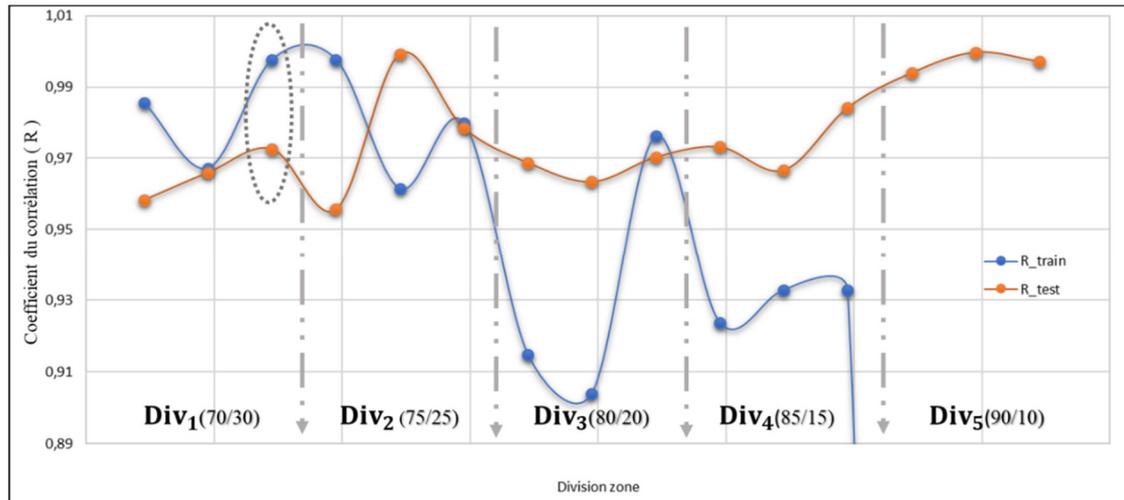
La diminution de la précision des modèles pour une répartition des données à 90/10 peut être expliquée par le manque de données disponibles pour l'entraînement. 90% des données ont été utilisées pour l'entraînement, tandis que seulement 10% ont été utilisées pour le test. Cette distribution déséquilibrée conduit à une incapacité des modèles à généraliser correctement leurs connaissances aux données de test, ce qui reflète une dépendance du modèle aux données sur lesquelles il a été entraîné et une incapacité à gérer les variations et la diversité des nouvelles données.

Les résultats ont également montré que la fonction d'activation (Tanh) était la plus efficace pour la plupart des modèles de réseaux de neurones artificiels utilisés dans cette étude, étant utilisée treize fois. En comparaison, la fonction (Exponential) a été utilisée dix fois, tandis que les fonctions (Logistic) et (Identity) ont été utilisées moins souvent.

La fonction d'activation (Tanh) est capable de gérer des données dans une plage non limitée, en transformant les valeurs dans une plage allant de -1 à 1, ce qui la rend adaptée à un large éventail d'applications de réseaux de neurones artificiels. En revanche, la fonction (Exponential) est capable de traiter uniquement les données avec des valeurs positives. Les fonctions (Logistic) et (Identity) sont simples, mais elles peuvent ne pas être efficaces dans certaines applications nécessitant le traitement de données complexes.

Les coefficients de corrélation pour l'apprentissage et des tests jouent un rôle important dans le choix du meilleur modèle d'RNA. Ces coefficients de corrélation pour les cinq modèles sont tracés dans un graphique comme le montre **Figure IV.25**.

La représentation graphique permet une comparaison directe des performances des modèles. Les coefficients de corrélation ( $R_{\text{App}}$  et  $R_{\text{Test}}$ ) évaluent la capacité des modèles à généraliser les apprentissages. Un coefficient proche de 1 indique une forte précision pour les données d'apprentissage et de test.



**Figure IV.25.** Représentation graphique des coefficients de corrélation des réseaux neuronaux artificiels.

La représentation graphique permet une comparaison directe des performances du modèle. Les coefficients de corrélation ( $R_{App}$  et  $R_{Test}$ ) évaluent la capacité des modèles à généraliser l'apprentissage. Sur le graphique, nous remarquons que le modèle (5/18/1) en division 75%/25% a le coefficient de corrélation d'apprentissage le plus élevé,  $R_{App}=0,9977$ , et son coefficient de corrélation de test  $R_{Test}=0,95579$ . Nous notons que le deuxième coefficient de corrélation d'apprentissage le plus élevé est pour le modèle (13/05/1) à division 70%/30%,  $R_{App}=0,9976$ , et son coefficient de corrélation de test  $R_{Test}=0,9726$ , et nous disons donc que la corrélation d'entraînement et de test Les coefficients de ce modèle sont beaucoup plus proches que les coefficients de corrélation de formation et de test du premier modèle. C'est pourquoi nous disons que le modèle (5/13/1) est le seul modèle idéal que nous étudierons. Ce modèle comporte donc cinq entrées et une sortie, et la couche cachée contient treize neurones. Quant aux fonctions d'activation, nous avons trouvé la fonction d'activation tangente hyperbolique (Tanh) dans les couches cachées du modèle, ainsi que dans les couches de sortie.

Tableau IV.06. Architecture du modèle de RNA optimale.

Couche d'entrée	Couche cachée		Couche de sortie		Algorithme d'apprentissage
Nombre de neurones	Nombre de neurones	Fonction d'activation	Nombre de neurones	Fonction d'activation	
5	13	Tanh	1	Tanh	BFGS 139
Définition mathématique des fonctions d'activation apparus	Tangent hyperbolique : $\alpha = \frac{e^{+n} - e^{-n}}{e^{+n} + e^{-n}}$				

IV.4.2.2. Application des expressions mathématiques de modèles RNA obtenus

Afin d'utiliser les modèles de type RNA développés dans cette étude pour prédire les entrées et sorties d'antibiotiques. Il faut d'abord comprendre le contenu des expressions mathématiques pour modèle d'RNA obtenu.

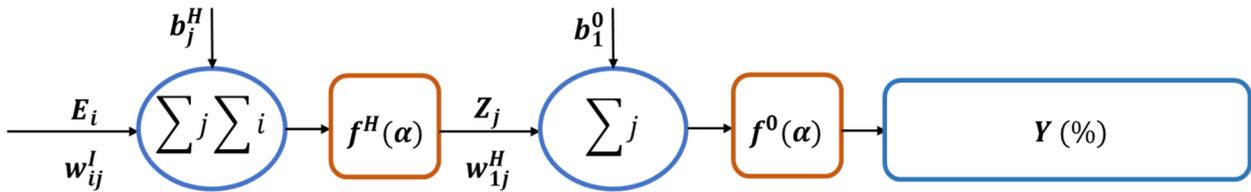


Figure IV.26. Schéma d'un réseau du modèle de type RNA.

