REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE YAHIA FARES DE MEDEA

Faculté de **T**echnologie

Département de Génie des Procédés et Environnement

Mémoire de Fin d'Etudes de Master

Pour l'obtention du diplôme de Master en Génie des Procédés Pharmaceutiques

Option : Génie des Procédés Pharmaceutiques

Thème

Modélisation du traitement des effluents pharmaceutiques liquides au moyen d'un biosurfactant

Proposé et Dirigé par :

Dr. BOUKHELKHAL Asmaa

Pr. BENKORTBI Othmane

Présenté par :

Ghernaout Batoul

Benrekia Rahil

Promotion 2021-2022

Remerciements

Au terme de ce mémoire, nous tenons remercier d'abord et avant tout Allah qui nous a donné la capacité, la force, le courage et la patience d'accomplir ce travail.

Nous tenons également à exprimer nos sincères remerciements à notre promotrice Dr. Boukhelkhal Asmaa et à notre Co-promoteur Pr. Benkortbi Othmane, pour leur grande bien vaillance durant l'élaboration de ce travail, et surtout pour leur confiance et leurs précieux conseils qui nous ont beaucoup aidé.

Nous exprimons nos respectueux remerciements aux membres de jury, Dr. Fergani Zineb et Dr. Belghait Aicha, qui nous ont fait l'honneur de participer à l'évaluation de notre travail.

Enfin, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à nos familles et nos amis qui nous ont toujours soutenu. Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicaces

A tout étudiant en sciences qui cherche à acquérir des connaissances et à apporter son équilibre scientifique et culturel

Aux deux plus grandes personnes qui ont illuminé mon chemin et ont été mon soutien après Allah. A ceux qui m'ont appris que le monde est un combat et que son arme est la science et la connaissance, mes chers parents, que Dieu les protège

À mon cher fils Djaouad.

À toute la généreuse famille qui m'a soutenu et qui sont toujours, mes chers frères et chères sœurs.

À ma copinne Rahil qui a partagé mes moments.

À tous mes collègues du domaine du génie des procédés pharmaceutiques à tous les cadres du Département de génie éclectique et à tous les travailleurs de la Faculté de technologie de l'Université Dr. Yahia Fares à Médéa.

Je dédie ce modeste travail.

Ghernaout Batoul

Dédicaces

A tout étudiant en sciences qui cherche à acquérir des connaissances et à apporter son équilibre scientifique et culturel

Aux deux plus grandes personnes qui ont illuminé mon chemin et ont été mon soutien après ALLAH. A ceux qui m'ont appris que le monde est un combat et que son arme est la science et la connaissance, mes chers parents, que Dieu les protège

A toute la généreuse famille qui m'a soutenu et qui sont toujours, mes chers frères et chères sœurs.

A ma copinne Batoul qui a partagé mes moments.

À tous mes collègues du domaine du génie des procédés pharmaceutiques à tous les cadres du Département de génie éclectique et à tous les travailleurs de la Faculté de technologie de l'Université Dr. Yahia Fares à Médéa.

Je dédie ce modeste travail.

Benrekia Rahil

الملخص **:**

تهدف هذه الأطروحة ، التي تعد جزءًا من الإطار العام للبحث في العمليات التي يحتمل أن تنطبق على معالجة المياه ، إلى المساهمة في معالجة النفايات الصيدلانية السائلة عن طريق المواد الخافضة للتوتر الحيوي من خلال استخدام الشبكات العصبية الاصطناعية لنمذجة النتائج التجريبية. تم تطوير قاعدتي بيانات لبناء نموذجين عصبيين يتعلقان بالمضادات الحيوية أموكسيسيلينو الأمبيسلين ، مع الأخذ بعين الاعتبار المعلمات الرئيسية التي تؤثر على فعالية العلاج ، وهي وقت التلامس ، وسرعة التحريض ، وتركيز المضاد الحيوي ، وتركيز المواد الحيوية. ودرجة الحرارة ودرجة الحموضة. نماذج الشبكة العصبية الاصطناعية التي تم الحصول عليها تجعل من الممكن التنبؤ بسعة التخلص من النفايات السائلة وفقًا لظروف التشغيل المتضمنة مع معامل الارتباط $R_{AMX} = 0.9894$ و $R_{AMP} = 0.9808$ ، متوسط الخطأ التربيعي $REQM_{AMX} = 4.7753$ و $REQM_{AMP} = 7.0555$ ، خطأ تنبؤ قياسي $ESP_{AMX} = 12.0808$٪ و $ESP_{AMX} = 16.1883$٪ .بالإضافة إلى ذلك ، يعطي التحقق الداخلي والخارجي نتائج مرضية .

الكلمات المفتاحية: مضاد حيوي ، عامل بيولوجي ، قدرة امتصاص ، نمذجة ، شبكات عصبية ، تنبؤ.

Résumé

Ce mémoire qui s'inscrit dans le cadre général de la recherche des procédés potentiellement applicables au traitement des eaux a pour objectif de contribuer au traitement des effluents pharmaceutiques liquides au moyen de biosurfactants à travers l'utilisation des réseaux de neurones artificiels pour la modélisation des résultats expérimentaux. Deux bases de données ont été élaborées pour construire deux modèles neuronaux relatifs aux deux antibiotiques amoxicilline et ampicilline en considérons comme entrées les principaux paramètres influençant l'efficacité du traitement, à savoir le temps de contact, la vitesse d'agitation, la concentration de l'antibiotique, la concentration du biosurfactant, la température et le pH. Les modèle de réseaux de neurones artificiels obtenus permettent de prédire la capacité d'élimination des effluents en fonction des conditions opératoires mises en jeu avec un coefficient de corrélation R_{AMX}= 0.9894 et R_{AMP}=0.9808, une erreur quadratique moyenne $REQM_{AMX}$= 4.7753 et $REQM_{AMP}$=7.0555, une erreur standard de prédiction ESP_{AMX}=12.0808% et ESP_{AMX}=16.1883%. De plus, la validation interne et externe donne des résultats satisfaisants.

Mots clés : Antibiotique, Biosurfactant, Capacité d'adsorption, Modélisation, Réseaux de Neurones, Prédiction.

Abstract

This thesis, which is part of the general framework of research into processes potentially applicable to water treatment, aims to contribute to the treatment of liquid pharmaceutical effluents by means of biosurfactants through the use of artificial neural networks for the modeling of experimental results. Two databases have been developed to build two neuronal models relating to the two antibiotics amoxicillin and ampicillin, considering as inputs the main parameters influencing the efficacy of the treatment, namely the contact time, the speed of agitation, the concentration of the antibiotic, biosurfactant concentration, temperature and pH. The artificial neural network models obtained make it possible to predict the capacity for eliminating effluents according to the operating conditions involved with a correlation coefficient RAMX= 0.9894 And RAMP=0.9808 Mean square error REQMAMX=4.7753and REQMAMP=7.0555, standard prediction error ESPAMX=12.0808% and ESPAMX=16.1883%. In addition, internal and external validation gives satisfactory results.

Keys words:

Antibiotic, Biosurfactant, Adsorption capacity, Modeling, Neural Networks, Prediction.

Table des matières

Table des matières

Liste des tableaux.

Liste des figures.

Liste des abréviations.

Liste des nomenclatures et symboles.

Introduction ……(01)

Chapitre I

Les effluents pharmaceutiques liquides

I. Les effluents pharmaceutiques liquides…….. (03)

I.1. La problématique des rejets d'effluents pharmaceutiques …….. (03)

I.2. Les sources des effluents pharmaceutiques liquides…….. (04)

I.2.1. Les sources diffuses …….. (04)

I.2.2. Les sources ponctuelles…….. (05)

I.3. L'origine des effluents pharmaceutiques liquides…….. (05)

I.3.1. Les rejets d'origine domestique…….. (06)

I.3.2. Les rejets des établissements de soins …….. (06)

I.3.3. Les rejets d'élevages …….. (06)

I.3.4. Les rejets d'origine industrielle …….. (07)

I.4. Devenir des substances pharmaceutiques dans les systèmes aquatiques .. (07)

I.4.1. La photo dégradation …….. (07)

I.4.2. La biodégradation …….. (07)

I.4.3. Distribution des substances pharmaceutiques dans la phase aqueuse… (07)

I.4.4. Phénomènes de sorption …….. (08)

I.5. Les antibiotiques à l'origine de l'écotoxicité des effluents liquides pharmaceutiques …….. (08)

I.5.1. Impact sur les écosystèmes aquatiques…….. (09)

I.5.2. Impact sur les écosystèmes terrestres…….. (10)

I.5.3. Les risques des antibiotiques pour l'homme …….. (10)

I.5.3.1 Nocivité directe ..... (10)
I.5.3.2 Nocivité indirecte ..... (11)
I.6. Procédés de traitement des antibiotiques ..... (11)
I.6.1. Procèdes biologiques ..... (11)
I.6.2. Procédés physico-chimiques..... (12)
I.6.3. Procèdes d'oxydation avancée..... (12)
I.6.4. Ozonation..... (12)
I.6.5. Procédés photochimiques ..... (12)
I.6.6. Procèdes membranaires..... (13)
I.6.7. Adsorption ..... (13)

Chapitre II

Les biosurfactants

II. Les biosurfactants..... (14)
II.1. Définition des surfactants ..... (14)
II.2. Définition des biosurfactants..... (15)
II.3. Classification..... (15)
II.3.1. Selon la structure chimique l'origine microbienne ..... (15)
III.3.2. Selon la partie hydrophile..... (17)
II.3.3. Selon le poids moléculaire..... (17)
II.4. Propriétés..... (18)
II.4.1. Activité de surface et d'interface..... (18)
II.4.2. Tolérance à la température, au pH et à la salinité..... (19)
II.4.3. Biodégradabilité..... (19)
II.4.4. Faible toxicité..... (19)
II.4.5. Disponibilité des matières premières..... (19)
II.5. Production de biosurfactants..... (20)
II.5.1 Microorganismes producteurs de biosurfactants..... (20)
II.5.2. Paramètres influençant la production..... (20)
II.5.3. Extraction des biosurfactants du milieu de croissance..... (20)
II.5.4. Identification des biosurfactants..... (21)
II.6. Application des biosurfactants..... (21)
II.6.1. Application Environnementale des biosurfactants..... (22)

Chapitre III

Modélisation par réseaux de neurones artificiels

III. Modélisation par réseaux de neurones artificiels…….. (23)
III.1. Du neurone biologique au neurone artificiel …….. (23)
III.2. Modèle mathématique…….. (24)
III.3. Architecture des réseaux de neurones…….. (26)
III.4. Conception d'un réseau de neurones…….. (27)
III.4.1. Détermination des entrées/sorties du réseau de neurones…….. (28)
III.4.2. Construction de la base de données et choix des échantillons…….. (28)
III.4.3. Définition de la structure du réseau…….. (29)
III.4.4. Apprentissage…….. (30)
III.4.5. Evaluation des performances du réseau de neurones…….. (31)
III.5. Travaux antérieurs…….. (31)

Chapitre IV

Modélisation neuronale de la rétention des antibiotiques par le biosurfactant

IV. Modélisation neuronale de la rétention des antibiotiques par le biosurfactant…. (33)
IV.1. Objectif…….. (33)
IV.2. Méthodologie de développement des modèles neuronaux …….. (33)
IV.2.1. Elaboration des bases de données…….. (35)
IV.2.2. Sélection des entrées/sorties du système…….. (35)
IV.2.3. Partage des bases de données…….. (36)
IV.2.4. Calcul des erreurs…….. (37)
IV.3. Résultats et Discussions…….. (38)
IV.3.1. Analyse des données…….. (38)
IV.3.2. Elaboration des modèles…….. (39)
IV.3.3. Présentation des résultats…….. (40)
IV.3.4. Performances du modèle…….. (47)

IV.3.5 Etude de la sensibilité des paramètres…… (49)
Conclusion …… (51)
Références Bibliographiques…… (53)

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau I.1	Les médicaments les plus fréquents dans l'environnement.	(04)
Tableau I.2	Exemples de concentrations des antibiotiques mesurées dans les milieux aquatiques.	(08)
Tableau II.1	Les méthodes communes employées dans la récupération de biosurfactants.	(21)
Tableau II.2	Utilisations potentielles des biosurfactants.	(21)
Tableau II.3	Application des différentes biosurfactants.	(22)
Tableau III.1	Fonctions de transfert usuelles, *a=f(n).*	(25)
Tableau III.2	Fonctions d'activation proposées par le logiciel STATISTICA.	(27)
Tableau IV.1	Liste des paramètres d'entrée et de sortie.	(36)
Tableau IV.2	Partage de la base de données.	(37)
Tableau IV.3	Analyse statistique des données numériques d'entrée et de sortie d'amoxicilline.	(39)
Tableau IV.4	Analyse statistique des données numériques d'entrée et de sortie d'ampicilline.	(39)
Tableau IV.5	Caractéristique du réseau de neurones artificiels optimal obtenu pour l'amoxicilline.	(40)
Tableau IV.6	Caractéristique du réseau de neurones artificiels optimal obtenu pour l'ampicilline.	(40)
Tableau IV.7	Résultats de la régression linéaire pour l'amoxicilline.	(45)
Tableau IV.8	Résultats de la régression linéaire pour l'ampicilline.	(45)
Tableau IV.9	Evaluation des performances du modèle. Pour l'amoxicilline.	(47)
Tableau IV.10	Evaluation des performances du modèle. Pour l'ampicilline.	(47)
Tableau IV.11	Coefficients de validation interne et externe.	(48)

Liste des figures

Figure	Titre	Page
Figure I.1	Schéma montrant les sources possibles et les voies de la présence de résidus pharmaceutiques dans l'environnement aquatique.	(05)
Figure I.2	plages de concentrations retrouvées dans les rejets hospitaliers.	(06)
Figure I.3	Flux des gènes de résistance dans différents écosystèmes.	(11)
Figure II.1	Structure d'un tensioactif.	(14)
Figure II.2	Structure chimique de quelques bio surfactants communs.	(16)
Figure II.3	Différents types de tensioactifs.	(17)
Figure II.4	Représentation schématique d'une micelle de surfactant.	(19)
Figure III.1	Schéma d'un neurone biologique.	(23)
Figure III.2	structure d'un neurone artificiel.	(24)
Figure III.3	Architecture d'un réseau de neurones.	(26)
Figure IV.1	Méthodologie de calcule par réseaux de neurone artificiel.	(34)
Figure IV.2	Comparaison entre les valeurs expérimentales et calculées par le RNA pour la totalité de la base de données, la phase d'apprentissage, de test, et de validation, d'amoxicilline.	(41-42)
Figure IV.3	Comparaison entre les valeurs expérimentales et calculées par le RNA pour la totalité de la base de données, la phase d'apprentissage, de test, et de validation, d'ampicilline.	(43-44)
Figure IV.4	Résultats de régression entre les valeurs expérimentales et celles prédite par le RNA pour l'amoxicilline.	(46)
Figure IV.5	Résultats de régression entre les valeurs expérimentales et celles prédite par le RNA pour l'ampicilline.	(46)
Figure IV.6	Evaluations des coefficients statistiques **.**	(47-48)
Figure IV.7	Présentation des pourcentages de contribution de chaque variable d'entrée sur la capacité d'adsorption de l'amoxicilline.	(49)
Figure IV.8	Présentation des pourcentages de contribution de chaque variable d'entrée sur la capacité d'adsorption de l'ampicilline.	(49)

Liste des abréviations

ANN : Artificial Neural Network.

ANP : Académie Nationale de Pharmacie.

BCF : Facteur de Bioconcentration.

BFGS: Broyden Fletcher Goldfarb Shanno.

CMC : Concentration Micellaire Critique**.**

DCO : Demande Chimique en Oxygène.

***DS* :** Déviation Standard.

E : Escherichia.

ESP : l'erreur standard de prédiction **(%)**.

IR : Spectrométrie Infrarouge.

ISO : Organisation International de Normalisation.

Kow: coefficient de partage octanol/eau.

MNU : Médicament Non Utilise.

MS : Spectrométrie de Masse.

MWCNT : des nanotubes de carbone multi-paroi.

REDOX : Réaction d'Oxydoréduction.

REQM : l'erreur quadratique moyenne.

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

RNA : Réseaux de Neurones Artificiel.

STEP : Stations d'Epuration.

SWCNT : des nanotubes de carbone mono-paroi.

UV/ visible : ultraviolet visible.

Liste des nomenclatures et symboles

C_{ATB} : Concentration de l'antibiotique **(mg/l).**

C_{bio} : Concentration du biosurfactant**(mg/l).**

f(n) : Fonctions de transfert usuelles.

N : Nombre des expériences.

Q *:* Capacité d'adsorption **(mg/g).**

Q^2_{LOO} : Coefficient de la leave-one-out cross-validation.

R : Coefficient de corrélation.

t : Temps de contact (**min).**

T : Température **(°C).**

w : Vitesse d'agitation **(trs/min).**

W : Poids représentatif de la force de la connexion.

X : Variable d'entrée.

$\overline{x}$: Moyenne arithmétique.

$\overline{y}$: Capacité d'adsorption moyenne.

y_{exp} : Capacité d'adsorption mesurée.

y_{pred} : Capacité d'adsorption prédite.

Introduction générale

De nos jours, avec l'essor et le développement des activités humaines, diverses substances chimiques sont détectées dans l'environnement dont plusieurs se sont avérées dangereuses et ont révélé des effets toxiques sur les organismes aquatiques, terrestres ainsi que sur l'homme.

Parmi les nombreuses substances chimiques pouvant contaminer les milieux aquatiques**,** les substances pharmaceutiques font depuis tout récemment l'objet d'une préoccupation majeure (Halling-Sorensen et al, 1998; Ternes, 2001; Heberer, 2002) car elles sont produites et consommées en très grande quantité dans le monde et plusieurs voies conduisent à leur rejet dans les eaux (Bocaly, 2010).

