

N° d'ordre : 2177

THESE

présentée

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE TOULOUSE

École doctorale : Sciences des procédés

Spécialité : Génie des procédés et de l'environnement

Par

Adrian Rafael DIETZ

Titre de la thèse : **Optimisation multicritère pour la conception
d'ateliers discontinus multiproduits :
aspects économique et environnemental**

Soutenue le 09 décembre 2004 devant le jury composé de :

M.	Pierre STREHAIANO	Président
M.	Serge DOMENECH	Directeur de thèse
M.	Guy DEFAYE.	Rapporteur
M.	Gilles TRYSTRAM	Rapporteur
Mme.	Catherine AZZARO-PANTEL	Membre
M.	Bernard GRABOT	Membre
M.	Luc PIBOULEAU	Invité
M.	Matthieu SCHIRLIN	Invité

*A mes parents
et
à ma sœur*

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur Guy DEFAYE, Professeur à l'ENSPCB, et Monsieur Gilles TRYSTRAM, Professeur à l'ENSIA, pour m'avoir fait l'honneur d'être rapporteurs de cette thèse.

Mes remerciements vont aussi à Monsieur Pierre STREHAIANO, Professeur à l'ENSIACET, d'une part, pour son aide en l'interprétation du procédé de biosynthèse, et d'autre part pour avoir accepté de faire partie du jury de thèse.

Je remercie aussi Monsieur Bernard GRABOT, Professeur à l'ENIT, pour avoir fait partie du jury de thèse.

Je tiens à remercier Monsieur Serge DOMENECH, Professeur à l'ENSIACET, qui a été le directeur de cette thèse, pour avoir été présent chaque fois que j'ai rencontré un problème.

Je remercie vivement Catherine AZZARO-PANTEL, Maître de Conférences à l'ENSIACET, qui a suivi ce travail de près, pour avoir été présente à tout instant, pour ses commentaires, conseils et corrections.

Je remercie aussi Luc PIBOULEAU, Professeur à l'ENSIACET, pour tout ce qu'il m'a appris sur l'optimisation, pour ses commentaires, ses conseils et son intérêt pour ces travaux.

Je remercie Matthieu SCHIRLIN, Ingénieur de la Société SNPE-Isochem, pour sa coopération à la validation de ces travaux, pour sa disponibilité et sa sympathie.

Je remercie André DAVIN pour ses conseils, son intérêt pour ces travaux, et son aide à l'heure de la rédaction de ce manuscrit.

Je remercie Anna CHAPLIN-FISCHER pour son aide tant dans la rédaction de ce manuscrit comme des différents articles dont on fait l'objet mes travaux de thèse.

Je remercie aussi mes collègues Oscar BAEZ-SENTIES, Antonin PONSICH, Alberto AGUILAR-LASSERRE, Ludovic MONSTASTRUC, Maria Patricia RODRIGUEZ ROJAS et tous ceux que je ne mentionne pas mais qui m'ont aussi soutenu à leur façon.

TITRE : Optimisation multicritère pour la conception d'ateliers discontinus multiproduits : aspects économique et environnemental.

RESUME :

Les politiques environnementales et énergétiques imposent de plus en plus la prise en compte, dès la phase de conception d'un procédé, la limitation de la génération d'effluents et de la consommation énergétique. Il importe donc de considérer les impacts sur l'environnement émanant du cycle de vie complet du procédé. Le cas d'ateliers multiproduits de chimie fine avec l'objectif de minimiser à la source la génération des effluents et d'intervenir à titre préventif dès les stades de conception et de développement du procédé est examiné plus particulièrement.

Le but de cette thèse est la conception multicritère coût – impact environnemental d'un atelier multiproduit, où les variables de décision sont la configuration de l'atelier, la taille et le nombre des équipements à chaque étape du traitement et les conditions opératoires ayant un impact majeur sur les critères d'optimisation.

La méthodologie retenue associe un algorithme génétique multicritère, qui est la procédure maître d'optimisation, à un simulateur à événements discrets chargé de la vérification des contraintes et de l'évaluation des critères de performance de l'atelier. Le simulateur est couplé à des modèles d'opérations unitaires représentant les procédés étudiés notamment afin de quantifier l'impact environnemental. L'aspect multicritère est pris en compte à travers une procédure de tri de Pareto.

Un atelier multiproduit pour la production de quatre protéines, comportant huit étapes de traitement sert de support à la validation de l'approche. Celle-ci est cependant suffisamment générique pour être facilement réutilisable et adaptable à d'autres contextes. Les critères pris en compte dans l'exemple concernent le coût d'investissement, la biomasse rejetée et la quantité de solvant utilisée. La méthode propose un ensemble suffisamment large de solutions de compromis permettant au décideur d'aborder le problème du choix final.

Deux stratégies de production sont envisagées, modes mono et multiproduit. Pour tous les essais réalisés, la solution multiproduit s'est avérée plus performante en terme de coût ou de flexibilité.

La méthodologie multicritère est ensuite appliquée à un atelier industriel à des fins de conception et de remodelage. Elle a permis de retrouver le comportement industriel et met en évidence l'intérêt d'une stratégie multiproduit.

MOT CLES : Conception d'ateliers, Simulation à événements discrets, Optimisation multicritère, Algorithme génétique multicritère, Impact environnemental, Production de protéines.

TITLE: Multicriteria optimisation for multiproduct batch plant design under economic and environmental considerations.

ABSTRACT:

Because of more and more stringent regulations, pollution prevention and limitation on energy consumption have become important objectives at the earliest stages of process design. It is thus necessary to take into account environmental impacts which may occur during life cycle assessment of a given process. This work is focused more particularly on multiproduct batch plant design for the manufacturing of specialty chemicals, with the objective of preventing the generation of environmentally offensive wastes.

This work deals with the multi-criteria cost-environment design of multi-product batch plants, where the design variables are the plant configuration with equipment item sizes and parallel equipment number as well as the operating conditions. Given the important combinatorial aspect of the problem, the approach used consists in coupling a stochastic algorithm, indeed a Genetic Algorithm (GA) with a Discrete Event Simulator (DES). The management of production constraints and the computation of the objective functions are carried out by the DES embedding unit operation models in order to quantify environmental impact. The master Multicriteria Genetic Algorithm (MUGA) involves a Pareto sort procedure.

The problem of optimal design of a multi-product batch plant for the production of four recombinant proteins is first treated for validation purpose. It must be said that the approach is generic enough to be easily reused and adapted to other production contexts.

The criteria involved are based on investment cost, biomass released and solvent amount. The methodology leads to a set of compromise solutions which may be useful for final decision making. Two production strategies have been tested, either mono or multiproduct. For all the simulations runs, the multiproduct case finds out to be slightly more efficient from cost and flexibility viewpoints.

The multicriteria approach has then be applied to an industrial batch plant, for both design and retrofit purposes. The results obtained fit with the industrial practice, thus validating the approach, and showing the interest of a multiproduct strategy.

KEYWORDS: Batch plant design, Discrete event simulation, Multicriteria optimisation, Multicriteria genetic algorithm, Environmental impact, Proteins production.

TITULO : Optimización multicriterio para la concepción de plantas discontinuas multiproducto: aspecto económico y aspecto medioambiental.

RESUMEN :

Las políticas medioambientales y energéticas obligan cada vez más a los industriales a tener en cuenta, desde la fase de concepción de un proceso, la limitación en la producción de efluentes y los gastos energéticos; por lo tanto, es importante evaluar los impactos relacionados con el ciclo de vida completo del proceso sobre el medio ambiente. Este trabajo se centra específicamente en el caso de plantas discontinuas multiproducto de química fina, con el objetivo de minimizar la producción de efluentes desde su origen e intervenir de forma preventiva en las etapas de concepción y desarrollo del proceso.

El objetivo de esta tesis es la concepción multicriterio costo – impacto medioambiental de una planta discontinua multiproducto, en la cual las variables de decisión son la configuración de la planta, el tamaño y el número de equipos a cada etapa del tratamiento y las condiciones operatorias que tienen un impacto importante sobre los criterios de optimización.

La metodología consiste en asociar un algoritmo genético multicriterio, que es el algoritmo externo de optimización , con un simulador a eventos discretos encargado de la verificación de las restricciones y de la evaluación de los criterios de eficiencia de la planta. El simulador esta asociado con modelos de operaciones unitarias que representan los procesos estudiados, entre otras cosas para cuantificar el impacto medioambiental. El aspecto multicriterio se tiene en cuenta a través de un procedimiento de selección de Pareto.

El ejemplo de una planta discontinua multiproducto para la producción de cuatro proteínas, que consta de ocho etapas de tratamiento, sirve de soporte para validar el enfoque. Sin embargo, este es suficientemente genérico para ser reutilizable y adaptable a otros contextos. Los criterios que se toman en cuenta en el ejemplo son el costo de inversión, los efluentes en biomasa y la cantidad de solvente utilizada. La metodología propone un conjunto de soluciones de compromiso suficientemente amplio para abordar el problema de la selección final.

Dos estrategias de producción han sido consideradas, el modo monoproducto y el modo multiproducto. Los resultados obtenidos muestran que la solución multiproducto es más eficiente en términos de costo y flexibilidad. Posteriormente la metodología multicriterio de diseño y remodelación fue aplicada a una planta industrial, lo que permitió encontrar el comportamiento industrial y evidenciar el interés de una estrategia multiproducto.

PALABRAS CLAVE: Concepción de plantas discontinuas, Simulación a eventos discretos, Optimización multicriterio, Algoritmo genético multicriterio, Impacto medioambiental, Producción de proteínas.

Sommaire

	Page
Introduction et présentation de la problématique	21
1 – Introduction	23
2 – Formulation du problème de conception optimale	25
2.1 – Notion d’atelier polyvalent ou flexible	25
2.2 – Introduction à la conception et au remodelage d’ateliers	26
2.3 – Formulation classique du problème de conception	28
2.4 – Formulation du problème de conception coût-environnement	29
3 – Exemple retenu pour la validation de la méthodologie proposée	32
3.1 – Présentation du procédé de synthèse de protéines	32
3.2 – Formulation retenue par Montagna et al. [MON00]	33
4 – Méthodes de résolution des problèmes de conception	35
4.1 – Approches classiques de résolution monocritère du problème de conception d’ateliers	35
4.1.1 – Approches déterministes	35
4.1.2 – Approches stochastiques	36
4.1.2.1 – Recuit simulé	36
4.1.2.2 – Algorithmes génétiques	37
4.1.2.3 – Algorithmes basés sur l’intelligence collective (colonies de fourmis)	37
4.2 – Méthodes d’optimisation multiobjectif	38
4.3 – Approche retenue : couplage simulateur - algorithme génétique multicritère	40
5 – Prise en compte de l’aspect environnemental	42
5.1 – Généralités	42
5.2 – Applications aux procédés discontinus	44
5.3 – De PEZ (Pollution Evitable Zéro) à PEM (Pollution Evitable Minimale)	45
6 – Plan de la thèse	46
CHAPITRE 1 : Exemple-support à la méthodologie de conception d’ateliers : Atelier multiproduit pour la synthèse de protéines	49
1 – Introduction	51
2 – Description du procédé	51
3 – Modèles de performance du procédé	53
3.1 – Fermenteur	54
3.2 – Premier Micro-Filtre	55

3.3 – Homogénéisateur	57
3.4 – Second Micro-Filtre	58
3.5 – Premier Ultra-Filtre	59
3.6 – Extracteur Liquide-Liquide	59
3.7 – Second Ultra-Filtre	60
3.8 – Séparation Chromatographique	61
4 – Conditions opératoires	61
4.1 – Analyse de l’influence des conditions opératoires	62
4.1.1 – Concentration finale dans le fermenteur	62
4.1.2 – Concentration finale dans le premier micro-filtre	64
4.1.3 – Eau de lavage ajoutée au premier micro-filtre	64
4.1.4 – Nombre de passages à travers l’homogénéisateur	65
4.1.5 – Eau de lavage ajoutée au deuxième micro-filtre	66
4.1.6 – Rapport solvant – eau lors de l’extraction liquide-liquide	67
5 – Définition des critères des performances de l’atelier.	68
6 – Conclusions	70
CHAPITRE 1 – ANNEXE 1 : Modèles d’opérations unitaires	73
1 – Culture cellulaire ou fermentation	75
1.1 – Composition du lot en sortie	77
1.1.1 – Cas des protéines intracellulaires	77
1.1.2 – Cas des protéines extracellulaires	77
2 – Première micro-filtration	78
2.1 – Cas des protéines intracellulaires	78
2.2 – Cas des protéines extracellulaires	79
3 – Homogénéisation	81
4 – Deuxième micro-filtration	82
5 – Première ultra-filtration	84
6 – Extracteur liquide-liquide	85
7 – Deuxième ultra-filtration	86
8 – Séparation chromatographique	87
CHAPITRE 1 – ANNEXE 2 : Modèles d’opérations unitaires	91
CHAPITRE 2 – Développement d’un simulateur à événements discrets :	97
Application à un atelier multiproduit pour la synthèse de protéines	
1 – Introduction	99

2 – Développement du simulateur par événements discrets (SED)	100
2.1 – Quelques rappels sur la simulation par événements discrets	100
2.2 – Principes généraux	101
2.2.1 – Le moteur	102
2.2.2 – Événement	103
2.2.3 – Équipement	103
2.2.4 – Étape	103
2.2.5 – Produit	104
2.2.6 – Recette	104
2.2.7 – Superviseur	105
2.3 – Application à l’atelier pour la production de protéines	105
2.4 – Entrées-Sorties du Simulateur	107
3 – Résultats de simulation	108
3.1 – Composition du lot après traitement de l’étape	109
3.1.1 – Fermentation	109
3.1.2 – Première micro-filtration	109
3.1.3 – Homogénéisation	110
3.1.4 – Deuxième micro-filtration	110
3.1.5 – Première ultra-filtration	111
3.1.6 – Extraction liquide-liquide	111
3.1.7 – Deuxième ultra-filtration	111
3.1.8 – Séparation Chromatographique	112
3.2 – Effluents des étapes de traitement	112
3.2.1 – Effluents de la première micro-filtration	112
3.2.2 – Effluents de la deuxième micro-filtration	113
3.2.3 – Effluents de l’extraction liquide-liquide	113
3.2.4 – Effluents de la séparation Chromatographique	113
4 – Utilisations du SED	114
4.1 – Comparaison intra – extracellulaire avec campagnes monoproduits	114
4.2 – Simulations des campagnes multiproduits	116
5 – Impact des conditions opératoires sur les critères de performance de l’atelier	118
6 – Conclusions	119
CHAPITRE 2 – ANNEXE 1 : Analyse de l’influence des conditions opératoires sur l’impact environnemental	121
1 – Introduction	123
2 – Influence des conditions opératoires sur l’impact environnemental	123

3 – Plan d’expériences pour le produit insuline	127
4 – Plan d’expériences pour le produit vaccine	128
5 – Plan d’expériences pour le produit chymosine	130
6 – Plan d’expériences pour le produit protéase	131
CHAPITRE 3 – Couplage optimiseur – simulateur : Résultats de l’optimisation monocritère	133
1 – Introduction	135
2 – Algorithme Génétique	135
2.1 – Principes de base des algorithmes génétiques	135
2.2 – Mise en œuvre d’un algorithme génétique	137
2.2.1 – Procédure de sélection	138
2.2.2 – Opérateurs génétiques	139
2.2.2.1 – Opérateur de croisement	139
2.2.2.2 – Opérateur de mutation	140
2.2.3 – Elitisme	141
2.2.4 – Codage	141
2.2.5 – Création de la population initiale	145
2.2.6 – Evaluation de la force des individus	146
2.2.7 – Paramètres de fonctionnement	147
2.3 – Principe général de fonctionnement de l’algorithme génétique	149
3 – Mode de fonctionnement et régime permanent	150
3.1 – Ordre de lancement	150
3.2 – Notion de régime permanent	152
4 – Conception monocritère	155
4.1 – Données nécessaires pour la conception	155
4.2 – Résultats de l’optimisation mono-critère	159
5 – Conclusions	166
CHAPITRE 3 – ANNEXE 1 : Procédure de correction des chromosomes non viables	167
1 – Procédure de correction des chromosomes	169
CHAPITRE 4 – Présentation de l’algorithme génétique multiobjectif : Résultats de l’optimisation multicritère	175
1 – Introduction	177
2 – Adaptation de l’algorithme génétique au cas multicritère	177
2.1 – Test sur des fonctions mathématiques	183

2.1.1 – Influence de l'emplacement des variables dans le chromosome	187
2.1.2 – Comparaison des résultats avec différents placements	188
2.1.3 – Choix du compromis : tri de Pareto	190
2.1.4 – Performances comparées des différents types de rangements	193
3 – Conception multicritère de l'atelier	195
3.1 – Optimisation bicritère solvant utilisé - biomasse émise	196
3.2 – Optimisation bicritère coût de l'atelier - solvant utilisé	198
3.3 – Optimisation bicritère coût de l'atelier - biomasse émise	201
3.4 – Conception optimale de l'atelier coût – impact environnemental	205
4 – Conclusions	211
CHAPITRE 4 – ANNEXE 1 : Optimisation multicritère par algorithme génétique : Application à des fonctions mathématiques	213
1 – Premier exemple	215
2 – Deuxième exemple	217
3 – Troisième exemple	219
4 – Quatrième exemple	222
CHAPITRE 4 – ANNEXE 2 : Conception multicritère AG – DES :	225
Résultats de essais Coût – EI_{SOLVANT} – EI_{BIOMASSE}	
1 – Biomasse rejetée – quantité de solvant utilisée	227
2 – Coût d'investissement – quantité de solvant utilisée	229
3 – Coût d'investissement – biomasse rejetée	231
4 – Coût – biomasse – solvant	235
CHAPITRE 5 – Configuration optimale d'un atelier industriel	247
1 – Introduction	249
2 – Présentation de l'exemple	249
2.1 – Le produit A1	249
2.2 – Le produit B2	250
3 – Formulation des recettes de production	251
4 – Adaptation du simulateur au nouvel exemple	253
5 – Résultats de la simulation	255
6 – Conception monocritère	257
6.1 – Résultats conception mono-critère	258
7 – Conception multicritère	261
8 – Remodelage de l'atelier	263
8.1 – Remodelage monocritère	264

8.2 – Remodelage bicritère : coût d’investissement – nombre d’équipements différents.	266
9 – Conclusions	268
CHAPITRE 5 – ANNEXE 1 : Conception multi-critère AG – DES :	269
Résultats des essais : Coût – Horizon de production	
1 – Campagnes monoproduits	271
2 – Campagnes multiproduits	272
Conclusions et perspectives	275
Références bibliographiques	283

**Introduction
et
présentation de la
problématique**

1 – Introduction

En raison de leur importance industrielle, les problèmes de conception d'ateliers discontinus ont fait l'objet de nombreuses études et publications dans le domaine du Génie des Procédés. Les méthodes d'optimisation actuelles ont ainsi permis des avancées notables dans le traitement de cette problématique et s'avèrent des outils puissants d'aide à la décision [BHA00].

Dans la plupart des travaux, l'optimisation est effectuée en fonction d'un critère technico-économique, représentant par exemple le coût d'investissement ou le bénéfice actualisé. Or, les politiques environnementales et énergétiques imposent de plus en plus de prendre en compte, dès la phase de conception, la limitation de la génération d'effluents et de la consommation énergétique d'un procédé. Ce concept n'est certes pas nouveau et a été abordé initialement en 1970 en Génie des Procédés sur des applications de conception optimale de réseaux d'échangeurs de chaleur.

Un nombre important de travaux en a dérivé (voir l'étude synthétique de Shenoy [SHE95]) ou Gundusen et Naess [GUN88]). Ces recherches ont également conduit à la création de réseaux d'échangeurs de matière [ELH89] avec l'objectif de concentrer les polluants dans certains courants d'effluents du procédé et de les éliminer des autres.

Dans le contexte particulier de la chimie fine, les ateliers multiproduits de chimie fine conduisent à une large gamme d'effluents liquides, solides ou gazeux qui nécessitent un traitement avant rejet comme l'illustre la fig. 1 pour des procédés pharmaceutiques. Or, le coût des technologies de traitement curatif des rejets a considérablement augmenté en raison du nombre croissant de réglementations sur l'environnement, de plus en plus strictes. Pour le réduire, une alternative intéressante consiste à minimiser à la source la génération des effluents. Il apparaît ainsi important d'intervenir à titre préventif, dès les premiers stades de conception et de développement du procédé de fabrication. Deux raisons supplémentaires viennent conforter cette position : d'une part, il est toujours plus difficile et coûteux de modifier a posteriori un procédé ; d'autre part, les contraintes de production strictes du type d'industries concernées par les procédés discontinus (pharmacie, agroalimentaire, composants électroniques ...) imposent de figer les conditions opératoires, une fois les choix établis, afin d'assurer la traçabilité des produits.

L'objectif de ce travail de thèse s'inscrit dans cette perspective et consiste à développer une méthodologie de résolution intégrée des problèmes de conception et

d'exploitation d'ateliers discontinus en Génie des Procédés, prenant en compte l'aspect multicritère coût-environnement.

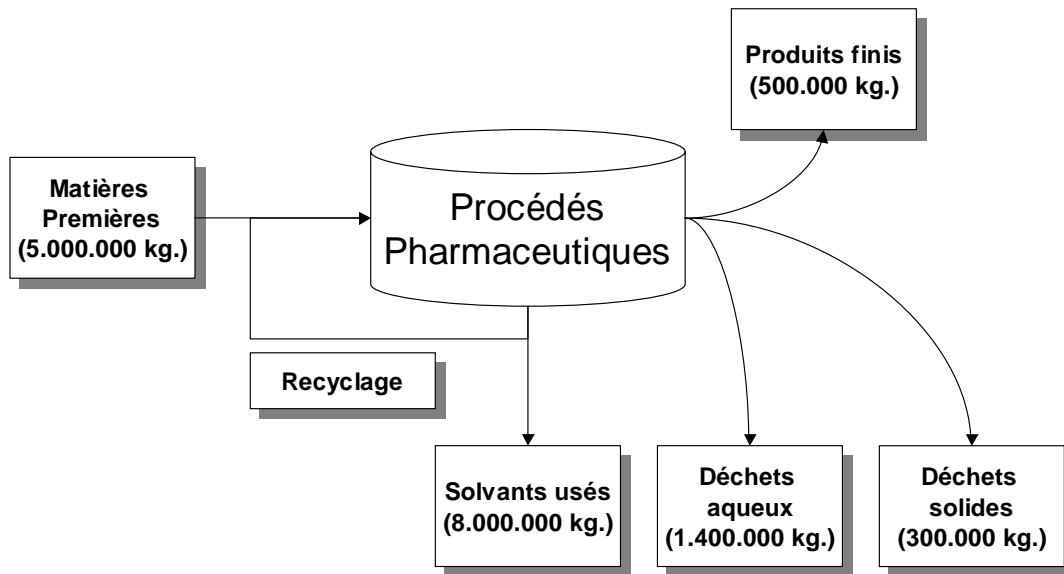


Fig. 1 – Résumé synthétique d'effluents classiquement rencontrés dans un atelier de produits pharmaceutiques d'après Chakraborty et Linninger [CHA02].

Dans les principaux travaux de la bibliographie [BAR94] [WAN02] comme dans les recherches précédentes de l'équipe COOP (Conception, Optimisation et Ordonnancement des Procédés) du LGC (Laboratoire de Génie Chimique, UMR CNRS 5503) [BER99] [BER00] [DED01], les performances des équipements étaient généralement figées, ce qui ne permettait pas de considérer l'influence des conditions opératoires sur la conception de l'atelier, comme c'est le cas classiquement en Génie des Procédés pour les procédés continus.