En plus des explications fournies sur les meilleures architectures de modèles d'RNA dans la partie précédente de ce chapitre, l'architecture générale d'un réseau de neurones artificiels est également résumée schématiquement dans la Figure IV.26.

$$Z_j = f^H \left[ \sum_{i=1}^5 W_{ij}^l E_i + b_j^H \right] = \frac{e^{+\left[\sum_{i=1}^5 W_{ij}^l E_i + b_j^H\right]} - e^{-\left[\sum_{i=1}^5 W_{ij}^l E_i + b_j^H\right]}}{e^{+\left[\sum_{i=1}^5 W_{ij}^l E_i + b_j^H\right]} + e^{-\left[\sum_{i=1}^5 W_{ij}^l E_i + b_j^H\right]}} \quad \text{Eq (IV.12)}$$

$$Y(\%) = f^0 \left[ \sum_{i=1}^{13} W_{1j}^H Z_j + b_1^0 \right] = \frac{e^{+\left[\sum_{i=1}^{13} W_{1j}^H Z_j + b_1^0\right]} - e^{-\left[\sum_{i=1}^{13} W_{1j}^H Z_j + b_1^0\right]}}{e^{+\left[\sum_{i=1}^{13} W_{1j}^H Z_j + b_1^0\right]} + e^{-\left[\sum_{i=1}^{13} W_{1j}^H Z_j + b_1^0\right]}} \quad \text{Eq (IV.13)}$$

Chaque neurone caché calcule la fonction d'activation, en envoyant des résultats ( $Z_j$  ;  $j = 1$  à  $5$ ) au neurone de la couche de sortie, qui donne finalement la réponse du réseau  $Y(\%)$ . Le signal de sortie de chaque neurone caché ( $Z_j$ ) est calculé par l'équations (IV.12). Les sorties de chaque réseau sont données par les équations (IV.13).

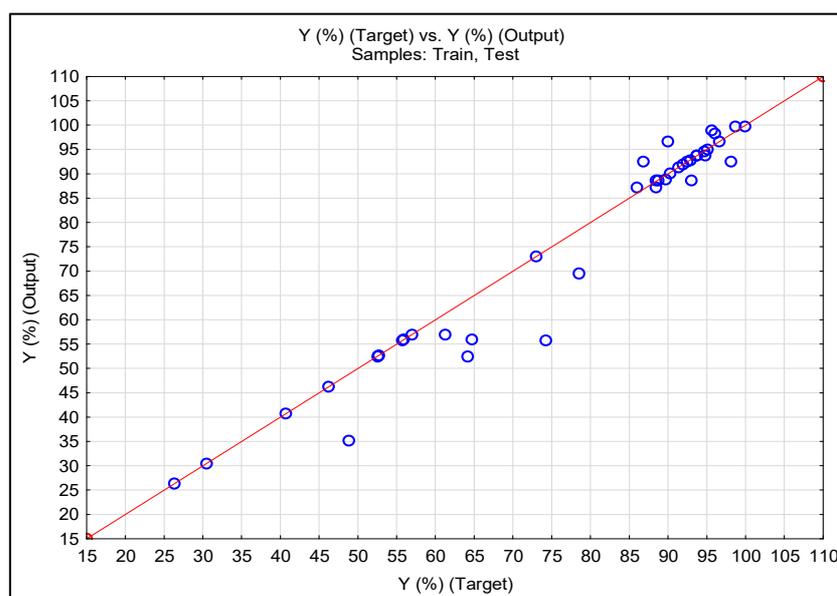
Avec  $f^H$  la fonction d'activation de la couche cachée (reliant la couche d'entrée avec la couche cachée),  $f^O$  la fonction d'activation de la couche de sortie (reliant la couche cachée à la couche de sortie),  $Y(\%)$  la sortie du réseau,  $Z$  le signal de sortie des neurones cachés,  $w_{ij}^I$  les poids de la couche d'entrée (connexions entre les neurones d'entrée et cachés),  $w_{ij}^H$ , Les poids de la couche cachée (connexions entre les neurones cachés et de sortie),  $E_i$  les neurones d'entrée (dans le cas actuel, les descripteurs moléculaires pertinents),  $b_j^H$  sont les biais de la couche cachée (biais des neurones cachés),  $b_1^O$  est le biais de la couche de sortie (biais du neurone de sortie),  $i$  le nombre d'entrée de ce modèle ( $i = 1$  à  $5$ ), et  $j$  est le nombre de neurones cachés ( $j=1$  à  $13$ ).

Les relations mathématiques de modèle RNA finaux pour la prédiction des cinq paramètres entrées (pH, [AB], [CA], ID et t) des antibiotiques, sont obtenues en utilisant la méthode de RNA-MPC et sont donnés par l'équation (V.13).

Les valeurs des poids ( $w_{ij}^I$ ,  $w_{ij}^H$ ) et des biais ( $b_j^H$ ,  $b_1^O$ ) de meilleur modèle RNA pour chaque couche cachée et sortie, dans le (Annexe F).

**Tableau IV.07.** Tableau des valeurs extrêmes et moyennes.

Paramètres	pH (-)	[AB] (g/l)	[CA] (g/l)	ID (-)	t (min)	Y <sub>AB</sub> (%) - Target	Y (%) - Output
Maximum	10	7,41	10	1	180	99,8689	99,79192
Moyenne	6	0,0971	5,125	0,6025641	114	74,4797727	76,24351
Minimum	0,5	0,03	0,01614	0	60	26,37	26,37844



**Figure IV.27.** Comparaison des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales.

Cette courbe de linéarité a un coefficient de corrélation proche de 1, nous pouvons donc confirmer que la sortie calculée par le réseau neuronal est très proche de la valeur expérimentale.

#### IV.4.2.3. Calcul et analyse statistique des paramètres de performance du modèle de RNA

Le **tableau IV.02** résume les performances du meilleur modèle, en termes d'erreur. Afin d'évaluer le modèle RNA, nous avons testé les performances du modèle (5-13-1) ; Il existe huit types d'erreurs : le pourcentage d'erreur absolu moyen (ERAM) et pourcentage d'erreur relative moyenne (ERM), l'erreur quadratique moyenne (REQM) et l'erreur type de prédiction (ESP) dans l'ensemble (apprentissage, teste et entière) équations (**IV.02, IV.05**) :

En plus des valeurs de  $R$  et  $R^2$  et du nombre de points de données ( $N$ ) à chaque étape. Les définitions mathématiques des types d'erreurs ci-dessus, le coefficient de régression ( $R$ ) et le coefficient de détermination ( $R^2$ ), sont données respectivement par les équations (**IV.02-IV.03**) dans la partie **IV.3.2** (méthodes pour la deuxième contribution).