La première mise en évidence de la présence de médicaments dans les eaux remonte à 1976 (Hignite et Aznaroff 1977). De nombreux travaux ont depuis lors confirmé l'ubiquité des substances médicamenteuses dans les eaux de surface et les eaux souterraines (Ternes, 2001).En effet, plus de 150 produits pharmaceutiques de différentes classes thérapeutiques ont été détectés avec des concentrations atteignant le µg/l dans diverses matrices environnementales, incluant une grande variété de composés tels que les antibiotiques qui sont des substances d'origine naturelle ou synthétique, ayant la capacité d'arrêter la multiplication des bactéries, mais également d'autres agents infectieux. Certains sont également capables de détruire les microbes. La présence de traces de résidus d'antibiotiques dans les eaux est une réalité (Heberer, 2002).

La raison pour laquelle les substances médicamenteuses constituent un problème environnemental, est liée à leurs effets biologiques spécifiques non seulement sur l'homme, mais aussi sur les organismes aquatiques (Gros et *al*. 2008).

Afin de préserver la santé humaine, les écosystèmes aquatiques et les usages sociaux et économiques de l'eau, il est nécessaire de collecter et d'épurer efficacement les eaux usées contenant ces polluants.

En effet, plusieurs procédés sont conçus pour le traitement des eaux contaminées par des antibiotiques, à savoir, les procédés physico-chimiques classiques, les procédés d'oxydation avancée, les procédés photochimiques, les techniques membranaires et l'adsorption.

Les recherches récentes se concentrent sur le développement de nouvelles technologies pour le traitement des antibiotiques présents dans les eaux usées. La complexité de ces composés ainsi que leur caractère non-biodégradable rendent les technologies de traitement conventionnel moins attractif (Daghrir, 2013).

Notre étude s'intéresse au traitement au moyen de biosurfactants (ou surfactants biologiques) qui sont des molécules amphiphiles actives aux surfaces et produites par des cellules vivantes : des levures, bactéries et champignons. Ils ont potentiellement remplacé les tensioactifs synthétiques dans plusieurs procédés industriels (Salihu et *al*., 2009). Dans le domaine environnemental, en introduisant des surfactants d'origine biologique dans un site contaminé, une biodégradation améliorée peut être obtenue grâce à la solubilisation, à la mobilisation, ou à l'émulsification (Ron et Rosenberg, 2014).

Sachons que les réseaux de neurones artificiels constituent un modèle de calcul inspiré du modèle biologique dans le but de trouver un lien entre les entrées et les sorties à travers un échantillon de données, l'objectif de ce travail est d'utiliser les réseaux de neurones artificiels pour la prédiction de la capacité de rétention des deux antibiotiques amoxicilline et ampicilline par un biosurfactant de type rhamnolipide à partir des donnée expérimentales relatives à la purification des milieux aqueux contaminés par des antibiotiques au moyen de biosurfactant.

Pour ce faire, le présent mémoire est subdivisé en quatre chapitres :

Dans le premier chapitre, on présente la problématique des effluents pharmaceutiques liquides à savoir les sources, l'origine, et le devenir des substances pharmaceutiques dans les systèmes aquatiques ainsi que les procédés de traitement de ces effluents.

Le chapitre deux présente des généralités sur les biosurfactants et leur application dans l'environnement.

Le troisième chapitre est dédié à la théorie des réseaux de neurones.

Le dernier chapitre est consacré à la présentation de la méthodologie et des résultats obtenus lors de la modélisation par réseaux de neurones artificiels.

Finalement, une conclusion générale qui rassemble les principaux résultats obtenus et trace les perspectives de notre travail.

Chapitre I

Les effluents pharmaceutiques liquides

I.1. La problématique des rejets d'effluents pharmaceutiques

La problématique des rejets d'effluents pharmaceutiques devient de plus en plus importante. En effet les substances pharmaceutiques sont des molécules possédant de propriétés curatives, préventives ou administrées en vue d'établir un diagnostic. Elles sont classées selon :

- L'effet pour lequel elles sont conçues (antibiotiques, analgésiques…),
- Leur structure chimique (parmi les antibiotiques : quinolones, céphalosporine…),
- Leur mode d'action (anti-métabolites ou agents alkylants) (Roig, 2008).

Leurs propriétés physicochimiques leur confèrent des capacités de franchissement des membranes biologiques (ANP, 2008). Elles sont généralement considérées comme des polluants émergents compte tenu du récent intérêt dont elles font l'objet, et sont souvent classées dans une catégorie que l'on qualifie de « micropolluants » car les concentrations retrouvées dans les milieux aquatiques sont de l'ordre du nano gramme ou du microgramme par litre (Roig, 2008).Ainsi, depuis les années 1980, de nombreuses molécules pharmaceutiques ont été détectées dans l'environnement : leur présence dans les effluents et les boues de stations d'épuration urbaines, le milieu aquatique et les sols, a été établie à l'échelle mondiale. La première mise en évidence de la présence de médicaments dans les eaux remonte à 1976 (Hignite et Aznaroff, 1977). De nombreux travaux ont, depuis, confirmé l'ubiquité de ces substances dans les rivières et les eaux souterraines (Miège, 2006), au début des années 2000, plus de 80 substances pharmaceutiques avaient ainsi été mesurées dans des effluents de stations d'épuration (STEP) et des eaux de surface (Heberer, 2002).

Plus de 150 produits pharmaceutiques de différentes classes thérapeutiques ont été détectés avec des concentrations atteignant le µg/l dans diverses matrices environnementales (Heberer. 2002), incluant une grande variété de composés tels les hormones, les régulateurs de lipides, les antibiotiques, anticancéreux et d'autres cytotoxiques, antiépileptiques, etc. (Gros et al. 2008). (Le tableau I.1) regroupe quelques médicaments parmi ceux le plus souvent retrouvés dans l'environnement.

Tableau I.1: Les médicaments les plus fréquents dans l'environnement. (Hernando et *al*.2006).

Groupe	Produit Pharmaceutiques
Antibiotiques	Oflaxacin, Chlortetracycline, Oxytetracycline, Streptomycin, Flumequine, Ciprofloxacin, Trometoprim, Lincomycin, Azithromycin, Clarithromycin, exythromycin, N4-Acety-Sulfamerthoxazole, Sulfamerthoxazole, Roxithromycin, Sulfamethazin
Antidépressifs	Mianserin
Tranquillisants	Diazpam
Antiépileptiques	Carbamazepine
Anti-inflammatoires/ Analgésiques	Acide asetylsalicylique(Aspirine), Diclofenac, Ibuprofène, Acetaminophene, Metamizol, Codéine, Indométacine, Naproxen, Phenazone, Fenoprofen, Paracetamol
Agent de contraste	Diatrizoate, Iohexol, Iomeprol, Iopamidol, Iopronide, Acide Iothalamine, Acide Ioxithalamine
Estrogénes et Hormones	17-β-estradiol, 17-α-ethinylestradiol, Diethylstibestrol, Estrone, Diethylstilbestrol acetate

I.2. Les sources des effluents pharmaceutiques liquides

Selon (ANP, 2008), Il faut en distinguer deux types de sources :

I.2.1. Les sources diffuses

Les sources d'émissions diffuses consécutives aux rejets de substances médicamenteuses et de leurs dérivés dans les urines et les fèces de la population humaine et des animaux de compagnie et d'élevage ou aux déchets des usagers. On distingue :

- Les résidus du métabolisme des substances médicamenteuses par les personnes traitées par voie pulmonaire, digestive et urinaire.
- Les excréta du métabolisme des substances médicamenteuses par les animaux traités.
- Les déchets MNU.

I.2.2. Les sources ponctuelles

Les sources d'émissions ponctuelles liées aux rejets de l'industrie chimique fine, de l'industrie pharmaceutique, des établissements de soins, des élevages industriels animaux et piscicoles ou aux épandages des boues de stations d'épuration. Les rejets des établissements de soins représentent une situation particulière en raison du nombre de malades traités, de la quantité et de la diversité des médicaments utilisés notamment des anticancéreux, des anesthésiques, des antibiotiques, des produits de diagnostic, de contraste ou des produits radioactifs.

I.3. L'origine des effluents pharmaceutiques liquides

Les sources possibles et les voies de la présence de résidus pharmaceutiques dans l'environnement aquatique sont schématisés ci-dessous (Figure I.1)

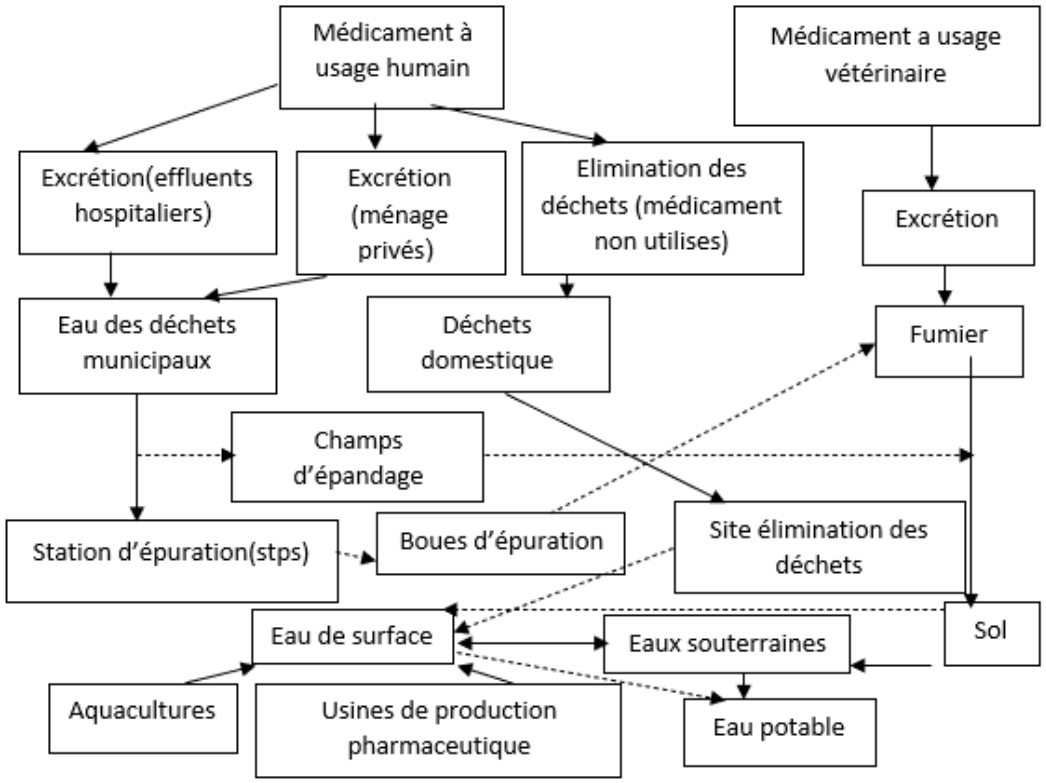


Figure I.1 : Schéma montrant les sources possibles et les voies de la présence de résidus pharmaceutiques dans l'environnement aquatique (Heberer, 2002).

I.3.1. Les rejets d'origine domestique

La consommation des médicaments par la population représente la principale source de rejet : après administration, le médicament est absorbé, métabolisé, excrété, puis rejeté dans les eaux usées. Le résidu gagne ensuite les stations d'épuration urbaines qui n'en dégradent qu'une partie. Tous les médicaments font l'objet d'une métabolisation plus ou moins importante puis d'une excrétion chez l'homme.

I.3.2. Les rejets des établissements de soins

Ce sont les principaux responsables de l'élimination des produits radio pharmaceutiques et anticancéreux. Ces derniers sont peu dégradables et peuvent persister assez longtemps en gardant un potentiel hautement toxique et migrer dans les eaux de surface et les eaux de consommation. Des fluoroquinones comme la ciprofloxacine ont été trouvées dans les effluents d'hôpitaux à des concentrations élevées de 5 à 100 µg/L (Hartmann et al, 2006).

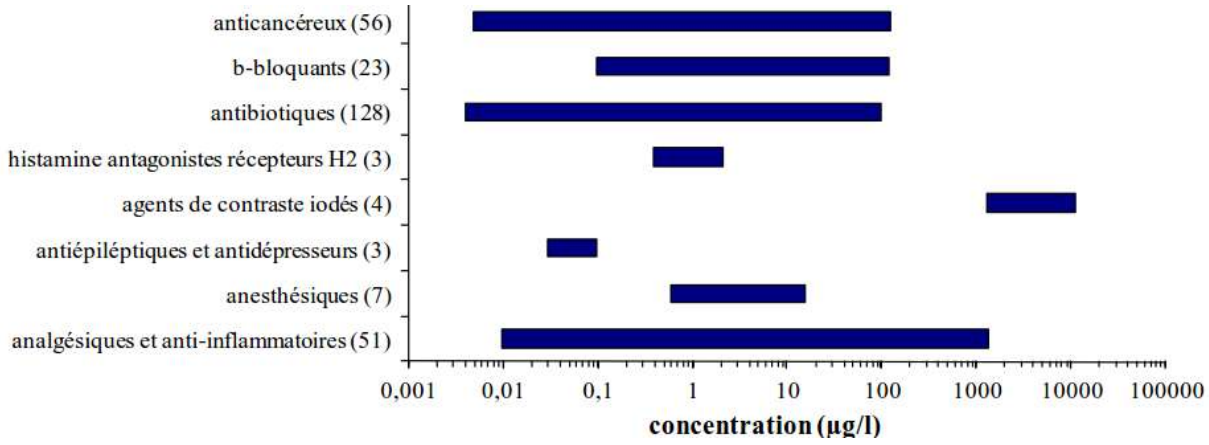


Figure I.2 : plages de concentrations retrouvées dans les rejets hospitaliers (Capdeville, 2011)

I.3.3. Les rejets d'élevages

Les principales classes de médicaments utilisés dans les élevages sont les antibiotiques, les antiparasitaires et les hormones et certains de ces médicaments comme promoteurs de croissance. Les médicaments vétérinaires peuvent être dispersés directement dans l'environnement lorsqu'ils sont utilisés en aquaculture ou en traitement des animaux d'élevage ou indirectement en cas d'épandage des lisiers et purins dans les sols destinés à l'agriculture (Pierini et al. 2004).

I.3.4. Les rejets d'origine industrielle

Même si l'industrie pharmaceutique respecte aussi les bonnes pratiques de fabrication, les normes ISO 14000 et la législation sur les installations classées, il n'est pas impossible que des rejets de substances pharmaceutiques puissent se produire. Ces rejets peuvent entraîner des pics de contamination localisés en cas de pollution accidentelle ou de mauvais traitement des effluents (Ternes, 2001).

I.4. Devenir des substances pharmaceutiques dans les systèmes aquatiques

I.4.1. La photo dégradation

La dégradation se fait essentiellement par réaction photochimique directe ou indirecte. Les réactions de photo dégradation par photolyse interviennent dans les phénomènes de biodégradation de manière significative pour des composés comme le naproxène et le diclofénac produisant des composés parfois plus toxiques que la molécule mère (Lin et Reinhard, 2005).

I.4.2. La biodégradation

Les phénomènes de biodégradation qui ont été initiés au sein des stations d'épuration vont se poursuivre dans le milieu naturel mais dans une moindre mesure. La mise en évidence d'une contamination des eaux souterraines à des concentrations aussi élevées que pour les eaux usées, établissent une corrélation entre la persistance des molécules et les conditions du milieu et concluent que les conditions toxiques sont favorables à la dégradation des molécules.

I.4.3. Distribution des substances pharmaceutiques dans la phase aqueuse

La question de la distribution des substances pharmaceutiques entre les phases dissoutes et colloïdales a récemment été étudiée (Maskaoui et al. 2007). Les interactions entre les substances pharmaceutiques et les colloïdes, sous contrôle du caractère hydrophobe des molécules, apparaissent comme prépondérantes pour la compréhension du devenir de ces molécules dans les systèmes aquatiques. (Lin et Reinhard, 2005).

I.4.4. Phénomènes de sorption

De par leurs propriétés physico-chimiques (valeurs de K_{ow} faibles, solubilité élevée), les études sur les substances pharmaceutiques se sont essentiellement cantonnées à des études en phase dissoute de telle sorte que très peu de données de présence dans les phases solides sont recensées. La présence de substances pharmaceutiques a été rapportée dans les sédiments (Hernando et *al.*, 2006).

I.5. Les antibiotiques à l'origine de l'écotoxicité des effluents pharmaceutiques liquides

Un antibiotique est une substance d'origine naturelle ou synthétique, ayant la capacité d'arrêter la multiplication des bactéries, mais également d'autres agents infectieux. Certains sont également capables de détruire les microbes. La présence de traces de résidus d'antibiotiques dans les eaux est une réalité (Carlson et al. 2004). En effet, plusieurs antibiotiques ont été détectés dans les STEP (Tableau I.2).

Tableau I.2 : exemples de concentrations des antibiotiques mesurées dans les milieux aquatiques (Dinh 2012)

Familles	Antibiotiques	Effluents de STEP (ng L^{-1})	Eaux de surface (ng L^{-1})	Eaux souterraines (ng L^{-1})
Pénicillines	Pénicilline	> 200	3	-
	Flucloxacilline	-	7	-
	Piperacilline	-	48	-
Macrolides	Tylosine	-	> 280	-
	Érythromycine-H_2O	> 6000	> 1700	> 49
	Roxithromycine	> 1000	> 560	> 26
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	> 106	> 30[a]	-
	Acide oxolinique	-	-	-
	Fluméquine	-	-	-
	Norfloxacine	-	> 120	-
	Ofloxacine	> 82	-	-
Sulfamides	Sulfaméthoxazole	> 2000	> 1900	> 470
	Sulfaméthazine	-	> 220	> 160
	Sulfadiazine	-	-	> 17
	Sulfaméthazine	-	> 7[a]	> 23
Tétracyclines	Tétracycline	> 20	> 110	-
	Chlorotétracycline	-	> 690	-
Diaminopyrimidines	Triméthoprime	> 660	> 710	-

(- non étudié)

I.5.1. Impact sur les écosystèmes aquatiques

La très large et même trop large utilisation des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire est à l'origine de leur introduction dans l'environnement. Or de nombreux antibiotiques comme sont excrétés de l'organisme sous forme inchangée et peuvent donc rester actifs et présenter des risques pour l'environnement. Du fait leurs Facteur de Bioconcentration (BCF) importants, les antibiotiques peuvent aussi se concentrer dans les chaînes environnementales.