Une des préoccupations majeures de cette étude consiste ainsi à utiliser des modèles représentant les opérations unitaires impliquées dans les procédés étudiés, notamment afin de quantifier l'impact environnemental.

Le plan de ce chapitre est le suivant :

Dans un premier temps, la formulation du problème de conception d'ateliers discontinus est présentée afin de fixer le champ d'investigation de ce travail.

Dans un deuxième temps, l'exemple qui sert de support à la validation de la méthodologie est exposé. Nous rappelons à ce stade la formulation usuellement retenue pour traiter le problème de conception dans un cas d'optimisation monocritère.

Nous présentons dans la partie suivante les idées directrices des méthodes d'optimisation mises en œuvre pour résoudre le problème de conception, à la fois du point de vue monocritère ou multicritère.

Nous justifions à ce niveau l'approche retenue impliquant un couplage entre un simulateur d'ateliers et un algorithme génétique multicritère comme méthode d'optimisation pour le traitement de la problématique.

L'avant-dernière partie est dédiée à la prise en compte de l'impact sur l'environnement.

L'ensemble des éléments évoqués permettra d'argumenter les choix effectués.

Ce chapitre se termine par la présentation du plan de ce mémoire.

Compte tenu de la diversité des sujets abordés, les parties bibliographiques spécifiques à chaque thème seront abordées au sein des chapitres concernés.

2 – Formulation du problème de conception optimale

2.1 – Notion d'atelier polyvalent ou flexible

Pour la majorité des produits élaborés dans un atelier discontinu, les quantités produites annuellement sont relativement peu importantes : ainsi, en chimie fine, traditionnellement, les quantités varient entre 1 et 5000 tonnes au maximum. Dans ces conditions, une installation dédiée à la fabrication d'un seul produit est confrontée au dilemme suivant :

- fonctionner toute l'année, ce qui implique de faibles volumes d'équipements et des frais de main d'œuvre élevés ;

- ou fonctionner quelques mois par an, ce qui entraîne des volumes plus importants et des frais de main d'œuvre moindres, mais rend les investissements plus longs à amortir ;

- la durée de vie des produits de chimie fine est très variable, généralement imprévisible, souvent brève ; ils n'ont habituellement qu'un nombre limité d'applications (parfois une seule) et sont facilement remplacés par un produit nouveau offrant d'autres avantages ;

- les produits de chimie fine sont souvent préparés au moyen de synthèses à plusieurs étapes.

Ces contraintes de la chimie fine ont donc fait naître le besoin d'ateliers de fabrication assez souples, dits polyvalents ou flexibles qui présentent l'avantage de pouvoir élaborer, par campagnes, plusieurs composés, souvent à forte valeur ajoutée, à partir d'équipements standard et de s'adapter à des variations de nature et de qualité des matières premières, ainsi qu'à des fluctuations fréquentes du marché (en jouant, par exemple sur le nombre et la durée des campagnes). Un intérêt de ces ateliers est également de pouvoir mettre en œuvre très rapidement des procédés nouveaux.

On rencontre classiquement deux types de configurations d'ateliers : ateliers multiproduits (ou flowshop) et ateliers multiobjectifs (ou jobshop).

Le premier cas correspond à un cheminement unique où tous les produits suivent la même séquence opératoire. La production est généralement réalisée en une série de campagnes monoproduits.

Dans le second cas (i.e., multiobjectif ou jobshop), il s'agit d'ateliers à cheminements multiples où chaque famille de produits possède une séquence d'élaboration spécifique. Notons aussi que les études recensées dans la littérature traitent majoritairement du cas de l'atelier multiproduit [EPP97].

Ce travail concerne le cas des ateliers multiproduits pour lesquels la démarche d'élaboration de modèles pour représenter les opérations unitaires impliquées dans la fabrication des gammes de produits semble à l'heure actuelle plus accessible que pour des ateliers multiobjectifs qui, par nature, sont soumis à de plus fortes fluctuations.

2.2 – Introduction à la conception et au remodelage d'ateliers

En raison de leur importance industrielle, le problème de la conception d'ateliers multiproduits apparaît comme un enjeu majeur et s'intègre au sein d'une succession de décisions qui vont de la définition des choix stratégiques de l'entreprise à l'optimisation de la production (cf. fig.2). De plus en plus, le contexte économique actuel rend rédhibitoire le recours à l'empirisme qui prévalait jusqu'ici pour concevoir de tels ateliers, et qui aboutissait dans de nombreux cas à leur suréquipement.

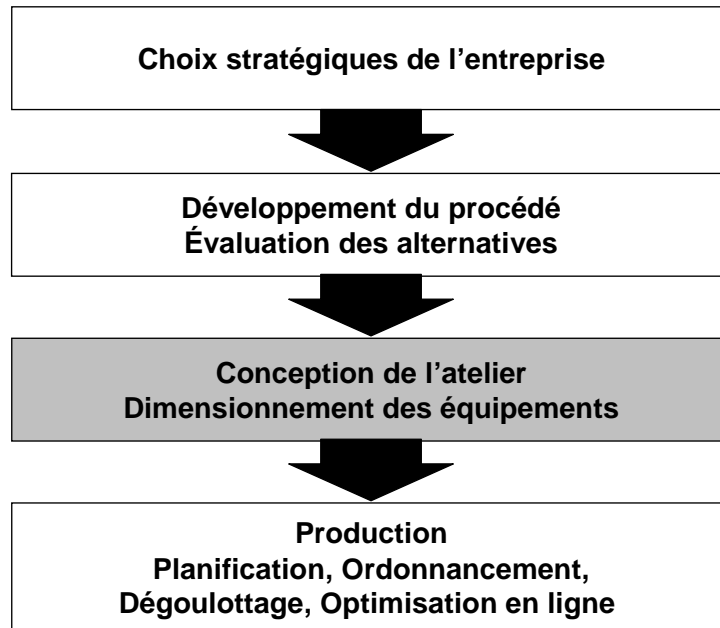


Fig. 2 – Approche décisionnelle multiniveaux en conception et ordonnancement de procédés.

Le but de la conception consiste à déterminer le nombre et les dimensions des équipements nécessaires pour chacune des opérations unitaires intervenant dans les procédés d'élaboration des différents produits afin d'assurer un niveau de production donné, tout en optimisant un critère technico-économique. Toutefois, il est difficile de l'aborder sans mentionner d'autres sujets qui lui sont étroitement liés et souvent traités simultanément, notamment la gestion et le remodelage.

Il faut préciser qu'une des difficultés majeures d'appréhension de ces problèmes concerne les incertitudes qui leur sont inhérentes, notamment sur la demande du marché. Par conséquent, il est illusoire, à notre sens, d'utiliser le terme de conception « optimale », même si ce qualificatif est souvent abusivement utilisé dans la littérature dédiée. Ne rompant pas, à tort, avec cette tradition, nous l'emploierons dans ce mémoire surtout par référence aux méthodes d'optimisation mises en œuvre pour le résoudre.

Nous nous placerons dans la suite de ce travail dans un cadre purement déterministe, qui ne correspond certes pas nécessairement à la réalité industrielle. Une approche conceptuelle de prise en compte des incertitudes par techniques floues fait actuellement l'objet d'un travail de recherche, que nous évoquerons au moment de conclure ce mémoire.

Le remodelage d'un atelier, souvent qualifié par le terme anglo-saxon de « retrofitting », peut résulter d'une modification dans la liste des produits à élaborer

(nouveaux produits à fabriquer, suppression de produits de la liste initiale), d'un réajustement de la demande, d'une amélioration de la flexibilité du procédé, d'une réduction des coûts opératoires, de la consommation énergétique ...

Papageorgaki et Reklatis [PAP93] considèrent deux types de modifications:

- Modification pour expansion, par augmentation du niveau de production : si la liste de produits reste fixée, la stratégie opératoire n'est pas modifiée. Le paramètre sur lequel on agit généralement est la durée des campagnes, en autorisant éventuellement l'addition d'équipements en parallèle.

- Modification pour tenir compte d'une nouvelle liste de produits à fabriquer : ce cas peut imposer des modifications importantes, y compris la décision d'introduire ou non de nouveaux équipements et de supprimer ou non des équipements existants. L'addition de nouveaux équipements peut imposer de nouvelles décisions d'affectation des tâches. Le retrait d'équipements peut affecter la taille des lots et altérer la performance du système.

Ce mémoire traite quasi exclusivement du problème de conception, même si la démarche est suffisamment générique pour s'appliquer à des cas de remodelage. Une extension de l'approche proposée au cas du remodelage sera proposée sur un cas industriel dans le chapitre 5.

2.3 – Formulation classique du problème de conception

Plus précisément, le problème de conception optimale d'un atelier de type multiobjectif est défini par Papageorgaki et Reklatis [PAP90] dans les termes suivants:

Etant donné :

- un ensemble de N produits, des spécifications sur leur production et un horizon de temps.

- un ensemble d'équipements disponibles classés selon leur fonction en familles d'équipements.

- des recettes d'élaboration de chaque produit incluant les relations d'antériorité entre opérations unitaires et les temps opératoires correspondants.

- l'ensemble des équipements admissibles pour chaque produit.

- l'état stable ou instable des intermédiaires et les règles de transfert des produits.

- les niveaux d'utilisation des ressources, les temps de transfert entre équipements.

- la disponibilité du stockage.
- un (voire des) critère(s) de performance technico-économique, impliquant les coûts en investissement, frais d'exploitation, main d'œuvre et stockage ...

Il s'agit de déterminer une structure d'atelier qui permette d'assurer la production (capacité et nombre des équipements et bacs de stockage) pour optimiser le (ou les) critère(s) de performance retenu(s).

Cette formulation est connue dans la littérature dédiée sous la dénomination « approche à facteurs de temps et de taille¹ constants ».

Une étude bibliographique exhaustive du traitement de ce problème (cf. figure 3) où les performances des équipements sont figées a été effectuée par Dedieu [DED01] et ne sera pas reprise ici.

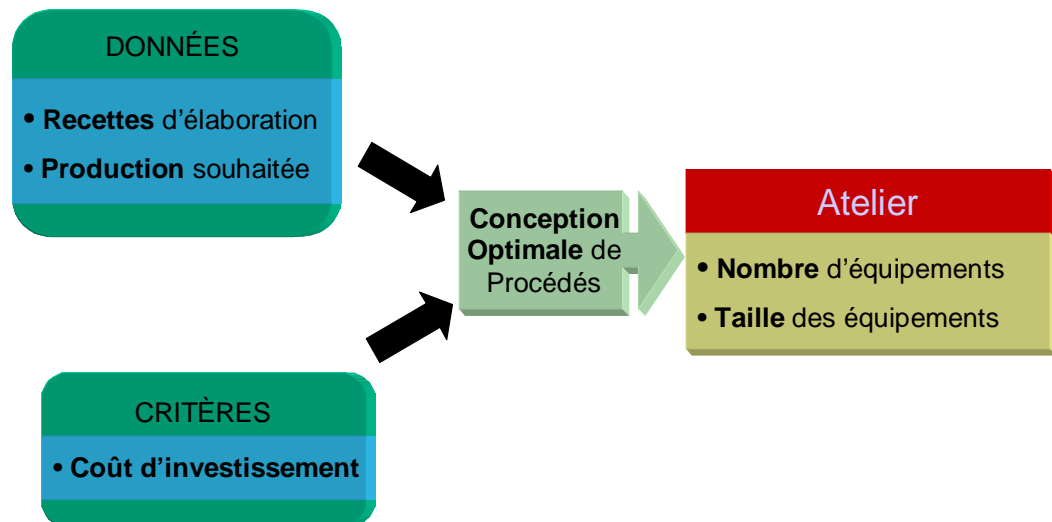


Fig. 3 – Approche classique pour la conception d'ateliers

2.4 – Formulation du problème de conception coût-environnement

Dans le cadre de ce travail, la formulation précédente est reprise mais les temps opératoires devront être déterminés à partir des conditions opératoires. Nous tenons à préciser à ce stade que le choix des différentes technologies est supposé déjà effectué et non remis en cause.

¹ On appelle facteur de taille $S_{i,j}$ la taille caractéristique de l'équipement utilisé à l'étape j pour produire une quantité unitaire de produit i .

L'approche retenue devra néanmoins être générique et permettre d'englober ce cas. Cette réduction vaut surtout en raison du manque d'informations relatives à la connaissance des différents procédés alternatifs qui pouvaient être envisagés pour les exemples qui serviront de support méthodologique à la démarche. Elle pourrait très facilement être levée en définissant de nouvelles recettes de production qui seraient en mesure de concurrencer une technologie de base. Ce point sera évoqué lors des perspectives de ce travail, où le choix de la technologie peut être inclus parmi les variables décisionnelles.

L'intérêt de la présente étude consiste en la prise en compte du(des) critère(s) environnemental(aux) lors de la conception de l'atelier selon une démarche d'optimisation multicritère. Ceci implique d'inclure les conditions opératoires comme variables d'optimisation globale. Il s'agit d'une voie intéressante par rapport à l'approche consistant à déterminer séparément les conditions opératoires optimales pour chaque opération unitaire, qui a le défaut de ne pas garantir l'optimalité de la solution pour l'ensemble de l'atelier.

Le problème de conception multicritère des ateliers discontinus se transpose de la façon suivante : il s'agit de déterminer le nombre et la taille des équipements (et des bacs de stockage) ainsi que les conditions opératoires de chaque opération unitaire, ayant comme données les recettes d'élaboration et la production souhaitée pour chacun des produits avec pour fonctions objectifs un critère économique ainsi que des critères associés à l'impact environnemental, et éventuellement d'autres critères, comme la sécurité ou la flexibilité (non envisagées dans le cadre strict de ce travail) (fig. 4).

La méthodologie d'optimisation choisie devra nécessairement être validée sur des cas pratiques. Indiquons toutefois que l'approche doit être suffisamment générique et les exemples évoqués ne devront constituer qu'une instance du problème global. Cette préoccupation imposera d'utiliser des outils logiciels adéquats lors de l'implémentation (utilisation de langages de programmation par objets par exemple).

Or, la disponibilité de l'information pour la conception des ateliers discontinus est un point critique. Cela se manifeste surtout dans le cas de produits pharmaceutiques et, plus généralement, de produits à haute valeur ajoutée qui mettent en jeu des activités de recherche et développement complexes et coûteuses, impliquant des contraintes strictes d'autorisation de mise sur le marché. Ainsi, de nombreux produits sont soumis à l'abandon au cours du développement.

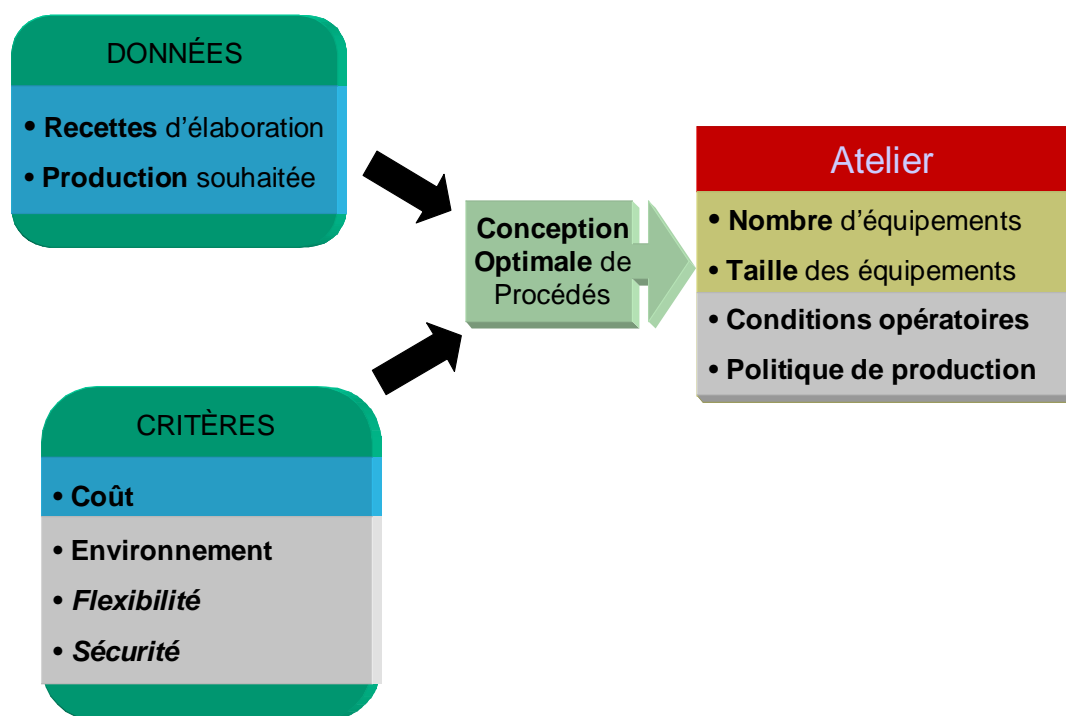


Fig. 4 – Approche proposée dans ces travaux.

Dans ce contexte, on comprend aisément la confidentialité qui entoure ces secteurs industriels. De plus, il importe, une fois la voie de synthèse retenue pour produire une molécule donnée, de développer rapidement le procédé au stade industriel.

Les stades, laboratoire et pilote, qui précèdent l'industrialisation en vue de l'élaboration du procédé et du produit permettent ainsi de façon décisive de mettre en évidence les variables clés du procédé.

Sur ces étapes encore, la littérature dédiée est relativement discrète. Il est seulement fait état de modèles pour les procédés discontinus basés sur des facteurs de temps et de taille de lots constants, sans justification détaillée. La quasi-totalité des exemples, de tailles très diverses, a été traitée avec cette approche.

Ces modèles sont utilisés pour la conception optimale de l'atelier, en sélectionnant une taille de lot pour chaque produit et la structure de l'atelier (nombre d'unités en parallèle pour chaque étape et nombre de bacs de stockage pour les produits intermédiaires).

A notre connaissance, la seule alternative à cette approche recensée dans la bibliographie est celle proposée par Salomone et Irribarren [SAL92] [MON00]. Elle consiste à représenter chaque opération unitaire par un modèle, de façon à décrire les facteurs de temps et de taille des équipements comme fonctions des variables du

procédé, choisies pour l'optimisation. Ces modèles sont obtenus à partir d'une approche par bilans.

Compte tenu de l'apport de ce travail dans la thématique étudiée, il nous semble important de mentionner d'ores et déjà le procédé qui a servi au développement de la méthodologie de Salomone et Irribarren [SAL92] et qui sera repris dans ce mémoire.

3 – Exemple retenu pour la validation de la méthodologie proposée

3.1 – Présentation du procédé de synthèse de protéines

L'exemple traité [MON84] [MON00] est un atelier multiproduit de l'industrie pharmaceutique pour la fabrication de quatre produits : insuline humaine, vaccine pour l'hépatite B, protéase cryophile et chymosine. Il comprend les étapes suivantes : fermentation, micro-filtration, homogénéisation, ultrafiltration, extraction liquide-liquide, et chromatographie [ASE00], [MON00].

La fig. 5 représente le schéma fonctionnel de l'atelier multiproduit pour la production des quatre protéines dans le fermenteur.

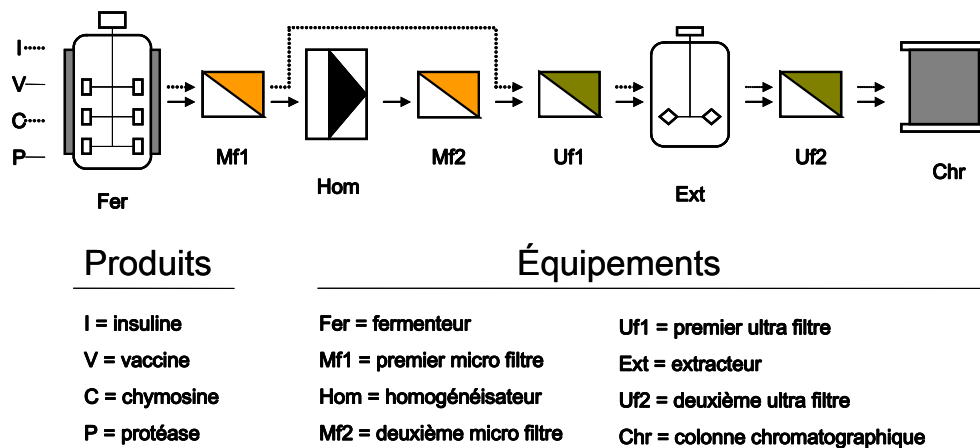


Fig. 5 – Schéma fonctionnel du procédé de synthèse de protéine.

Indiquons ici quelques points clés des procédés mis en jeu. Comme la vaccine et la protéase sont des produits intracellulaires, le premier micro-filtre est utilisé pour concentrer la suspension des cellules, qui sont ensuite dirigées vers l'homogénéisateur pour la destruction des parois de cellules et la libération des protéines. Le deuxième micro-filtre est utilisé pour enlever les débris de cellules de la solution des protéines. L'étape d'ultrafiltration sert à concentrer la solution de façon à minimiser le volume de l'extracteur. Dans l'étape d'extraction liquide-liquide, on joue sur la concentration

du sel (NaCl) pour faire passer les protéines, dans un premier temps, de la phase aqueuse vers la phase polyéthylène glycol (PEG), puis pour les faire passer une seconde fois dans une phase aqueuse de phosphate. L'ultrafiltration est utilisée à nouveau pour concentrer la solution. Finalement, la dernière étape de chromatographie est utilisée pour séparer le produit d'intérêt des autres protéines.

L'insuline et le chymosine sont des produits extracellulaires. Ils restent dans le perméat qui traverse la membrane de filtration du premier micro-filtre. Pour réduire la quantité de produit qui reste dans le retentat, on ajoute de l'eau à la suspension de cellules. Il n'est pas nécessaire de faire passer les produits extracellulaires à travers l'homogénéisateur et le deuxième micro-filtre. L'ultrafiltration sert cependant pour concentrer la solution diluée avant l'extraction. Les étapes d'extraction, ultrafiltration et chromatographie sont communes à tous les produits.

Les différentes étapes seront détaillées dans le premier chapitre de ce mémoire, où l'influence des variables clés des procédés sera analysée.

3.2 – Formulation retenue par Montagna et al. [MON00]

Dans cette partie, la méthodologie utilisée par Montagna et al. [MON00] [SAL94] [CHI96] est présentée avec un double objectif : d'une part, rappeler l'approche d'optimisation classique basée sur la programmation mathématique en variables mixtes et, d'autre part, présenter les principales hypothèses des travaux de Montagna et al [MON00].

Le problème de conception d'un atelier multiproduit est traité pour un fonctionnement en campagnes monoproduit. Les hypothèses sont les suivantes :

- l'atelier consiste en M étapes de traitement, qui sont utilisées pour élaborer P produits différents.
- à chaque étape j , il y a M_j équipements en fonctionnement asynchrone, et N_j équipements en fonctionnement synchrone², chacun avec une taille V_j .
- chaque produit i suit à la même séquence générale. Certains produits peuvent sauter quelques étapes.

² Fonctionnement Synchrone / Asynchrone

Rappelons que le fonctionnement « synchrone » correspond à l'activité synchronisée de deux (ou plusieurs) équipements en parallèle (c'est-à-dire que les dates de début et d'achèvement des tâches coïncident pour tous les équipements concernés) ; par opposition, le fonctionnement « asynchrone » correspond à un fonctionnement asynchrone des équipements en parallèle.

- un bac de stockage de taille VT_j peut être affecté entre les étapes j et $j+1$.
- lorsqu'un bac de stockage n'est pas affecté, les lots sont transmis d'une étape à la suivante sans attente.
- la production souhaitée, Q_i , pour le produit i dans l'horizon de temps H est connue.