Tableau IV.08. Paramètres statistiques de meilleur modèle RNA.

Paramètres statistiques	Phase apprentissage	Phase test	Phase entière
N (-)	28	12	40
R (-)	0,9976	0,9726	0,9780
R <sup>2</sup> (-)	0,9952	0,9460	0,9565
REQM (%)	1,5586	8,7404	4,9617
ERAM (%)	0,6202	10,2239	3,5013
ERM (%)	0,6182	12,4503	4,1678
ESP (%)	2,0221	11,0305	6,3838

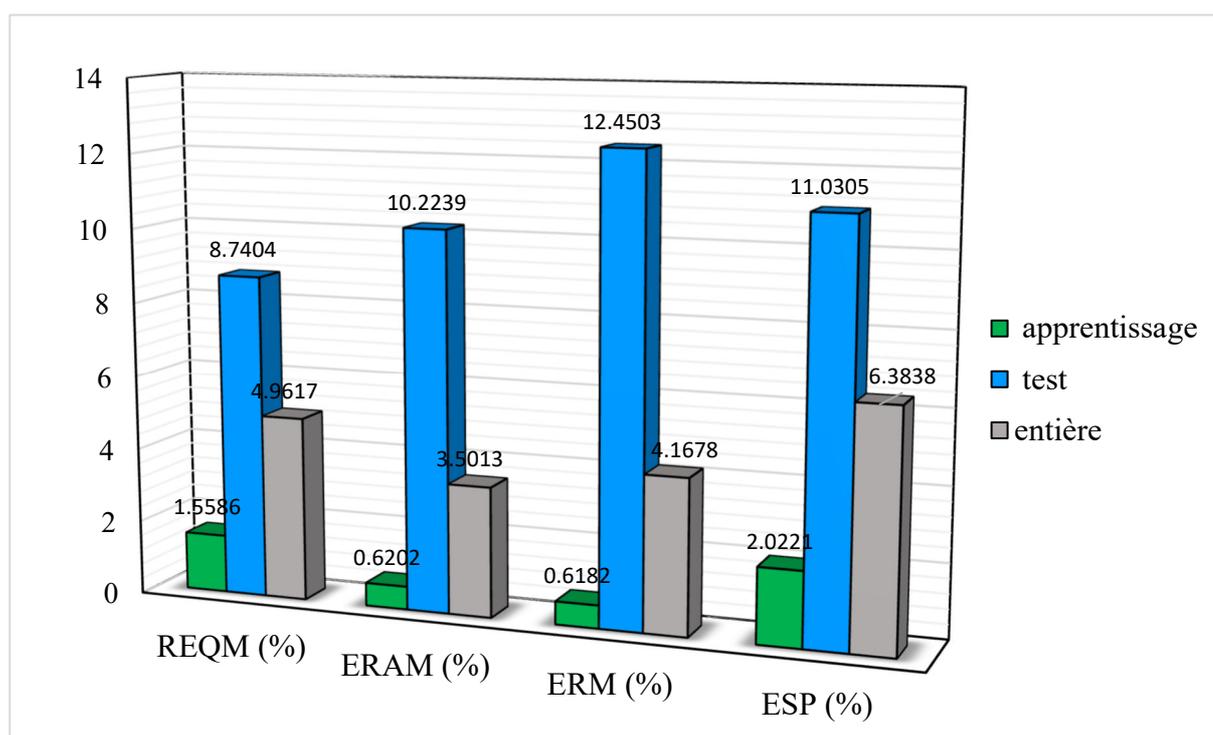


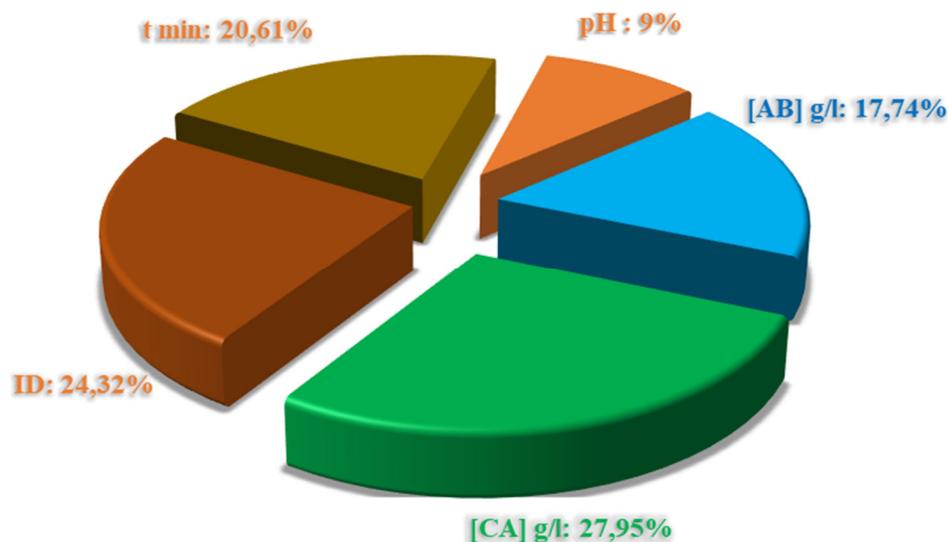
Figure.IV.28. Colonnes graphiques représentant des valeurs de paramètres statistiques à différents phases (apprentissage, teste, entière).

La comparaison des paramètres statistiques du modèle de réseau neuronal entre les phases d'apprentissage et de test montre une variation dans les performances du modèle. Pour la plupart des paramètres, les valeurs sont plus élevées dans la phase de test que dans la phase

d'apprentissage, ce qui indique des défis de généralisation à de nouvelles données. Dans la phase d'apprentissage, le troisième paramètre (ERM) a la valeur la plus élevée, avec 12,4503, et le deuxième paramètre (REQM) enregistre la valeur la plus basse avec 8,7404. D'autre part, le pourcentage le plus élevé pour la phase entière était de 6,3838 dans le paramètre statistique (ESP), et le pourcentage le plus faible est de 3,5013 et se trouve dans le paramètre statistique (ERAM).

#### IV.4.2.4. Résultats de l'analyse de sensibilité du modèle RNA optimal

Comme nous l'avons mentionné précédemment, on a utilisé la méthode d'analyse de sensibilité au poids pour évaluer la contribution des paramètres d'entrées sur la sortie du modèle de RNA optimal. Cette méthode déterminera l'effet de chaque valeur d'entrée individuellement (le pH, la concentration d'antibiotiques, la concentration de charbon actif, le temp et le type d'antibiotique) sur le rendement d'adsorption des antibiotiques. Les contributions relatives de chaque entrée est illustrée dans la **Figure IV.29**.