L'évaluation des risques doit porter sur leurs effets toxiques ou allergisants lorsqu'ils se trouvent à l'état de traces au sein de mélanges complexes de polluants dans les eaux d'égouts et les eaux superficielles et sur la vérification qu'ils ne peuvent franchir les étapes de potabilisation. De plus les antibiotiques peuvent induire des effets liés à leurs cibles spécifiques, c'est-à-dire influencer les biomasses bactériennes de l'environnement que ce soit dans les sols, les eaux superficielles, les stations d'assainissement de traitement des eaux ou les réseaux de distribution d'eau potable. Dans ce cas, des perturbations peuvent se produire au sein des cycles épurateurs naturels ou artificiels et des dysfonctionnements apparaître au sein des systèmes d'assainissement (Levi, 2006).

Un autre problème doit faire l'objet d'une évaluation, celui de la relation avec la présence de bactéries antibiorésistantes. Rappelons tout d'abord que l'antibiorésistance est un phénomène naturel et que des bactéries antibiorésistantes se retrouvent dans des environnements non contaminés par les usages d'antibiotiques. Parmi les sources de transfert à l'homme de ces bactéries résistantes, l'eau n'est qu'un des vecteurs.

Des échanges de gènes de résistance peuvent se produire entre les bactéries de l'environnement des fermes piscicoles et les bactéries de l'environnement terrestre, y compris des bactéries pathogènes pour les animaux et pour l'homme (Sorum, 2006). Les exemples de ces transferts de résistance entre les agents pathogènes pour les poissons et ceux de l'homme sont d'ailleurs assez nombreux (Cabello, 2006).

I.5.2. Impact sur les écosystèmes terrestres

La présence d'antibiotiques peut aussi affecter la qualité des sols. Ils agiraient de deux manières :

- En perturbant la communauté bactérienne par leurs activités antibiotiques,
- En créant des résistances parmi les bactéries environnementales ou en apportant des bactéries résistantes transmises par les fumiers et purins, c'est-à-dire créées dans le tube digestif des animaux traités (Kemper, 2008).

I.5.3. Les risques des antibiotiques pour l'homme

I.5.3.1 Nocivité directe

Ce sont les personnes qui travaillent dans les élevages qui courent les plus grands risques d'antibiorésistance. En effet, les fréquences de ces antibiorésistances sont plus grandes parmi les éleveurs que parmi les populations vivant en zone urbaine (Piddock 1996).

Un des risques pour l'homme est l'ingestion de résidus d'antibiotiques par les poissons et les coquillages commercialisés avec le risque d'altérer la flore intestinale normale ce qui augmenterait la sensibilité aux infections bactériennes et le risque de sélection de bactéries antibiorésistantes. Cette ingestion, qui concerne aussi les viandes, peut également générer des problèmes d'allergie et de toxicité qui sont difficiles à diagnostiquer en l'absence d'information préventive. Les mêmes problèmes d'allergie et de toxicité peuvent aussi apparaître chez les ouvriers qui manipulent ces poissons dans les fermes piscicoles où ces antibiotiques sont au contact cutané, intestinal et pulmonaire (Alderman et Hastings, 1998 ; Cabello, 2006).

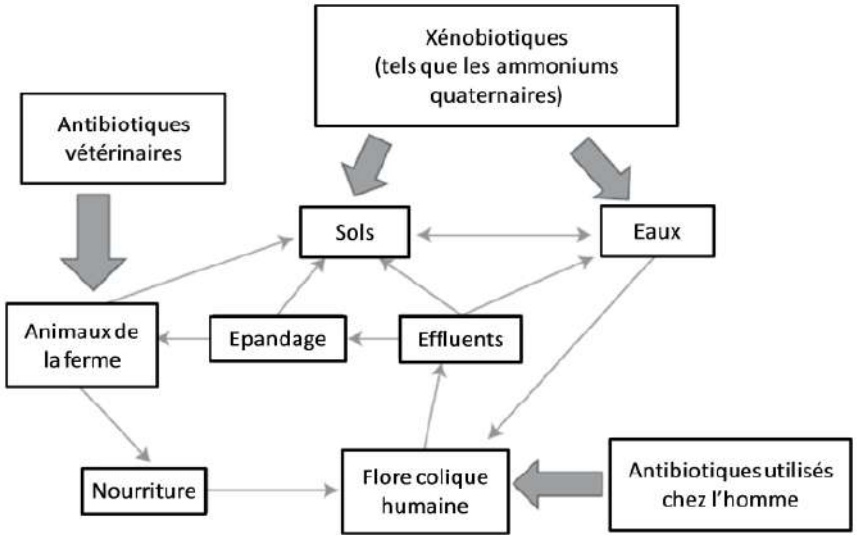


Figure I.3: Flux des gènes de résistance dans différents écosystèmes (Barraud 2011).

I.5.3.2 Nocivité indirecte

Un des problèmes posés est celui de la sécurité alimentaire car il peut se produire une colonisation du tube digestif humain par des bactéries résistantes à certains antibiotiques. Mais le risque le plus important, voire le danger principal, de l'utilisation des antibiotiques dans l'alimentation des animaux ne provient pas des résidus ingérés par le consommateur mais bien de la sélection de bactéries résistantes susceptibles de se transmettre à l'homme par l'alimentation ou du transfert de gènes de résistance à l'homme (Moubareket *al*., 2003, Smith *et al*., 1999).

I.6. Procédés de traitement des antibiotiques

I.6.1. Procèdes biologiques

Les procédés d'épuration par voies biologiques sont communément utilisés pour le traitement des produits pharmaceutiques. Ces procédés ne sont pas toujours applicables sur les effluents industriels en raison des fortes concentrations de polluants, de la toxicité ou de la très faible biodégradabilité. Dans le cas des produits pharmaceutiques non favorables au traitement biologique, il est nécessaire d'utiliser des réactifs beaucoup plus efficaces que ceux adoptés dans les procédés de purification conventionnels. De plus, ces procédés biologiques génèrent des quantités importantes de boues biologiques à traiter (Dirany, 2010).

I.6.2. Procédés physico-chimiques

Les procédés physico-chimiques classiques tels que la coagulation, la floculation, le processus de précipitation sont jugés inefficaces pour éliminer ce type de contaminants organiques en phase dissoute (Ternes, 2001).

I.6.3. Procèdes d'oxydation avancée

Le recours à l'application des procédés d'oxydations avancées est une solution de plus en plus prometteuse pour résoudre les problèmes environnementaux générés par ces polluants. Les technologies d'oxydation avancée sont toutes basées sur la production d'entités radicalaires, notamment les radicaux hydroxyles (OHO) qui sont des espèces oxydantes réactives les plus puissantes que l'on puisse utiliser dans le domaine de traitement des eaux usées. Les radicaux hydroxyles sont des espèces hautement actives susceptibles de réagir rapidement et de manière non sélective avec la quasi-totalité des molécules organiques. Ils ont été largement appliqués pour le traitement des effluents médicamenteux de type antibiotique (Daghrir 2013).

I.6.4. Ozonation

L'ozone, oxydant puissant relativement instable dans l'eau, se décompose rapidement en dioxygène et en oxygène atomique. En phase aqueuse, l'oxygène se recombine pour produire du peroxyde d'hydrogène. L'ozone dégrade les substances organiques dissoutes par attaque électrophile très sélective sur les liaisons instantanées des alcènes et des composés aromatiques ou par réaction indirecte des radicaux libres.

L'amoxicilline a été soumise à l'ozonation et à la perozonation (ozone / peroxyde d'hydrogène) par Alaton et *al*., (2004). L'efficacité du traitement atteint 56% pour l'ozonation et 83% pour la perozonation.

I.6.5. Procédés photochimiques

Au cours des années récentes, les technologies photochimiques sont devenues très attractives et sont susceptibles de remplacer les techniques de traitement conventionnelles telles que la biodégradation et l'adsorption sur charbon actif. Les procédés photochimiques basés sur les radiations UV sont simples d'utilisation, propres et peu couteuses. De plus, ces technologies ont la particularité d'assurer à la fois la désinfection et le traitement des contaminants. Lors de la photolyse directe, les radiations UV absorbées par les molécules de

H_20 permettent la génération des espèces oxydantes puissantes telles que les radicaux hydroxyles (OHO) et le peroxyde d'hydrogène (H_20_2). Cependant, l'application des radiations UV lors du traitement des eaux usées est généralement affectée par plusieurs facteurs tels que la qualité des eaux, le coût de la maintenance ainsi que le coût énergétique. Les études récentes sont plus focalisées vers le couplage des radiations UV avec des oxydants puissants tels que l'ozone et le peroxyde d'hydrogène (Daghrir 2013).

I.5.6. Procèdes membranaires

Les techniques membranaires opérant en milieu liquide et faisant intervenir la pression comme force motrice sont la microfiltration, l'ultrafiltration, la nano filtration et l'osmose inverse.

Diverses études ont montré une élimination de 90% de plusieurs antibiotiques comprenant des quinolones, des sulfonamides, des tétracyclines et triméthoprimes (Kimura et *al*., 2004).

I.5.7. Adsorption

L'adsorption est le phénomène qui consiste en l'accumulation d'une substance à l'interface entre deux phases (gaz-solides, gaz-liquide, liquide-liquide, solide-solide). Si les conditions énergétiques ou cinétiques permettant aux molécules de se fixer à la surface de la phase adsorbant, il y aura adsorption (Hamouche 2013)

La bio-adsorption peut être définie comme un mécanisme physico-chimique, incluant des phénomènes d'adsorption, de complication de surface, d'échange d'ions, avec une biomasse morte ou vivante aussi bien qu'avec des composes externes (exo-polymères pas exemple). On peut considérer la bio-sorption comme la première étape de l'interaction biomoléculaire substance-microorganisme. Ces mécanismes interviennent sur la paroi cellulaire, la cinétique étant relativement rapide. La bio-sorption est généralement étudiée lors du traitement de métaux lourds présents dans les eaux usées (Delgado, 2009).

Chapitre II

Les biosurfactants

II.1. Définition des surfactants

Les tensioactifs sont des molécules amphipathiques avec des parties hydrophile set hydrophobes (généralement des hydrocarbures) qui se répartissent préférentiellement à I 'interface entre des phases fluides ayant des degrés différents de polarité et de liaison hydrogène, telles que les interfaces huile/eau ou air/eau. Ces propriétés rendent les tensioactifs capables de réduire la tension de surface et la tension interfaciale, ce qui leur confère d'excellentes propriétés détergentes, émulsifiantes, moussantes et dispersantes (figure II.1).

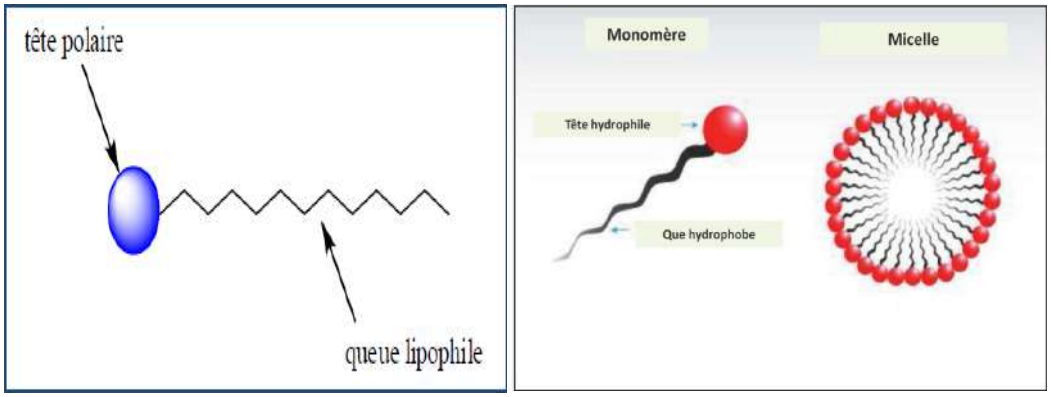


Figure II.1. Structure d'un tensioactif (Banat,200).

La production mondiale actuelle de surfactants chimiques se chiffre à plus de 18 millions de tonnes par année. Les tensioactifs synthétiques sont des produits dérivés du pétrole et présentent 95% du marché international des surfactants en 2012. Ce type de surfactant représente un risque pour l'environnement car ils sont toxiques et non biodégradables. C'est pour cette raison, et depuis plusieurs années, que les scientifiques se sont intéressés à des surfactants produits par des organismes vivants les tensioactifs biologiques ou biosurfactants. Ces derniers possèdent les mêmes propriétés tensioactives que leurs homologues chimiques, mai sont l'avantage d'être biodégradables, non ou faiblement toxiques (Marketsand, 2016).

II.2. Définition des biosurfactants

Les biosurfactants (ou surfactants biologiques) sont définis comme étant des molécules amphiphiles actives aux surfaces et produites par des cellules vivantes : des levures, bactéries et champignons. Leur structure dépend du type de microorganisme, de la nature du substrat et des conditions de la production**.** Ils sont capables des accumuler à l'interface entre deux phases non miscibles comme l'huile et l'eau, tout en réduisant la tension de surface, et par conséquent, ils permettent à celles-ci de se mélanger et de s'interagir plus facilement.

Dans le cas des biosurfactants d'origine microbienne, la plupart sont des agents extracellulaires ; Ils sont excrétés par les microorganismes en croissance dans le milieu de culture à la suite de leur biosynthèse (Salihu *et al*., 2009).

II.3. Classification

II.3.1. Selon la structure chimique l'origine microbienne

Les biosurfactants sont classés suivant la nature biochimique du surfactant produit par le microorganisme. On distingue Cinq grandes classes de biosurfactants:

a.Les glycolipides

Les glycolipides sont constitués d'hydrates de carbone en combinaison avec une longue chaine d'acide aliphatique ou d'acide hydroxyaliphatique. Les bio-émulsifiants glycolipides les plus étudiés sont : les rhamnolipides, les lipides tréhalose et les sophorolipides(RonetRosenberg,2014).

b. Les lipopeptides

Les lipopeptides sont particulièrement intéressants en raison de leurs activités de surface élevées et de leur potentiel antibiotique contre diverses bactéries, algues, champignons et virus. Ceux-ci consistent en un lipide attaché à une chaîne polypeptidique (Rodrigues et *al.,*2006).

c. Les phospholipides

Les phospholipides sont formés de groupement alcool et phosphate et de chaîne Lipidique. Bien qu'ils soient présents dans les émulsions dans l'huile. Pour chaque microorganisme, il existe très peu d'exemples de production extracellulaire.

d. Lipopolysaccharides ou polymériques

Les biosurfactants polymères sont des biosurfactants de haut poids moléculaire ont un squelette de trois ou quatre sucres répétés avec des acides gras attachés aux sucres. Les biosurfactants polymères les mieux étudiés sont les émulsanes. L'émulsane est un émulsifiant extra cellulaire soluble dans l'eau produit par les bactéries (Bognolo,1999).

e. Les lipides neutres

Plusieurs bactéries et levures produisent de grandes quantités de ces tensioactifs lors de leur croissance, par exemple la phosphatidyléthanolamine qui est produit à partir d'Acinetobacterspet forme des microémulsions dans l'eau (Shoebet *al.,*2013).

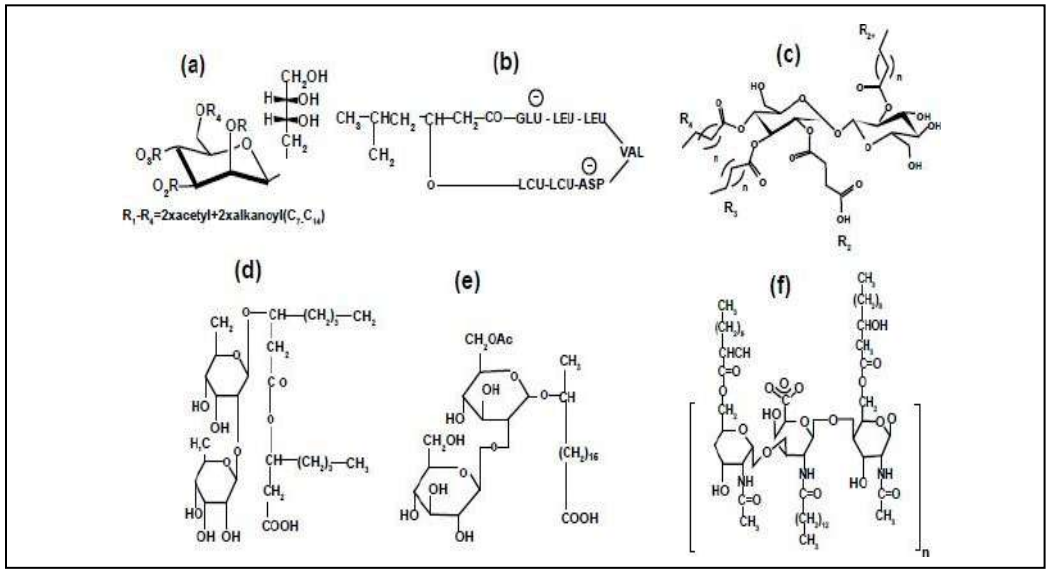


Figure II.2. Structure chimique de quelques biosurfactants communs(Fakruddin,2012)

(a) Lipidemannosylerythritol
(b) Surfactine
(c) Lipidetrehalose
(d) Sophorolipide
(e) Rhamnolipide
(f) Emulsane

III.3.2. Selon la partie hydrophile

La portion hydrophile de la molécule permet de distinguer quatre types chimiques de biosurfactants (figureII.3), les cationiques qui possèdent une charge positive, les anioniques, agents de surface possédant un ou plusieurs groupes fonctionnels d'ionisant en solution aqueuse pour donner des ions chargés négativement, les non ioniques, sans charge, et les Amphotères (zwitterioniques) qui possèdent deux groupements hydrophiles différents, l'un anionique et l'autre cationique. Selon le pH de la solution, ils peuvent agir en tant qu'espèce anionique, cationique ou neutre (Cherif, 2016).