Avec ces hypothèses, le problème de conception consiste en la minimisation du coût d'investissement donnée par :

$$\text{Min } CI = \sum_{j=1}^M M_j N_j a_j V_j^{\alpha_j} + \sum_{j=1}^M c_j VT_j^{\gamma_j}$$

où a_j , α_j , c_j , et γ_j désignent les coefficients de coût pour chaque type d'équipement de l'atelier selon la terminologie utilisée en évaluation économique des procédés. Le premier terme tient compte du coût des étapes de traitement, le second est relatif au coût des bacs de stockage.

La taille des équipements est choisie de façon à accueillir les lots des différents produits.

$$V_j = \frac{S_{i,j} \cdot B_i}{N_j}$$

où $S_{i,j}$ est le facteur de taille du produit i dans l'étape j . B_i est la taille du lot du produit i . Les équations des facteurs de taille des équipements dérivent des modèles des opérations unitaires.

Le temps $T_{i,j}$ nécessaire pour traiter le produit i dans l'étape j est calculé à partir des modèles des opérations unitaires.

Le fonctionnement est caractérisé par un temps de cycle, TL_i , pour chaque produit, qui correspond au temps limitant de fabrication de chaque produit.

$$TL_i \geq \frac{T_{i,j}}{M_j}$$

Sur l'horizon de temps H , l'atelier doit traiter une quantité Q_i , de chaque produit P , c'est à dire respecter la contrainte suivante :

$$\sum_{i=1}^P Q_i E_i \leq H$$

où E_i est l'inverse de la production par unité de temps pour le produit i .

Ce problème a été résolu par les auteurs [MON00] par une méthode classique MINLP (Mixed Integer Non Linear Programming, module DICOPT de l'environnement de modélisation Gamstm) en faisant intervenir des variables entières pour les choix de structure et des variables continues correspondant à des conditions opératoires clés.

4 – Méthodes de résolution des problèmes de conception

4.1 – Approches classiques de résolution monocritère du problème de conception d'ateliers

Les principaux algorithmes d'optimisation monocritère ainsi que leurs applications dans le domaine de la conception et du remodelage d'ateliers de chimie fine se doivent d'être rappelés ici. Ces algorithmes peuvent être répertoriés en deux groupes : d'une part, ceux à caractère déterministe qui nécessitent au préalable une formulation (critères et contraintes) et des propriétés mathématiques précises (convexité, dérivabilité, ...) du problème à traiter, et d'autre part, ceux de nature stochastique qui s'appuient sur des règles d'évolution probabilistes. Ces derniers ne requièrent la vérification d'aucune formulation et propriété mathématique particulière.

4.1.1 – Approches déterministes

Dans le cadre de la conception ou du remodelage d'ateliers multiobjectifs, les procédures les plus utilisées dans la littérature sont des procédures de type MINLP. En effet, la formulation générale du problème fait apparaître des critères et contraintes généralement non linéaires, comportant des variables entières traduisant par exemple la présence ou l'absence d'unités, et des variables réelles correspondant aux conditions de fonctionnement, aux divers bilans, etc,... Dans certaines applications particulières, le problème peut être linéaire ou linéarisé ; il est alors résolu au moyen de procédures MILP (Mixed Integer Linear Programming) ou « Branch and Bound ».

En présence de propriétés mathématiques satisfaites telles que la dérivabilité par rapport aux variables continues, la convexité, ..., la convergence de ces méthodes vers un optimum global est assurée.

Un des inconvénients majeurs de cette démarche déterministe réside dans l'aspect combinatoire des problèmes. En effet, le nombre de variables et de contraintes peut devenir rapidement très important en présence d'ateliers de taille industrielle. C'est pourquoi la grande majorité des publications dans ce domaine ne concerne que des exemples didactiques et/ou s'appuie sur des hypothèses simplificatrices restrictives, telles que :

- instabilité des produits ignoré,
- stockage illimité,
- pas de partage d'un équipement entre plusieurs recettes.

4.1.2 – Approches stochastiques

Les algorithmes stochastiques comme la procédure du recuit simulé (RS), les algorithmes génétiques (AG), les colonies d'insectes (intelligence collective) sont basés sur une évolution probabiliste de la (ou des) solution(s) au problème posé. Leur inconvénient majeur est l'incertitude quant à l'obtention d'une solution optimale à chaque essai de la procédure [CAV97] [JON02].

4.1.2.1 – Recuit simulé

Cette classe d'algorithmes proposée initialement par Metropolis [MET83] et Kirkpatrick [KIR83] repose sur une analogie entre un problème d'optimisation et un problème de physique statistique. L'algorithme mime le recuit physique des solides : le refroidissement lent d'une substance redistribue l'arrangement des atomes de la matière jusqu'à atteindre un état énergétique stable. Cependant, même à faible température, il peut survenir une transition d'un état énergétique faible vers un état énergétique plus élevé.

De manière analogue, une procédure de recuit simulé « refroidit » une solution à un problème donné en minimisant son état énergétique (i.e. le critère à optimiser). Toutefois, contrairement aux méthodes déterministes de descente, des accroissements de la fonction objectif peuvent survenir en cours de recherche avec une probabilité

décroissante lors des itérations successives. Cette caractéristique permet, surtout lors des premières itérations de l'algorithme, de s'extraire des pièges constitués par des optimaux locaux, et compte-tenu de la décroissance de la probabilité d'acceptation de solutions dégradantes, ce dernier a tendance, en fin de recherche, à se comporter comme une classique méthode de descente. Le principe de la procédure est détaillé dans [FLO94].

4.1.2.2 – Algorithmes génétiques

Les algorithmes génétiques (AG) sont également fondés sur une analogie entre un problème d'optimisation et un phénomène naturel, la loi de l'évolution énoncée par Darwin, où seuls les individus les plus forts d'une population survivent par suite de leur meilleure adaptation à leur milieu naturel. Dans un AG, après création artificielle d'une population de solutions viables pour un problème donné, la procédure fait ensuite évoluer les individus par croisement, mutation et sélection selon le critère à optimiser, jusqu'à fournir une population d'individus très bien adaptés au milieu naturel (i.e. une population de bonnes solutions pour le problème considéré).

Ces algorithmes développés par Holland [HOL75] et Goldberg [GOL89] présentent un grand nombre d'avantages :

- l'obtention en fin de recherche d'une population diversifiée de bonnes solutions. Si plusieurs critères sont à prendre en compte (optimisation multicritère, cadre de cette étude), cette diversité de solutions est un élément intéressant car elle permet de disposer de possibilités plus variées (qu'une seule et unique solution optimale).

- il n'est pas nécessaire d'avoir des connaissances particulières sur les propriétés mathématiques du problème à traiter ;

- ces algorithmes ont déjà montré leur robustesse et leur efficacité pour traiter des problèmes de conception optimale [BER99] ou de remodelage [DED99] d'ateliers de chimie fine.

4.1.2.3 – Algorithmes basés sur l'intelligence collective (colonies de fourmis)

Ces algorithmes fondés sur l'intelligence collective, proposés par Coloni [COL91] utilisent une analogie avec le comportement naturel d'une colonie d'insectes. La démarche de l'optimisation s'apparente à des fourmis recherchant leur nourriture (i.e. la solution au problème proposé).

Ces algorithmes s'appuient, comme les AG, sur une population d'individus. La recherche s'effectue selon deux étapes :

- les meilleures fourmis (i.e. celles ayant la meilleure valeur du critère à optimiser) effectuent une recherche locale autour de leur position.

- les autres effectuent une recherche plus globale en suivant les phéromones déposées antérieurement. Cette phase de suivi de phéromone comporte une procédure d'évaporation permettant de ne retenir, au fur et à mesure de l'exploration, que les traces les plus performantes.

4.2 – Méthodes d'optimisation multiobjectif

De manière très formelle, l'optimisation multicritère peut être définie comme suit :

Trouver le vecteur $x = [x_1, x_2, \dots, x_n]^T$ qui satisfasse les m contraintes inégalités et les p contraintes égalités suivantes :

$$g_i(x) \geq 0 \quad i = 1, 2, \dots, m \quad \text{Eq. 1}$$

$$h_i(x) = 0 \quad i = 1, 2, \dots, p \quad \text{Eq. 2}$$

Tout en optimisant le vecteur de fonction :

$$f(x) = [f_1(x), f_2(x), \dots, f_k(x)]^T \quad \text{Eq. 3}$$

A la fin du 19^{ème} siècle, l'économiste Vilfredo Pareto formule le concept d'optimum de Pareto [PAR96], qui constitue les origines de la recherche sur l'optimisation multicritère :

Soit F l'espace de solutions faisables délimité par les contraintes définies en l'eq.1 et 2.

On considère qu'un point $x^* \in F$ est Pareto optimal si pour chaque $x \in F$

Ou bien $\forall_{i \in I} (f_i(x^*) = f_i(x))$ avec $I = \{1, 2, \dots, k\}$

Ou $f_i(x^*) > f_i(x)$ même s'il existe un indice $j \in I$ tel que $f_j(x^*) < f_j(x)$

En d'autres termes, cette définition dit que x est Pareto optimal s'il n'existe aucun vecteur faisable x qui fasse diminuer un critère sans augmenter dans le même temps au moins un autre critère.

Cependant, dans la plupart des cas, l'optimum de Pareto n'est pas constitué d'une seule solution mais d'un ensemble de solutions appelées solutions non-dominées au sens de Pareto.

Les deux techniques les plus utilisées permettant de ramener le problème multicritère à un problème monocritère sont la méthodologie de la somme pondérée ou la méthode ε -contraintes. En modifiant leurs paramètres, ces deux méthodes permettent de retrouver l'ensemble de solutions optimales au sens de Pareto. Elles sont très souvent utilisées car elles permettent l'utilisation de techniques d'optimisation monocritère pour aborder des problèmes multiobjectifs. Nous rappelons leur principe à titre illustratif.

- somme pondérée

La méthodologie de somme pondérée la plus utilisée, consiste en fait à ramener un problème multicritère à un problème monocritère. Le critère à optimiser est défini comme la somme pondérée de l'ensemble des critères.

Le problème revient alors à trouver :

$$\min \sum_{i=1}^k w_i f_i(x) \text{ avec } w_i \geq 0 \tag{Eq. 4}$$

Où w_i représente l'importance relative de chaque critère dans le problème.

Afin que chaque fonction soit du même ordre de grandeur, on exprime en général l'éq. 4 sous la forme suivante :

$$\min \sum_{i=1}^k w_i f_i(x) c_i \text{ avec } c_i = 1/f_i^0$$

où f_{i0} est l'optimum global de la fonction f_i .

L'inconvénient de ce type de méthode réside bien évidemment dans le choix des pondérations. Il est impératif de très bien connaître le problème pour évaluer l'importance relative de chacun des critères.

- méthode ε -contraintes

L'approche ε -contraintes effectue une optimisation monocritère sur l'un des critères (le plus important selon le décideur), les autres critères étant assimilés à des contraintes du problème.

La formulation est la suivante :

Trouver le minimum de la r -ème fonction, i.e. trouver $x \in F$ tel que :

$$f_r(x) = \min f_r(x)$$

Avec les contraintes additionnelles

$$f_i(x) \leq \varepsilon_i \text{ pour } i=1,2,\dots,k \text{ et } i \neq r$$

On répète la procédure autant de fois que nécessaire en changeant les valeurs des scalaires ε_i jusqu'à atteindre une solution satisfaisante pour le décideur.

Pour déterminer des valeurs adéquates des ε_i , il peut être nécessaire d'effectuer une optimisation monocritère de chaque fonction. De plus, il peut être utile d'effectuer cette recherche pour différentes valeurs de r .

Pour plus d'information sur les méthodes d'optimisation multiobjectif on peut consulter l'ouvrage de Collette et Siarry [COL02].

4.3 – Approche retenue : couplage simulateur - algorithme génétique multicritère

Plusieurs raisons ont orienté notre choix vers un algorithme de type stochastique :

- le problème de conception d'ateliers est souvent caractérisé par une forte combinatoire, surtout lorsque les tailles des équipements sont considérées comme des variables discrètes. Les algorithmes de type stochastique sont ainsi particulièrement adaptés pour traiter ce type de problème.

- nous avons vu qu'une formulation classique du problème fait intervenir des contraintes (égalité ou inégalité) et un (ou des) critère(s) à optimiser. Or, les travaux antérieurs de l'équipe ont montré qu'une approche intéressante pour déterminer la (ou les) fonction(s) objectif(s) consiste à utiliser un simulateur pour représenter le fonctionnement de l'atelier. Elle a été utilisée dans les travaux de Peyrol [PEY92], Baudet [BAU97], Bernal-Haro [BER99], Berard [BER00] et Dedieu [DED01] et s'est

avérée efficace sur les exemples étudiés tant en ordonnancement qu'en conception d'ateliers.

Ainsi, pour décrire de façon détaillée le fonctionnement dynamique de l'atelier, en tenant compte de ses contraintes spécifiques, l'approche retenue précédemment a consisté à utiliser des techniques de simulation par événements discrets et sera reprise ici.

Rappelons que la simulation par événements discrets désigne la modélisation d'un système réel, tel qu'il évolue dans le temps, par une représentation dans laquelle les grandeurs qui le caractérisent, ne varient qu'en un nombre fini ou dénombrable de points isolés dans le temps. Ces points sont les instants où se passent les événements, i.e., les phénomènes capables de modifier l'état du système. Un événement est donc un changement d'état du système réel, se produisant à un instant donné, ainsi que les actions qui accompagnent ou caractérisent ce changement.

La simulation à événements discrets consiste alors à prendre en compte dans la modélisation des tâches actives, les seuls instants où un événement se produit, et à traiter l'activité des tâches simulées sur ces instants-là.

L'atelier flexible de chimie fine est ainsi perçu comme un système discret où les équipements changent d'état à des instants précis lors du cheminement des lots de produits.

Il est admis que l'approche par simulation est classique en génie de procédés. Les premiers simulateurs de procédés développés concernaient des procédés continus, notamment dans le domaine pétrochimique. Parmi les plus connus, on peut mentionner, Aspen Plus, Hysis, ChemCad, ProSim ou gPROMS. Vers 1980, l'intérêt s'est porté sur les procédés discontinus. Parmi les simulateurs des procédés discontinus, on peut mentionner BATCHES développé par l'Université américaine de West-Lafayette, Batch Plus de Aspen Technology, BDK - Batch Design Kit de Hyprotech [LIN94] [LIN95]. Dans le domaine de procédés biotechnologiques, on peut citer SuperPro designer, SchedulePro et EnviroPro designer développés par la société Intelligent [PET02].

Certains de ces simulateurs permettent de prendre en compte l'incidence économique dans des options de traitement des effluents. Ces logiciels ont pour vocation d'être très généraux, et comme pour tous logiciels commerciaux, le code source est indisponible, ce qui est un inconvénient majeur pour des applications en recherche, où des spécificités doivent souvent être introduites au niveau du code

source (modification automatique des fichiers de données, reprise des fichiers résultats, appel de sous-programme par une procédure d'optimisation, ...). Par ailleurs, la grande généralité de ces logiciels est souvent une limitation à la description détaillée d'une application donnée.

Pour des problèmes spécifiques, il est souvent plus judicieux d'élaborer des codes particuliers, susceptibles d'être modifiés en fonction des caractéristiques des problèmes considérés. Ainsi, deux prototypes pour la simulation d'ateliers discontinus relevant de deux secteurs industriels différents, ont été développés dans le cadre de thèses de Doctorat [CHA00] [BER00]. Nous avons suivi cette voie en développant une application dédiée au contexte des bioprocédés.

- comme le calcul des fonctions objectifs s'effectue par appel à un simulateur, l'étude de leurs propriétés mathématiques (convexité, dérivabilité, continuité) est difficile à mener. Cet aspect justifie le choix d'une technique d'optimisation stochastique et plus particulièrement un algorithme génétique (AG).

- le choix de un AG comme technique d'optimisation multicritère est d'autant plus intéressant qu'il est connu que ce type de technique qui raisonne sur un ensemble de solutions peut conduire directement en fin d'algorithme à un ensemble de solutions de compromis (solutions non dominées ou front de Pareto, par opposition par exemple à un recuit simulé). Cette propriété est un critère de choix pour l'algorithme génétique.

Nous exposerons dans le chapitre 4 les initiatives de prise en compte de l'aspect multicritère dans l'algorithme génétique.

5 – Prise en compte de l'aspect environnemental

5.1 – Généralités

Beaucoup de travaux sont rapportés dans la bibliographie sur le développement de méthodes pour prévenir ou minimiser la génération de la pollution. Ils font généralement référence à la notion d'analyse du cycle de vie : (ACV ou LCA – Life Cycle Assesment).

L'application de cette technique en Génie des Procédés a fait l'objet d'une revue de synthèse par Burgess et Brennan [BUR01].

La méthodologie, intitulée ACV (Analyse du cycle de vie), a ainsi été proposée pour évaluer d'une manière exhaustive les différentes formes de pollution associées à un procédé ou un système industriel. Elle permet de comparer, du point de vue environnemental, plusieurs systèmes rendant le même service. Elle s'applique, comme son nom l'indique, au cycle de vie des produits (extraction des matières premières, production, distribution, consommation, recyclage et élimination), mais son utilisation au niveau de l'un des stades de ce cycle, ou bien encore d'une filière de production, ou bien d'un site, voire d'une activité, est de plus en plus fréquente [CHE99].

Les difficultés d'application de la méthode sont dues à l'affectation des impacts des différents produits, la définition des limites du système d'étude, la qualité des données, les caractéristiques temporelles et spatiales et les méthodes de caractérisation de l'impact.

Il est reconnu que la méthode ACV doit être combinée avec des considérations économiques.

Une autre méthode qui englobe les principes de l'ACV dans un cadre d'optimisation de procédés est connue sous le nom d'Impact Environnemental Minimal [IEM] [STE95] [STE97]. Elle implique la définition d'une frontière autour du procédé étudié (pour une production donnée d'un produit désiré), l'identification de l'inventaire en émissions de rejets, la quantification d'un impact environnemental à travers une métrique appropriée (pour la pollution dans l'air et l'eau, les déchets solides, le réchauffement global, l'oxydation photochimique et la réduction de la couche d'ozone) ainsi que l'inclusion de critères environnementaux dans les outils de conception et d'optimisation de procédés.

Dans cette même perspective, un nombre important de travaux fait référence à la méthode connue sous l'acronyme anglo-saxon WAR (Waste Algorithm Reduction) [CAB99] [YOU00] [CAR04] (voir fig. 6) qui introduit le concept de bilan de pollution générique d'un procédé pour développer une méthodologie de conception systématique pour la minimisation des effluents. L'algorithme WAR [HIL94] [HIL95] implique ainsi deux fonctions principale : (1) quantification de la génération des rejets d'un procédé ; (2) proposition de choix pour la réduction des rejets.

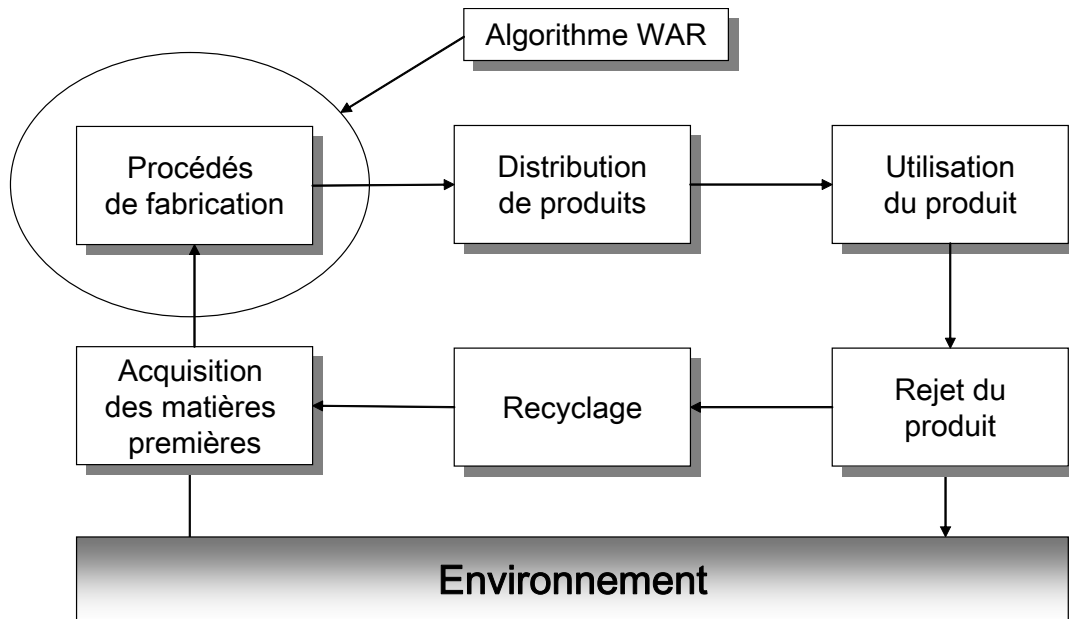


Fig. 6 – L’algorithme WAR de réduction des déchets.

L’algorithme WAR de réduction des déchets a pour objectifs l’évaluation de l’impact environnemental de procédés de fabrication. Il s’intègre dans le cycle de vie global d’un produit.

Cet algorithme propose de déterminer un indice de pollution d’un produit pour un procédé.

5.2 – Applications aux procédés discontinus

L’étude synthétique de Linninger et al. [LIN95] rappelle les travaux nombreux sur les procédés de traitement des effluents et met en évidence le manque d’outils dédiés à la prévention de la pollution pour les procédés discontinus. Il est largement reconnu que la prévention de la pollution est intimement liée à la synthèse du schéma de procédé, qu’il s’agisse de la sélection des étapes de réaction, des catalyseurs, des solvants employés ou des méthodes de séparation pour la récupération et la purification des produits.

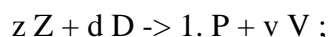
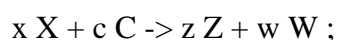
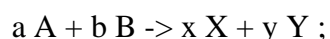
Ces auteurs ont introduit deux concepts à prendre en compte dès la phase de conception de procédés.

- procédé à zéro pollution évitable
- procédé à pollution évitable minimale

Il semble intéressant de présenter ces notions car elles s'inscrivent dans la démarche d'optimisation multicritère de ce travail.

5.3 – De PEZ (Pollution Evitable Zéro) à PEM (Pollution Evitable Minimale)

La fabrication de produits pharmaceutiques et de spécialités chimiques est mise en œuvre traditionnellement à travers des séquences de réactions où chaque produit conduit à un intermédiaire défini. Considérons les réactions suivantes :



Dans ces séquences, X et Y sont les produits intermédiaires principaux et P désigne le produit final. y, w et v représentent les quantités de produits secondaires non désirés, tandis que Y, W et V sont les effluents inévitables qui peuvent être modifiés si et seulement si une séquence différente de réactions est utilisée pour la production de P. En développant des schémas de procédés discontinus qui conduisent à limiter la génération des effluents, on obtient le procédé PEZ (Pollution Evitable Zéro). Par conséquent, pour un procédé PEZ, tous les autres produits tels que les solvants pour augmenter les vitesses de réaction ou pour faciliter la séparation (par exemple extraction, cristallisation, distillation extractive), ou les catalyseurs, ... doivent être complètement recyclés.