**Figure IV.29.** Un diagramme circulaire qui représente la contribution des paramètres d'entrées sur la sortie du modèle de RNA.

Sur la base des résultats de l'analyse de sensibilité et des valeurs de contribution moyennes (VCM) qui ont été calculées en divisant la contribution totale du modèle (100%) par le nombre des valeurs d'entrée individuelles. Les VCM calculés sont de 20% pour ce modèle. Selon les résultats de cette analyse les contributions ont été réparties en trois groupes principaux en fonction de leur impact moyenne :

- (1) Contribution élevée : concentration de charbon actif (27,95%) et type d'antibiotique (24,32%).
- (2) Contribution moyenne : le temp (20,61%) et la concentration d'antibiotiques (17,72%). Et finalement la contribution faible le pH (9,38%).

---

# *Conclusion générale*

---

Les médicaments jouent un rôle important pour la médecine humaine et vétérinaire. Ils permettent le diagnostic, le traitement et la prévention des maladies. Ces dernières années, la santé et l'espérance de vie dans le monde a connu une grande amélioration avec le développement de l'industrie pharmaceutique.

Cependant, le phénomène du rejet des résidus des médicaments dans la nature et principalement dans les eaux a pris une proportion inquiétante, car même si la quantité retrouvée de ces produits dans l'environnement soit faible, leur accumulation constitue un risque potentiel pour les organismes vivants à long terme.

L'adsorption est l'une des techniques les plus utilisées dans le domaine de traitement des eaux contaminées. Le charbon actif est l'adsorbant le plus communément employé à cause de sa grande capacité d'adsorption.

Notre travail consiste dans la modélisation du rendement d'adsorption  $Y$  (%) de trois types d'antibiotiques sur charbon actif, qui sont : l'Amoxicilline (AMX), la Tétracycline (TC) et la Métronidazole (MTN). Cette modélisation est réalisée par deux techniques de modélisation différentes ; la première concerne la modélisation par le plan d'expérience de type plan factoriel complet à deux niveaux, et la deuxième porte sur le Réseau de Neurone Artificiel-Perceptron Multi Couches (RNA-PMC).

Les modèles élaborés par le plan d'expérience simulent bien le phénomène de l'adsorption des médicaments sur le charbon actif, pour les trois antibiotiques. L'adsorption de la tétracycline par le charbon actif donne un bon taux d'adsorption pour une faible concentration du charbon, avec un PH élevé, donc dans un milieu plutôt basique. Contrairement à la tétracycline, L'adsorption de l'amoxicilline par le charbon actif donne un bon taux d'adsorption pour une forte concentration du charbon. Elle peut aussi être améliorée avec un pH élevée, donc dans un milieu plutôt basique. L'adsorption de la MTN par le charbon donne un très bon taux d'adsorption, sans conditions spécifiques, mais peut encore être meilleur pour un PH bas, une concentration de la MTN basse, une forte concentration du charbon, et un temps minimum.

La modélisation avec les RNA a abouti à la sélection du meilleur modèle après une comparaison graphique entre les valeurs expérimentales et les valeurs calculées des modèles. L'impact des variables entrée a été discuté, indiquant que CA a un impact de 27.95 % et ID un impact de 24.32,% confirmant ainsi l'importance de ces variables dans l'interprétation des

performances du modèle et sa précision dans la prédiction du taux d'absorption des médicaments dans diverses conditions.

Enfin, on peut conclure que le charbon actif est une substance efficace dans l'adsorption des médicaments dissous dans les eaux, et la modélisation du rendement d'adsorption des antibiotiques est un outil intéressant qui permet de prédire et d'optimiser l'adsorption et de réaliser une décontamination maximum des eaux polluées par les résidus pharmaceutiques.

---

---

# *Références bibliographiques*

---

---

**A.Daochen Zhu, J.Sun. (2021).** Environmental fate of tetracycline antibiotics: degradation pathway mechanisms, challenges, and perspectives. *Environmental Sciences Europe*, 33:64  
<https://doi.org/10.1186/s12302-021-00505-y>

**Abid, H. (2018).** Adsorption de colorant cationique (bleu de méthylène) par la plante Chardon d'Espagne (*Scolymus hispanicus*), Université Saad dahleb de Blida.

**Adamian, Y. (2019).** Application of adsorption on activated carbon for the removal of antibiotics from wastewater of livestock production facilities (Doctoral dissertation, University of Saskatchewan).

**AJHOUB, M. (2018).** Traitement d'une eau polluée : modélisation par plan d'expériences. Mémoire master, université abdelhamid ibn badis – mostaganem.

**ALLOUCHE, S. (2012).** Etude des propriétés d'adsorption et énergétique d'un adsorbant composite. Comparaison avec des adsorbants classiques, université Saad dahlab de Blida.

**Amélie Cant. (2022).** Approche multi-marqueurs de la génotoxicité chez l'épinoche à trois épines pour une application en biosurveillance de la qualité des milieux aquatiques. Thèse de doctorat. Université de Reims Champagne-Ardenne

**ARKAM, F., & KALEM, N. (2018).** Modélisation du procédé d'adsorption de la tétracycline et de l'amoxicilline par le charbon actif via les plans d'expériences. Mémoire Master, Université AM OULHADJ de Bouira.

**ARKAM, F., & KALEM, N. (2018).** Modélisation du procédé d'adsorption de la tétracycline et de l'amoxicilline par le charbon actif via les plans d'expériences. Mémoire Master, Université AM OULHADJ de Bouira.

**Barbara Zuercher.'2022).** Impact des médicaments sur l'environnement. *Rev Med Suisse* [en ligne], n°18 Juillet, p. 1471-3

**Behloul, M. (2007).** Traitement des eaux chargées en métribuzine par adsorption sur biomasses (Doctoral dissertation, Alger, Ecole Nationale Polytechnique).

**Belbaki, A., & Louaer, O. (2021).** Etude expérimentale et modélisation de l'extraction des lipides des matrices végétales (Doctoral dissertation, Université Constantine 3 Salah Boubnider, Faculté de génie des procédés pharmaceutiques).

**Belkoceir, K. K. (2019).** Optimisation par le plan factoriel complet de la préparation d'un charbon actif, université Abdelhamide Ibn Badiss de Mostaganem.

**Benfredj, L., & Bekkouche, S. (2018).** Modélisation des Isothermes d'Adsorption Expérimentales du Colorant Jaune Basique 28 (BYE 28) sur Trois Photocatalyseurs (TiO<sub>2</sub>, ZnO et Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) par des Modèles à Deux, Trois, Quatre et Cinq Paramètres.

---

BILAN DU PLAN NATIONAL 2011- 2015, <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr1115.pdf>, consulté le 01/06/2024.