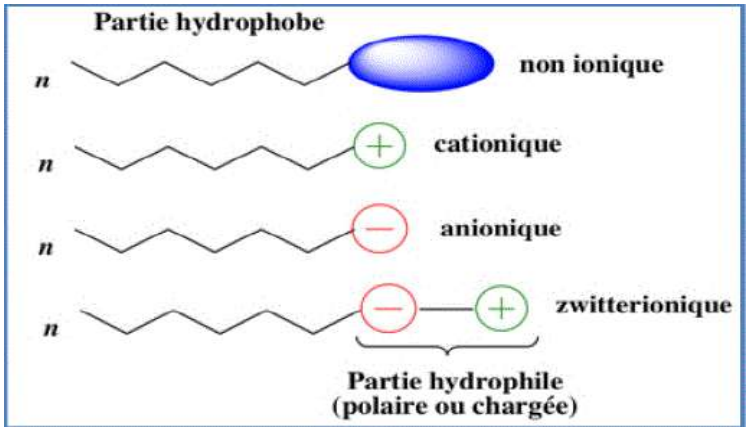


Figure II.3. Différents types de tensioactifs (Cherif, 2016)

Larevuebibliographiquerévèlequelamajoritédesbiosurfactantsproduitssontdetypeanionique ou non ionique, Il existe peu de structures cationiques (Mulligan *et al.*, 2009), cependant et dans certains cas, la présence de groupements contenant des atomes d'azote confère un certain caractère cationique à la molécule, ce qui va influencer ses propriétés d'adsorption ou de floculation par exemple.

II.3.3. Selon le poids moléculaire

a. Faible poids moléculaire

Il comprend des molécules qui peuvent réduire efficacement la tension superficielle et interfaciale, tels que les glycolipides dans lesquels les glucides sont liés à un acide aliphatique à longue chaîne, lipopeptides, phospholipides.

b. Haut poids moléculaire

Ils sont appelés collectivement bio-émulsine sou des bio-émulsifiants qui se lient étroitement aux surfaces. Ces derniers sont des polymères amphiphiles et polyphiles qui sont généralement plus efficaces dans les émulsions stabilisantes l'huile dans l'eau, tel que les polysaccharides, lipopolysaccharides des protéine sou lipoprotéines.

II.4. Propriétés

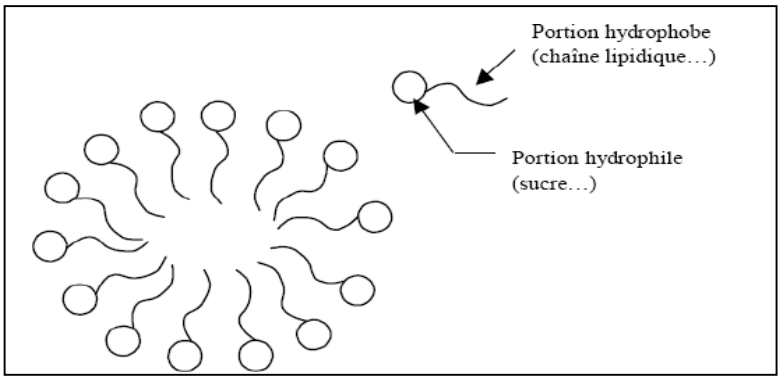
En comparaison avec leurs équivalents chimiques de synthèse, les biosurfactants présentent de nombreux avantages. Ils sont respectueux de l'environnement, moins toxiques et biodégradables. Ils sont doués des activités antimicrobienne, antivirale, anti-tumorale, antiadhésive, anti-biofilm, etc... Certains peuvent être actifs à des pH, des températures et des salinités extrêmes (Santos *et al.*,2016).

Les principales caractéristiques des surfactants dérivés des microorganismes sont discutées ci-dessous:

II.4.1. Activité de surface et d'interface

Le tensioactif aide à réduire la tension superficielle et la tension interfaciale. Des biosurfactants sont plus efficaces que les tensioactifs chimiques en raison de leur faible Concentration Micellaire Critique CMC (Banat, 2000);

La CMC est par définition la concentration en solution d'un agent de surface au-dessus de la quelle une partie des molécules dispersées au sein de la solution se rassemblent pour former des micelles**.** Les micelles se forment lorsque les portions hydrophobes, incapables de former des liaisons hydrogène en phase aqueuse, créent une forte augmentation de l'énergie libre du système. Une façon d'abaisser cette énergie est d'isoler la partie hydrophobe de l'eau par adsorption sur des matrices organiques ou de former des micelles (Haigh, 1996). En effet, dans les micelles, les parties hydrophobes se regroupent vers le centre, et les portions hydrophiles restent en contact avec l'eau (FigureII.4).



FigureII.4: Représentation schématique d'une micelle de surfactant.

Les CMC obtenues pour les biosurfactants varientde1 à200 mg. L^{-1}. La CMC d'un surfactant varie avec sa structure, la température de la solution, la présence d'électrolyte sou de composés organiques. La morphologie des agrégats varie avec le pH, la concentration en surfactant, la température ou la force ionique (Cherif, 2016).

II.4.2. Tolérance à la température, au pH et à la salinité

La plupart des biotensioactifs sont résistants aux facteurs environnementaux extrêmes tels que la température, la salinité et le Ph.

II.4.3. Biodégradabilité

Ils sont facilement dégradés par les bactéries et autres organismes microscopiques; par conséquent, ils ne posent pas beaucoup de menace pour l'environnement.

II.4.4. Faible toxicité

Bien que peu de recherches soient disponibles dans le sujet de la toxicité des biosurfactants, ces biomolécules sont généralement considérées comme des produits non ou faiblement toxiques et sont appropriées pour les utilisations pharmaceutiques, cosmétiques et alimentaires.

II.4.5. Disponibilité des matières premières

Les biosurfactants peuvent être produits à partir de déchets renouvelables et des sous-produits utilisés comme sources de carbone. Cette caractéristique rend la production de biosurfactants économique et permet l'utilisation des déchets en les valorisant et en réduisant leur effet polluant en même temps permettant une diminution significative du coût de la production(Banat,2000).

II.5. Production de biosurfactants

Le succès de l'utilisation et la production des biosurfactants passe par une diminution des coûts de production. Cette diminution pourra être atteinte grâce à la valorisation de substrats de croissance de produits à faible coût (Hentati,2018).

II.5.1 Microorganismes producteurs de biosurfactants

Les microorganismes producteurs de biosurfactants ont été isolés à partir d'une grande diversité de milieux, notamment le sol, l'eau de mer, les sédiments marins, les champs de pétrole (Yakimov *et al*., 1995)

Les genres bactériens connus pour leur production des biosurfactants comprennent: Pseudomonas, Bacillus, Mycobacterium, Nocardia, Flavobacterium, Corynebacterium, Clostridium, Acinetobacter, Thiobacillus, Serratia, Arthrobacter, Alcanivorax, et Halomonas. Bien que de nombreuses espèces produisent des biosurfactants, la régulation de leur synthèse est encore mal connue, sauf pour les souches de Pseudomonas aeruginosa et Bacillussubtilis qui sont les bactéries les plus étudiées (Banat2000).

II.5.2. Paramètres influençant la production

Le type et la quantité de biosurfactants produits varient avec :

- La source de carbone
- L'azote
- L'oxygène
- Le pH
- Les sels minéraux
- La vitesse d'agitation

II.5.3. Extraction des biosurfactants du milieu de croissance

Le choix de la méthode de récupération d'un biosurfactant particulier, dépends de sa charge ionique, de sa solubilité dans l'eau ainsi que du fait qu'il soit lié à la cellule ou extracellulaire. Les méthodes utilisées sont listées dans le tableau au-dessous (kosraicet *al.,*1993).

Tableau II.1: les méthodes de récupération de biosurfactants(kosraicet*al.,*1993)

Extraction à partir d'une fermentation en batch	*Extraction à partir d'une fermentation continue*
- Extraction aux solvants - Cristallisation - Précipitation au sulfate d'ammonium - Précipitation acide - Précipitation éthanol-acideacétique - Précipitation acétone	- Centrifugation - Séparation de mousse et précipitation - Diafiltration et précipitation - Adsorption

II.5.4. Identification des biosurfactants

Une fois les biosurfactants sont purifiés, il faut déterminer leur structure. Parmi les différentes analyses qualitatives on utilise le plus fréquemment (Cherif, 2016):

- La spectrométrie d'adsorption UV-Visible qui détecte la présence de chromophore.
- La spectrométrie infrarouge(IR)qui détermine les groupements fonctionnels.
- La spectrométrie de masse (MS) qui donne le poids moléculaire, des indications sur la structure et qui, à haute résolution, fournit l'analyse élémentaire de la molécule.
- La résonance magnétique nucléaire à haut champs (RMN de proton et de carbone13) indique la structure et la conformation des composés à analyser.

II.6. Application des biosurfactants

Les Biosurfactant sont potentiellement remplacé les tensioactifs synthétiques dans plusieurs procédés industriels (Tableau II.2).

Tableau II.2: Utilisations potentielles des biosurfactants(Banat,2000)

Fonction	**Champ d'application**
Emulsifiant et dispersant	Cosmétiques, peintures
Solubilisant et micro-émulsions	Pharmaceutique, articles de toilette
Agent mouillant et pénétrant	Pharmaceutique, industrie , textile, peinture
Agent moussant	Cosmétiques, articles de toilette, flottation de minerais
Agent épaississant	Peintures
Agent séquestrant des métaux	Minerais
Dé-émulsifiant	Traitement de déchets
Dispersant	Séparation des mélanges goudron/pétrole où goudron/eau
Récupération de ressources	Récupération assistée de pétrole

En effet, chaque biosurfactant présente des applications particulières (Tableau II.3).

Tableau II.3: Application des différentes biosurfactants.

Classe de biosurfactans	Biosurfactants	Microorganisme	Application
glycolipides	Rhamnolipides	*P. aeruginosa et P. putida*	Bioremédiation
		P. chlororaphis	Agent de biocontrole
		Bacillus subtilis	Agent antifongique
		Renibacterium salmoninarum	Bioremédiation
	Sophorolipides	*Candida bambicola et C. apicola*	Emulsifiants, biodégradation des alkanes
	Tréhalose lipides	*Rhodococcus spp*	Bioremédiation
		Tsukamurella sp et arthrobacter sp	Agents antimicrobiens
	Mannosylerythriol lipides	*Candida antartica*	Antagonistes des neurorécepteurs, Agents antimicrobiens
		Kurtzmanomyces sp	Application biomédicales
Lipopeptides	surfactines	*Bacillus subtilis*	Agents antimicrobiens, Application biomédicales
	Lichenysine	*B. licheniformis*	Agents hémolytiques et chélateurs

II.6.1. Application Environnementale des biosurfactants

Dans le domaine environnemental, les bio surfactants sont capables de solubiliser les composés xénobiotiques tels que les hydrocarbures, améliorant ainsi leur biodégradabilité de chélate les métaux lourds (exp. le zinc, le plomb, le cadmium et le cuivre) permettant ainsi leur élimination des sites contaminés. Les principales utilisations sont la bioremédiation des sites contaminés par les hydrocarbures, la dispersion des nappes de pétrole et une meilleure récupération du pétrole. Bien qu'utilisés dans de nombreux domaines, les biotensioactifs voient une utilisation de plus en plus prometteuse dans les techniques de remédiation des sites contaminés. La remédiation assistée par les biosurfactants présente de nombreux avantages. En effet, le biosurfactant augmente les surfaces des composés hydrocarbonés peu soluble sen diminuant les tensions interfaciales et superficielles, ce qui entraîne une biodisponibilité accrue et une mobilité des polluants. Par conséquent, en introduisant des surfactants d'origine biologique dans un site contaminé, une biodégradation améliorée peut être obtenue grâce à la solubilisation, à la mobilisation, ou à l'émulsification d'hydrocarbures (Mulligan,2009 ; Ron et Rosenberg,2014)

Chapitre III

Modélisation par réseaux de neurones artificiels

III.1. Du neurone biologique au neurone artificiel

Un réseau de neurone artificiel est un modèle de calcul dont l'inspiration originelle était un modèle biologique. Le cerveau humain est composé d'un grand nombre de cellules nerveuses. La cellule nerveuse humaine contient des neurones (Figure III.1).

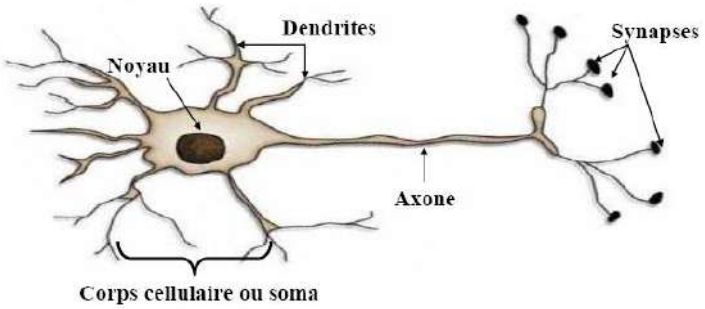


Figure III.1 : Schéma d'un neurone biologique (Gausselin, 1996).

D'une manière très réductrice, un neurone biologique est une cellule qui se caractérise par :

- **Le corps cellulaire**, qui contient le noyau de la cellule nerveuse; c'est en cet endroit que prend naissance l'influx nerveux, qui représente l'état d'activité du neurone;
- **Les dendrites,** ramifications tubulaires courtes formant une espèce d'arborescence autour du corps cellulaire; ce sont les entrées principales du neurone, qui captent l'information venant d'autres neurones;
- **L'axone**, longue fibre nerveuse qui se ramifie à son extrémité; c'est la sortie du neurone et le support de l'information vers les autres neurones;
- **Les synapse**, points de connexions avec les autres neurones, leur rôle est de communiquer l'information, en la pondérant par un poids synaptique, à un autre neurone (Gosselin**,** 1996).

Par analogie, le neurone formel est l'unité de traitement de base d'un réseau de neurones. Il doit être capable de :

- Recevoir en entrée différentes informations provenant des neurones environnants ;

- Analyser ces informations de manière à envoyer en sortie une réponse ;
- Ajuster cette réponse avant de l'envoyer aux neurones suivants (Djeddou, 2014)

III.2. Modèle mathématique

(La figure III.2) montre la structure d'un neurone artificiel. Chaque neurone artificiel est un processeur élémentaire. Il reçoit un nombre variable d'entrées ***'x'*** en provenance de neurones amont. A chacune de ces entrées est associé un poids ***'w'*** représentatif de la force de la connexion. Chaque processeur élémentaire est doté d'une sortie unique qui se ramifie ensuite pour alimenter un nombre variable de neurones avals. A chaque connexion est associé un poids.

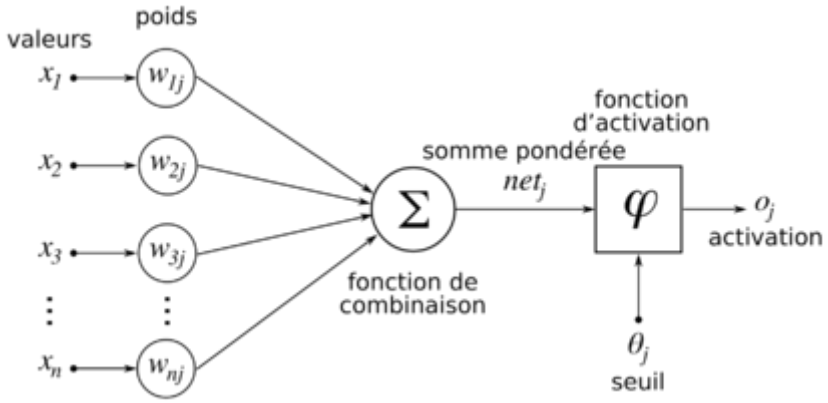


Figure III.2 : structure d'un neurone artificiel (Gosselin**,** 1996)

Ce 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 'θ' et la sortie du neurone est une fonction non linéaire du résultat (Gosselin**,** 1996).

Le comportement du neurone artificiel se compose de deux phases (Haykin 1999) :

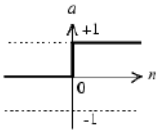
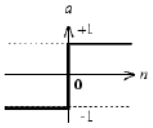
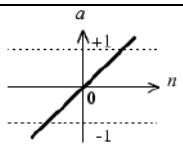
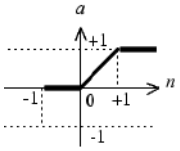
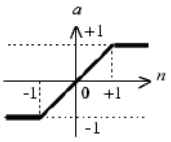
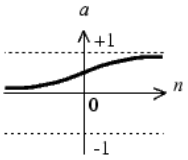
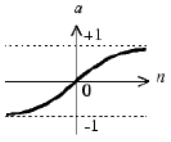
1. La première phase représente le prétraitement des données reçues en calculant la somme pondérée des entrées selon l'expression suivante :

$$a_i = \sum_j w_{ij} x_j \quad \text{(III.1)}$$

2. Dans la deuxième phase, une fonction de transfert calcule la valeur de l'état interne du neurone. C'est cette valeur qui sera transmise aux neurones en aval. Plusieurs possibilités existent pour spécifier la nature de la fonction d'activation du modèle. Les fonctions mathématiques les plus souvent utilisées sont regroupées dans (le tableau III.1) À la différence des neurones biologiques dont l'état est binaire, la

plupart des fonctions de transfert sont continués, offrant une infinité de valeurs possibles comprises dans l'intervalle [0, +1] ou [-1, +1]. Ainsi, le neurone peut être défini mathématiquement comme étant une fonction algébrique, a priori non linéaire (suivant la fonction d'activation *f*) et bornée, avec des entrées *x* et paramétrée par les poids w_{ij}.

Tableau III.1. Fonctions de transfert usuelles, *a=f(n)*.