Le procédé résultant conduit à l'impact minimal possible sur l'environnement, mais représente en contrepartie la solution la plus coûteuse. La relaxation guidée des décisions de la conception de PEZ conduit à une série de procédés discontinus sur la zone de Pareto, représentant le compromis entre le coût annualisé et l'impact environnemental, comme l'illustre la fig. 7. Il doit être mentionné ici que l'objectif appelé « impact environnemental » est en fait une fonction objectif multidimensionnelle, où chaque dimension représente une considération environnementale différente, par exemple rejets bénins, toxiques, impacts sur l'air, eau et terre, ainsi que les impacts sur la sécurité et la santé. L'agrégation du critère multiobjectif en un seul critère (e.g. coût total) nécessite une quantification précise des diverses formes d'impact environnemental, provenant de différents types d'effluents, et n'est pas encore disponible.

Selon la terminologie utilisée par ces mêmes auteurs, le procédé PEM (Pollution Evitable Minimale) représente la conception basée sur le meilleur compromis entre le coût et l'impact environnemental sélectionné (voir fig. 7). Il peut résulter de : (a) la robustesse du procédé vis-à-vis de considérations environnementales, (b) la mise en place de réglementations plus strictes sur l'environnement, où (c) de l'interaction économique entre la prévention de pollution et le traitement des rejets. En premier lieu, les procédés pharmaceutiques conçus aujourd'hui seront commercialisés pendant 8 ou 10 ans. Il est donc très important que ces procédés soient assez robustes pour résister aux incertitudes des réglementations environnementales. Deuxièmement, l'augmentation des réglementations a conduit les entreprises à développer des procédés plus efficaces. Enfin, on a constaté empiriquement que l'examen de différentes stratégies conduit à de meilleures alternatives que des traitements en sortie, et ce pour une large gamme d'impact environnemental, haut ou moyen. Néanmoins, pour un niveau d'impact environnemental bas, le coût marginal pour la réduction de la pollution évitable par la voie de la modification du procédé peut devenir plus importante que le traitement en sortie.

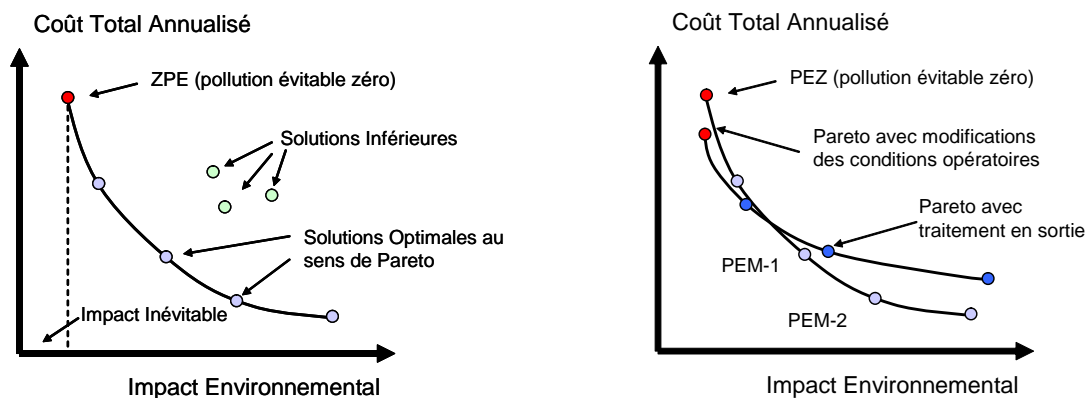


Fig. 7 – De PEZ (Pollution Evitable Zéro) à PEM (Pollution Evitable Minimal)

L'ensemble des éléments précédents confirme qu'une décision prise en matière de choix de procédés doit être étayée par une évaluation environnementale.

6 – Plan de la thèse

Compte tenu de l'ensemble des éléments qui vient d'être évoqué, le mémoire de thèse s'articule selon le plan suivant :

Le premier chapitre présente l'exemple support de la méthodologie de conception d'ateliers. Il s'agit de l'atelier de fabrication de protéines qui a déjà été évoqué de façon succincte.

Le deuxième chapitre est dédié au développement d'un simulateur à événements discrets conçu pour modéliser le fonctionnement dynamique et à son adaptation au cas de bioprocédés. Nous décrivons les principales opérations unitaires mises en jeu et justifions les modèles retenus pour les représenter. Nous mettons en évidence, en nous appuyant sur les travaux de Montagna et al. [MON00], les variables clés des différents procédés. Les résultats de simulations significatives y sont analysés. L'utilisation du simulateur a pour objectif de calculer les critères relatifs au coût et aux impacts sur l'environnement.

Le chapitre 3 expose le couplage entre le simulateur à événements discrets et l'algorithme génétique (AG) monocritère. Les points fondamentaux de mise en œuvre d'un AG sont exposés. Dans cette partie, les résultats sont commentés en considérant l'optimisation de chaque critère isolément.

La méthodologie monocritère est ensuite étendue au cas multicritère qui est le cœur de l'étude. Le choix de la stratégie d'optimisation multicritère implantée au sein de l'AG est exposé. Les résultats obtenus sont analysés pour trois critères, l'un basé sur le coût d'investissement, les deux autres liées à l'aspect environnemental.

Le chapitre 5 applique quelques principes de la méthodologie de conception optimale sur un atelier multiproduit de la Société Isochem groupe SNPE de Toulouse et retient quelques perspectives en remodelage d'ateliers.

Enfin, nous concluons ce mémoire et suggérons des perspectives de recherche.

CHAPITRE 1

**Exemple support
à la méthodologie
de conception d'ateliers :**

**Atelier multi-produits pour la
synthèse de protéines**

1 – Introduction

L'exemple support au développement de la méthodologie de conception de procédés discontinus est présenté dans ce chapitre. Issu de la littérature spécialisée, il a été retenu car il représente l'un des rares procédés discontinus connus pour lequel des données physico-chimiques sont disponibles pour les produits à synthétiser et où des modèles simplifiés ont été élaborés pour représenter le fonctionnement des opérations unitaires mises en jeu. Leur utilisation doit ainsi permettre la mise en évidence de l'influence des conditions opératoires sur le dimensionnement des équipements et la quantification de l'impact environnemental dû à l'exploitation de l'atelier.

Ce chapitre comporte quatre parties :

- La première partie est dédiée à la présentation générale de l'exemple retenu, l'atelier multiproduit pour la production de protéines. Le schéma fonctionnel du procédé y est proposé et analysé.
- Les modèles de performances de l'atelier sont présentés dans la partie suivante. Ces modèles, repris des travaux de Montagna et al. [MON00], essentiellement basés sur des bilans de matière, ont été adaptés pour leur insertion ultérieure dans un simulateur à événements discrets (SED).
- Les conditions opératoires clés, choisies comme variables du procédé, sont ensuite analysées dans la troisième partie. Leur influence au sein des modèles de performance y est discutée en détail.
- Dans la quatrième partie, les critères de performances de l'atelier, à la fois économique et environnementaux sont définis.

Le chapitre s'achève avec la synthèse des concepts exposés et les conclusions correspondantes.

2 – Description du procédé

La fig. 1 montre le diagramme de flux de l'atelier discontinu pour la production de protéines recombinantes.

Cet atelier comporte huit étapes : la première étape est une fermentation suivie de sept étapes de séparation. Parmi les produits, deux sont des protéines thérapeutiques,

l'insuline humaine et la vaccine pour l'hépatite B et les deux autres, une protéine de qualité alimentaire, la chymosine, et une enzyme utilisée comme détergent, la protéase cryophylique.

Montagna et al. [MON00] ont « standardisé » le procédé dans le but d'obtenir un atelier générique.

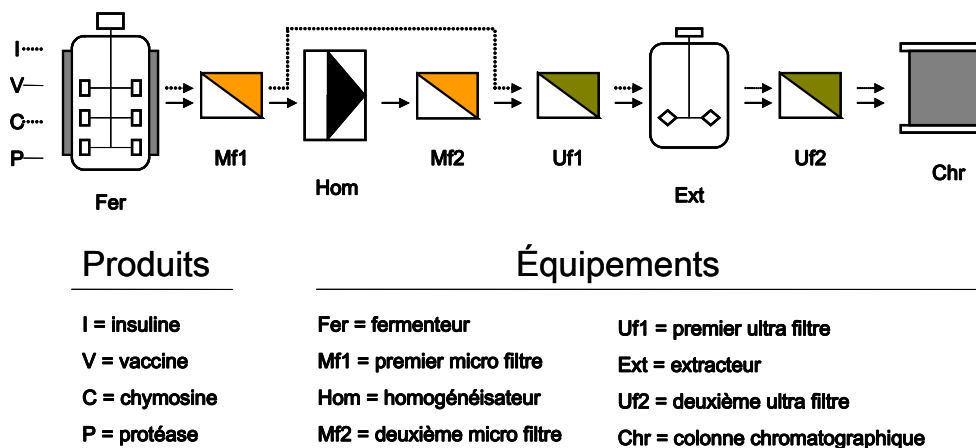


Fig. 1 – Diagramme de flux de l'atelier pour la production de protéines.

Les quatre protéines sont produites par culture cellulaire. La vaccine et la protéase sont des protéines intracellulaires, la première étape de micro-filtration est utilisée pour concentrer la solution, qui est ensuite dirigée vers l'homogénéisateur pour la destruction des parois des cellules et la libération des protéines d'intérêt. La seconde micro-filtration a pour rôle d'enlever les débris de cellules de la suspension. La première étape d'ultra-filtration permet de concentrer la solution et ainsi minimiser la taille de l'extracteur liquide-liquide. La seconde étape d'ultra-filtration concentre la solution avant la séparation par chromatographie.

L'insuline et la chymosine sont considérées comme des produits extracellulaires qui se retrouvent dans le perméat lors de la micro-filtration où les cellules sont séparées. Pour réduire les pertes dans le retentat, on ajoute de l'eau. Ces produits n'ont besoin ni de l'homogénéisateur pour être libérés, ni du second micro-filtre et vont directement à l'étape du premier ultra-filtre. Les étapes d'extraction liquide-liquide par polyéthylène (PEG), ultra-filtration et séparation chromatographique sont en revanche communes à tous les produits.

La chymosine, protéine utilisée dans le domaine alimentaire, et la protéase cryophilique, détergent d'usage courant, ne nécessitent pas un degré de purification élevé. Pour les protéines thérapeutiques, l'insuline et la vaccine, plusieurs étapes de séparation chromatographique sont nécessaires pour obtenir le niveau de pureté requis.

Cependant, des techniques modernes de chimie combinatoire rendent possible l'obtention, dans le cas de l'insuline, de ligands spécifiques donnant un produit virtuellement pur et un rendement élevé avec une seule étape de traitement.

3 – Modèles de performance du procédé

Une motivation particulière de l'étude concerne le développement de modèles simples d'opérations unitaires en vue de leur intégration dans le simulateur d'ateliers. Le but est de mettre en évidence l'influence des conditions opératoires lors du dimensionnement des équipements de l'atelier, ainsi que la possibilité d'agir sur d'autres critères lors de la conception, tels les impacts environnementaux.

L'exemple support de l'étude est issu des travaux de Pinto et al. [PIN01]. Dans l'approche utilisée par ces auteurs, pour la conception optimale d'un atelier multiproduits, les équations décrivant le procédé sont exprimées sous la forme de contraintes et la résolution du problème est basée sur une formulation de type MINLP (Mixed Integer Non Linear Programming). Les auteurs ne s'intéressent en général qu'aux caractéristiques du produit d'intérêt et ne présentent pas les bilans complets qui permettent d'accéder aux concentrations de l'ensemble des produits.

Cette approche a imposé d'effectuer certaines hypothèses supplémentaires qui sont justifiées dans ce qui suit.

La forme générale des modèles est présentée par l'Eq. 1. L'objectif est de calculer les taille, concentration et composition du lot en sortie ainsi que des effluents de l'étape en fonction du lot en entrée et des conditions opératoires.

$$\left(V_{lot}^s, C_i^s, X_0^s, X_1^s, X_2^s, effluents \right) = f_i \left(V_{lot}^e, C_i^e, X_0^e, X_1^e, X_2^e, conditions\ opératoires \right)$$

Eq. 1 – Forme générale de la fonction de traitement à chaque étape.

Le paragraphe suivant fournit une description fonctionnelle des étapes de traitement. Pour une description détaillée des équations considérées, on peut se reporter à l'annexe 1.

3.1 – Fermenteur

La première opération de l'atelier où les protéines sont élaborées est la culture cellulaire (Fig. 2). Toutes les protéines sont produites par une levure, la *saccharomyces cerevisiae*.

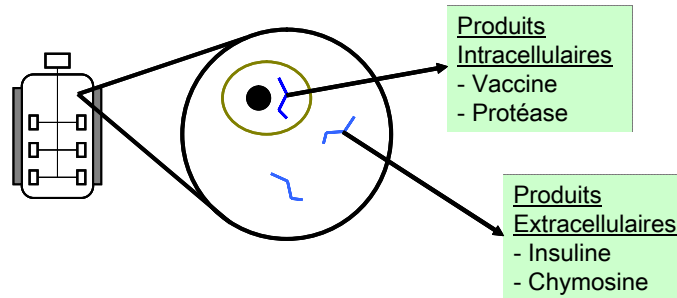
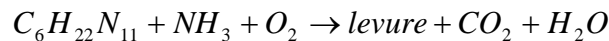


Fig. 2 – Étape de fermentation.

A cette étape, les taille et composition du lot en sortie sont calculées en fonction du lot en entrée et, de la concentration finale, qui est une des variables du procédé (Eq. 2).

$$\left(V_{lot}^s, C_i^s, X_0^s, X_1^s, X_2^s \right) = f_{fer} \left(V_{lot}^e, C_i^e, X_0^e, X_1^e, X_2^e, C_{i,fer} \right) \quad \text{Eq. 2}$$

La réaction mise en jeu est la suivante :



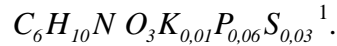
Les réactifs nécessaires à la réaction, en plus d'une quantité initiale de cellules sont des sucres, de l'azote ammoniacal et de l'oxygène. Les produits de la réaction sont les cellules avec protéines d'intérêt, du dioxyde de carbone et de l'eau.

Une expression logistique, contrainte par une concentration maximale de biomasse, proposée par Montagna et al. [MON00] a été adoptée pour modéliser la croissance des cellules.

$$\frac{dC_{i,fer}}{dt} = \varphi_i \cdot C_{i,fer} \left(1 - \frac{C_{i,fer}}{C_{i,max}} \right) \quad \text{Eq. 3}$$

Les valeurs respectives de la constante cinétique $\varphi_i = 0,26315 [h^{-1}]$ et de la concentration maximale de biomasse $C_{i,max} = 55 [Kg/m^3]$ sont extraites des travaux de Pinto et al. [PIN01].

La composition élémentaire équivalente globale des cellules est la suivante [SER04] :



Le calcul de la fraction de protéines dans la cellule est effectué à partir d'une formule empirique classique (Eq. 4).

$$X_p^{tot} = 6,25.X_{azote} \quad \text{Eq. 4}$$

La fraction du produit d'intérêt présent dans les cellules est fournie par :

$$X_i = k_i . X_p^{tot} \quad \text{Eq. 5}$$

Dans cette expression, k_i est le rapport en kg de produit rapporté à la masse des protéines totales. k_i est estimé respectivement 0,05 , 0,1 , 0,15 et 0,2 pour l'insuline, la vaccine, la chymosine et la protéase.

En intégrant l'éq. 1 depuis la concentration initiale de biomasse fixée à $C_{i,ini} = 0,05.C_{i,max}$ jusqu'à la concentration finale dans le fermenteur $C_{i,fer}$ et en ajoutant un temps d'attente de 4 [h], on obtient le temps de fermentation utile (Eq. 6).

$$t = 4 + 3,8.ln \left(\frac{0,35.C_{i,fer}}{\left(1 - \frac{C_{i,fer}}{55}\right)} \right) \quad \text{Eq. 6}$$

3.2 – Premier Micro-Filtre

Cette opération est constituée de trois équipements : un bac pour l'alimentation et destiné à recevoir le retentat, le micro-filtre proprement dit (membrane de micro-filtration), et un bac pour le perméat (utilisé seulement par les produits extracellulaires insuline et chymosine).

Dans le cas de protéines intracellulaires, le but de cette unité est de concentrer la solution pour réduire la taille des équipements en aval (homogénéisateur, second micro-filtre et premier ultra-filtre). Dans le cas des produits extracellulaires, les protéines sont séparées des cellules. La solution est d'abord concentrée jusqu'à sa

¹ Dans la suite, compte tenu de leur contribution relative, les éléments K, P et S sont négligés.

valeur maximale et ensuite de l'eau est ajoutée pour laver la solution et obtenir une récupération plus importante de produits.

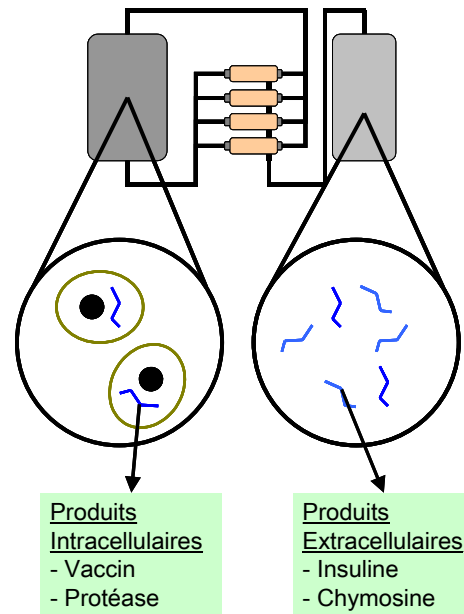


Fig. 3 – Première étape de micro-filtration.

Le type de traitement à cette étape dépend du produit. Dans le cas des produits intracellulaires, les taille et composition du lot en sortie, de même, que les effluents dépendent des taille et composition du lot en entrée et de la concentration finale (Eq. 7 et 8). Dans le cas des produits extracellulaires, les taille et composition du lot en sortie et des effluents sont fonction des paramètres précédents auxquels il faut ajouter un terme correspondant à la proportion d'eau de lavage utilisée (Eq. 9 et 10).

$$(V_{lot}^s, C_i^s, X_0^s, X_1^s, X_2^s) = f_{mf1}^1 (V_{lot}^e, C_i^e, X_0^e, X_1^e, X_2^e, C_{i,mf1}) \quad \text{Eq. 7}$$

$$(V_{effluents}^s, C_i^s, X_0^s, X_1^s, X_2^s) = f_{mf1}^2 (V_{lot}^e, C_i^e, X_0^e, X_1^e, X_2^e, C_{i,mf1}) \quad \text{Eq. 8}$$

$$(V_{lot}^s, C_i^s, X_0^s, X_1^s, X_2^s) = f_{mf1}^3 (V_{lot}^e, C_i^e, X_0^e, X_1^e, X_2^e, C_{i,mf1}, W_{i,mf1}) \quad \text{Eq. 9}$$

$$(V_{effluents}^s, C_i^s, X_0^s, X_1^s, X_2^s) = f_{mf1}^4 (V_{lot}^e, C_i^e, X_0^e, X_1^e, X_2^e, C_{i,mf1}, W_{i,mf1}) \quad \text{Eq. 10}$$

La forme classique de l'expression qui permet le calcul du temps de filtration, déterminé à partir du bilan de matière est la suivante :

$$t[h] = \frac{V[m^3]}{S_{fil}[m^2]p_{mem}\left[\frac{m^3}{m^2 \cdot h}\right]} \quad \text{Eq. 11}$$

Dans cette expression, V est le volume total à filtrer, S_{fil} est la surface de filtration et p_{mem} est la perméabilité de la membrane. La différence de pression à travers la membrane est considérée comme constante pendant toute la durée de la filtration.

Le temps nécessaire pour la micro-filtration est proportionnel à la taille du lot, inversement proportionnel à la surface de filtration A_{mf1} et aussi inversement proportionnel à la perméabilité de la membrane, ici $0,2 [m^3/h.m^2]$. Selon Montagna et al. [MON00] le temps d'attente a été estimé à $1,25 [h]$ pour les produits intracellulaires (vaccine et protéase), et à $=1,75 [h]$ pour les produits extracellulaires (insuline et chymosine) car les deux produits nécessitent filtration et diafiltration.

Le rendement du premier micro-filtre, défini comme la quantité du produit i en sortie par rapport à la quantité en entrée, est $\eta = 1$ pour les produits intracellulaires, vaccine et protéase, car il n'y a pas de perte de produits à travers la membrane. Dans le cas de produits extracellulaires, insuline et chymosine, seule une portion des protéines, déterminée par bilan matière, est récupérée après la filtration, et par conséquent le rendement, inférieur à un, est calculé.

3.3 – Homogénéisateur

La vaccine et la protéase utilisent cette opération pour la rupture de la paroi des cellules afin que les protéines intracellulaires puissent être libérées. Le temps d'homogénéisation est proportionnel à la taille du lot d'alimentation $V_{i, hom} [m^3]$, et inversement proportionnel à la capacité de l'homogénéisateur $C_{aphom} [m^3/h]$. Le temps d'attente a été estimé à $1,25 [h]$. Les passages successifs à travers l'homogénéisateur conduisent à ce que la fraction de cellules détruites atteigne un, et représente aussi la fraction de protéines libérées. La même approche a été adoptée pour l'estimation de la fraction des protéines libérées dénaturées par l'homogénéisateur. Dans ces travaux, la dénaturation des protéines a été négligée, d'une part parce que son impact est faible et, d'autre part, parce que les coefficients pour l'évaluation de la dénaturation des protéines autres que celles d'intérêt ne sont pas disponibles.

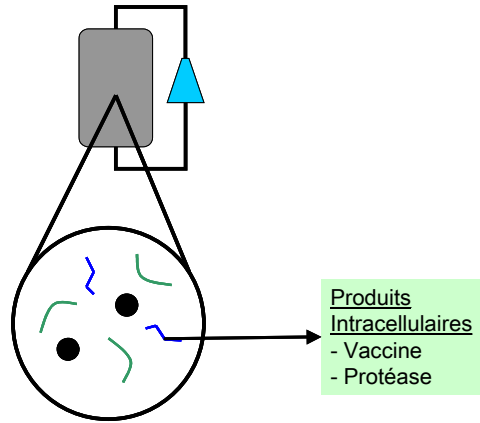


Fig. 4 – Etape d'homogénéisation.

Ainsi, la taille du lot en sortie est identique à celle du lot en entrée mais la composition dépend du nombre de passages du lot à travers l'homogénéisateur (Eq. 12).

$$\left(V_{lot}^s, C_i^s, X_0^s, X_1^s, X_2^s \right) = f_{hom} \left(V_{lot}^e, C_i^e, X_0^e, X_1^e, X_2^e, NP_{i,hom} \right) \quad \text{Eq. 12}$$

3.4 – Second Micro-Filtre

Les débris des cellules sont séparés des protéines, vaccine et protéase, à cette étape (Fig. 5). Les opérations de filtration et diafiltration y sont également menées. La filtration est limitée à une réduction de 50% de la taille initiale du lot pour éviter certains problèmes opérationnels dus à la concentration en matière solide. Le temps nécessaire pour cette opération est équivalent à celui du premier micro-filtre, mais ici la perméabilité de la membrane est la moitié de celle du filtre précédent, car des pores plus petits sont nécessaires pour séparer les débris de cellules. Le temps d'attente pris en compte est de 1,75 [h].