**BOUABIBSA, kh. (2009).** la methode des plans d'expériences dans la conception des structures en beton cas des structures de forme irreguliere. memoire master, universite saad dahleb de blida

**Bounaidja, N. (2018).** Enlèvement d'un colorant cationique à partir de solutions aqueuses par un matériau sorbant non conventionnel et à faible coût. Mémoire de Master, Option: Génie des Procédés de l'Environnement Université Badji Mokhtar-Annaba.

Bouziane, N., & Zertal, A. (2007). Elimination du 2-mercaptobenzothiazole par voie photochimique et par adsorption sur la bentonite et le charbon actif en poudre.

**Brahimi, M., & Boucha, M .(2017)** .Elimination des médicaments (paracétamol) sur un composite de confinement. Ecole Nationale Polytechnique.

**C.DJEMAI A. BOUKROUK (2020).** Contribution à l'étude de l'élimination de Polluants Émergents de type Pharmaceutiques par Adsorption. Thèse de Master. Université Mohammed Seddik Benyahia de Jijel.

**Christophe Dagot. (2018).** Traitement des résidus de médicaments dans les ouvrages d'épuration des eaux. Environnement, Risques & Santé. Hors-serie (Vol. 17). Pages 47 à 58.

**Courrier International 07 Octobre 2021.** Indonésie. La baie de Jakarta polluée par le paracétamol.

**D.Mouamnia, A.Safar remali. (2018).** *Optimisation par le plan D'expérience plan factoriel complets (Deux niveaux) L'adsorption des composés pharmaceutiques présent dans les effluents aqueux...* Thèse de Master. Université Yahya Fares De Medea.

**d'Acremont, A. (2020).** Réseaux de neurones profonds pour la classification d'objets en imagerie infrarouge: apports de l'apprentissage à partir de données synthétiques et de la détection d'anomalies (Doctoral dissertation, ENSTA Bretagne-École nationale supérieure de techniques avancées Bretagne).

**Djedda, H. (2020).** Elimination de polluants d'origine pharmaceutique par adsorption sur une hydroxyapatite préparée à partir d'os bovin, université akli mohand oulhadj de Bouira.

**Djemai, C., Boukrouk, A., & Rouibah, K. E. (2020).** Contribution à l'étude de l'élimination de polluants émergents de type pharmaceutiques par adsorption (Doctoral dissertation, Université de Jijel).

**F. Le Curieux, S. Giller, D. Marzini, A. Brice et F. Erb. (1996).** Utilisation de trois tests de génotoxicité pour l'étude de l'activité génotoxique de composés organohalogénés, d'acides

fulviques chlorés et d'échantillons d'eau (non concentrés) en cours de traitement de potabilisation.

Revue des sciences de l'eau. Volume 9, numéro 1, p. 75–95.

**F.Hamdouche.(2021)** .L'industrie pharmaceutique en Algérie : La couverture du marché de médicaments en pleine crise sanitaire. Thèse de Master. Université A-Mira de Bejaia.

**FUTURA** Lien direct : [.https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medicaments-doxycycline-21315/](https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medicaments-doxycycline-21315/). Consulté le 05/05/2024

**GHAUCH, Antoine, TUQAN, Almuthanna, ASSI, Hala Abssi. (2009)**. Elimination of amoxicillin and ampicillin by micro scale and nano scale iron particles. J of Environmental Pollution. 157(5), p 1626-1635

**H.Cherfaoui, N.Boussouar.(2020)**. Adsorption d'un polluant pharmaceutique (Amoxicilline) sur charbon actif. Thèse de Master. Ecole Nationale Polytechnique.

**Haddour, F., & Benkerrou, L. (2022)**. Elimination de la tétracycline par adsorption sur un charbon actif préparé à partir d'un mélange de déchets : marc de café et coquilles de noyaux d'abricot. Mémoire Master, université A. Mira de Bejaia

**Haddour, F., & Benkerrou, L. (2022)**. Elimination de la tétracycline par adsorption sur un charbon actif préparé à partir d'un mélange de déchets : marc de café et coquilles de noyaux d'abricot. Mémoire Master, Université A. Mira de Bejaia.

**Hadjer CHERFAOUI ; N. BOUSSOUAR**. Adsorption d'un polluant pharmaceutique (Amoxicilline) sur charbon actif, Ecole Nationale Polytechnique, (2020).

**HASSNAOUI, T., BENMOUSSA, S., & KHAOUANE, L. (2020)**. Modélisation d'un paramètre pertinent des phénomènes de transport lié à la pollution atmosphérique et/ou la pollution des rejets industriels. Thèse de Master. Université Yahia Fares de Medea.

**HEMIDA, M. N. (2022)**. Etude de l'adsorption du cadmium sur un charbon actif issu d'algue marine.

**ISMAILI, Y.(2016)**. Optimisation des conditions d'immobilisation de la lipase candida rugosa (CRL) par la Méthode des Surfaces de Réponse (RSM).Mémoire Master, UNIVERSITE CHAHID HAMMA LAKHDAR.

**J.L. Wilkinson, Alistair B. A. Boxall, Dana W. Kolpin and Charles Teta. (2022)**. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. PNAS.

J.L. Wilkinson, Alistair B. A. Boxall, Dana W. Kolpin and Charles Teta. (2022). Pharmaceutical pollution of the world's rivers. PNAS.

**J.Scaria, K.V.Anupama , P.V. Nidheesh. (2021).** Tetracyclines in the environment: An overview on the occurrence, fate, toxicity, detection, removal methods, and sludge management. Science of the Total Environment, [Volume 771](#), 145291.

**Jacques, GOUPY. (2008).** LES PLANS D'EXPERIENCES

**K.Benghazi, N.Brahmi.(2015).**Synthèse, identification et caractérisation du paracétamol Thèse de Doctorat en pharmacie. Université Saad Dahlab de Blida 1.

**Kebairi, M., & Omri. M. (2021).** Modélisation par les réseaux de neurones artificiels : application QSAR. Thèse de Master. Université Mohamed Khider de Biskra.

**KHOUAS,R., ZIANE, F., & KHAOUANE, L.(2020).** Développement des modèles de type RQSP-RNA pour la prédiction des propriétés critiques des hydrocarbures.

**KHOULALENE, L., & SEMMAR, S. (2016).** Etude Cinétique et Thermodynamique l'adsorption du Noir Eriochrome T sur le Charbon, université A. MIRA – Béjaïa.

**L.Osmani, C.Ouldhamouda. (2017).**La politique du médicament en Algérie : Les leviers mis en place. Thèse de Master. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.

**M.A.Ouamane. (2018).** Elimination des produit pharmaceutique (Amoxicilline) par actif en eau distillée.. Thèse de Master. Université Mohamed Khider de Biskra.