Nom de la fonction	**Relation entrée / sortie**	**Graphe de la fonction**
Seuil	$a = 0$ si $n < 0$ $a = 1$ si $n \geq 0$	
Seuil symétrique	$a = -1$ si $n < 0$ $a = 1$ si $n \geq 0$	
Linéaire	$a = n$	
Linéaire saturée	$a = 0$ si $n < 0$ $a = n$ si $0 \leq n \leq 1$ $a = 1$ si $n > 1$	
Linéaire saturée Symétrique	$a = -1$ si $n < -1$ $a = n$ si $-1 \leq n \leq 1$ $a = 1$ si $n > 1$	
Logistique (Sigmoïde logarithmique)	$a = \frac{1}{1+e^{-n}}$	
Tangente hyperbolique	$a = \frac{e^{+n} - e^{-n}}{e^{+n} + e^{-n}}$	

III.3. Architecture des réseaux de neurones

Le réseau de neurones est composé de plusieurs couches dans son architecture, la première couche est appelée couche d'entrée, son rôle est limité uniquement de rentrer les données dans le réseau. A cause de ce faible rôle beaucoup d'auteurs ne la comptent pas parmi les couches du réseau. La dernière couche est appelée couche de sortie, elle constitue l'interface entre le réseau et le monde extérieur, elle fournit les résultats du traitement effectués par les autres couches. Entre ces deux couches sont déposées des couches intermédiaires, qu'on appelle couches cachées, elles sont responsables de la transformation du signal. La connexion entre ces couches se fait entre les neurones. Les couches cachées peuvent être présentées par un nombre variable mais le plus souvent par une seule couche comme le montre (la figure III.3) (Zerrouki, 2015).

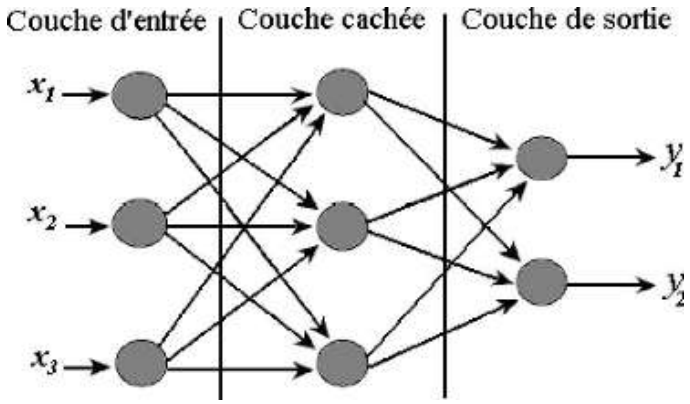


Figure III.3 : Architecture d'un réseau de neurones.

La détermination d'une configuration optimale du réseau est l'un des problèmes les plus importants dans la conception d'un RNA. Les paramètres qui doivent être sélectionnés sont :

- Le nombre de couches cachées ;
- Le nombre de neurones dans chaque couche cachée ;
- Le type de fonction d'activation, qui peut varier dans la même couche (Djeddou, 2015). Dans ce contexte, le logiciel STATISTICA Réseaux de Neurones Automatisés utilisé dans notre étude de modélisation neuronale propose les fonctions d'activation de neurones suivantes pour les neurones cachés et les neurones de sortie (Tableau III.2).

Tableau III.2 : Fonctions d'activation proposées par le logiciel STATISTICA

Fonction	Définition	Description	Intervalle de definition
Identité	a	L'activation du neurone est transmise directement en sortie	[-∞,+∞]
Sigmoïdalelogistique	$\frac{1}{1+e^{-a}}$	Une courbe en "S"	[0,1]
Tangentehyperbolique	$\frac{e^{a}-e^{-a}}{e^{a}+e^{-a}}$	Une courbe sigmoïdale similaire à la fonction logistique. Produit généralement de meilleurs résultats que la fonction logistique en raison de sa symétrie. Idéale pour les perceptrons multicouches, en particulier, pour les couches cachées	[-1,+1]
Exponentielle	e^{-a}	La function exponentielle negative	[0,+∞]
Sinus	$\sin(a)$	S'utilise éventuellement si les données sont distribuées radialement. N'est pas utilisé par défaut	[0,1]
Softmax	$\frac{\exp(a_i)}{\sum \exp(a_i)}$	Essentiellement utilisé (mais pas uniquement) pour des tâches de classification. Permet de construire des réseaux de neurones avec plusieurs sorties normalisées ce qui le rend particulièrement adapté à la création de classifications par les réseaux de neurones avec des sorties probabilistes.	[0,1]
Gaussienne	$\frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma}\exp\left[\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right]$	Ce type de fonction d'activation isotropique Gaussienne n'est utilisé que par les unités cachées d'un réseau de neurones RBF également connu sous le nom de fonctions à base radiale. Les paramètres de position (également connus sous le nom de vecteurs de prototypes) et de dispersion sont équivalents aux poids de la couche entrée-cachée d'un réseau de neurones	

III.4. Conception d'un réseau de neurones

Les réseaux de neurones réalisent des fonctions non linéaires paramétrées. Leurs mises en œuvre nécessitent :

- La détermination des entrées et des sorties pertinentes, c'est-à-dire les grandeurs qui ont une influence significative sur le phénomène que l'on cherche à modéliser ;
- La construction de la base de données et le choix des échantillons ;
- La détermination du nombre de neurones cachés nécessaires pour obtenir une approximation satisfaisante ;

- La réalisation de l'apprentissage ;
- L'évaluation des performances du réseau de neurones à l'issue de l'apprentissage.

III.4.1. Détermination des entrées/sorties du réseau de neurones

Pour toute conception de modèle, la sélection des entrées doit prendre en compte deux points essentiels :

- Premièrement, la dimension intrinsèque du vecteur des entrées doit être aussi petite que possible, en d'autres termes, la représentation des entrées doit être la plus compacte possible, tout en conservant pour l'essentiel la même quantité d'information et en gardant à l'esprit que les différentes entrées doivent être indépendantes.

- En second lieu, toutes les informations présentées dans les entrées doivent être pertinentes pour la grandeur que l'on cherche à modéliser : elles doivent donc avoir une influence réelle sur la valeur de la sortie.

III.4.2. Construction de la base de données et choix des échantillons

Le processus d'élaboration d'un réseau de neurones commence par la construction d'une base de données et le choix des échantillons. Il faut donc déterminer les grandeurs qui ont une influence significative sur le phénomène que l'on cherche à modéliser.

Cette étape est cruciale et aide à déterminer le type de réseau le plus approprié pour résoudre un problème donné. En particulier, la façon dont se présente l'échantillon conditionne le type de réseau, le nombre de cellules d'entrée et de sortie et la façon dont il faudra mener l'apprentissage, le test et la validation (Bishop 1995).

Afin de développer une application à base de réseaux de neurones, il est nécessaire de disposer de deux bases de données, une pour effectuer l'apprentissage et l'autre pour tester le réseau obtenu et déterminer ses performances.

Généralement, les bases de données subissent un prétraitement qui consiste à effectuer une normalisation appropriée tenant compte de l'amplitude des valeurs acceptées par le réseau. Les valeurs d'entrées et de sortie sont normalisées dans un intervalle spécifique afin de donner à chaque paramètre la même influence statistique. De plus, un problème additionnel peut survenir à cause d'une possible saturation de la sortie,

si la somme pondérée des entrées du perceptron multicouches ($\sum(w_i x_i)$) est dans la partie asymptotique de la fonction d'activation.

III.4.3. Définition de la structure du réseau

La détermination de l'architecture optimale est restée pendant longtemps un problème ouvert. Il existe actuellement diverses méthodes empiriques mettant notamment en jeu des tests statistiques pour une vaste classe de réseaux(Urbani *et al.* 1994).

Comme nous l'avons mentionné, nous avons retenu le perceptron multicouche comme base du modèle. Nous structurons ce réseau en précisant le nombre de couches et de neurones cachés pour que le réseau soit en mesure de reproduire ce qui est déterministe dans les données.

A. ***Nombre de couches cachées***

Mis à part les couches d'entrée et de sortie, il faut décider du nombre de couches intermédiaires ou cachées. Sans couche cachée, le réseau n'offre que de faibles possibilités d'adaptation. Néanmoins, il a été démontré qu'un perceptron multicouches avec une seule couche cachée pourvue d'un nombre suffisant de neurones, peut approximer n'importe quelle fonction avec la précision souhaitée (Hornik 1991).

B. ***Nombre de neurones cachés***

Chaque neurone peut prendre en compte des profils spécifiques de neurones d'entrée. Un nombre plus important permet donc de mieux "coller" aux données présentées, mais diminue la capacité de généralisation du réseau. Il faut alors trouver le nombre adéquat de neurones cachés nécessaire pour obtenir une approximation satisfaisante. Le nombre de neurones cachés dépend du type de données dont on dispose. En général, ce nombre est déterminé par des règles empiriques. Suivant les auteurs, la taille de la couche cachée doit être(Dames 2005) :

- Soit égale à celle de la couche d'entrée ;
- Soit égale à 75 % de celle-ci ;
- Soit égale à la racine carrée du produit du nombre de neurones dans la couche d'entrée et de sortie.

III.4.4. Apprentissage

Une fois l'architecture choisie, elle doit subir une phase d'apprentissage. Cette dernière consiste à calculer les coefficients synaptiques de telle manière que les sorties du réseau de neurones soient, pour les exemples utilisés lors de l'apprentissage, aussi proches que possibles des sorties "désirées". Celles-ci correspondent à la valeur de la fonction que l'on veut approcher ou à la sortie du processus que l'on veut modéliser (Dreyfus 2008).

L'apprentissage correspond donc à la phase du développement du réseau durant laquelle les coefficients synaptiques sont modifiés jusqu'à l'obtention du comportement désiré.

Dans notre étude, comme nous disposons des valeurs de sortie, nous avons choisi l'apprentissage supervisé, mettant en jeu un algorithme d'optimisation. Ce dernier cherche à minimiser, par des méthodes d'optimisation non linéaire, une fonction de coût qui constitue une mesure de l'écart entre les réponses réelles du réseau et ses réponses désirées(Dreyfus 2008).

Cette optimisation se fait de manière itérative, en modifiant les poids en fonction du gradient de la fonction de coût : le gradient est estimé par une méthode spécifique, dite la règle du gradient de l'erreur (en anglais delta rule). C'est une des règles les plus utilisées pour l'apprentissage supervisé de réseaux de neurones. Initialement développée pour résoudre des problèmes de traitements adaptatifs du signal, elle a conduit ensuite à un algorithme connu sous le nom de l'algorithme de rétro-propagation du gradient de l'erreur (en anglais Back-propagation)(Dames 2005). On distingue deux étapes dans la phase d'apprentissage (Dames 2005) :

- Une phase de propagation, qui consiste à présenter une configuration d'entrée au réseau, puis à la propager à celle de sortie en passant par les couches cachées.
- Une phase de rétro-propagation, qui consiste, après le processus de propagation, à minimiser l'erreur commise sur l'ensemble des exemples présentés, erreur considérée comme une fonction des poids synaptiques. Cette erreur représente la somme des différences au carré entre les réponses calculées et celles désirées pour tous les exemples contenus dans l'ensemble de l'apprentissage.

Les algorithmes de rétro-propagation implantés actuellement dans les logiciels de

RNA varient en fonction de la méthode d'optimisation utilisée et ont pour but de porter la meilleure solution à ces trois questions. Ils appartiennent à une des cinq classes suivantes :

- Descente du gradient ;
- Descente des gradients conjugués ;
- Quasi-Newton ;
- Levenberg-Marquardt ;
- Régularisation ;

III.4.5. Evaluation des performances du réseau de neurones

Enfin, la dernière étape doit permettre d'estimer la qualité du réseau obtenu en lui présentant des exemples qui ne font pas partie de l'ensemble d'apprentissage. Elle permet à la fois d'apprécier les performances du système neuronal et de détecter le type de données qui posent problème. Si les performances ne sont pas satisfaisantes, il faudra, soit modifié l'architecture du réseau, soit modifié la base d'apprentissage (Zerrouki, 2015).

III.5. Travaux antérieurs

Dans ces dernières années, les réseaux de neurones sont utilisés avec succès dans la plupart des procédés chimiques pour l'estimation de différents paramètres. Cependant, à notre connaissance, peu d'études se sont intéressées à l'utilisation des RNA pour la modélisation de l'adsorption des produits pharmaceutiques.

Dans une étude récente, (Ghaedi et *al*., 2016) ont utilisé les réseaux de neurones artificiels pour prédire l'efficacité d'élimination du diurétique triamtérène par adsorption sur des nanotubes de carbone mono-paroi (SWCNT) et multi-paroi (MWCNT) en prenant en considération l'effet de plusieurs variables y compris la température, la quantité d'adsorbant, la concentration initiale en médicament et le temps de contact. Les résultats ont montré l'applicabilité du modèle de réseaux de neurones artificiels proposé avec un coefficient de détermination de 0.98 et une erreur moyenne quadratique de 0.002 dans le cas des SWCNT, et de 0.986 et 5.4×10^{-4} pour les MWCNT.

Un réseau de neurones à trois couches a été construit par (Kumara et Porkodib, 2009) et testé pour l'analyse de la cinétique d'adsorption de l'agent antiseptique et fongicide au

ramine O sur charbon actif en choisissant comme variables d'entrée : le temps de contact, la concentration initiale en adsorbat, la vitesse d'agitation, la masse du charbon actif, la température et le pH. Les cinétiques prédites par le RNA reproduit fidèlement les résultats des essais expérimentaux avec une erreur moyenne quadratique inférieure à 2%.

Dans un travail réalisé par (Padilha et *al*., 2015), les courbes de percée de l'adsorption d'un Rhamnolipide sur charbon actif et Amberlite ont été modélisé par RNA. La phase d'apprentissage a été effectuée en variant la vitesse d'écoulement, la hauteur du lit et la concentration de l'antibiotique. Le pourcentage de l'écart absolu moyen était de 10.10% pour les données du charbon actif et de 11.34% pour celles de l'Amberlite.

(Oladipo et *al*., 2015) ont modélisé par RNA le pourcentage d'élimination des tétracyclines par adsorption sur des déchets de café revêtues de nanoparticules de Fe_3O_4. La validité du modèle neuronale a été approuvée avec un coefficient de corrélation de 0,991.

Chapitre IV

Modélisation neuronale de la rétention des antibiotiques par le biosurfactant

IV.1. Objectif

Le présent travail a pour objet d'apporter une contribution à la purification des milieux aqueux contaminés par des antibiotiques au moyen de biosurfactant. A cet effet, nous avons exploité des données expérimentales issus de l'étude de l'efficacité d'un biosurfactant (bioammonium) synthétisé localement à base de produits naturels, pour l'élimination des antibiotiques amoxicilline et ampicilline présents à part en milieu aqueux.

Les Réseaux de Neurones Artificiels, tels que décrits dans le troisième chapitre de ce mémoire, sont considérés comme des boites noires paramétrables dont le but est de trouver un lien entre les entrées et les sorties à travers un échantillon de données durant la phase d'apprentissage.

En effet, pour pouvoir prédire le rendement du procédé envisagé, nous avons élaboré un modèle de réseaux de neurones artificiels qui permet d'estimer, sur la base des résultats expérimentaux recueillis, l'évolution de la capacité d'élimination des effluents en fonction des principaux paramètres influençant le rendement du traitement des différents milieux au moyen du tensioactif biologique ont été étudiés, à savoir le temps de contact, la vitesse d'agitation, la concentration de l'antibiotique, la concentration du tensioactif, la température et Le pH.

Dans ce chapitre, on expose la procédure suivie et les résultats obtenus concernant la synthèse d'un réseau de neurones artificiel pour prédire la capacité d'adsorption des antibiotiques amoxicilline et ampicilline au moyen du biosurfactant en utilisant comme outil de conception le logiciel STATISTICA v. 8.0 (Stat Soft, Inc.).

IV.2. Méthodologie de développement des modèles neuronaux

Deux modèles neuronaux de type perceptron multicouches ont été conçue et optimisés selon la méthodologie illustrée par l'organigramme de (la figure IV.1) pour décrire la rétention des antibiotiques par le biosurfactant.

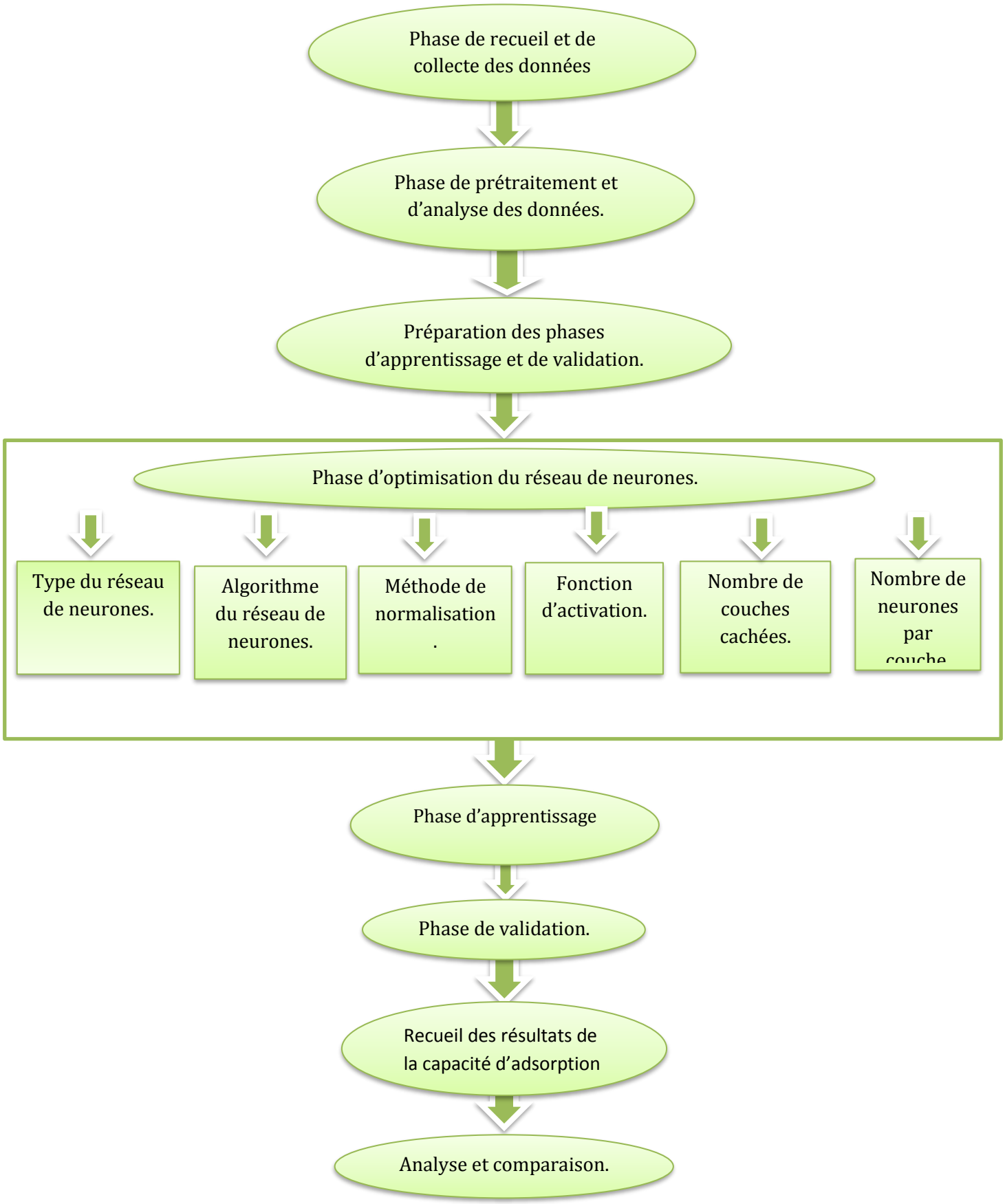


Figure IV.1: Méthodologie de calcule par réseaux de neurone artificiel.