Les taille et composition du lot en sortie ainsi que les effluents sont fonction de la taille et composition du lot en entrée et de l'eau de lavage ajoutée (Eq 13 et 14).

$$\left(V_{lot}^s, C_i^s, X_0^s, X_1^s, X_2^s \right) = f_{uf2}^1 \left(V_{lot}^e, C_i^e, X_0^e, X_1^e, X_2^e, W_{i,mf2} \right) \quad \text{Eq. 13}$$

$$\left(V_{effluents}^s, C_i^s, X_0^s, X_1^s, X_2^s \right) = f_{uf2}^2 \left(V_{lot}^e, C_i^e, X_0^e, X_1^e, X_2^e, W_{i,mf2} \right) \quad \text{Eq. 14}$$

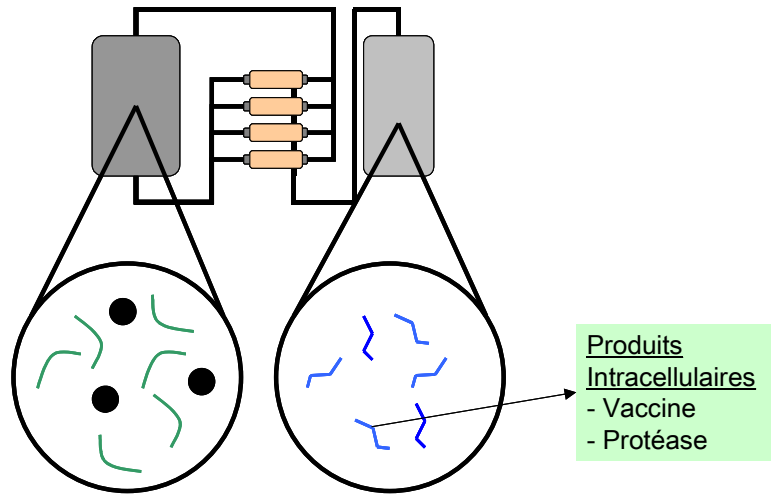


Fig. 5 – Seconde étape de micro-filtration.

3.5 – Premier Ultra-Filtre

Il s'agit de concentrer la solution à une concentration limite totale des protéines estimée à $50 [kg/m^3]$ pour réduire, autant que possible, la taille des équipements en aval, tout en évitant le risque de précipitation des protéines dans l'extracteur liquide-liquide lors de l'ajout de $NaCl$. Le temps opératoire pour cette opération est équivalent à celui nécessaire aux étapes de filtration en amont. Une perméabilité de $0,02 [m^3/h.m^2]$ a été adoptée. Le rendement de l'ultrafiltration est de 1 , il n'y pas de perte des produits à cette étape, ce qui suppose que les pores de la membrane sont assez petits pour retenir la totalité des protéines.

La concentration finale étant fixée, les taille et composition du lot et des effluents ne dépendent que des taille et composition du lot en entrée (Eq. 15 et 16).

$$\left(V_{lot}^s, C_i^s, X_0^s, X_1^s, X_2^s \right) = f_{uf1}^1 \left(V_{lot}^e, C_i^e, X_0^e, X_1^e, X_2^e \right) \quad \text{Eq. 15}$$

$$\left(V_{effluents}^s, C_i^s, X_0^s, X_1^s, X_2^s \right) = f_{uf1}^2 \left(V_{lot}^e, C_i^e, X_0^e, X_1^e, X_2^e \right) \quad \text{Eq. 16}$$

3.6 – Extracteur Liquide-Liquide

Les travaux précédents [MON00] considèrent qu'à cette étape, les protéines autres que celles d'intérêt sont entraînées par le solvant. Dans ce travail, compte tenu de la faible différence des coefficients de partage entre les différents produits élaborés, on a considéré que les protéines présentes dans la solution ont le même coefficient de

partage que celle d'intérêt. Le but est donc la séparation des protéines de la solution mère contenant des matières premières non consommées et des impuretés.

Le rendement de l'opération dépend du rapport de phases, poly-éthylène-glycol (PEG) par rapport au phosphate. La rétro extraction est effectuée avec un volume d'eau identique au volume initial, obtenant ainsi la dilution maximale du NaCl compatible avec l'utilisation du même bac pour l'extraction et la rétro-extraction.

Pour l'extraction / rétro-extraction, un modèle simple est utilisé. La cinétique de mélange et séparation des phases a été simplifiée en considérant que ces étapes sont complètement achevées après cinq minutes de mélange et trente minutes de repos. En ajoutant dix minutes pour les chargements et déchargements et en considérant que la séquence est constituée par la succession de huit opérations (chargement – mélange – repos – déchargement de la phase phosphate – chargement de la nouvelle phase phosphate – mélange – repos – déchargement), cela conduit à un temps opératoire constant de 1,8 [h].

Ici, la variable de contrôle est le rapport de phases. En conséquence, les taille et composition du lot sortant ainsi que des effluents dépendent de la taille et composition du lot en entrée et de cette variable de contrôle (eq. 17 et 18).

$$\left(V_{lot}^s, C_i^s, X_0^s, X_1^s, X_2^s \right) = f_{ext}^1 \left(V_{lot}^e, C_i^e, X_0^e, X_1^e, X_2^e, R_{i,ext} \right) \quad \text{Eq. 17}$$

$$\left(V_{effluents}^s, C_i^s, X_0^s, X_1^s, X_2^s \right) = f_{ext}^2 \left(V_{lot}^e, C_i^e, X_0^e, X_1^e, X_2^e, R_{i,ext} \right) \quad \text{Eq. 18}$$

3.7 – Second Ultra-Filtre

Le but de cette opération est d'augmenter la concentration totale des protéines à 50 [kg/m³] pour réduire la taille de la colonne chromatographique. La durée est équivalente à celle nécessaire aux étapes précédentes de filtration et le temps d'attente a été estimé à 0,3 [h] car la taille des lots est inférieure à celle du premier ultrafiltre.

A cette étape, les taille et composition du lot et des effluents ne dépendent que des taille et composition du lot en entrée (Eq. 19 et 20).

$$\left(V_{lot}^s, C_i^s, X_0^s, X_1^s, X_2^s \right) = f_{uf2}^1 \left(V_{lot}^e, C_i^e, X_0^e, X_1^e, X_2^e \right) \quad \text{Eq. 19}$$

$$\left(V_{effluents}^s, C_i^s, X_0^s, X_1^s, X_2^s \right) = f_{uf2}^2 \left(V_{lot}^e, C_i^e, X_0^e, X_1^e, X_2^e \right) \quad \text{Eq. 20}$$

3.8 – Séparation Chromatographique

On effectue par chromatographie la séparation finale de la protéine d'intérêt des autres protéines. On suppose que la colonne chromatographique fonctionne à vitesse linéaire constante de 4 [m/h] et que le remplissage a une capacité d'adsorption de 20 [kg/m³]. Seul, un pourcentage de cette capacité maximale est utilisé pour éviter une avancée excessive des produits. Une utilisation de 50% de la capacité a été supposée, conduisant à un rendement de $\eta_{i,chr} = 0,95$. La hauteur de la colonne de 0,5 [m] a été fixée, elle est suffisamment grande pour permettre une haute résolution et compatible avec des vitesses linéaires raisonnables.

Comme à l'étape précédente, les taille et composition du lot sortant et des effluents ne dépendent que des taille et composition du lot en entrée (Eq. 20 et 21).

$$\left(V_{lot}^s, C_i^s, X_0^s, X_1^s, X_2^s \right) = f_{chr}^1 \left(V_{lot}^e, C_i^e, X_0^e, X_1^e, X_2^e \right) \quad \text{Eq. 21}$$

$$\left(V_{effluents}^s, C_i^s, X_0^s, X_1^s, X_2^s \right) = f_{chr}^2 \left(V_{lot}^e, C_i^e, X_0^e, X_1^e, X_2^e \right) \quad \text{Eq. 22}$$

4 – Conditions opératoires

A partir de l'étude de Montagna et al. [MON00], les variables de procédé sélectionnées comme variables d'optimisation sont :

- la concentration en biomasse dans le fermenteur ($C_{i,fer}$) et dans le premier micro-filtre ($C_{i,mf1}$), pour tous les produits.
- le rapport du volume d'eau de diafiltration à la taille du lot en entrée pour la suspension d'alimentation du premier micro-filtre ($W_{i,mf1}$) pour les produits extracellulaires insuline et chymosine, et au deuxième micro-filtre ($W_{i,mf2}$) pour les produits intracellulaires vaccine et protéase après la dilacération des cellules.
- le nombre de passages à travers l'homogénéisateur (NP_i) pour les produits intracellulaires, vaccine et protéase.
- le rapport volumétrique (R_i) de la phase poly-éthylène-glycol (PEG) à la phase aqueuse dans l'extracteur liquide-liquide.

Au total, dix-huit variables de procédé ont été retenues (Tableau 1).

Elles ont été choisies en raison de leur influence majeure sur les critères d'optimisation pris en considération lors de la conception de l'atelier. Dans les travaux de Montagna et al. [MON00], elles avaient été identifiées pour avoir un impact sur le coût d'investissement. L'analyse qui sera présentée dans la suite de ce chapitre montre qu'elles ont aussi un impact important sur les critères environnementaux.

Nom de la variable	Description
$C_{i,fer}$	Concentration finale dans le fermenteur (Insuline)
$C_{v,fer}$	Concentration finale dans le fermenteur (Vaccine)
$C_{c,fer}$	Concentration finale dans le fermenteur (Chymosine)
$C_{p,fer}$	Concentration finale dans le fermenteur (Protéase)
$C_{i,mf1}$	Concentration finale dans le premier micro-filtre (Insuline)
$C_{v,mf1}$	Concentration finale dans le premier micro-filtre (Vaccine)
$C_{c,mf1}$	Concentration finale dans le premier micro-filtre (Chymosine)
$C_{p,mf1}$	Concentration finale dans le premier micro-filtre (Protéase)
$W_{i,mf1}$	Eau ajoutée dans le premier micro-filtre (Insuline)
$W_{c,mf1}$	Eau ajoutée dans le premier micro-filtre (Chymosine)
$NP_{v,hom}$	Nombre de passages à travers l'homogénéisateur (Vaccine)
$NP_{p,hom}$	Nombre de passages à travers l'homogénéisateur (Protéase)
$W_{v,mf2}$	Eau ajoutée dans le second micro-filtre (Vaccine)
$W_{p,mf2}$	Eau ajoutée dans le second micro-filtre (Protéase)
$R_{i,ext}$	Rapport des phases dans l'extracteur liquide-liquide (Insuline)
$R_{v,ext}$	Rapport des phases dans l'extracteur liquide-liquide (Vaccine)
$R_{c,ext}$	Rapport des phases dans l'extracteur liquide-liquide (Chymosine)
$R_{p,ext}$	Rapport des phases dans l'extracteur liquide-liquide (Protéase)

Tableau 1 – Conditions opératoires

4.1 – Analyse de l'influence des conditions opératoires

Les modèles des opérations unitaires ont été utilisés dans un premier temps pour mettre en évidence l'influence des conditions opératoires choisies comme variables d'optimisation sur le temps opératoire et le rendement à chaque étape.

4.1.1 – Concentration finale dans le fermenteur

La fig. 6 montre l'évolution de la concentration finale en biomasse au cours du temps de fermentation. On constate une évolution similaire pour tous les produits car la cinétique de fermentation dépend de la cellule et non de la protéine produite. La concentration augmente fortement au départ jusqu'à atteindre, après environ 24 [h], des valeurs proches de la concentration maximale, puis tend asymptotiquement vers cette valeur maximale.

Pour mieux comprendre ce comportement, la fig. 7 montre la vitesse de croissance des cellules. En début de fermentation, la vitesse est faible car la concentration l'est aussi : il faut rappeler qu'une expression logistique a été utilisée pour représenter la cinétique dans laquelle la vitesse de croissance est proportionnelle à la concentration. La vitesse augmente rapidement jusqu'à atteindre sa valeur maximale autour de 15 [h]. A partir de là, l'influence de la saturation de la solution commence à se manifester et la vitesse diminue très rapidement.

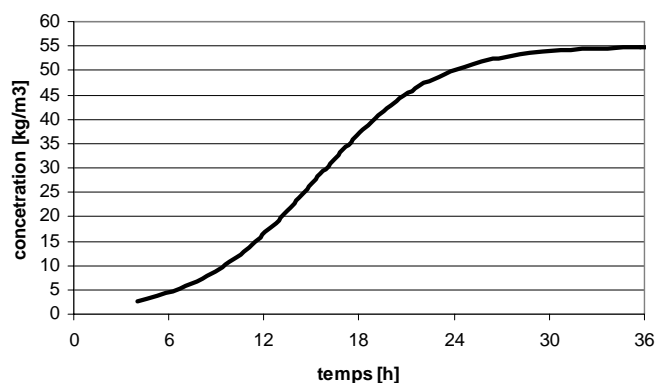


Fig. 6 – Concentration finale en biomasse au cours de la fermentation.

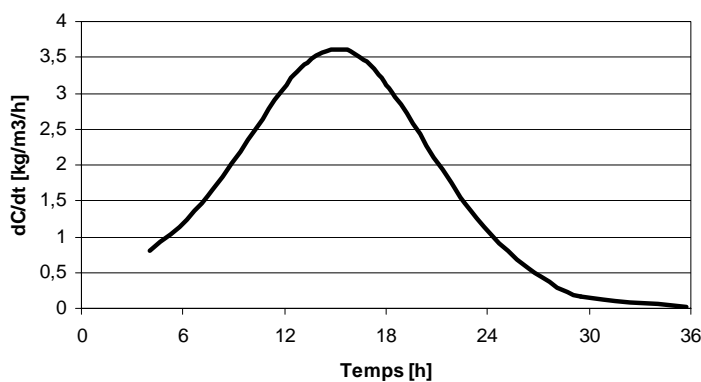


Fig. 7 – Cinétique de la fermentation.

A partir du comportement mis en évidence par les deux figures précédentes, l'enjeu de la variable peut être établi. Une concentration finale élevée, proche de la valeur maximale augmente le rendement mais est pénalisante pour le temps opératoire. Dans le cas d'une concentration finale faible, la fermentation risque d'être arrêtée trop tôt, dans une zone où la vitesse de croissance est encore importante. La concentration finale n'a aucune influence sur la sélectivité versus la protéine d'intérêt (d'après éq. 4 et 5).

4.1.2 – Concentration finale dans le premier micro-filtre

L'éq. 11 permet le calcul de la durée d'une filtration. En première approximation, pour établir l'influence de la concentration finale sur le calcul du temps opératoire, une hypothèse supplémentaire est introduite en négligeant le passage des protéines extracellulaires à travers le filtre. Le calcul complet est néanmoins présenté dans l'annexe 1. Le bilan matière permet d'obtenir l'expression suivante :

$$T = \frac{V}{p \cdot S} \left(1 - \frac{C_{i,mf1}}{C_{f,mf1}} \right) \quad \text{Eq. 23}$$

où, T est le temps [h], V la taille initiale du lot [m^3], p la perméabilité de la membrane [$m^3/m^2 \cdot h$], S est la surface de filtration [m^2]. $C_{i,mf1}$ et $C_{f,mf1}$ les concentrations initiale et finale du lot respectivement [kg/m^3].

Le temps opératoire est proportionnel à $(1 - C_{i,mf1}/C_{f,mf1})$. Il faut remarquer que la concentration initiale dans le micro-filtre $C_{i,mf1}$ est la concentration finale du fermenteur, aussi variable d'optimisation : une forte interaction entre les conditions opératoires choisies comme variables d'optimisation est donc prévisible. Plus la concentration finale est élevée, plus la micro-filtration prendra de temps. En même temps, dans le cas de produits intracellulaires, il en résultera des tailles plus petites pour l'homogénéisateur et le deuxième micro-filtre. Pour les produits extracellulaires, plus la quantité de filtrat passant à travers le micro-filtre est élevée, plus la récupération de protéines sera importante, donnant ainsi un rendement supérieur. En conséquence, une quantité moindre de biomasse (par kilogramme de produit élaboré) sera émise dans l'environnement.

4.1.3 – Eau de lavage ajoutée au premier micro-filtre

La fig. 8 montre le rendement de la micro-filtration en fonction de la concentration finale dans le fermenteur et de la quantité d'eau de lavage ajoutée pour les produits extracellulaires.

On voit que l'enjeu des variables est clairement mis en évidence. D'après l'éq. 11, le temps de filtration est directement proportionnel à la quantité d'eau ajoutée, et d'autre part, le rendement augmente avec la concentration finale et avec l'eau ajoutée (fig. 8), les deux réduisant la biomasse émise dans l'environnement.

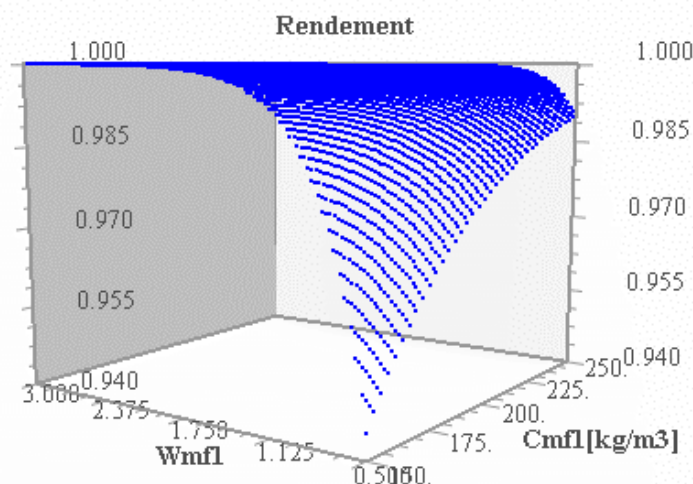


Fig. 8 – Rendement dans le premier micro-filtre.

4.1.4 – Nombre de passages à travers l'homogénéisateur

Le lot passe à travers l'homogénéisateur pour détruire les parois des cellules qui retiennent la protéine d'intérêt. D'une part, la fraction des cellules cassées, et en conséquence, la fraction des protéines libérées, dépend proportionnellement du nombre de fois que le lot est passé par l'homogénéisateur (eq. 24 et fig. 9). D'autre part, le temps opératoire est aussi proportionnel au nombre de passages dans l'homogénéisateur. Le compromis entre temps opératoire et rendement de l'étape est identifié, le premier agissant sur la production, le deuxième sur l'impact environnemental. Plus de protéines sont libérées, moins de biomasse par kilogramme de produit sera émise au rejet.

L'eq. 24 présente l'expression utilisée pour le calcul du rendement au niveau de l'homogénéisateur. La première partie entre crochets tient compte de la libération des protéines lors de la dilacération des cellules, la seconde, une exponentielle décroissante, prend en compte la dénaturation des protéines libérées lors du passage dans l'homogénéisateur.

$$\eta_{i,hom} = [1 - \exp(-1,5.NP_i)] \exp(-0,03.NP_i) \quad \text{Eq. 24}$$

La Fig. 9 montre l'influence de la dénaturation due aux passages excessifs dans l'homogénéisateur des protéines se trouvant déjà en solution sur l'efficacité de l'homogénéisation. Une très faible réduction du rendement causée par la dénaturation

est observée, ce qui montre son faible impact, et justifie qu'on la néglige dans les contraintes du problème.

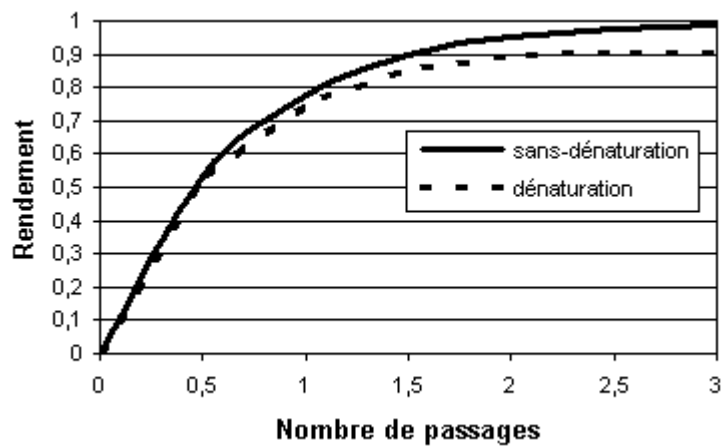


Fig. 9 – Rendement dans le homogénéisateur.

4.1.5 – Eau de lavage ajoutée au deuxième micro-filtre

Comme dans le cas du premier micro-filtre, une quantité plus importante d'eau utilisée conduit à une récupération plus importante des protéines, réduisant la biomasse émise dans l'environnement ce qui en même temps, augmente le temps opératoire.

La fig. 10 montre l'évolution du rendement à cette étape, la taille du lot est alors réduite à 50% de la taille initiale avant l'ajout d'eau. L'enjeu est le même que pour la quantité d'eau ajoutée au premier micro-filtre, plus d'eau est utilisée, plus la durée pour mener l'opération est longue, et plus de protéines sont récupérées en réduisant l'impact sur l'environnement.

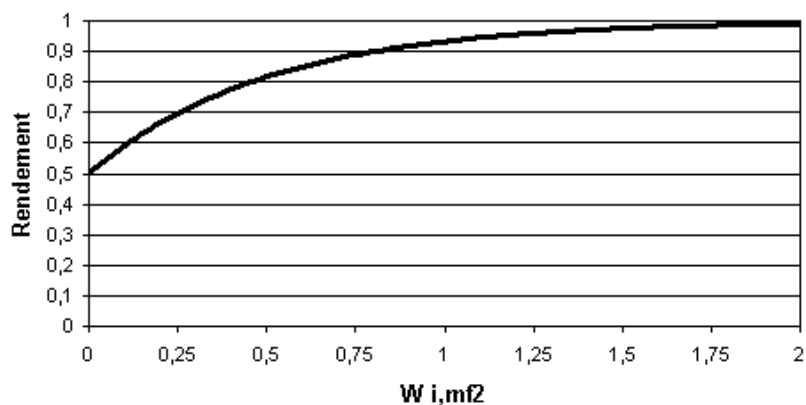


Fig. 10 – Rendement dans le deuxième micro-filtre.

4.1.6 – Rapport solvant – eau lors de l'extraction liquide-liquide

L'utilisation d'une quantité importante de solvant permet une meilleure récupération des protéines dans l'étape d'extraction, mais en même temps elle augmente les pertes lors de la rétro-extraction. La fig. 11 indique un maximum pour le rendement de cette étape, ce qui correspond à un rapport de phases de 0,63 approximativement pour tous les produits. Il peut être observé qu'une réduction de cette valeur n'est pas trop pénalisante pour le rendement, ce qui permet, d'une part, la réduction de la taille de l'extracteur et, en conséquence, du coût d'investissement, et, d'autre part, réduit l'utilisation du solvant, ce qui entraîne une réduction du coût opérationnel et des rejets dans l'environnement.

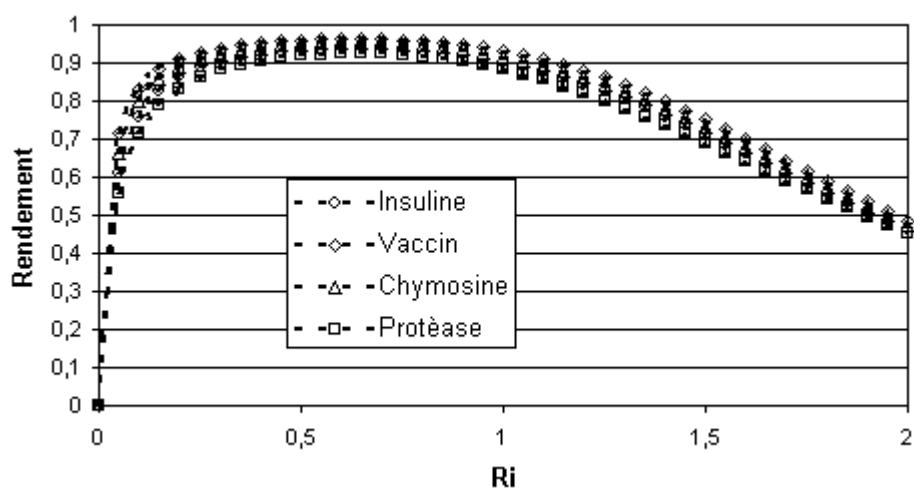


Fig. 11 – Rendement de l'extraction liquide-liquide.