**MELLAH, A. (2012).** Adsorption de produits pharmaceutiques sur le charbon actif en poudre en vue de leur élimination (Doctoral dissertation, Ecole Nationale Polytechnique).

**MENAA, Kh & BOUMEZIREN, H. (2022).** Co-Activation du peroxydisulfate (Thermo et photo activation) pour la dégradation du paracétamol: Application du plan Box-Behnken pour la modélisation et l'optimisation des paramètres opératoires. Mémoire master, Université A. MIRA-BEJAIA.

**MENDAS, F & DAOUD, R. (2018).** Application de l'adsorption sur marc de café Activé et sur charbon actif commercial dans L'élimination du paracétamol.Mémoire Master ,université m'hamed bougara boumerdes.

**MENDAS, F., &DAOUD, R. (2018).** Application de l'adsorption sur marc de café activé et sur charbon actif commercial dans l'élimination du paracétamol. Mémoire Master, université Mohamed bougera de Boumerdes.

**Métronidazole** — [Wikipédia \(wikipedia.org\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Métronidazole) Consulté le **06/05/2024**

**MIHOUBI, I., SEBGAG, S., & OUAZINE, L. (2020).** Application de la méthode du plan d'expériences pour la modélisation du phénomène d'adsorption (Doctoral dissertation, universite Ahmed Draia-ADRAR).

**Nadia, M. B. B. (2016).** Optimisation de la synthèse enzymatique d'esters de sucres par la méthodologie des plans d'expériences (Doctoral dissertation, université badji mokhtar-annaba).

---

## *Références bibliographiques*

---

**Noura, H., & Nadia, K. (2018).** *Classification des textures par les réseaux de neurones convolutifs* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).

**OMARI, L., & MOKADEM. B, A. (2021).** Optimisation du pH, dose et température paramètres d'adsorption par une modélisation avec le plan de box-behnken .Mémoire Master, Université Abdel Hamid Ibn Badis de Mostaganem.

**OULMI, M., KALOUNE., S. (2018).** Classification d'objets avec le Deep Learning. Thèse de Master. Université Akli Mohand Oulhadj de Bouira.

**PFIZER.(2004).**Clavamox for cats and dogs. Disponible sur : <http://animalhealth.pfizer.com/sites/pahweb/US/EN/Products/Documents/AIF0504022>. Consulté le 20/05/2020.

**Plateforme de révision dédiée aux étudiants infirmiers.** <https://reussistonifsi.fr/denominations-medicaments/> Consulté le 01/04/2024

**R.Dalmann.(2015).** Étude du mécanisme antalgique du paracétamol : Région cérébrale et mécanisme mis en jeu. Thèse de Doctorat. Université d'Auvergne, France.

**R.Hirsch, T.Ternes, K.Haberer, and K-L Kratz.(1999).** Occurrence of antibiotics in the aquatic environment . Science of The Total Environment. Volume 225, Issues 1–2, Pages 109-118.

**RAO, Rekha, KAUR, Simarpreet, NANDA, Sanju. (2011).** Amoxicillin, a broad-spectrum antibiotic. J of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 3(3), p 30-37.

**Rapport de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), 9 décembre 2022.** La progression de la résistance aux antibiotiques dans les infections bactériennes chez l'être humain

**Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie.** <https://cdurable.info/pollution-des-traces-de-medicaments-dans-l-eau-des-rivieres-et-de-la-mediterranee1376/>, consulté le 04/04/2024

**Sakhraoui, A., & lamri, Ch. (2023).** Adsorption d'un polluant inorganique : cuivre par le charbon actif. Université de Mohamed El-Bachir El-Ibrahimi - Bordj Bou Arreridj.

**Sall, J., Stephens, M. L., Lehman, A., & Loring, S. (2017).** *JMP start statistics: a guide to statistics and data analysis using JMP*. Sas Institute.

**Samreen Fatima, Nida Asif, Rakhshan Ahmad & Tasneem Fatma. (2020).** Toxicity of NSAID drug (paracetamol) to nontarget organism—Nostoc muscorum. Environmental Science and Pollution Research. Volume 27, pages 35208–35216.

**Shijin Wu, Lili Zhang and Jianmeng Chen. (2012).** Paracetamol in the environment and its degradation by microorganisms. Applied Microbiology and Biotechnology . Volume 96, Pages 875–884.

## *Références bibliographiques*

---

**Statistica**, Le marché pharmaceutique mondial - Faits et chiffres, <https://fr.statista.com/themes/3554/le-marche-pharmaceutique-mondial/#topicOverview>, consulté le 03/04/2024.

**The MathWorks, Inc. USA (2020)**, Matlab software, Version 2020b. lien: [https://www.mathworks.com/campaigns/products/trials.html?s\\_tid=hp\\_trial\\_download](https://www.mathworks.com/campaigns/products/trials.html?s_tid=hp_trial_download).

**Thiebault, T. (2015)**. L'adsorption des produits pharmaceutiques par interactions organo-minérales : Processus et Applications environnementales (Doctoral dissertation, Université d'Orléans).

**TIBCO Statistica 14.0.0 (2020)**. TIBCO Software Inc, Palo Alto, CA, USA. *Dostupno na*. lien : <https://docs.tibco.com/products/tibco-statistica-14-0-0>. Consulté le 03/03/2024.

**TOUATI, H. (2007)**. Adsorption de trichlorophénol par une dolomie modifiée. Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem.

**UNOP. (2018)**. Etude sur la consommation des médicaments en Algérie. Compte rendu. Consulté le 04/04/2024

**V.L. Marlatt, S. Bayen and others. (2022)**. Impacts of endocrine disrupting chemicals on reproduction in wildlife and humans. *Environmental Research*. Volume 208, 112584.

**Vagner, C. (2003)**. Caractérisation de surface d'adsorbants carbonés et étude des équilibres et cinétiques d'adsorption en phase gazeuse (Doctoral dissertation, Université Paul Verlaine-Metz).