IV.2.1. Elaboration des bases de données

Une des étapes les plus importantes dans le développement du modèle neuronal est la disponibilité des données expérimentales fiables pour la formation du modèle. Ces données incluent des données éditées expérimentales sur l'effet des paramètres opératoires sur la rétention des deux antibiotiques amoxicilline et ampicilline par le biosurfactant en milieu aqueux. En cette étude, 281 données expérimentales ont été rassemblées de l'étude expérimentale exploitée (Boukhelkhal, 2017).

Dans le but de constituer une base de données fiable et représentative, nous avons suivi une méthodologie, inspirée de l'étude bibliographique (Dreyfus et *al*,2002), qui revêt les étapes suivantes :

- Sélection des entrées du modèle neuronal;
- Collecte des données;
- Partage de la base de données**;**

La base de données ainsi constituée doit répondre à deux exigences :

- Contenir le maximum d'échantillons ou d'exemples (expérimentaux);
- Etre représentative des données susceptibles d'intervenir en phase d'utilisation du modèle neuronal.

IV.2.2. Sélection des entrées/sorties du système

L'ensemble des résultats issus de l'étude paramétrique réalisée auparavant sur les deux systèmes étudiés (Amoxicilline/Biosurfactant et Ampicilline/Biosurfactant) a été exploité pour la création de deux bases de données qui serviront à la réalisation de la modélisation neuronale.

Chaque système possède une seule variable de sortie qui est la capacité d'adsorption (Q) et fait appel à six variables d'entrée qui sont : le temps de contact ; la vitesse d'agitation; la concentration en antibiotique (Amoxicilline ou Ampicilline); la concentration du biosurfactant; la température et le pH (Tableau IV.1).

Tableau IV.1. Liste des paramètres d'entrée et de sortie.

	Symbole	Paramètre
Entrées	t	Le temps de contact
	w	La vitesse d'agitation
	C_{ATB}	La concentration de l'antibiotique
	C_{bio}	La concentration du biosurfactant
	T	La température
	pH	Le pH
Sortie	Q	La capacité d'adsorption

IV.2.3. Partage des bases de données

Avant de commencer la construction du modèle, l'ensemble de données a été divisé en trois sous-ensembles permettant de réaliser les trois phases: apprentissage, test, et validation.

Étant donné que certains auteurs suggèrent que les données d'apprentissage devraient être <75-85% de l'ensemble total de données (Toropov et *al*., 2011), la répartition suivante a été choisie: 70% des données sont utilisées pour l'apprentissage; 15% pour tester le réseau de neurones et 15% pour le valider comme le montre (le tableau IV.2).

Dans cette étape, les 281 données expérimentales rassemblées ont été divisées en trois sous-ensembles :

- Un ensemble pour l'apprentissage (70%);
- Un ensemble pour la phase de validation (15%);
- Un ensemble pour le test (15%)

Tableau IV.2 : Partage de la base de données

	Apprentissage	*Test*	*Validation*	*Total*
Nombre de données total	70	15	15	100
Données de l'amoxicilline	31.88	6.83	6.83	45.55
Données de l'ampicilline	38.11	8.17	8.17	54.44

IV.2.4. Calcul des erreurs

La qualité du modèle est évaluée en examinant les paramètres statistiques suivants (Khaouane et *al*, 2013): le coefficient de corrélation (R), l'erreur quadratique moyenne (REQM), l'erreur standard de prédiction (ESP). Ces paramètres statistiques sont calculés en utilisant les formules suivantes :

$$R = \frac{\sum_{k=1}^{N}(y_{\exp} - \bar{y}_{\exp})(y_{pred} - \bar{y}_{pred})}{\sqrt{\sum_{k=1}^{N}(y_{\exp} - \bar{y}_{\exp})^2 \sum_{k=1}^{N}(y_{pred} - \bar{y}_{pred})^2}} \quad \text{(IV.1)}$$

$$REQM = \sqrt{\frac{1}{N}\left(\sum_{k=1}^{n}(y_{\exp} - y_{pred})^2\right)} \quad \text{(IV.2)}$$

$$ESP(\%) = \frac{REQM}{\bar{y}_{\exp}} \times 100 \quad \text{(IV.3)}$$

Où

N est le nombre des expériences

$y_{exp}\ et\ y_{pred}$Représentent la capacité d'adsorption mesurée et prédite, respectivement.

$\bar{y}_{exp}\ et\ \bar{y}_{pred}$ Représentent les valeurs moyennes des capacités d'adsorptions mesurées et prédites, respectivement.

En plus de ces paramètres classiques utilisés habituellement pour juger la qualité d'ajustement, des études récentes (Hamadache et *al.*, 2016) ont indiqué que la validation interne est considérée comme nécessaire pour qualifier le modèle. Pour cela, nous avons calculé le coefficient de la leave-one-out cross-validation (Q^2_{LOO}) pour évaluer la capacité prédictive interne du modèle développé. Ce paramètre peut être calculé en revenant à l'équation suivante:

$$Q^2_{LOO} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{apprentissage}\left(y_{\exp} - y_{pred}\right)^2}{\sum_{i=1}^{apprentissage}\left(y_{\exp} - \bar{y}\right)^2} \quad \text{(IV.4)}$$

Où

y_{exp} , y_{pred} et $\bar{y}$Représentent la capacité d'adsorption mesurée, prédite et moyenne des échantillons utilisés durant la phase d'apprentissage.

Une valeur de $Q^2_{LOO} > 0{,}5$ est considérée comme satisfaisante, alors qu'une valeur $Q^2_{LOO} < 0.9$ est jugée excellente.

En outre, la validation externe est une méthode de validation importante et nécessaire utilisé pour déterminer à la fois la généralisation et la véritable capacité prédictive du modèle RNA, en divisant l'ensemble de données disponibles en un ensemble d'apprentissage un deux autres ensembles externes de prédiction et de validation. La capacité prédictive externe du modèle développé a été évaluée au moyen des paramètres suivants :

$$Q^2_{ext-test} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{test}\left(y_{\exp} - y_{pred}\right)^2}{\sum_{i=1}^{test}\left(y_{\exp} - \bar{y}_{app}\right)^2} \text{ (IV.5)}$$

$$Q^2_{ext-val} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{val}\left(y_{\exp} - y_{pred}\right)^2}{\sum_{i=1}^{val}\left(y_{\exp} - \bar{y}_{app}\right)^2} \text{ (IV.6)}$$

IV.3. Résultats et Discussions

IV.3.1. Analyse des données

L'analyse statistique des données d'entrée et de sortie, en termes de moyenne arithmétique $\overline{x}$ (Equation IV.1), de la déviation standard (Equation IV.2), du minimum et du maximum, est indiquée dans (les tableaux IV.3 et IV.4) pour l'amoxicilline et l'ampicilline, respectivement.

$$\overline{x} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} x_i \quad \text{(IV.7)}$$

$$DS = \left(\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(x - \overline{x})^2\right)^{1/2} \quad \text{(IV.8)}$$

Tableau IV. 3: Analyse statistique des données numériques d'entrée et de sortie d'amoxicilline

		Moyenne	*DS*	*Min*	*Max*
Variables d'entrée	**t (min)**	15.89844	10.29933	0	30
	w (trs/min)	360.9375	74.4897	100	600
	C_{ATB} (mg/l)	41.0938	17.2172	10	100
	C_{bio}(mg/l)	0.025969	0.009964	0,024	0.096
	T (°C)	22.73438	5.81403	20	40
	pH	7.10938	1.51753	3	10
Variable de sortie	**Q (mg/g)**	39.5282	32.9426	0	120.05

Tableau IV.4: Analyse statistique des données numériques d'entrée et de sortie d'ampicilline

		Moyenne	*DS*	*Min*	*Max*
Variables d'entrée	**t (min)**	16.01307	10.23345	0	30
	w (trs/min)	291.5033	59.5462	100	600
	C_{ATB} (mg/l)	40.9150	15.7430	10	100
	C_{bio}(mg/l)	0.025647	0.009197	0,024	0.096
	T (°C)	22.28758	5.41036	20	40
	pH	6.77124	1.64436	3	10
Variable de sortie	**Q (mg/g)**	43.5837	36.2387	0	129.9

IV.3.2. Elaboration des modèles

Les structures des modèles neuronaux obtenus et leurs caractéristiques sont données par (les tableaux IV.5 et IV.6) pour l'amoxicilline et l'ampicilline, respectivement.

Une couche cachée était suffisante pour prévoir avec assez de précision les profils de la capacité d'adsorption des antibiotiques par le biosurfactant avec 7 neurones pour l'amoxicilline et 3 neurones pour l'ampicilline.

Tableau IV.5: Caractéristique du réseau de neurones artificiels optimal obtenu pour l'amoxicilline

Algorithme d'apprentissage	*Couche d'entrée*	*Couches cachées*			*Couche de sortie*	
	Nombre de neurones	*Nombre*	*Nombre de neurones*	*Fonction d'activation*	*Nombre de neurones*	*Fonction d'activation*
BFGS 75	6	1	7	Tanh	1	Logistic

Tableau IV.6: Caractéristique du réseau de neurones artificiels optimal obtenu pour l'ampicilline

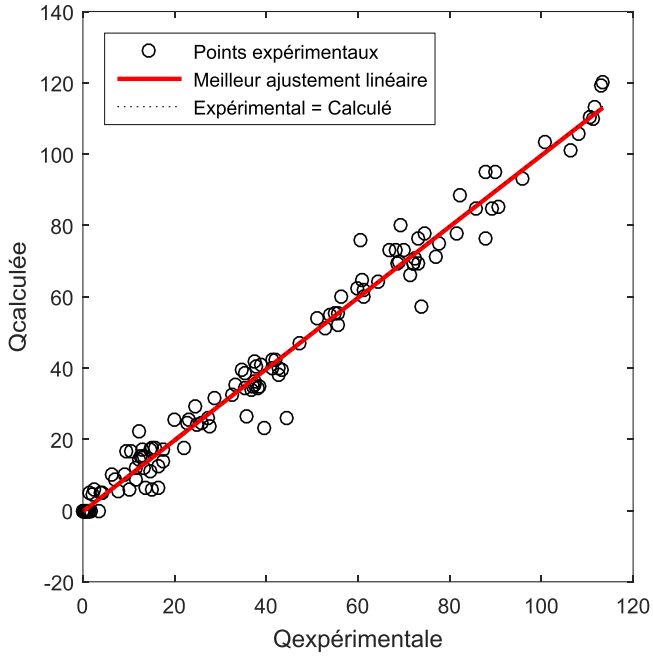
Algorithme d'apprentissage	*Couche d'entrée*	*Couches cachées*			*Couche de sortie*	
	Nombre de neurones	*Nombre*	*Nombre de neurones*	*Fonction d'activation*	*Nombre de neurones*	*Fonction d'activation*
BFGS 198	6	1	3	Tanh	1	exponentiel

IV.3.3. Présentation des résultats

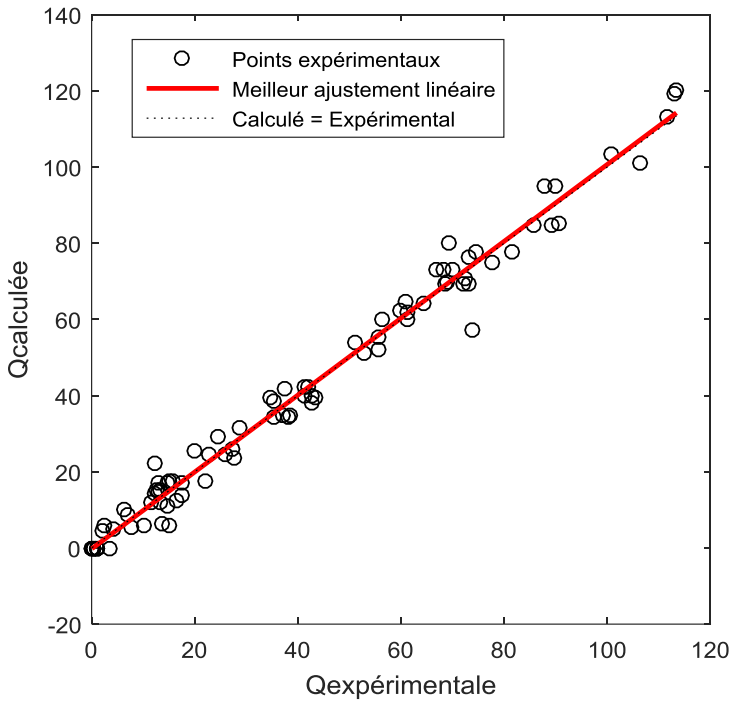
Une comparaison entre les valeurs expérimentales et les valeurs calculées par le RNA pour la totalité de la base de données ainsi que pour les trois sous-ensembles: apprentissage, test et validation est donnée dans (les figures IV.2 et IV.3) pour l'amoxicilline et l'ampicilline respectivement dans laquelle sont tracés:

- Les sorties en fonction des objectifs par des cercles;
- Le meilleur ajustement linéaire par une ligne pointillée;
- L'ajustement parfait par une ligne continue.

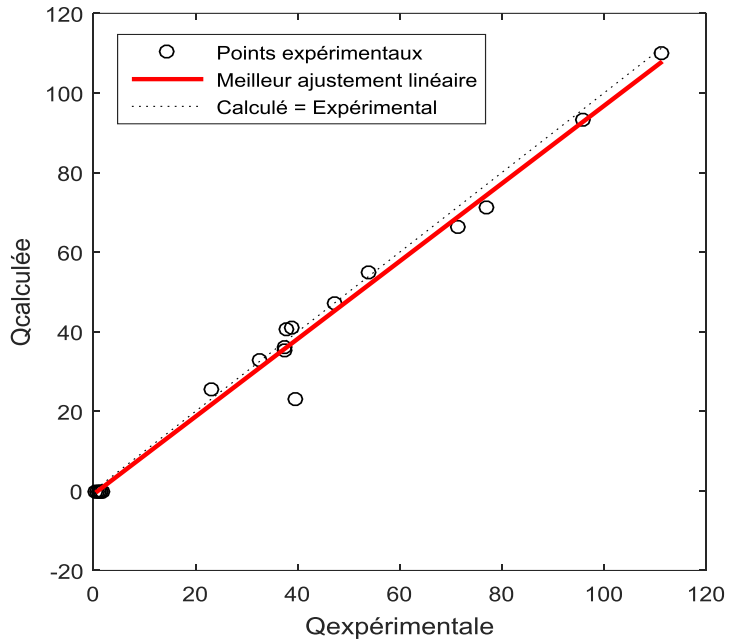
A. Pour l'amoxicilline



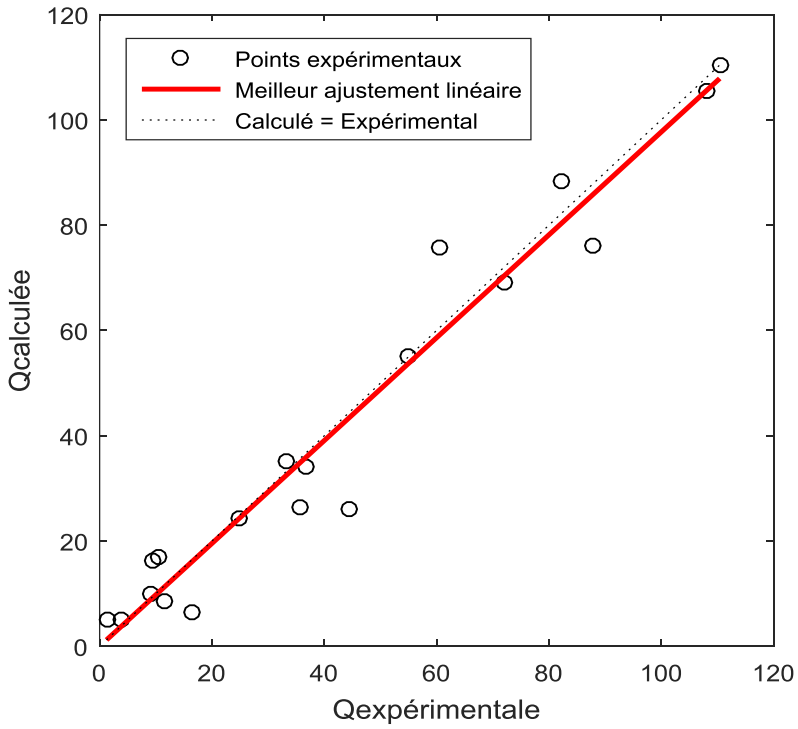
(a)



(b)