Le rendement est quasiment identique pour les différents produits lors de l'extraction liquide-liquide (fig. 11), ce qui justifie l'hypothèse faite où toutes les protéines ont le même coefficient de partage que le produit d'intérêt. A ce niveau, il faut rappeler que les travaux de Montagna et al. [MON00] fournissent une expression permettant de calculer le rendement de l'étape uniquement pour la protéine d'intérêt. Ils mentionnent également que d'un point de vue qualitatif les coefficients de partage des protéines autres que celles d'intérêt sont suffisamment différents pour que la séparation soit possible, ce qui est une interprétation contradictoire. Compte tenu du manque d'information, il paraît difficile de poursuivre l'argumentation.

5 – Définition des critères des performances de l'atelier.

Un des objectifs de cette étude concerne la prise en compte de l'impact environnemental dès le stade de la conception d'un atelier. Les deux aspects considérés sont, d'une part, économique et relatif au coût d'investissement et, d'autre part, concernent l'impact sur l'environnement. L'utilisation d'un simulateur à événements discrets (DES) pourra permettre le calcul d'autres critères, tels que, par exemple, l'avance ou le retard de la production par rapport à un horizon de temps fixé.

Le critère coût retenu est uniquement basé sur le coût d'investissement. Notons qu'il aurait été plus judicieux de prendre en compte le coût d'exploitation de l'atelier et de déterminer le bénéfice actualisé. Cette approche n'a pas été retenue par manque de données (i.e. coût des matières premières, notamment).

Par rapport au critère environnemental, plusieurs méthodologies ont été présentées dans l'étude bibliographique. Le concept le plus important est peut être la méthodologie d'analyse du cycle de vie (ACV) [BUR01]. Elle considère tous les effluents générés pour l'élaboration des différents produits : en amont du procédé (i.e. matières premières, génération d'énergie, etc.), dans le procédé proprement dit (i.e. utilisation des solvants, produits secondaires non valorisables, etc.) et en aval du procédé (i.e. recyclage, incinération, etc.). Le but de l'évaluation du cycle de vie est de considérer toute la chaîne de production et de comparer les différentes alternatives d'élaboration d'un produit pour envisager de réduire la génération de la pollution. Un autre concept utilisé est celui du bilan de pollution [CAB99], qui consiste à faire un bilan équivalent aux bilans classiques effectués en génie chimique (i.e. bilan de matière, bilan d'énergie, etc.). Selon cette approche, un procédé peut non seulement générer mais également consommer des effluents issus d'un autre procédé, devenant en conséquence un procédé bénin pour l'environnement. Finalement, la méthodologie basée sur le calcul d'un vecteur de pollution [STE95] consiste à évaluer l'impact sur l'environnement à travers un vecteur d'impacts sur les différents éléments (i.e. eau, air, etc.), défini comme la masse de polluants émise dans l'environnement divisée par la valeur limite standard dans ce même environnement (i.e. en kg de polluant A émis dans l'eau divisé par la concentration maximale de A autorisé dans l'eau).

L'objectif de l'étude est l'intégration des aspects mentionnés précédemment dans la conception des ateliers, aussi fidèlement que l'information disponible le permet.

A partir des recettes des production pour les différents produits et du diagramme de flux correspondant, le premier pas consiste en l'application de l'ACV pour déterminer tous les produits contribuant à l'impact sur l'environnement (fig. 12).

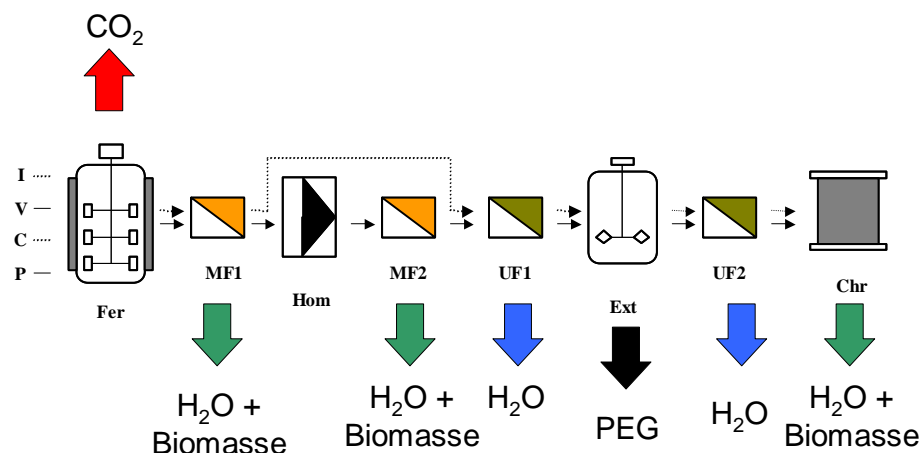


Fig. 12 – Evaluation de l'impact environnemental.

Compte tenu du manque de données, on a considéré que les produits (*insuline, vaccine, chymosine et protéase*) et les matières premières (*i.e. glucose, NH₃, etc.*) n'ont pas d'impact sur l'environnement s'ils sont récupérés ou consommés naturellement. Ensuite, le bilan de pollution est appliqué en utilisant le vecteur de pollution pour quantifier l'impact sur l'environnement. Dans cette recherche, une définition adaptée du vecteur de pollution a été introduite, car les valeurs limites standard pour les produits polluants n'ont pas été trouvées dans la littérature. Ce nouveau vecteur a deux composantes, la première est la quantité totale de biomasse rejetée, la seconde est le volume de solvant utilisé. Même si le solvant peut être recyclé, le recyclage ne peut pas être total, l'impact environnemental peut alors être considéré comme proportionnel à la quantité utilisée. Les indices de pollution sont alors définis comme le rapport entre ces quantités et la masse totale de produit élaborée. On peut remarquer que l'impact environnemental constitue un problème multicritère en lui-même.

Le coût des équipements est calculé à l'aide des expressions présentées dans le tableau 2 repris de Montagna et al. [MON00]. Ces expressions sont de la forme typique : $\text{Coût} = A + B \cdot V^C$, où la constante « A » a été négligée.

Equipement	Taille	Coût
Fermenteur	$V [m^3]$	$63400.V^{0,6}$
Micro- et ultrafiltre	$V_{retentat} [m^3]$	$5750.V^{0,6}$
	$V_{permeat} [m^3]$	$5750.V^{0,6}$
	$A_{filtre} [m^2]$	$2900.A^{0,85}$
Homogénéisateur	$V_{bac} [m^3]$	$5750.V^{0,6}$
	Capacité $[m^3/h]$	$12100.cap^{0,75}$
Extracteur	$V_{extracteur} [m^3]$	$23100.V^{0,65}$
Chromatographie	$V_{bac} [m^3]$	$5750.V^{0,6}$
	$V_{colonne} [m^3]$	$360000.V^{0,995}$
Stockage	$V_{bac} [m^3]$	$5750.V^{0,6}$

Tableau 2 – Expression pour le calcul du coût des équipements.

Ce type d'expressions est couramment utilisé pour l'estimation du coût d'équipements de grand taille, ce qui est le cas typique des procédés continus. Dans le cas des procédés discontinus, les équipements sont généralement d'un ou plusieurs ordre(s) de grandeur inférieur et, en conséquence, le coût des équipements n'est plus représenté par une expression du type précédent, il faut au moins inclure la constante « A » qui représente le coût fixe de l'équipement (i.e. capteurs, indicateurs, vannes de détente ...). Dans ces travaux, aucune autre information n'est disponible et à titre académique, les mêmes expressions ont été utilisées. Nous sommes toutefois conscients qu'elles ne sont pas vraisemblablement adaptées à ce type de problème, mais sont très utilisées dans le cas où le problème est abordé par méthode de programmation mathématique car la constante « A » rend le problème plus complexe à résoudre numériquement à cause de l'apparition ou de la disparition du terme en rapport avec le nombre d'équipements.

6 – Conclusions

Ce chapitre a servi à la présentation de l'atelier multiproduit pour la production de protéines, exemple retenu pour le développement et la validation de la méthode de conception optimale multicritère.

Les modèles de performance des opérations unitaires ont été développés à partir de l'exemple de base [MON00], des hypothèses supplémentaires ont été présentées pour pouvoir prendre en compte la totalité des produits circulant dans l'atelier et évaluer des critères autres qu'économique, notamment l'impact sur l'environnement.

L'analyse des conditions opératoires, choisies comme paramètres du procédé, a montré que leur impact est aussi important sur des critères économiques

qu'environnementaux. L'étude a été ciblée au niveau local à l'aide de modèles de performances : leurs interactions au sein du procédé seront analysées dans le chapitre suivant lors du développement du modèle global de simulation de l'atelier.

Enfin, les indicateurs de performance de l'atelier ont été définis. Pour le critère économique, seul le coût initial d'investissement est pris en compte. Pour le critère environnemental, deux indices ont été mis en jeu suivant des concepts classiques de la littérature (Analyse du Cycle de Vie, Bilan de Pollution, Vecteur d'Impact sur l'Environnement).

CHAPITRE 1

ANNEXE 1

Modèles d'opérations unitaires

1 – Culture cellulaire ou fermentation :

L'expression cinétique de la fermentation est la suivante :

$$\frac{dC_{i,fer}}{dt} = \varphi \cdot C_{i,fer} \left(1 - \frac{C_{i,fer}}{C_{i,max}} \right) \quad \text{Eq. 1}$$

où φ est la constante cinétique ($\varphi = 0,26315[h^{-1}]$) et $C_{i,max}$ la concentration maximale de biomasse dans le fermenteur ($C_{i,max}=55 [kg/m^3]$) pour une espèce i .

En intégrant cette équation entre la concentration initiale et la concentration finale dans le fermenteur :

$$C_{i,ini} = 0,05 \cdot C_{i,max}$$

$$\int_{0,05 \cdot C_{i,max}}^{C_{i,fer}} \frac{dC_{i,fer}}{\varphi \cdot C_{i,fer} \left(1 - \frac{C_{i,fer}}{C_{i,max}} \right)} = \int_0^t dt \quad \text{Eq. 2}$$

$$t = \frac{1}{\varphi} \cdot \ln \left(\frac{C_{i,fer}}{\left(1 - \frac{C_{i,fer}}{C_{i,max}} \right)} \right) - \frac{1}{\varphi} \cdot \ln \left(\frac{0,05 \cdot C_{i,max}}{\left(1 - \frac{0,05 \cdot C_{i,max}}{C_{i,max}} \right)} \right) \quad \text{Eq. 3}$$

En remplaçant $C_{i,max}$ par sa valeur on obtient :

$$t = \frac{1}{\varphi} \cdot \ln \left(\frac{0,35 \cdot C_{i,fer}}{\left(1 - \frac{C_{i,fer}}{C_{i,max}} \right)} \right) \quad \text{Eq. 4}$$

Remplaçant $(1/\varphi)$ par sa valeur, on obtient le temps utile théorique de fermentation (t_{fer}) :

$$t_{fer} = 3,8 \cdot \ln \left(\frac{0,35 \cdot C_{i,fer}}{\left(1 - \frac{C_{i,fer}}{55}\right)} \right) \quad \text{Eq. 5}$$

D'où en ajoutant un temps d'attente de 4 [h], on obtient le temps de fermentation réel, pour le produit i , soit :

$$t_{i,fer} = 4 + 3,8 \cdot \ln \left(\frac{0,35 \cdot C_{i,fer}}{\left(1 - \frac{C_{i,fer}}{55}\right)} \right) \quad \text{Eq. 6}$$

La formule chimique brute globale équivalente de *Saccharomyces cerevisiae* est $C_6H_{10}NO_3$ (en négligeant K, P et S par sa faible contribution) [SER04]. La fraction de protéines dans la cellule peut être calculée comme la fraction d'azote dans la formule chimique globale équivalente, multipliée par un coefficient empirique de 6,25.

$$X_{azote} = \frac{M_N n_N}{M_C n_C + M_H n_H + M_N n_N + M_O n_O} = \frac{14 \times 1}{12 \times 6 + 1 \times 10 + 14 \times 1 + 16 \times 3} = 0,0972$$

La fraction massique de protéines dans la cellule est donc :

$$X_p = X_{azote} \cdot 6,25 = 0,6076$$

On suppose que 25% des protéines totales sont extracellulaires, tandis que les 75% restant sont des protéines intracellulaires. On a considéré que 20% de la matière sèche de la cellule est constitué de protéines non solubilisées lors de la destruction de la paroi cellulaire dans l'étape d'homogénéisation.

$$X_{pintra} = 0,75$$

$$X_{pextra} = 0,25$$

$$K = 0,2$$

La fraction des protéines d'intérêt par rapport à la totalité des protéines a été estimée par Pinto et al. [PIN01] à :

$$k_i = 0,05 \quad k_v = 0,1 \quad k_c = 0,15 \quad k_p = 0,2$$

1.1 – Composition du lot en sortie

La taille du lot en sortie du fermenteur (V_{lot}^s) est fixée par le simulateur, ainsi que la concentration finale dans le fermenteur ($C_{i,fer}^s$), celle-ci étant une des variables du procédé.

$$V_{lot}^s = \text{fixée par le simulateur.}$$

$$C_{i,fer}^s = \text{fixée par le simulateur.}$$

$$X_0^s = (1 - X_p \cdot X_{pextra}) \quad \text{Eq. 7}$$

1.1.1 – Cas des protéines intracellulaires

La fraction de protéines autres que celles d'intérêt présentes dans la solution est égale à la fraction de protéines dans la cellule multipliée par la fraction de protéines extracellulaires :

$$X_1^s = X_p \cdot X_{pextra} \quad \text{Eq. 8}$$

Aucun produit n'est présent dans la solution dans le cas des protéines intracellulaires :

$$X_2^s = 0.$$

1.1.2 – Cas des protéines extracellulaires

La fraction de protéines autres que celles d'intérêt est égale à la fraction de protéines dans la cellule multipliée par la différence entre la fraction de protéines extracellulaires et la fraction de protéines d'intérêt :

$$X_1^s = X_p \cdot (X_{pextra} - k_i) \quad \text{Eq. 9}$$

La fraction de protéines d'intérêt est égale à la fraction des protéines dans la cellule multipliée par la fraction de protéines d'intérêt :

$$X_2^s = X_p \cdot k_i \quad \text{Eq. 10}$$

2 – Première micro-filtration :

La perméabilité de la membrane du premier micro-filtre est :

$$p_{mem} = 0,2 [m^3/h.m^2]$$

A partir de la concentration finale dans le micro filtre ($C_{i,mfl}$), une des variables du procédé, on calcule le volume final du retentat à partir du bilan de matière :

$$C_{i,mfl} = \frac{X_0^e \cdot C_{i,mfl}^e \cdot V_{lot}^e + (X_1^e + X_2^e) \cdot C_{i,mfl}^e \cdot V_{fr}}{V_{fr}} \quad \text{Eq. 11}$$

En transformant l'Eq. 11 :

$$V_{fr} (C_{i,mfl} - (X_1^e + X_2^e) \cdot C_{i,mfl}^e) = X_0^e \cdot C_{i,mfl}^e \cdot V_{lot}^e \quad \text{Eq. 12}$$

On obtient l'expression qui permet le calcul du V_{fr} :

$$V_{fr} = \frac{X_0^e \cdot C_{i,mfl}^e \cdot V_{lot}^e}{(C_{i,mfl} - (X_1^e + X_2^e) \cdot C_{i,mfl}^e)} \quad \text{Eq. 13}$$

2.1 – Cas des protéines intracellulaires

Le volume final du perméat (V_{fp}) est déduit du volume final du retentat (V_{fr}) connaissant le volume total du lot:

$$V_{fp} = V_{lot}^e - V_{fr} \quad \text{Eq. 14}$$

Avec la perméabilité et la surface de la membrane, on accède au temps nécessaire pour la filtration :

$$t = \frac{V_{fp}}{A_{mfl} \cdot p_{mem}} \quad \text{Eq. 15}$$

On ajoute un temps d'attente de 1,25 [h] et on obtient le temps de la micro-filtration pour les protéines intracellulaires.

$$t_{i,mf1} = 1,25 + \frac{V_{fp}}{A_{mf1} \cdot P_{mem}} \quad \text{Eq. 16}$$

$$V_{lot}^s = V_{fp} \quad \text{Eq. 17}$$

$C_{i,mf1}$ est fixé par l'utilisateur.

Le bilan de matière permet de calculer la fraction de biomasse (X_0^s) et de protéines autres que celles d'intérêt en sortie (X_1^s) :

$$X_0^s = \frac{V_{lot}^e \cdot X_0^e \cdot C_{i,mf1}^e}{V_{lot}^e \cdot X_0^e \cdot C_{i,mf1}^e + V_{fr}^e \cdot X_1^e \cdot C_{i,mf1}^e} \quad \text{Eq. 18}$$

$$X_1^s = \frac{V_{fr}^e \cdot X_1^e \cdot C_{i,mf1}^e}{V_{lot}^e \cdot X_0^e \cdot C_{i,mf1}^e + V_{fr}^e \cdot X_1^e \cdot C_{i,mf1}^e} \quad \text{Eq. 19}$$

Comme, il n'y pas de produit présent dans la solution :

$$X_2^s = 0$$

2.2 – Cas des protéines extracellulaires

On reprend l'équation qui permet de calculer le volume final du permeat avant l'ajout d'eau de dia-filtration (Eq. 13) :

$$V_{fr} = \frac{X_0^e \cdot C_{i,mf1}^e \cdot V_{lot}^e}{(C_{i,mf1}^e - (X_1^e + X_2^e) \cdot C_{i,mf1}^e)} \quad \text{Eq. 20}$$

Le volume final du permeat est égal à la quantité d'eau filtrée et d'eau ajoutée ;

$$V_{fp} = V_{lot}^e - V_{fr} + V_{lot}^e \cdot W_{i,mf1} \quad \text{Eq. 21}$$

En substituant l'Eq.13 dans l'Eq.20 :

$$V_{fp} = V_{lot}^e - \frac{X_0^e \cdot C_{i,mfl}^e \cdot V_{lot}^e}{(C_{i,mfl}^e - (X_1^e + X_2^e) \cdot C_{i,mfl}^e)} + V_{lot}^e \cdot W_{i,mfl} \quad \text{Eq. 22}$$

Le temps de micro-filtration est calculé comme le volume de solution qui a traversé la membrane (V_{fp}) divisé par le produit de la surface de filtration et de la perméabilité de la membrane :

$$t = \frac{V_{fp}}{A_{mfl} \cdot P_{mem}} \quad \text{Eq. 23}$$

En ajoutant un temps d'attente de 1,75 [h.] :

$$t_{i,mf1} = 1,75 + \frac{V_{fp}}{A_{mfl} \cdot P_{mem}} \quad \text{Eq. 24}$$

Avec un bilan différentiel de matière, on calcule la quantité de protéines qui percolent avec l'ajout de l'eau, où l'indice i ($i = 1$ et $i = 2$) correspond aux protéines extracellulaires :

$$V_{fr} \cdot \frac{dC_i}{dt} = -q_i \cdot C_i \quad \text{Eq. 25}$$

L'intégration de l'équation précédente fournit une autre relation entre la concentration de biomasse initiale ($C_{0,i}$) et finale ($C_{f,i}$) :

$$\ln\left(\frac{C_{f,i}}{C_{0,i}}\right) = \frac{-q_i \cdot t}{V_{fr}} = -W_{i,mfl} \cdot \frac{V^e}{V_{fr}} \quad \text{Eq. 26}$$

La concentration initiale de biomasse $C_{0,i}$ étant :

$$C_{0,i} = X_i^e \cdot C_{i,mfl}^e \quad \text{Eq. 27}$$

On peut obtenir l'expression qui permet le calcul de la concentration finale de biomasse ($C_{f,i}$) :

$$C_{f,i} = C_{0,i} \cdot e\left(-\frac{W_{i,mfl} \cdot V^e}{V_{fr}}\right) \quad \text{Eq. 28}$$

On calcule la masse des protéines qui percolent à travers la membrane pendant la dia-filtration :

$$Mp = (C_{f,1} - C_{0,1})V_{fr} + (C_{f,2} - C_{0,2})V_{fr} \quad \text{Eq. 29}$$

La taille du lot en sortie (V_{lot}^s) est la taille du permeat :

$$V_{lot}^s = V_{fp} \quad \text{Eq. 30}$$

À l'aide du bilan de matière, on calcule la concentration finale en biomasse ($C_{i,mfl}$) :

$$C_{i,mfl} = \frac{(V^e - V_{fr})C_{i,mfl}^e \cdot (X_1^e + X_2^e) + Mp}{V_{fp}} \quad \text{Eq. 31}$$

Comme il n'y a que les protéines qui peuvent passer à travers la membrane :

$$X_0^s = 0.$$

En faisant un bilan de matière des protéines présentes dans la solution, on calcule la composition du lot :

$$X_1^s = \frac{(V_{lot}^e - V_{fr})X_1^e \cdot C_{i,mfl}^e + (C_{f,1} - C_{0,1})V_{fr}}{(V_{lot}^e - V_{fr})X_1^e \cdot C_{i,mfl}^e + (C_{f,1} - C_{0,1})V_{fr} + (V_{lot}^e - V_{fr})X_2^e \cdot C_{i,mfl}^e + (C_{f,2} - C_{0,2})V_{fr}} \quad \text{Eq. 32}$$

$$X_2^s = \frac{(V_{lot}^e - V_{fr})X_2^e \cdot C_{i,mfl}^e + (C_{f,2} - C_{0,2})V_{fr}}{(V_{lot}^e - V_{fr})X_1^e \cdot C_{i,mfl}^e + (C_{f,1} - C_{0,1})V_{fr} + (V_{lot}^e - V_{fr})X_2^e \cdot C_{i,mfl}^e + (C_{f,2} - C_{0,2})V_{fr}} \quad \text{Eq. 33}$$

3 – Homogénéisation :

Dans l'homogénéisateur, la taille du lot et sa concentration massique restent constants, en revanche on modifie la composition en produits solubles :

$$V_{lot}^s = V_{lot}^e \quad \text{Eq. 34}$$

$$C_{i,hom} = C_{i,mf1} \quad \text{Eq. 35}$$

Le temps d'homogénéisation est calculé comme la taille du lot multipliée par le nombre de passages dans l'homogénéiseur divisé par la capacité de l'homogénéiseur :

$$t = \frac{V_{lot}^e \cdot NP_i}{Cap_{hom}} \quad \text{Eq. 36}$$

En ajoutant un temps d'attente de 1,25 [h], on obtient le temps d'homogénéisation

$$t_{i,hom} = 1,25 + \frac{V_{lot}^e \cdot NP_i}{Cap_{hom}} \quad \text{Eq. 37}$$