**WIKIPEDIA**. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Minocycline>. Consulté le 05/05/2024

**(Annexe A) : Matrice des expériences pour un plan  $2^K$  des deux antibiotiques TC et AMX (Arkam & Kalem 2018).**

N°	Matrice d'expériences						Réponses mesurées	
	Codée			Réelle			Y <sub>TC</sub> (%)	Y <sub>AMX</sub> (%)
	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	Z <sub>3</sub>		
1	-1	-1	-1	2	50	0,125	86,8141	55,8919
2	+1	-1	-1	10	50	0,125	98,7202	56,9307
3	-1	+1	-1	2	300	0,125	98,0850	64,7020
4	+1	+1	-1	10	300	0,125	99,8689	61,2284
5	-1	-1	+1	2	50	1,25	52,5396	85,9529
6	+1	-1	+1	10	50	1,25	74,1868	89,9513
7	-1	+1	+1	2	300	1,25	64,1225	88,5045
8	+1	+1	+1	10	300	1,25	55,7233	96,5504

**(Annexe B) : Matrice des expériences du plan  $2^K$  d'un antibiotique TC (Haddour & Benkerrou 2022).**

N°	Matrice d'expériences						Réponses mesurées
	Codée			Réelle			Y <sub>TC</sub> (%)
	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	z <sub>1</sub>	z <sub>2</sub>	z <sub>3</sub>	
1	-1	-1	-1	16,14	4,50	0,5	47,72
2	-1	-1	+1	16,14	4,50	1,24	79,91
3	-1	+1	-1	16,14	7,41	0,5	27,47
4	-1	+1	+1	16,14	7,41	1,24	71,58
5	+1	-1	-1	48,86	4,50	0,5	42,12
6	+1	-1	+1	48,86	4,50	1,24	29,39
7	+1	+1	-1	48,86	7,41	0,5	44,82
8	+1	+1	+1	48,86	7,41	1,24	54,05

**(Annexe C) : Matrice des expériences pour un plan  $2^K$  d'antibiotiques MTN (Achour &**

N°	Matrice d'expériences								Réponses mesurées
	Codée				Réelle				
	X1	X2	X3	X4	W1	W2	W3	W4	Y <sub>MTN</sub> (%)
1	-1	-1	-1	-1	4	5	0,03	60	92,98
2	+1	-1	-1	-1	8	5	0,03	60	91,94
3	-1	+1	-1	-1	4	10	0,03	60	89,70
4	+1	+1	-1	-1	8	10	0,03	60	88,67
5	-1	-1	+1	-1	4	5	0,07	60	96,12
6	+1	-1	+1	-1	8	5	0,07	60	95,69
7	-1	+1	+1	-1	4	10	0,07	60	94,86
8	+1	+1	+1	-1	8	10	0,07	60	93,67
9	-1	-1	-1	+1	4	5	0,03	150	92,42
10	+1	-1	-1	+1	8	5	0,03	150	91,30
11	-1	+1	-1	+1	4	10	0,03	150	90,21
12	+1	+1	-1	+1	8	10	0,03	150	88,47
13	-1	-1	+1	+1	4	5	0,07	150	95,14
14	+1	-1	+1	+1	8	5	0,07	150	94,66
15	-1	+1	+1	+1	4	10	0,07	150	93,73
16	+1	+1	+1	+1	8	10	0,07	150	92,87

**Boufous, 2022).**

**(Annexe D) : Valeurs expérimentales des trois antibiotiques TC et AMX et MTN (Arkam & Kalem 2018 ; Haddour & Benkerrou 2022 ; Achour & Boufous, 2022).**

N°	pH (-)	[AB] (g/l)	[CA] (g/l)	ID (-)	t (min)	Y <sub>AB</sub> (%)
01	2	0,05	0,5	1	90	86,8141
02	10	0,3	0,5	1	90	98,7202
03	2	0,05	0,5	1	90	98,0850
04	10	0,3	0,5	1	90	99,8689

## Annexes

<b>05</b>	2	0,05	5	1	90	52,5396
<b>06</b>	10	0,3	5	1	90	74,1868
<b>07</b>	2	0,05	5	1	90	64,1225
<b>08</b>	10	0,3	5	1	90	55,7233
<b>09</b>	2	0,05	0,5	0	90	55,8919
<b>10</b>	10	0,3	0,5	0	90	56,9307
<b>11</b>	2	0,05	0,5	0	90	64,7020
<b>12</b>	10	0,3	0,5	0	90	61,2284
<b>13</b>	2	0,05	5	0	90	85,9529
<b>14</b>	10	0,3	5	0	90	89,9513
<b>15</b>	2	0,05	5	0	90	88,5045
<b>16</b>	10	0,3	5	0	90	96,5504
<b>17</b>	0,5	4,5	0,01614	1	180	48,82
<b>18</b>	1,24	4,5	0,01614	1	180	78,50
<b>19</b>	0,5	7,41	0,01614	1	180	26,37
<b>20</b>	1,24	7,41	0,01614	1	180	72,99
<b>21</b>	0,5	4,5	0,04886	1	180	40,71
<b>22</b>	1,24	4,5	0,04886	1	180	30,49
<b>23</b>	0,5	7,41	0,04886	1	180	46,23
<b>24</b>	1,24	7,41	0,04886	1	180	52,65
<b>25</b>	4	0,03	5	0,5	60	92,98
<b>26</b>	8	0,03	5	0,5	60	91,94
<b>27</b>	4	0,03	10	0,5	60	89.70
<b>28</b>	8	0,03	10	0,5	60	88.67
<b>29</b>	4	0,07	5	0,5	60	96.12
<b>30</b>	8	0,07	5	0,5	60	95.69
<b>31</b>	4	0,07	10	0,5	60	94.86
<b>32</b>	8	0,07	10	0,5	60	93.67
<b>33</b>	4	0,03	5	0,5	150	92.42
<b>34</b>	8	0,03	5	0,5	150	91,30
<b>35</b>	4	0,03	10	0,5	150	90,21

## *Annexes*

---

<b>36</b>	8	0,03	10	0,5	150	88,47
<b>37</b>	4	0,07	5	0,5	150	95,14
<b>38</b>	8	0,07	5	0,5	150	94,66
<b>39</b>	4	0,07	10	0,5	150	93,73
<b>40</b>	8	0,07	10	0,5	150	92,87

(Annexe E). Résultats d'exécutions des modèles neuronales obtenus.