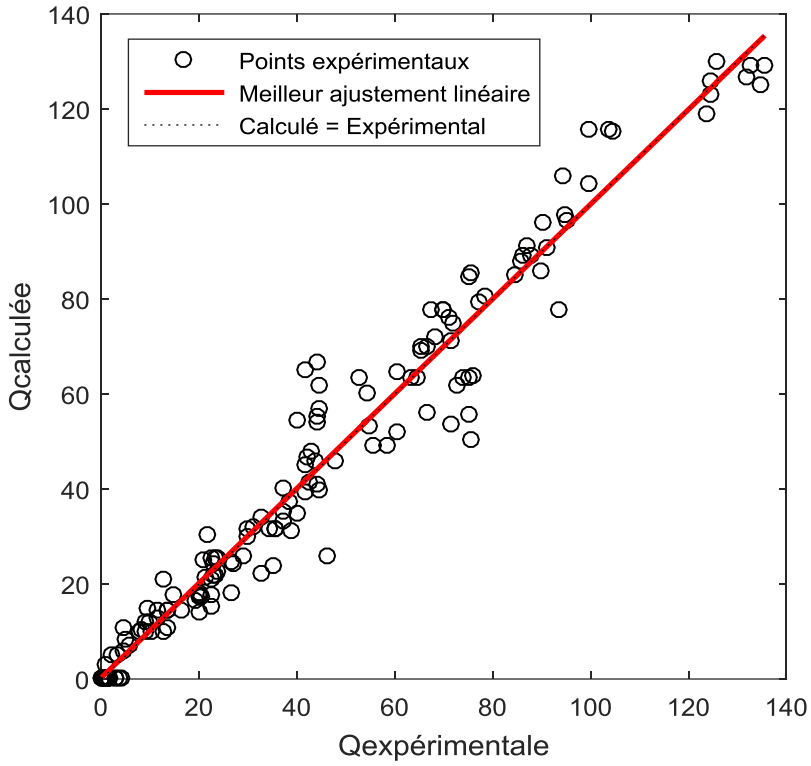
(c)



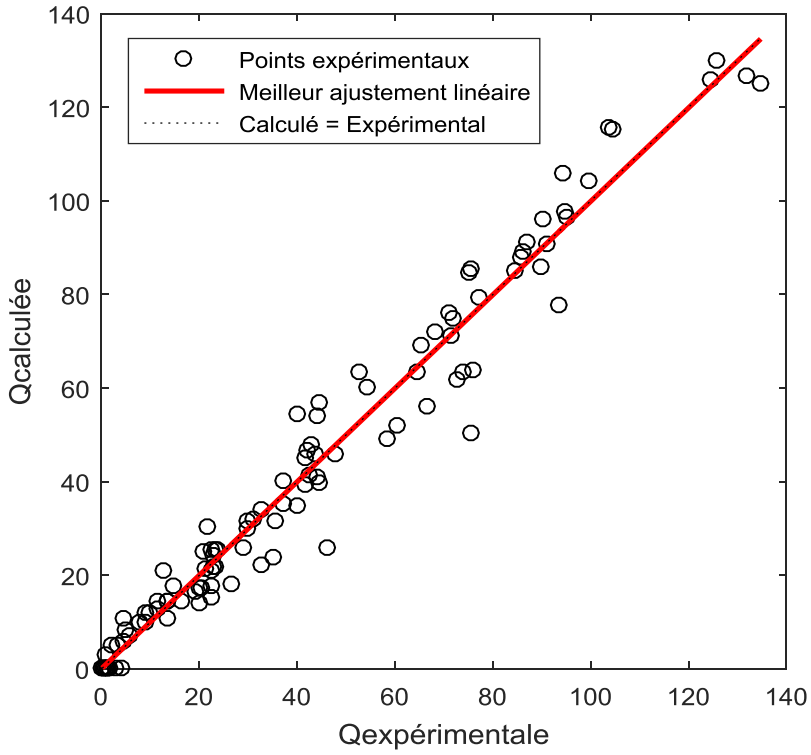
(d)

Figure IV.2: Comparaison entre les valeurs expérimentales et calculées par le RNA pour la totalité de la base de données (a), la phase d'apprentissage (b), de test (c), et de validation (d), d'amoxicilline.

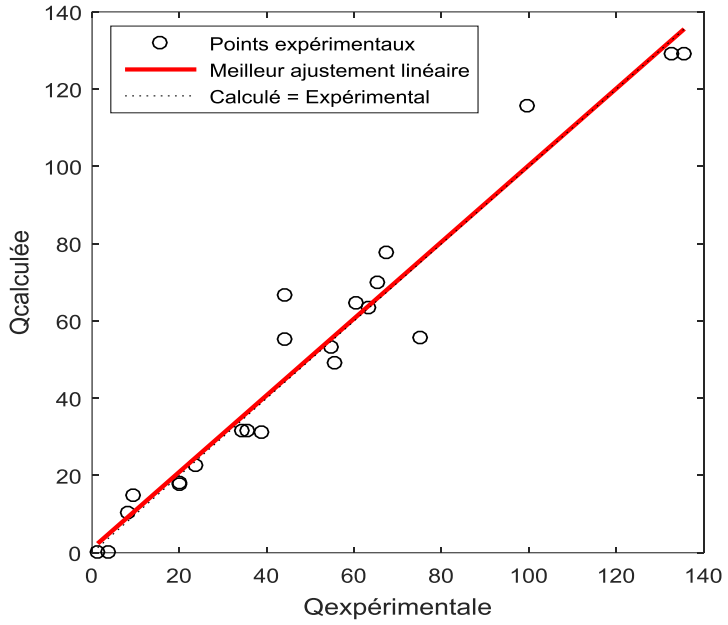
B. Pour l'ampicilline



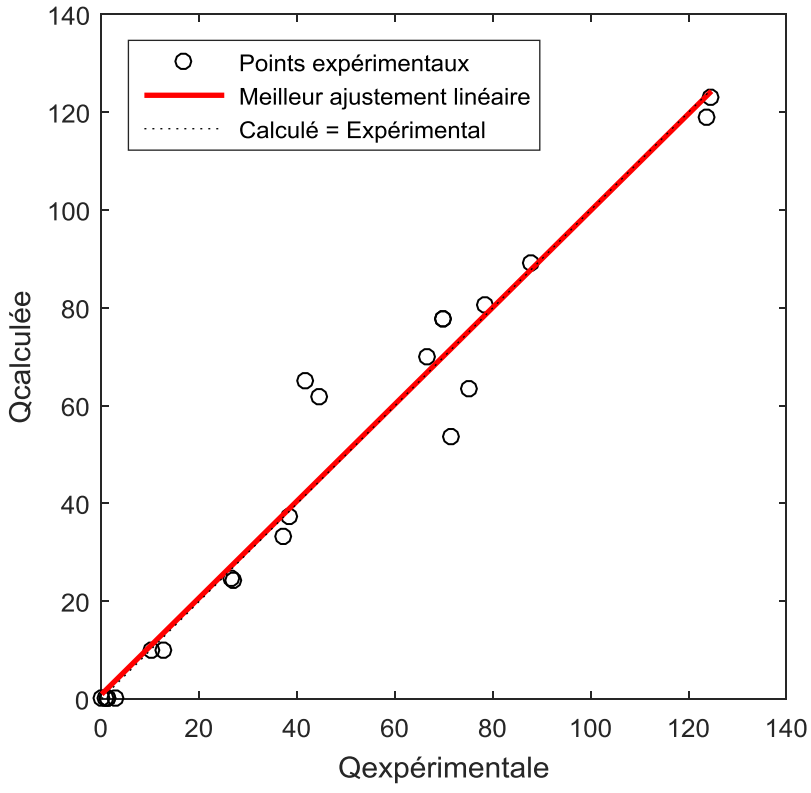
(a)



(b)



(c)



(d)

Figure IV.3: Comparaison entre les valeurs expérimentales et calculées par le RNA pour la totalité de la base de données (a), la phase d'apprentissage (b), de test (c), et de validation (d), d'ampicilline.

Vue l'étroitesse de l'écart entre les données expérimentales et les résultats fournis par le modèle neuronal traduit par le nuage de points au voisinage de la bissectrice, les RNA optimisés sont jugés efficaces dans la prédiction de la capacité d'adsorption dans la gamme des données d'entrée contenus dans l'ensemble d'apprentissage.

Une analyse de régression linéaire entre les sorties (valeurs calculées) et les objectives (valeurs expérimentales) correspondantes a été effectuée en utilisant la fonction ***postreg*** de MATLAB pour les données d'apprentissage, de test, de validation et puis pour l'ensemble de toutes les données. ***Postreg*** donne trois paramètres: les deux premiers ***(m)*** et ***(b)*** correspondent, respectivement, à la pente et l'ordonnée à l'origine de la meilleure régression linéaire. La troisième variable est le coefficient de corrélation ***(R)*** entre les sorties et les cibles. Les résultats sont regroupés dans (les tableaux IV.7 et IV.8) pour l'amoxicilline et l'ampicilline respectivement.

Tableau IV.7: Résultats de la régression linéaire pour l'amoxicilline

	Apprentissage	*Test*	*Validation*	*Total*
R	0.9923	0.9922	0.9765	0.9894
M	1.0093	0.9763	0.9767	0.9991
B	-0.2456	-0.8535	0.0231	-0.2817

Tableau IV.8: Résultats de la régression linéaire pour l'ampicilline

	Apprentissage	*Test*	*Validation*	*Total*
R	0.9836	0.9722	0.9762	0.9808
M	0.9987	0.9918	0.9894	0.9968
B	0.0371	1.1082	0.9511	0.2941

Sachant qu'un ajustement parfait correspond à $= \mathbf{1}$, $\boldsymbol{b} = \mathbf{0}$ et $\boldsymbol{R} = \mathbf{1},$ les valeurs présentées ci-dessus prouvent que l'approche neuronale proposée donne des résultats satisfaisants. Cette constatation "préliminaire" doit être vérifiée en évaluant d'autres coefficients statistiques.

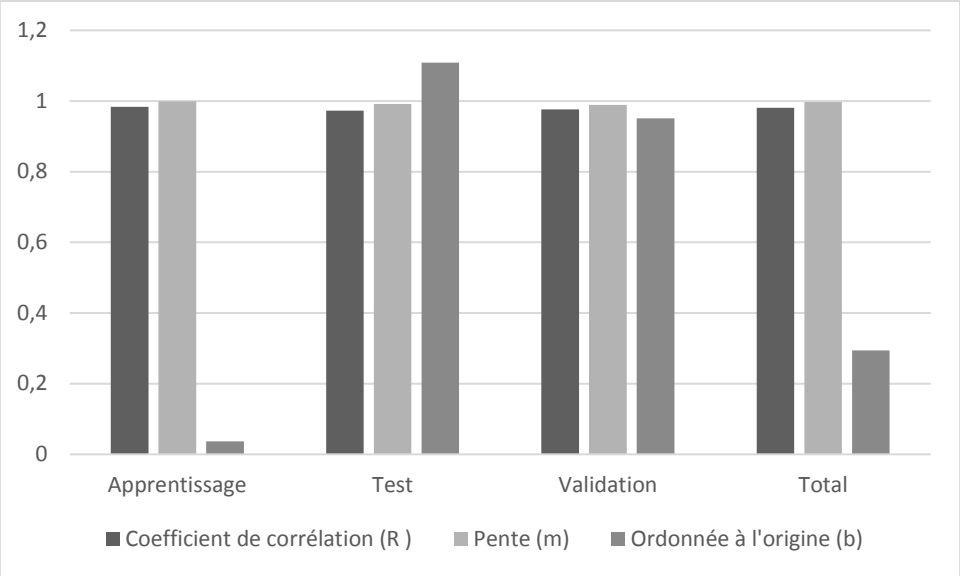


Figure IV.4 : Résultats de régression entre les valeurs expérimentales et celles prédite par le RNA pour l'amoxicilline

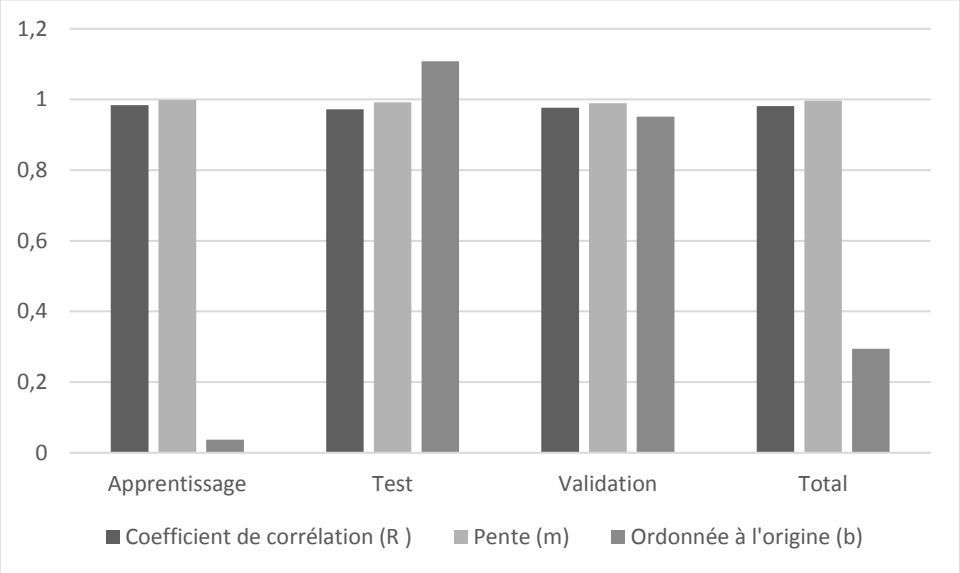


Figure IV.5 : Résultats de régression entre les valeurs expérimentales et celles prédite par le RNA pour l'ampicilline

IV.3.4. Performances du modèle

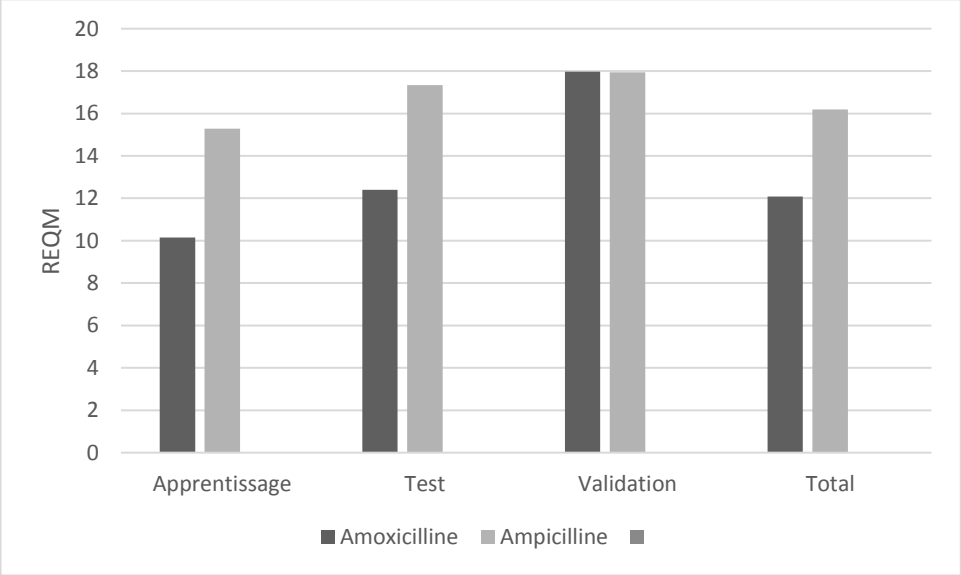
La figure IV.6 et les tableaux IV.9 et IV.10 résument les performances du modèle neuronal développé en termes des différents coefficients présentés dans le chapitre II pour l'amoxicilline et l'ampicilline respectivement.

Tableau IV.9: Evaluation des performances du modèle. Pour l'amoxicilline

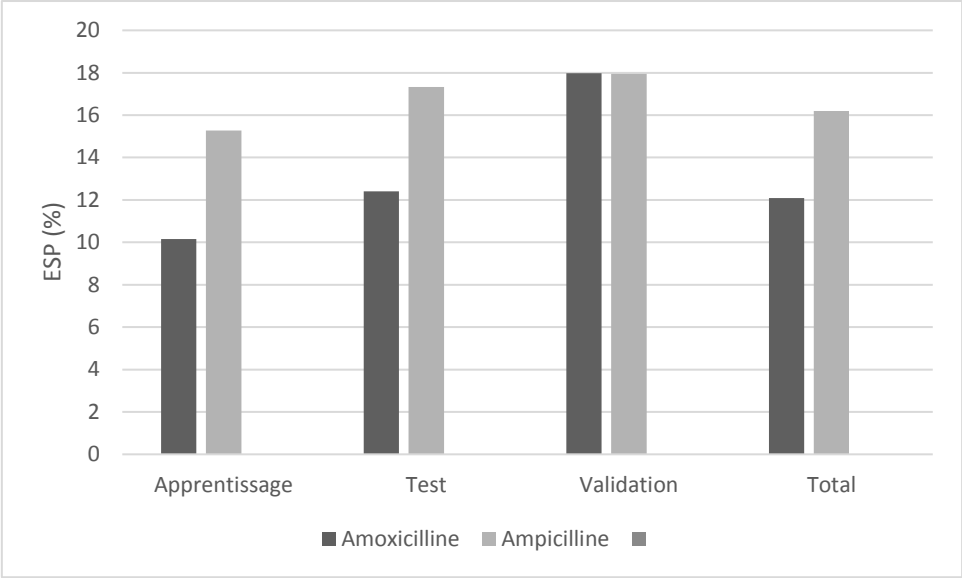
	Donnée d'apprentissage	*Données de test*	*Données de validation*	*Ensemble de données*
REQM	4.0481	4.4200	7.5145	4.7753
ESP (%)	10.1538	12.4014	17.9741	12.0808

Tableau IV.10: Evaluation des performances du modèle. Pour l'ampicilline

	Donnée d'apprentissage	*Données de test*	*Données de validation*	*Ensemble de données*
REQM	6.3636	8.7277	8.3300	7.0555
ESP (%)	15.2809	17.3319	17.9441	16.1883



(a)



(b)

Figure IV.6: Evaluations des coefficients statistiques

Les déviations des prédictions obtenues par le modèle neuronal optimisé sont faibles. Ces coefficients (R^2), dont les valeurs sont comprises entre 0 et 1, sont interprétés comme étant la proportion de la variabilité de la variable dépendante expliquée par le modèle. Plus R^2 est proche de 1, plus le modèle est précis. La REQM est utilisée pour évaluer la capacité prédictive et la précision du modèle. Les modèles avec des valeurs plus petites de RMSE donnent des prédictions hautement fiables.