Le rendement de l'homogénéisateur est donné par l'expression suivante :

$$\eta_{i,hom} = [1 - \exp(-1,5 \cdot NP_i)] \quad \text{Eq. 38}$$

Le bilan de matière permet d'obtenir la composition du lot :

$$X_0^s = \frac{V_{lot}^e X_0^e \cdot C_{i,hom}^e (1 - \eta_{hom}) + V_{lot}^e X_0^e \cdot C_{i,hom}^e (1 - (x_p - K)) \eta_{hom}}{V_{lot}^e X_0^e \cdot C_{i,hom}^e (1 - \eta_{hom}) + V_{lot}^e X_f^e C_{i,hom}^e + V_{lot}^e X_0^e \cdot C_{i,hom}^e (x_p (1 - x_{pextra} - K - k_i)) \eta_{hom} + V_{lot}^e X_0^e \cdot C_{i,hom}^e (x_p \cdot k_i) \eta_{hom}} \quad \text{Eq. 39}$$

$$X_1^s = \frac{V_{lot}^e X_f^e C_{i,hom}^e + V_{lot}^e X_0^e \cdot C_{i,hom}^e (x_p - x_p \cdot x_{extra} - x_p \cdot k_i - K) \eta_{hom}}{V_{lot}^e X_0^e \cdot C_{i,hom}^e (1 - \eta_{hom}) + V_{lot}^e X_f^e C_{i,hom}^e + V_{lot}^e X_0^e \cdot C_{i,hom}^e (x_p (x_{pintra} - k_i)) \eta_{hom} + V_{lot}^e X_0^e \cdot C_{i,hom}^e (x_p \cdot k_i) \eta_{hom}} \quad \text{Eq. 40}$$

$$X_2^s = \frac{V_{lot}^e X_0^e \cdot C_{i,hom}^e (x_p \cdot k_i) \eta_{hom}}{V_{lot}^e X_0^e \cdot C_{i,hom}^e (1 - \eta_{hom}) + V_{lot}^e X_f^e C_{i,hom}^e + V_{lot}^e X_0^e \cdot C_{i,hom}^e (x_p (x_{pintra} - k_i)) \eta_{hom} + V_{lot}^e X_0^e \cdot C_{i,hom}^e (x_p \cdot k_i) \eta_{hom}} \quad \text{Eq. 41}$$

4 – Deuxième micro-filtration :

La perméabilité de la membrane du deuxième micro-filtre est :

$$p_{mem} = 0,1 [m^3/h.m^2]$$

Avant l'ajout de l'eau de dialyse, la taille du lot est réduite de moitié :

$$V_{fr} = \frac{V_{lot}^e}{2} \quad \text{Eq. 42}$$

$$V_{fp} = (0,5 + W_{i,mf2}) V_{lot}^e \quad \text{Eq. 43}$$

$$V_{lot}^s = V_{fp} \quad \text{Eq. 44}$$

En faisant un bilan de matière pour calculer les protéines percolant par filtration on obtient:

$$V_{fr} \cdot \frac{dC_i}{dt} = -q_i \cdot C_i \quad \text{Eq. 45}$$

$$\ln\left(\frac{C_{f,i}}{C_{0,i}}\right) = \frac{-q_i \cdot t}{V_{fr}} = -W_{i,mf2} \cdot \frac{V^e}{V_{fr}} \quad \text{Eq. 46}$$

$$C_{f,i} = C_{0,i} \cdot e\left(-\frac{W_{i,mf2} \cdot V^e}{V_{fr}}\right) \quad \text{Eq. 47}$$

La masse totale des protéines entraînées avec l'eau de dia-filtration est donc :

$$Mp = (C_{0,1} - C_{f,1}) V_{fr} + (C_{0,2} - C_{f,2}) V_{fr} \quad \text{Eq. 48}$$

On fait ensuite le bilan final de matière :

$$C_{i,mf2}^{per} = \frac{(V_{lot}^e - V_{fr}) C_{i,mf1}^e \cdot (X_{1,i}^e + X_{2,i}^e) + Mp}{V_{fp}} \quad \text{Eq. 49}$$

On modifie la fraction massique des protéines, soit :

$$X_0^s = 0$$

$$X_i^s = \frac{(0,5 \cdot V_{lot}^e X_{1,i}^e C_{i,mf2}^e + (C_{0,1} - C_{f,1}) V_{fr}) k}{(0,5 \cdot V_{lot}^e X_{1,i}^e C_{i,mf2}^e + (C_{0,1} - C_{f,1}) V_{fr}) k + 0,5 \cdot V_{lot}^e X_{2,i}^e C_{i,mf2}^e + (C_{0,2} - C_{f,2}) V_{fr}} \quad \text{Eq. 50}$$

$$X_2^s = \frac{0,5 \cdot V_{lot}^e X_{2,i}^e C_{i,mf2}^e + (C_{0,2} - C_{f,2}) V_{fr}}{(0,5 \cdot V_{lot}^e X_{1,i}^e C_{i,mf2}^e + (C_{0,1} - C_{f,1}) V_{fr})k + 0,5 \cdot V_{lot}^e X_{2,i}^e C_{i,mf2}^e + (C_{0,2} - C_{f,2}) V_{fr}} \quad \text{Eq. 51}$$

$$t = \frac{V_{fp}}{A_{mf2} \cdot p_{mem}} \quad \text{Eq. 52}$$

On ajoute un temps d'attente de 1,25 [h] et on obtient le temps de filtration :

$$t = 1,25 + \frac{V_{fp}}{A_{mf2} \cdot p_{mem}} \quad \text{Eq. 53}$$

5 – Première ultra-filtration :

La perméabilité de la membrane est de :

$$p_{mem} = 0,02 [m^3/h.m^2]$$

La concentration finale dans le premier ultra-filtre est fixée à 50 [kg/m³] :

$$C_{i,uf1}^s = 50 [kg/m^3]$$

À partir du bilan de matière, on calcule le volume final du retentat :

$$V_{lot}^e \cdot C_{i,uf1}^e = V_{lot}^s \cdot C_{i,uf1}^s \quad \text{Eq. 54}$$

$$V_{lot}^s = \frac{V_{lot}^e \cdot C_{i,uf1}^e}{C_{i,uf1}^s} \quad \text{Eq. 55}$$

La composition du lot n'est pas modifiée dans l'ultra-filtre.

$$X_0^s = X_0^e \quad \text{Eq. 56}$$

$$X_1^s = X_1^e \quad \text{Eq. 57}$$

$$X_2^s = X_2^e \quad \text{Eq. 58}$$

Le temps de traitement d'ultrafiltration est calculé comme le volume qui a percolé divisé par la surface de filtration et la perméabilité de la membrane :

$$t = \frac{(V_{lot}^e - V_{lot}^s)}{A_{uf1} \cdot P_{mem}} = \frac{V_{lot}^e \left(1 - \frac{C_{i,uf1}^e}{50} \right)}{A_{uf1} \cdot P_{mem}} \quad \text{Eq. 59}$$

On ajoute un temps d'attente de 1 [h] :

$$t_{i,uf1} = 1 + \frac{V_{lot}^e \left(1 - \frac{C_{i,uf1}^e}{50} \right)}{A_{uf1} \cdot P_{mem}} \quad \text{Eq. 60}$$

6 – Extracteur liquide-liquide :

La durée d'extraction liquide-liquide est fixe et identique pour tous les produits :

$$t_{i,ext} = 1,8 [h]$$

Le rendement de l'extracteur liquide-liquide est donné par l'expression suivante :

$$\eta_{i,ext} = \frac{K_i^7 R_i}{\left(1 + K_i^7 R_i \right) \left(1 + R_i \cdot 10^{K_i^8 \left(\frac{7R_i - 5}{R_i + 1} \right)} \right)} \quad \text{Eq. 61}$$

où les constantes K_i^7 et K_i^8 prennent les valeurs suivantes selon le produit traité :

$$K_p^7 = 25,1 \quad K_v^7 = 39,8 \quad K_c^7 = 50,1 \quad K_i^7 = 31,6$$

$$K_p^8 = 0,7 \quad K_v^8 = 0,8 \quad K_c^8 = 0,85 \quad K_i^8 = 0,75$$

Lors de l'extraction liquide-liquide ni la taille, ni la composition du lot ne sont modifiées :

$$V_{lot}^s = V_{lot}^e \quad \text{Eq. 62}$$

$$X_0^s = X_0^e \quad \text{Eq. 63}$$

$$X_1^s = X_1^e \quad \text{Eq. 64}$$

$$X_2^s = X_2^e \quad \text{Eq. 65}$$

$$C_{i,ext}^s = C_{i,ext}^e \cdot \eta_{i,ext} \quad \text{Eq. 66}$$

7 – Deuxième ultra-filtration :

La concentration finale du deuxième ultra-filtre est fixée à la même valeur de celle de la première ultra-filtration

$$C_{i,uf2}^s = 50 \text{ [kg/m}^3\text{]}$$

À partir du bilan de matière, on calcule le volume final du lot :

$$V_{lot}^e \cdot C_{i,uf2}^e = V_{lot}^s \cdot C_{i,uf2}^s \quad \text{Eq. 67}$$

$$V_{lot}^s = \frac{V_{lot}^e \cdot C_{i,uf2}^e}{C_{i,uf2}^s} \quad \text{Eq. 68}$$

La composition du lot n'est pas modifiée :

$$X_0^s = X_0^e \quad \text{Eq. 69}$$

$$X_1^s = X_1^e \quad \text{Eq. 70}$$

$$X_2^s = X_2^e \quad \text{Eq. 71}$$

On calcule le temps de traitement :

La perméabilité de la membrane est de :

$$P_{mem} = 0,01 \text{ [m}^3\text{/h.m}^2\text{]}$$

$$t = \frac{(V_{lot}^e - V_{lot}^s)}{A_{uf2} \cdot P_{mem}} = \frac{V_{lot}^e \left(1 - \frac{C_{i,uf2}}{50}\right)}{A_{uf2} \cdot P_{mem}} \quad \text{Eq. 72}$$

En ajoutant un temps d'attente de 0,3 [h]. :

$$t_{i,uf2} = 0,3 + \frac{V_{lot}^e \left(1 - \frac{C_{i,uf2}}{50}\right)}{A_{uf2} \cdot P_{mem}} \quad \text{Eq. 73}$$

8 – Séparation chromatographique :

Le rendement de la séparation chromatographique est fixe et identique pour tous les produits :

$$\eta_{i,chr} = 0,95$$

Il n'y a pas de modification de la taille du lot :

$$V_{lot}^s = V_{lot}^e \quad \text{Eq. 74}$$

Le bilan de matière permet le calcul de la concentration en sortie ($C_{i,chr}^s$) :

$$C_{i,chr}^s = \frac{V_{lot}^e \cdot C_{i,chr}^e \cdot X_2^e \cdot \eta_{i,chr}}{V_{lot}^s} \quad \text{Eq. 75}$$

Dans la solution, seul le produit d'intérêt est présent, donc :

$$X_0^s = 0$$

$$X_1^s = 0$$

$$X_2^s = 1$$

$$t = \frac{V_{lot}^e}{\delta \cdot V_{col,chr}} \quad \text{Eq. 76}$$

On ajoute un temps d'attente de 0,3 [h] :

$$t_{i,chr} = 0,3 + \frac{V_{lot}^e}{8.V_{col,chr}} \quad \text{Eq. 77}$$

Nomenclature

A_j = surface de filtration de l'équipement j [m^2]

$C_{i,j}$ = concentration de biomasse pour l'espèce i dans l'étape j [kg/m^3]

$C_{i,j}^e$ = concentration de biomasse pour l'espèce i dans l'étape j à l'entrée [kg/m^3]

$C_{i,j}^s$ = concentration de biomasse pour l'espèce i dans l'étape j à la sortie [kg/m^3]

$C_{i,ini}$ = concentration initiale de l'espèce i dans le fermenteur.

$C_{i,max}$ = concentration maximale de l'espèce i dans le fermenteur.

i = produit (insuline, vaccine, chymosine, protéase)

j = étape (fer, mf1,hom, mf2, uf1, ext, uf2,chr)

K = fraction des protéines intracellulaires ne passant pas en solution.

k = débris des cellules (0), autres protéines (1), produit (2).

k_i = fraction des protéines d'intérêt par rapport au total de protéines.

M_I = masse molaire du composé I .

n_I = nombre d'atomes de I dans la formule chimique.

NP_i = nombre de passages à travers l'homogénéisateur

p_{mem} = perméabilité de la membrane [$m^3/m^2.h$]

t = temps [h].

V_{lot}^e = volume du lot d'entrée [m^3]

V_{lot}^s = volume du lot en sortie [m^3]

V_{fp} = volume final du perméat [m^3]

V_{ft} = volume final du retentat [m^3]

X_k = fraction massique de k par rapport à la biomasse.

X_{azote} = fraction d'azote dans la cellule.

X_p = fraction massique de protéines dans la cellule.

X_{pextra} = fraction des protéines extracellulaires par rapport aux protéines totales.

X_{pintra} = fraction des protéines intracellulaires par rapport aux protéines totales.

$W_{i,j}$ = eau de lavage pour le produit i à l'étape j .

CHAPITRE 1

ANNEXE 2

Modèles d'opérations unitaires

Dans cette annexe, les expressions des temps opératoires de chaque étape obtenues à partir des travaux de Montagna et al. [MON00] sont fournies à titre indicatif et sans justification.

Fermentation :	
Protéines intracellulaires	Protéines extracellulaires
$S_{i,fer} \left[\frac{m^3}{kg} \right] = \frac{K_i^1}{C_{i,fer} \cdot \eta_{i,mf2} \cdot \eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}}$ $T_{i,fer} [h] = 4 + 1,38 \cdot \ln \left[\frac{0,35 \cdot C_{i,fer}}{\left(1 - \frac{C_{i,fer}}{55} \right)} \right]$ $\eta_{i,fer} = 1$	$S_{i,fer} \left[\frac{m^3}{kg} \right] = \frac{K_i^1}{C_{i,fer} \cdot \eta_{i,mf1} \cdot \eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}}$ $T_{i,fer} [h] = 4 + 1,38 \cdot \ln \left[\frac{0,35 \cdot C_{i,fer}}{\left(1 - \frac{C_{i,fer}}{55} \right)} \right]$ $\eta_{i,fer} = 1$
$K_C^1 = 20,8 \quad K_V^1 = 31,2 \quad K_I^1 = 62,5 \quad K_P^1 = 15,6$	
Première Microfiltration :	
Protéines intracellulaires	Protéines extracellulaires
$S_{i,mf1,ret} \left[\frac{m^3}{kg} \right] = \frac{K_i^1}{C_{i,fer} \cdot \eta_{i,mf2} \cdot \eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}}$ $T_{i,mf1} [h] = 1,25 + \left[\frac{K_i^2 \left(1 - \frac{C_{i,fer}}{C_{i,mf1}} \right)}{C_{i,fer} \cdot \eta_{i,hom} \cdot \eta_{i,mf2} \cdot \eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}} \right] \cdot \frac{B_i}{A_{mf1}}$ $\eta_{i,mf1} = 1$	$S_{i,mf1,ret} \left[\frac{m^3}{kg} \right] = \frac{K_i^1}{C_{i,fer} \cdot \eta_{i,mf2} \cdot \eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}}$ $S_{i,mf1,per} \left[\frac{m^3}{kg} \right] = \frac{K_i^1 \left(1 - \frac{C_{i,fer}}{C_{i,mf1}} + W_{i,mf1} \right)}{C_{i,fer} \cdot \eta_{i,mf1} \cdot \eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}}$ $T_{i,mf1} [h] = 1,75 + \left[\frac{K_i^2 \left(1 - \frac{C_{i,fer}}{C_{i,mf1}} + W_{i,mf1} \right)}{C_{i,fer} \cdot \eta_{i,mf1} \cdot \eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}} \right] \cdot \frac{B_i}{A_{mf1}}$ $\eta_{i,mf1} = 1 - \frac{C_{i,fer}}{C_{i,mf1}} \exp \left(- \frac{W_{i,mf1} \cdot C_{i,mf1}}{C_{i,fer}} \right)$
$K_P^2 = 62,5 \quad K_V^2 = 125 \quad K_C^2 = 83,5 \quad K_I^2 = 250$	
Homogénéisation :	
Protéines intracellulaires	Protéines extracellulaires
$S_{i,hom} \left[\frac{m^3}{kg} \right] = \frac{K_i^1}{X_{i,fer} \cdot \eta_{i,mf1} \cdot \eta_{i,mf2} \cdot \eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}}$ $T_{i,hom} [h] = 1,25 + \left[\frac{K_i^3 \cdot NP_i}{X_{i,fer} \cdot \eta_{i,hom} \cdot \eta_{i,mf2} \cdot \eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}} \right] \cdot \frac{B_i}{Cap_{hom}}$ $\eta_{i,hom} = [1 - \exp(-1,5 \cdot NP_i)] \exp(-0,03 \cdot NP_i)$	
$K_P^3 = 12,5 \quad K_V^3 = 25$	

Deuxième Microfiltration :

Protéines intracellulaires	Protéines extracellulaires
$S_{i,mf2,per} \left[\frac{m^3}{kg} \right] = \frac{K_i^1 (0,5 + W_{i,mf2})}{C_{i,fer} \cdot \eta_{i,hom} \cdot \eta_{i,mf2} \cdot \eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}}$ $S_{i,mf2,ret} \left[\frac{m^3}{kg} \right] = \frac{K_i^1}{C_{i,fer} \cdot \eta_{i,mf1} \cdot \eta_{i,mf2} \cdot \eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}}$ $T_{i,mf2} [h] = 1,75 + \left[\frac{K_i^4 (0,5 + W_{i,mf2})}{C_{i,fer} \cdot \eta_{i,hom} \cdot \eta_{i,mf2} \cdot \eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}} \right] \cdot \frac{B_i}{A_{mf2}}$ $\eta_{i,mf2} = 1 - 0,5 \cdot \exp(-2 \cdot W_{i,mf2})$	
$K_p^4 = 125 \quad K_v^4 = 250$	

Première Ultrafiltration :

Protéines intracellulaires	Protéines extracellulaires
$S_{i,uf1} \left[\frac{m^3}{kg} \right] = \frac{K_i^1}{X_{i,fer} \cdot \eta_{i,mf1} \cdot \eta_{i,mf2} \cdot \eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}}$ $T_{i,uf1} [h] = 1 + \frac{K_i^5 \left(1 - \frac{C_{i,fer}}{C_{i,mf1}} + W_{i,mf1} \right)}{C_{i,fer} \cdot \eta_{i,mf1} \cdot \eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}}$ $\left[1 - \frac{0,12 \cdot X_{i,fer} \cdot \eta_{i,mf1}}{50 \cdot \left(1 - \frac{C_{i,fer}}{C_{i,mf1}} + W_{i,mf1} \right)} \right] \cdot \frac{B_i}{A_{uf1}}$ $\eta_{i,uf1} = 1$	$S_{i,uf1} \left[\frac{m^3}{kg} \right] = \frac{K_i^1 \left(1 - \frac{C_{i,fer}}{C_{i,mf1}} + W_{i,mf1} \right)}{C_{i,fer} \cdot \eta_{i,mf1} \cdot \eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}}$ $T_{i,uf1} [h] = 1 + \frac{K_i^5 (0,5 + W_{i,mf2})}{C_{i,mf1} \cdot \eta_{i,hom} \cdot \eta_{i,mf2} \cdot \eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}}$ $\left[1 - \frac{0,24 \cdot C_{i,mf1} \cdot \eta_{i,hom} \cdot \eta_{i,mf2}}{50 (0,5 + W_{i,mf2}) \exp(-0,03 \cdot NP_i)} \right] \cdot \frac{B_i}{A_{uf1}}$ $\eta_{i,uf1} = 1$
$K_I^5 = 2500 \quad K_V^5 = 1250 \quad K_C^5 = 835 \quad K_P^5 = 625$	

Extracteur Liquide-Liquide

Protéines intracellulaires	Protéines extracellulaires
$S_{i,ext} \left[\frac{m^3}{kg} \right] = \frac{K_i^6 (1 + R_i)}{\exp(0,03 \cdot NP_i) \cdot \eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}}$ $T_{i,ext} [h] = 1,8$ $\eta_{i,ext} = \frac{K_i^7 R_i}{\left(1 + K_i^7 R_i \right) \left(1 + R_i \cdot 10^{\frac{K_i^8 \left(\frac{7 \cdot R_i}{R_i + 1} - 5 \right)}{R_i + 1}} \right)}$	$S_{i,ext} \left[\frac{m^3}{kg} \right] = \frac{0,15 (1 + R_i)}{\eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}}$ $T_{i,ext} [h] = 1,8$ $\eta_{i,ext} = \frac{K_i^7 R_i}{\left(1 + K_i^7 R_i \right) \left(1 + R_i \cdot 10^{\frac{K_i^8 \left(\frac{7 \cdot R_i}{R_i + 1} - 5 \right)}{R_i + 1}} \right)}$
$K_p^6 = 0,075 \quad K_v^6 = 0,15$ $K_p^7 = 25,1 \quad K_v^7 = 39,8 \quad K_C^7 = 50,1 \quad K_I^7 = 31,6$ $K_p^8 = 0,7 \quad K_v^8 = 0,8 \quad K_C^8 = 0,85 \quad K_I^8 = 0,75$	

Deuxième Ultrafiltration :	
Protéines intracellulaires	Protéines extracellulaires
$S_{i,uf2} \left[\frac{m^3}{kg} \right] = \frac{K_i^9}{\exp(0,03.NP_i) \eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}}$ $T_{i,uf2} [h] = 0,3 + \left[\frac{K_i^9 - \eta_{i,ext} - \frac{K_i^{10} \cdot R_i}{(R_i + 1)^2}}{\eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr} \cdot \exp(-0,03.NP_i)} \right] \cdot \frac{B_i}{A_{uf2}}$ $\eta_{i,uf2} = 1$	$S_{i,uf2} \left[\frac{m^3}{kg} \right] = \frac{K_i^9}{\eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}}$ $T_{i,uf2} [h] = 0,3 + \left[\frac{K_i^9 - \eta_{i,ext} - \frac{K_i^{10} \cdot R_i}{(R_i + 1)^2}}{\eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}} \right] \cdot \frac{B_i}{A_{uf2}}$ $\eta_{i,uf2} = 1$
$K_V^9 = 6 \quad K_C^9 = 2 \quad K_I^9 = 6 \quad K_P^9 = 3$ $K_P^{10} = 2 \quad K_V^{10} = 5 \quad K_C^{10} = 1 \quad K_I^{10} = 5$	
Séparation Chromatographique	
Protéines intracellulaires	Protéines extracellulaires
$S_{i,chr} \left[\frac{m^3}{kg} \right] = \frac{0,025 \cdot \left[\eta_{i,ext} + \frac{K_i^{10} \cdot R_i}{(R_i + 1)^2} \right]}{\eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}}$ $S_{i,chr,col} \left[\frac{m^3}{kg} \right] = \frac{0,1}{\eta_{i,chr}}$ $T_{i,chr} [h] = 0,375 + \left[\frac{0,0025 \cdot \left[\eta_{i,ext} + \frac{K_i^{10} \cdot R_i}{(R_i + 1)^2} \right]}{\eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}} \right] \cdot \frac{B_i}{V_{chr}}$ $\eta_{i,chr} = 0,95$	$S_{i,chr} \left[\frac{m^3}{kg} \right] = \frac{0,025 \cdot \left[\eta_{i,ext} + \frac{K_i^{10} \cdot R_i}{(R_i + 1)^2} \right]}{\eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr}}$ $S_{i,chr,col} \left[\frac{m^3}{kg} \right] = \frac{0,1}{\eta_{i,chr}}$ $T_{i,chr} [h] = 0,375 + \left[\frac{0,0025 \cdot \left[\eta_{i,ext} + \frac{K_i^{10} \cdot R_i}{(R_i + 1)^2} \right]}{\eta_{i,ext} \cdot \eta_{i,chr} \cdot \exp(-0,03.NP_i)} \right] \cdot \frac{B_i}{V_{chr}}$ $\eta_{i,chr} = 0,95$

CHAPITRE 2

**Développement d'un simulateur à
événements discrets :**

**Application à un atelier multiproduit
pour la synthèse de protéines**

1 – Introduction

Ce chapitre présente le développement du simulateur à événements discrets (SED) permettant de décrire le fonctionnement global d'un atelier. Ce simulateur sera ensuite couplé à un algorithme d'optimisation pour déterminer des stratégies de conception. Au niveau supérieur, l'optimiseur est chargé de proposer différentes configurations d'ateliers, ainsi que des conditions opératoires pour certains procédés clés, tandis qu'au niveau inférieur, le simulateur d'ateliers vérifie les contraintes de production et calcule les critères de performance (i.e. coût d'investissement, impact environnemental, flexibilité, etc. ...).