<b>Division</b>	<b>Itérations</b>	<b>Architecture du RNA</b>	<b>Fonctions d'activation (Entrée-Caché) / (Caché-Sortie)</b>	<b>R<sub>App</sub></b>	<b>R<sub>Test</sub></b>	<b>SOS<sub>App</sub></b>	<b>SOS<sub>Test</sub></b>	<b>Algorithme d'apprentissage</b>
70%/30%	2000	05-05-01	Tanh / Tanh	0,9672	0,9584	7,3011	41,8535	BFGS 81
	4000	05-06-01	Exponential / Exponential	0,9672	0,9660	17,3042	62,1876	BFGS 30
	6000	05-13-01	Tanh / Tanh	0,9976	0,9726	1,2146	38,1971	BFGS 139
75%/25%	2000	05-18-01	Tanh / Tanh	0,9977	0,95579	1,1473	40,6273	BFGS 157
	4000	05-18-01	Exponential / Logistic	0,9615	0,9993	18,5862	26,5707	BFGS 60
	6000	05-14-01	Exponential / Exponential	0,9799	0,9785	10,3063	49,0082	BFGS 75
80%/20%	2000	05-15-01	Exponential / Logistic	0,9149	0,9688	40,9222	36,8279	BFGS 26
	4000	05-08-01	Tanh / Tanh	0,9040	0,9634	44,2103	38,4952	BFGS 28
	6000	05-03-01	Exponential / Exponential	0,9761	0,9703	14,5637	57,5808	BFGS 61
85%/15%	2000	05-18-01	Exponential / Logistic	0,9238	0,9732	39,1404	11,5182	BFGS 27
	4000	05-05-01	Tanh / Tanh	0,9327	0,9667	33,3372	26,8558	BFGS 30
	6000	05-06-01	Exponential / Logistic	0,9460	0,9842	36,8888	17,2590	BFGS 27
90%/10%	2000	05-02-01	Tanh / Identity	0,3097	0,9940	232,7344	41,0486	BFGS 01
	4000	05-05-01	Tanh / Identity	0,3721	0,9997	231,5515	40,8721	BFGS 01
	6000	05-05-01	Tanh / Logistic	0,1171	0,9972	233,5554	41,3884	BFGS 01

**Annexes**

**(Annexe F).** Poids et bais du meilleur modèle RNA pour (5-13-1)

Connexion des couches : Entrée - Cachée										Connexion des couches : Cachée - Sortie		
$w_{j1}^I$	$w_{j2}^I$	$w_{j3}^I$	$w_{j4}^I$	$w_{j5}^I$	Poids					Bais		
					$w_{j1}^H$	$w_{j2}^H$	$w_{j3}^H$	$w_{j4}^H$	$w_{j5}^H$	$b_j^H$	$w_{j1}^H$	$b_1^0$
0,03998	-0,43791	0,29698	-0,36844	-0,88505	-0,29706	-0,96700						
-0,10254	0,42142	3,17874	-2,06001	-1,09566	-0,07372	0,52752						
3,39685	-0,39804	-4,90013	-1,08909	2,12112	-1,19680	2,51099						
0,54503	-1,99124	0,26413	0,71670	-0,96786	-1,21730	-0,49052						
-1,58429	1,95744	-5,90388	4,12796	7,27065	-4,13126	2,71813						
0,51645	3,70195	-2,62535	-2,23209	0,43412	0,93087	2,10192						
1,20454	-0,78574	2,41945	0,18257	-1,33553	0,05933	-1,57785						1,06641
-0,06689	-3,32418	4,23141	4,61868	-5,25200	-0,32824	4,25652						
0,11466	-2,69004	3,88016	-3,16131	-0,07159	2,33259	2,70096						
1,11429	0,75849	3,07683	-4,35535	-4,15688	0,07902	0,50660						
1,83178	0,45278	-4,81225	3,01421	-1,60575	-1,46768	-1,12613						
0,45055	-0,00683	-0,54343	1,79815	0,69404	0,20199	0,78378						
-0,42587	2,64634	-1,10041	-2,00750	0,82348	0,63926	0,96876						

**(Annexe G).** Tableau des paramètres d'entrée et de sortie (réelles et cibles)

N°	pH (-)	[AB] (g/l)	[CA] (g/l)	ID (-)	t (min)	Y <sub>AB</sub> (%) - Target	Y (%) - Output
01	2	0,05	0,5	1	90	86,8141	92,44632
02	10	0,3	0,5	1	90	98,7202	99,79192
03	2	0,05	0,5	1	90	98,0850	92,44632
04	10	0,3	0,5	1	90	99,8689	99,79192
05	2	0,05	5	1	90	52,5396	52,53369
06	10	0,3	5	1	90	74,1868	55,72541
07	2	0,05	5	1	90	64,1225	52,53369
08	10	0,3	5	1	90	55,7233	55,72541
09	2	0,05	0,5	0	90	55,8919	55,89895
10	10	0,3	0,5	0	90	56,9307	56,92912
11	2	0,05	0,5	0	90	64,7020	55,89895
12	10	0,3	0,5	0	90	61,2284	56,92912
13	2	0,05	5	0	90	85,9529	87,23062
14	10	0,3	5	0	90	89,9513	96,54248
15	2	0,05	5	0	90	88,5045	87,23062
16	10	0,3	5	0	90	96,5504	96,54248
17	0,5	4,5	0,01614	1	180	48,82	35,24787
18	1,24	4,5	0,01614	1	180	78,50	69,40555
19	0,5	7,41	0,01614	1	180	26,37	26,37844
20	1,24	7,41	0,01614	1	180	72,99	72,99537
21	0,5	4,5	0,04886	1	180	40,71	40,71423
22	1,24	4,5	0,04886	1	180	30,49	30,47582
23	0,5	7,41	0,04886	1	180	46,23	46,22550
24	1,24	7,41	0,04886	1	180	52,65	52,63755
25	4	0,03	5	0,5	60	92,98	88,70537

## *Annexes*

26	8	0,03	5	0,5	60	91,94	91,94047
27	4	0,03	10	0,5	60	89.70	88,77016
28	8	0,03	10	0,5	60	88.67	88,58158
29	4	0,07	5	0,5	60	96.12	98,19831
30	8	0,07	5	0,5	60	95.69	98,93192
31	4	0,07	10	0,5	60	94.86	93,71698
32	8	0,07	10	0,5	60	93.67	93,83346
33	4	0,03	5	0,5	150	92.42	92,45314
34	8	0,03	5	0,5	150	91,30	91,28914
35	4	0,03	10	0,5	150	90,21	90,08887
36	8	0,03	10	0,5	150	88,47	88,57655
37	4	0,07	5	0,5	150	95,14	95,09048
38	8	0,07	5	0,5	150	94,66	94,67032
39	4	0,07	10	0,5	150	93,73	93,84679
40	8	0,07	10	0,5	150	92,87	92,76951

## **Annexes**

<b>(Annexe A)</b>	Matrice des expériences pour un plan $2^k$ des deux antibiotiques TC et AMX.	
<b>(Annexe B)</b>	Matrice des expériences du plan $2^k$ d'un antibiotique TC.	
<b>(Annexe C)</b>	Matrice des expériences pour un plan $2^k$ d'antibiotiques MTN.	
<b>(Annexe D)</b>	Valeurs expérimentales des trois antibiotiques TC et AMX et MTN.	
<b>(Annexe E)</b>	Résultats d'exécutions des modèles neuronales obtenus.	

## *Annexes*

---

<b>(Annexe F)</b>	Poids et biais du meilleur modèle RNA pour (5-13-1)	
<b>(Annexe G)</b>	Tableau des paramètres d'entrée et de sortie (réelles et cibles).	