Les valeurs des coefficients de corrélations obtenus montrent la robustesse du modèle neuronal établi et la possibilité de prédiction des différents paramètres.

Les coefficients statistiques obtenus sont résumés ci-dessous (Tableau IV.11). Comme elles sont tous supérieures à 0,5 elles sont considérée comme satisfaisantes.

Tableau IV. 11: Coefficients de validation interne et externe

	Amoxicilline	***Ampicilline***
Q^2_{LOO}	0.676	0.631
$Q^2_{ext(test)}$	0.671	0.576
$Q^2_{ext(val)}$	0.607	0.652

IV.3.5 Etude de la sensibilité des paramètres

(Les figures IV.7et IV.8) pour l'amoxicilline et l'ampicilline respectivement, illustre la contribution de chaque variable d'entrée (tc, w, C_{ATB}, C_{bio}, T, pH) sur la sortie du RNA(Q).

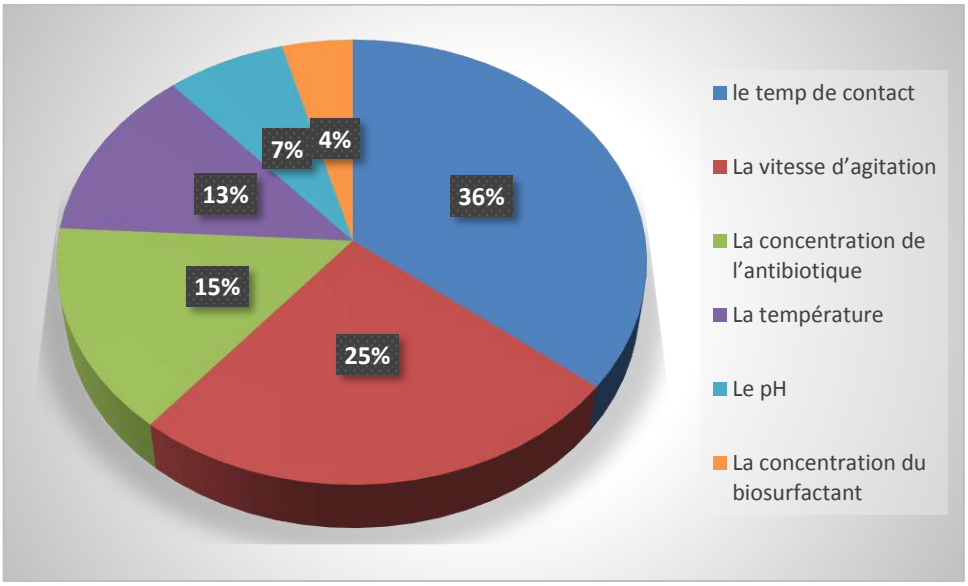


Figure IV.7: Présentation des pourcentages de contribution de chaque variable d'entrée sur la capacité d'adsorption d'amoxicilline.

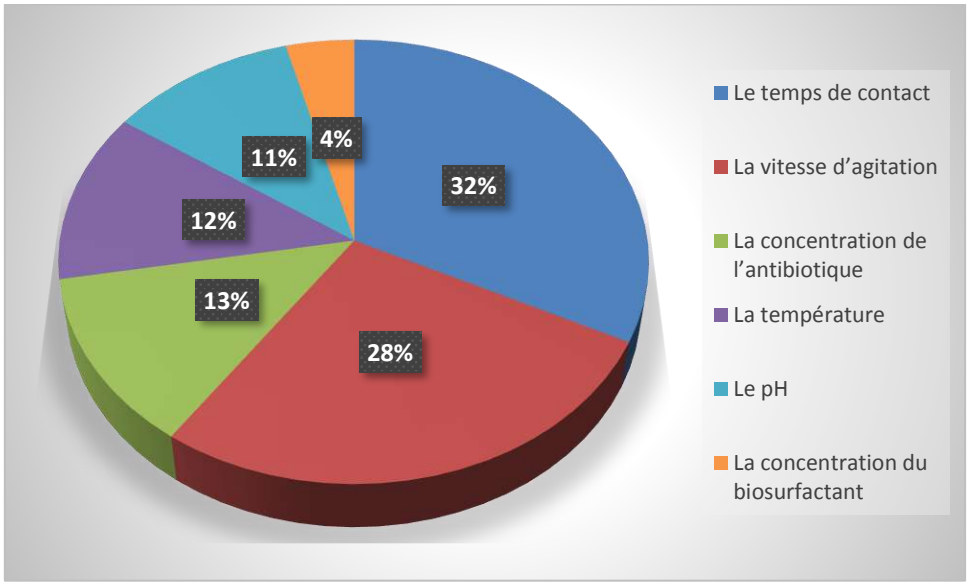


Figure IV.8: Présentation des pourcentages de contribution de chaque variable d'entrée sur la capacité d'adsorption d'ampicilline.

A l'exception de la concentration du biosurfactant, le pourcentage de contribution relative de chaque variable dépasse 5% montrant ainsi l'importance des variables sur la sortie du RN (Khaouane, 2013) et confirment par conséquent leur choix durant la réalisation de la partie expérimentale. Cependant, parmi les paramètres d'entrée considérés, la vitesse d'agitation détient la contribution la plus importante.

Conclusion générale

La gestion et le traitement de certains effluents issus des activités humaines dont les rejets pharmaceutiques est un véritable défi. Le retard sur le plan scientifique de technologies permettant une maîtrise efficace des polluants présents dans ces rejets est devenu un sujet d'inquiétude pour les chercheurs car il engendre la dégradation du bon fonctionnement des écosystèmes à laquelle nous assistons.

Le présent travail qui entre dans ce contexte a pour objet d'apporter une contribution à la purification des milieux aqueux contaminés par des antibiotiques au moyen de biosurfactant. A cet effet, nous avons exploité, en utilisant les réseaux de neurones artificiels, des données expérimentales issus de l'étude de l'efficacité d'un biosurfactant de type rhamnolipide pour l'élimination des antibiotiques amoxicilline et ampicilline présents à part en milieu aqueux.

Deux bases de données créées à partir des résultats expérimentaux recueillis ont été utilisée pour la modélisation neuronale du procédé de traitement des effluents pharmaceutiques liquides au moyen de biosurfactants en utilisant comme outil de conception le logiciel STATISTICA v. 8.0 (Stat Soft, Inc.).

A cet égard, on a procédé à l'optimisation d'un réseau de neurones artificiel dont la fonction est de prédire la capacité d'adsorption des antibiotiques étudiés au moyen du rhamnolipide utilisé en utilisant les six entrées suivantes: le temps de contact, la vitesse d'agitation, la concentration de l'antibiotique, la concentration du tensioactif, la température et le pH. Les deux modèles neuronaux optimisés ont pu prédire avec précision la sortie désirée pour l'ensemble des données traitées.

En effet, l'application du RNA à l'ensemble de données de la phase de validation a permis d'obtenir un coefficient de corrélation R_{AMX}=0.9894et R_{AMP}=0.9808, une erreur quadratique moyenne $REQM_{AMX}$=4.7753 et $REQM_{AMP}$=7.0555, une erreur standard de prédiction ESP_{AMX}=12.0808% et ESP_{AMX}=16.1883%. De plus, la validation interne et externe donne des résultats satisfaisants

L'étude de la sensibilité des paramètres montre que parmi les six paramètres d'entrée considérés, le temps de contact détient la contribution la plus importante suivie par la vitesse d'agitation.

Ce mémoire ouvre de nombreuses perspectives de recherche futures pour assurer la continuité de recherche dans ce domaine. En effet, les résultats obtenus peuvent être renforcés et étendus par:

- ✓ Travailler sur d'autres types ou familles médicamenteuses ;
- ✓ Travailler sur d'autres types de biosurfactants ;
- ✓ Utiliser des données expérimentales relatifs à des effluents industriels réels ;
- ✓ Utiliser d'autres logiciels qui offrent la possibilité de tester d'autres algorithmes d'apprentissage et travailler avec plus d'une seule couche cachée.

Références Bibliographiques

Alderman D.J. ET Hastings T.S., (1998), Antibiotic use in aquaculture: development of antibiotic resistance potential for consumer health risks, Int J Food Sci Technol, 33: 139-155.

Alaton, I.A., Dogruel, S., Baykal, E., Gerone, G., (2004), Combined chemical and biological oxidation of penicillin formulation effluent, Journal of Environmental management, 73: 155–163.

ANP (Académie nationale de pharmacie), (2008), Médicaments et Environnement. Paris.

Banat I., (2000), Les biosurfactants plus que jamais sollicités, Biofutur; mensuel Européen de biotechnologie, 198: 40-46.

Bermejo S. ET Cabestany J., (2001), Learning with Nearest Neighbour Classifiers, *Neural Processing Letters*, 13(2): 159-181.

Bishop C. M., (1995), "Neural networks for pattern recognition." Oxford University Press.

BOCALY M., (2010), Impacts des substances pharmaceutiques sur l'eau et les milieux aquatiques. Synthèse documentaire.

Boukhelkhal A., (2017), Etude expérimentale et modélisation de l'élimination des effluents pharmaceutiques liquides au moyen de tensio-actifs, thèse de doctorat en génie des procédés pharmaceutiques, Université de Médéa.

Cabello F. C., (2006), Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment, Environ Microbiol, 8: 1137-1144

Capdeville M. J., (2011), Études des cycles biogéochimiques des contaminants organiques dits émergents dans les systèmes aquatiques, thèse de Doctorat en Sciences Chimiques, Université Bordeaux I, France.

Carlson K., Yang S., Cha J.M., Doesken K., Davis J., (2004), Antibiotics in animal waste lagoons and manurestockpiles, Colorado State Univ Agronomy News, 24, 3

CHERIF N., (2016), Production des biosurfactants par les microorganismes et leurs applications, Thèse de doctorat en microbiologie appliquée et moléculaire, Université de Sidi belabbes, Algérie.

Daghrir R., (2013), Développement d'un procédé d'oxydation photo électro catalytique innovant utilisant des électrodes pour le traitement des effluents contaminés par des résidus médicamenteux, Thèse de doctorat en sciences de l'eau, Institut national de la recherche scientifique, Québec.

Dames M., (2005), Gestion de Procédés Discontinus : Méthodologie de Modélisation et d'Optimisation d'Opérations de Dispersion Liquide-Liquide en Cuve Agitée, *Thèse de Doctorat*, Institut National Polytechnique de Toulouse, Toulouse, France.

Delgado Z. L. F., (2009), Bioréacteur à membrane externe pour le traitement d'effluents contenant des médicaments anticancéreux: élimination et influence du cyclophosphamide et de ses principaux métabolites sur le procédé, Institut National Polytechnique de Toulouse, France.

Dinh M. Q., (2012), *Transferts et comportements d'antibiotiques à l'échelle du bassin versant élémentaire*, thèse de Doctorat en Géosciences et Ressources naturelles, Ecole pratique des hautes études, Paris, France.

Dirany A., (2010), Études cinétique et mécanistique d'oxydation/minéralisation des antibiotiques sulfaméthoxazole (SMX), amoxicilline (AMX) et sulfachloropyridazine (SPC) en milieux aqueux par procédés électrochimiques d'oxydation avancée, thèse de Doctorat en Sciences et Techniques de l'Environnement, Université Paris-Est, France.

Djeddou M., (2014), Prévision du taux d'échec avec les réseaux de neurones artificiels dans une station de traitement des eaux résiduaires, Thèse de doctorat en hydrolique, Faculté des sciences et de la technologie, Université de Biskra.

Dreyfus G., (2008), Réseaux de neurones: méthodologie et applications, Eyrolles.

Gosselin B., (1996), Application de réseaux de neurones artificiels à la reconnaissance automatique de caractères manuscrits, Thèse de doctorat en Sciences Appliquées, Faculté Polytechnique de Mons, France.

Gros, M., Pizzolato, T.M., Petrović, M., de Alda, M.J.L., Barceló, D., (2008), Trace level determination of β-blockers in waste waters by highly selective molecularly imprinted polymers extraction followed by liquid chromatography-quadrupole-linear ion trap mass spectrometry. Journal of Chromatography, 131, no 1-2: 5-179.

Halling-Sorensen B., Nielsen S.N., Lanrky P.F., Ingerslev F., HoltenLützhoft H.C., Jorgensen S.E., (1998), Occurence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment. A review, Chemosphere, 36: 357-393

Hamadache M., Benkortbi O., Hanini S., Amrane A., Khaouane L., Si Moussa C., (2016), *A* Quantitative Structure Activity Relationship for acute oral toxicity of pesticides on rats: Validation, domain of application and prediction, Journal of Hazardous Materials 303: 28–40.

Hamouche A., (2014), Etude cinétique et thermodynamique de l'adsorption des métaux lourds par l'utilisation des adsorbants naturels, Thèse de Doctorat en génie de l'environnement, Université de Boumerdes, Algérie.

Hartemann P., (2006), Approche pour l'évaluation des effets émergents des résidus de médicaments dans les eaux, Environ Risques Santé, 5 : 307-310

Haykin S. S., (1999), "Neural networks: a comprehensive foundation. Prentice Hall.

Heberer, T., (2002), Occurrence, fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment, toxicology letters, 131 (1–2): 1-146

Hentati D., (2018), Isolement et caractérisation des bactéries marines hydrocarbonoclastes, production des biosurfactants et étude de la biodiversité microbienne au sein de trois ports de Sfax, Thèse de doctorat en Microbiologie et Parasitologie. Université de Sfax, Tunisie.

Hernando M.D., (2006), Mezcua M., Fernandez-Alba A.R., Barcelo D., Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments, Talanta, 69: 334-342

Hignite, C., ET Aznaroff, D.L., (1977), Drugs and drugs metabolites as environmental contaminants: chlorophenoxyisobutirate and salicylic acid in sewage effluent. Life Sciences, 20(2):337-41

Hornik K., (1991), Approximation capabilities of multilayer feedforward networks, *Neural Networks* 4(2): 251-257.

Kemper N., (2008), Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment, Ecological Indicators, 8, 1-13

Khaouane L., Benkortbi O., Hanini S. et Si-Moussa C. (2013), Modeling of an Industrial Process of Pleuromutilin Fermentation Using Feed-Forward Neural Networks, Brazilian Journal of Chemical Engineering 30(1): 105-116.

Kimura, K., Toshima, S., Amy, G., Watanabe, Y., (2004), Rejection of neutral endocrine disrupting compounds and pharmaceutical active compounds by RO membranes. Journal of Membrane Science, 245: 71-78.

Levi Y., (2006), Inquiétudes sur la présence d'antibiotiques et de bactéries antibiorésistantes dans les eaux, Environ Risques Santé, 5, 261-265

Maskaoui, K., Hibberd, A., (2007), Assessment of the interaction between aquatic colloids and pharmaceuticals facilitated by cross-flow ultrafiltration, Environ. Sci. Technol, 41, 23: 8038–8043.

Miège, C., Favier, M., Brosse, C., Canler, J.P., Coquery, and M., (2006), Occurrence of beta blockers in effluents of wastewater treatment plants from the Lyon area and risk assessment for the downstream rivers. Talanta, 70 (5) : 739-744.

Moubarek C., Bourgeois N., Doucet-Populaire F., (2003), L'utilisation des antibiotiques en pratique vétérinaire et ses risques pour la santé humaine, Environ Risques Santé, 2, 97-104.

Mulligan C. N., (2009), Recent Advances in the Environmental Applications of Biosurfactants, Current Opinion in Colloid& Interface Science, 14(5): 372- 378.

Pierini E., Famiglini G., Mangani F., Cappiello A., (2004), Fate of enrofloxacin in swine sewage, J Agricult Food Chem, 52: 3473-3477

Piddock L.J.V., (1996), does the use of antimicrobial agents in veterinary medicine and animal husbandry selectantibiotic-resistant bacteria that infect man and compromise antimicrobial chemotherapy, Antimicrobiol Chemother, 38: 1-3

Roig, B., (2008), Knappe: présentation and synthesis. Bruxelles. Commission Européenne, 45 p

Ron, E.Z., Rosenberg, E., (2014), Enhanced bioremediation of oil spills in the sea, Current Opinionin biotechnology, 27: 191-194.

Salihu A., Abdulkadir I., Almustapha M.N., (2009), an investigation for potential development on biosurfactants. Biotechnology and Molecular Biology Reviews, 4(5): 111-117

Smith K.E., Besser J.M., Hedberg C.W., Leano F.T., Bender J.B., Wicklund J.H., (1999), Quinolone-resistant Campylobacter jejuni infections in Minnesota, N Engl J Med, *340*: 1525-1532

Sorum H., (2006), Antimicrobial drug resistance in fish pathogens. In Antimicrobial resistance in Bacteria of animal origin, Aarestrup FM ed, Washington DC, USA, American Society for Microbiology Press, , pp 213-238

Ternes T.A., (2001), Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmentalsamples, Trends Anal Chem, 20: 419-434

Toropov A. A. and Benfenati E. (2006), QSAR models of quaildietary toxicity based on the graph of atomicorbitals. Bioorg. Med. Chem. Lett. 6, 1941.

Urbani D., Roussel-Ragot P., Personnaz L. et Dreyfus G., (1994), The selection of neural models of nonlinear dynamical systems by statistical tests, Neural Networks for Signal Processing, Proceedings of the 1994 IEEE Workshop.

Zerrouki A., (2015), Contribution à la caractérisation des réservoirs fissurés du champ de Hassi Messaoud par classement flou, réseaux de neurones artificiels et magnétisme des roches, Thèse de doctorat en Sciences de la Terre. Université M'Hamed Bougara-Boumerdès, Algérie.