A notre connaissance, la plupart des simulateurs existant et mentionnés dans la littérature, considèrent que les performances des équipements sont figées. Cette approche conduit dans la majeure partie des cas à un surdimensionnement. Or, dans le contexte économique actuel et en raison des normes environnementales de plus en plus strictes, il est fondamental de prendre en compte, dès le stade de la conception d'un atelier, l'influence des conditions opératoires.

A contrario, d'autres approches visent à modéliser finement certaines opérations unitaires afin d'analyser les phénomènes physico-chimiques impliqués. Mais, la complexité des modèles nécessite généralement des résolutions numériques sophistiquées et des temps de calcul trop importants pour envisager, à un niveau supérieur, l'optimisation des conditions opératoires.

C'est dans ce contexte que ces travaux ont été entrepris avec pour préoccupation majeure le développement de modèles d'opérations unitaires suffisamment représentatifs des phénomènes, pour rendre compatible leur insertion au sein d'un simulateur d'ateliers, en vue d'une optimisation de l'ensemble des performances.

Rappelons que les travaux antérieurs de l'équipe ont conduit au développement du simulateur AD-HOC (Atelier Discontinus – Heuristiques et Ordonnancement à Court terme), dédié au contexte de la chimie fine pour un atelier de type multiobjectif [BAU97]. Les principes de développement du noyau du simulateur ont été repris et développés pour être appliqués à un atelier de production de protéines, objets particuliers, selon la terminologie appropriée des principes de programmation par objets, qui ont été utilisés lors de la mise en œuvre du prototype.

Un des points clés concerne l'inclusion des modèles simplifiés ou « shortcut » pour la modélisation des opérations unitaires. Cette approche permet, d'une part, de

mettre en évidence la dépendance du temps de procédé des conditions opératoires et, d'autre part, d'avoir une description détaillée des flux (concentration, composition, etc.) dans le procédé.

Ce chapitre est organisé de la façon suivante :

- Dans un premier temps, les principes de base de la simulation par événements discrets sont rappelés. Ensuite, le développement du simulateur à événements discrets est exposé. L'étude est focalisée sur l'adaptation et l'extension du noyau de simulation existant au cas de l'atelier qui sert de fil rouge tout au long de ce mémoire, l'atelier de synthèse de protéines.
- Dans un deuxième temps, quelques résultats significatifs du simulateur sont analysés. Le déroulement d'une simulation complète d'atelier est alors présenté.
- Dans un troisième temps, différentes utilisations potentielles du simulateur sont discutées. Deux stratégies de campagnes mono ou multiproduits y sont ainsi envisagées.
- Enfin, les résultats d'une simulation globale sont exploités pour quantifier l'importance des conditions opératoires sur les indices d'impact environnemental.

2 – Développement du simulateur par événements discrets (SED)

2.1 – Quelques rappels sur la simulation par événements discrets

La simulation par événements discrets consiste à décrire l'ensemble des événements qui se produisent à l'intérieur d'un système d'étude lors du déroulement d'un horizon de temps. Un système décrit en termes de traitements et d'événements est ainsi un support idéal pour une modélisation par événements discrets. Par exemple, l'arrivée des personnes dans une file d'attente et le traitement qui incombe est un cas classique qui peut être modélisé par ces techniques (fig. 1). Généralement, le temps d'attente et les actions potentielles des personnes associées à cette attente sont figés et ne sont pas modélisés. Seuls, sont pris en compte les événements d'arrivée et de départ dans la file d'attente.



Fig. 1 – Exemple de simulation à événements discrets.

Dans le cas de l'atelier, le problème à traiter consiste à modéliser la circulation des lots de produits dans un atelier de production (fig. 2). Les données disponibles sont la quantité à produire pour le (ou les) produit(s), la configuration de l'atelier (nombre et taille des équipements pour chaque étape de traitement) et les conditions opératoires de chaque étape, pour chaque produit. La simulation par événements discrets est particulièrement adaptée pour traiter le problème, car il peut être facilement décrit en fonction de deux types d'événements, d'une part, le chargement ou la libération des lots dans les équipements et, d'autre part, le traitement de lots dans les équipements de chaque étape.

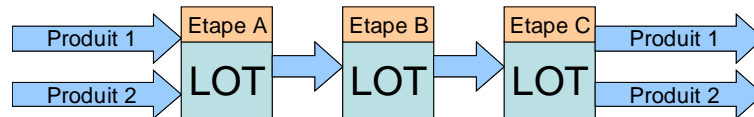


Fig. 2 – Agencement de lots dans un atelier de production.

2.2 – Principes généraux

Les principes généraux de fonctionnement du modèle de simulation à événements discrets ont été décrits dans la thèse de Baudet [BAU97]. Rappelons simplement que la simulation par événements discrets décrit un système réel, tel qu'il évolue dans le temps, par une représentation dans laquelle les grandeurs le caractérisant ne varient qu'en un nombre fini ou dénombrable de points isolés dans le temps. Ces points sont les instants où interviennent des événements, i.e., les phénomènes capables de modifier l'état du système.

Un événement est donc un changement d'état du système réel, se produisant à un instant donné, ainsi que les actions qui accompagnent ou caractérisent ce changement.

Par ailleurs, une méthodologie de développement de simulateur a été proposée par Bérard [BER00] selon une approche multicouche (fig. 3), reprise dans les présents travaux.

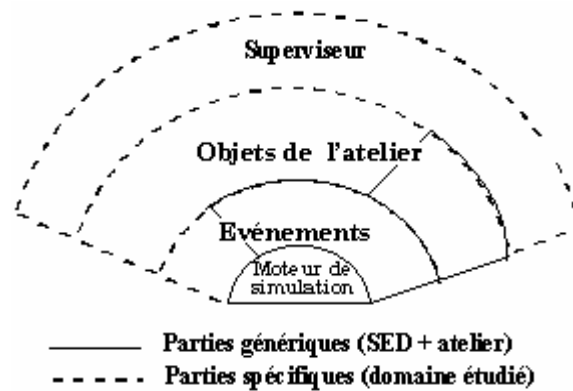


Fig. 3 – Architecture du Simulateur à événements discrets.

Le moteur de simulation générique chargé d'ordonner et d'activer les événements est le noyau commun à tout SED. Les événements de la couche suivante sont, pour la plupart, génériques à tous les simulateurs d'ateliers discontinus, et servent à décrire les changements du système modélisé ; seuls quelques cas spécifiques peuvent imposer la définition d'événements particuliers. Par rapport aux objets modélisés dans le simulateur, un nombre restreint est commun à tous les types d'ateliers (i.e. bacs de stockage, réacteur simple, etc.), les autres sont à définir pour chaque problème particulier. Le niveau supérieur où la gestion de conflits est résolue, correspond au superviseur : les actions à mettre en oeuvre au cours d'une simulation peuvent être différentes selon les cas et imposent d'être adaptées.

En suivant la démarche proposée par Bérard [BER00] et Bernal-Haro [BER99], un langage orienté objet a été utilisé pour l'implémentation pratique du simulateur : l'avantage principal en est la possible réutilisation des classes de base pour le traitement d'autres cas. Le C++ a été retenu en raison de ses performances reconnues dans la communauté informatique.

Un certain nombre de concepts qui appartiennent à la Programmation Par Objets (PPO) sont utilisés. Volontairement, ces termes classiques en PPO ne seront pas redéfinis. Pour plus d'information se référer à [STR01].

Les objets de base du SED seront ensuite décrits. Leur fonctionnement et leur interaction seront présentés en détail. Pour le traitement d'un problème particulier, des objets spécifiques devront en être dérivés à partir de la structure de base.

2.2.1 – Le moteur

Le cœur du simulateur est le moteur, qui comporte deux fonctions: la première est d'ordonner les événements dans un agenda selon leur date d'occurrence et la seconde

est d'activer les événements si les ressources nécessaires sont disponibles, sinon, l'événement est reporté à une nouvelle date à laquelle les ressources seront disponibles (fig. 4). La reprogrammation des événements est une tâche concernant le superviseur, mais comme il n'y a pas d'annulation des événements dans ce cas d'étude, cette tâche est effectuée systématiquement par le moteur, pour limiter le temps du calcul et éviter des appels inutiles de fonction.

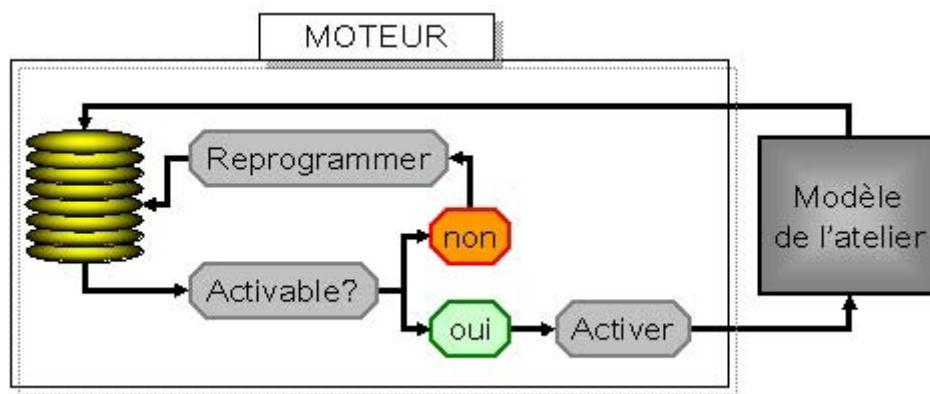


Fig. 4 – Fonctionnement du moteur du simulateur.

2.2.2 – Événement

Un événement représente un changement du système à un instant donné. La classe événement est ainsi une classe de base à partir de laquelle les différents types d'événements devront être définis. Un événement modélisé est caractérisé par sa date d'occurrence et son action sur le système.

2.2.3 – Équipement

La classe équipement est une classe de base à partir de laquelle les différents types d'équipements présents dans l'atelier devront être définis. Il faut remarquer d'un point de vue pratique, qu'elle sert d'interface pour les classes spécifiques dérivées.

2.2.4 – Étape

La classe étape¹ regroupe les équipements capables d'accomplir une tâche donnée ; il s'agit de tous les bacs capables d'accomplir une tâche spécifique (ie. l'ensemble de bacs qui peuvent contenir un produit chimique) en remarquant qu'un équipement capable d'accomplir plusieurs tâches (ie. réaction et distillation) peut appartenir à plusieurs étapes différentes (fig. 5).

¹ D'un point de vue pratique, la classe étape est une classe « conteneur » selon la terminologie de PPO.

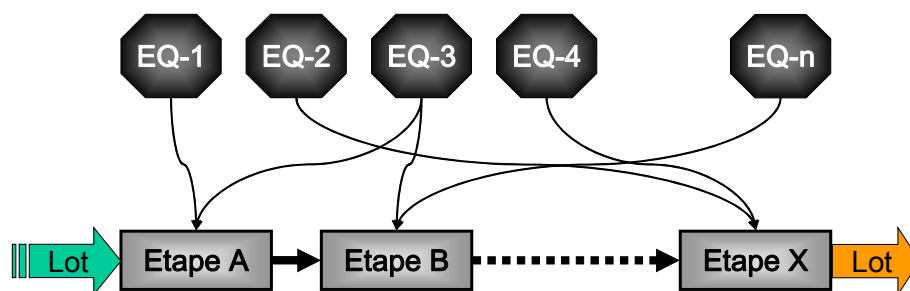


Fig. 5 – Description de la classe étape.

2.2.5 – Produit

La classe Produit (voir fig. 6) est une classe à partir de laquelle dérivent les différents produits présents dans l'atelier. Contrairement aux classes précédentes, événement ou équipement, la classe Produit n'est pas une interface pour les classes dérivées, parce qu'il est impossible de définir une interface qui puisse prendre en compte les caractéristiques de tous les produits chimiques².

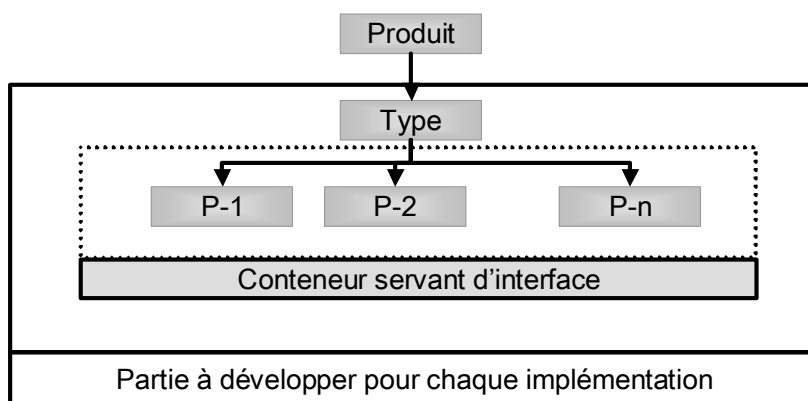


Fig. 6 – Schéma d'héritage de classes pour la classe de base Produit.

2.2.6 – Recette

La classe recette (voir fig. 7) contient l'information relative à la séquence de traitements nécessaires pour l'élaboration d'un produit donné. Une classe séquence a été définie et possède comme information l'étape chargée de réaliser cette opération, ainsi que l'étape de stockage où le lot peut être stocké si les équipements liés à l'étape de traitement ne sont pas disponibles.

² En pratique, ce problème a été également résolu avec une classe « conteneur », propre à la programmation par objets, qui doit être définie pour chaque cas particulier.

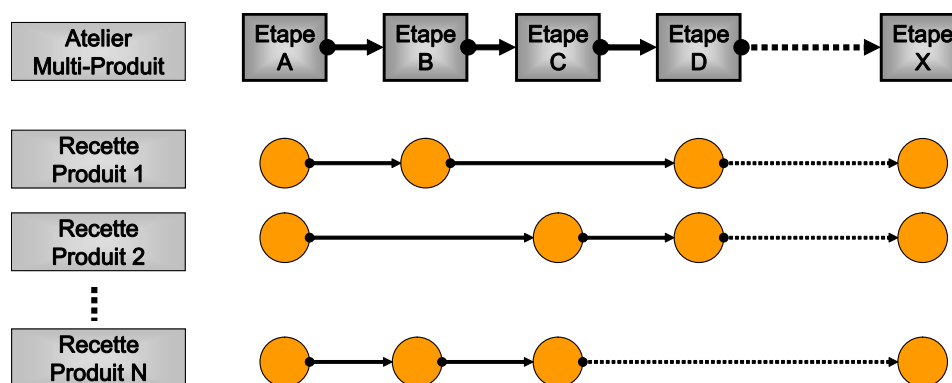


Fig. 7 – Schéma des recettes des produits.

2.2.7 – Superviseur

Le superviseur (cf. fig. 8), à travers ses éléments, a accès à tous les objets du simulateur et est chargé de superviser l’avancement de la simulation, et de l’arrêter si certaines conditions sont vérifiées (i.e., atteinte d’un régime de production donné, ressources non disponibles pour une tâche).

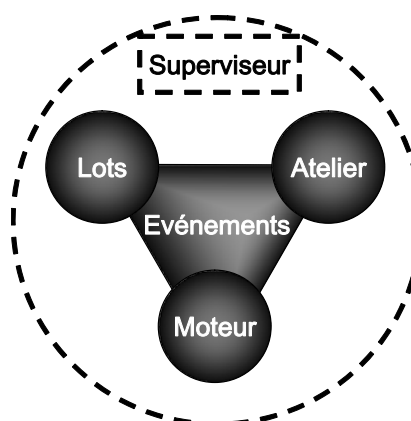


Fig. 8 – Schéma du superviseur.

2.3 – Application à l’atelier de production de protéines

Les classes nécessaires pour l’implémentation du simulateur de l’atelier de production de protéines présenté dans le chapitre 1, dérivent des classes de base présentées dans le paragraphe précédent. Les principes de l’héritage de classe sont présentés dans ce qui suit.

La fig. 9 montre l’héritage de classe pour les quatre produits pris en compte dans l’exemple. La classe protéine hérite de la classe Produit et possède comme attributs les données communes à tous les produits : concentration finale dans le fermenteur,

concentration finale dans le premier micro-filtre et rapport de phases dans l'extraction liquide-liquide.

Deux classes correspondant aux deux types de protéines considérées dérivent de la classe protéine, extracellulaires et intracellulaires. La première a comme attribut le rapport d'eau ajoutée au premier micro-filtre, et la deuxième le nombre de passages à travers l'homogénéisateur ainsi que la proportion d'eau ajoutée au deuxième micro-filtre.

Les deux produits extracellulaires, insuline et chymosine, dérivent de la classe correspondante. Le même processus a été appliqué pour les produits intracellulaires, vaccine et protéase. Comme mentionné précédemment, une classe conteneur servant d'interface aux produits a été définie (cf. fig. 9).

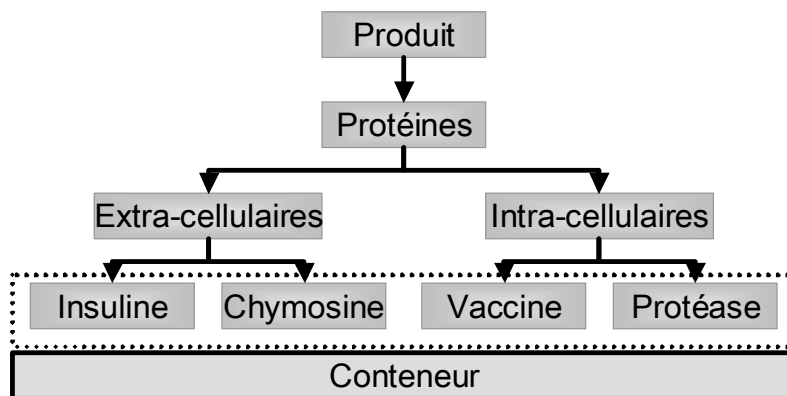


Fig. 9 – Développement de l'héritage pour la classe « Produit ».

Les différents types d'équipements présents dans l'atelier ont été définis à partir de la classe de base « Equipement » (Fig. 10).

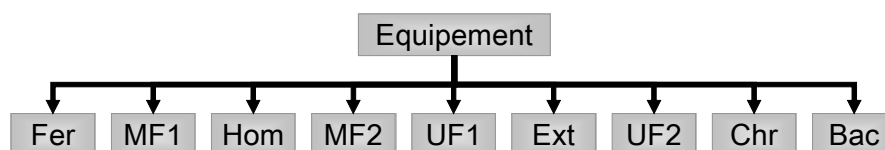


Fig. 10 – Schéma d'héritage des équipements.

Le nom des classes est le même que celui de l'opération unitaire réalisée : Fer (fermenteur), MF1 (premier micro-filtre), Hom (homogénéisateur), MF2 (deuxième micro-filtre), UF1 (premier ultra-filtre), Ext (extracteur liquide-liquide), UF2 (deuxième ultra-filtre), Chr (colonne chromatographique), Bac (bac de stockage).

Les deux étapes de micro-filtration ont été prises en compte à travers deux classes différentes car la perméabilité de la membrane est différente et, en conséquence, les

équipements ne peuvent pas réaliser les mêmes tâches ce qui conduit à des modèles différents pour chacune. Dans le cas de l’ultra-filtration, bien que les deux équipements soient identiques, ils diffèrent d’un ordre de grandeur, et sont traités au travers de deux classes différentes.

L’objectif de ce travail étant la conception de l’atelier, la simulation de l’atelier est réalisée de manière relativement simple. Le système est décrit à travers deux types d’événements : chargement des lots dans les équipements et libération des équipements après le traitement. Les classes Chargement et Libération ont été donc définies à partir de la classe de base Evénement (fig. 11).

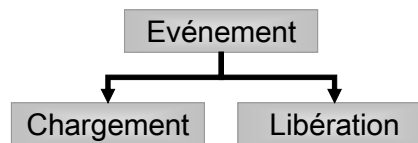


Fig. 11 – Héritage des événements.

2.4 – Entrées-Sorties du Simulateur

Pour le déroulement de la simulation, un ensemble de données doit être fourni au simulateur, qui restitue un certain nombre de sorties.

Le tableau 1 présente les entrées et les sorties du simulateur avec l’approche retenue. Parmi les entrées, on retrouve la configuration de l’atelier (taille et nombre des équipements à chaque étape de traitement), l’ensemble des conditions opératoires, données nécessaires aux modèles de performance des opérations unitaires, les recettes de production des produits à élaborer et la quantité à produire pour chacun d’eux. L’horizon de temps dans lequel la simulation se déroule est également nécessaire pour garantir l’achèvement de la production.

La politique de production doit elle-aussi être définie ainsi que l’ordre dans lequel les produits sont élaborés et les règles de gestion des conflits.

La principale information obtenue après simulation concerne la faisabilité de la configuration simulée. La plus commune des contraintes est le respect de l’horizon de temps, mais des contraintes spécifiques à chaque étape de traitement peuvent exister. La vérification de ce type de contraintes justifie l’utilisation du simulateur par rapport à des méthodes classiques de programmation mathématique. Le simulateur est également chargé de l’évaluation des critères de performances, liés au coût de l’atelier et aux indices de pollution impliqués dans l’opération réalisée.

Des résultats supplémentaires, tels que le cheminement des produits, le taux de remplissage des équipements à chaque étape ou le taux de service des équipements sont également accessibles. Il faut noter que ces résultats ne sont affichés qu'en option car leur évaluation nécessite de nombreux calculs.

<i>Entrées</i>	<i>Sorties</i>
Configuration de l'atelier	Faisabilité (respect de contraintes)
Conditions opératoires	Coût de l'atelier
Recettes de production	Indices de Pollution
Production souhaitée	Ordonnancement
Horizon de temps	Taux de remplissage des équipements
Politique de Production	Taux de service des équipements

Tableau 1 – Entrées-sorties du simulateur.

Une remarque importante concerne le nettoyage des équipements après traitement. Dans cette étude, l'hypothèse émise lors des travaux de Montagna et al. [MON00] est conservée : un nettoyage systématique est réalisé après le traitement indépendamment des produits traités ou à traiter. Le temps de nettoyage est dès lors supposé constant et inclus dans le temps opératoire.

3 – Résultats de simulation

Les modèles des opérations unitaires ont été intégrés dans le SED et cette partie analyse les résultats de simulation qui concernent le cheminement des lots traversant l'atelier pour les différents produits. Le cheminement d'un lot de taille unitaire (volume d' $1 m^3$) entrant dans l'atelier est pris pour référence dans la simulation. Cette remarque est nécessaire car dans les méthodes classiques de programmation mathématique, le raisonnement se fait par rapport à un référentiel exprimé en kilogrammes de produit en sortie de l'atelier.

Le tableau 2 présente les conditions opératoires de la simulation de référence. Celles-ci ont été reprises de Montagna et al. [MON00], où le problème de conception d'ateliers est traité avec des conditions opératoires fixées. Il faut noter que les modèles des opérations unitaires ne prennent pas en compte les dimensions des équipements, ce qui revient à dire que l'efficacité d'un équipement ne dépend pas de son taux de remplissage, (ce qui est erroné pour certains équipements si le taux de remplissage est trop faible (i.e. mélangeurs)).

	Insuline	Vaccine	Chymosine	Protéase
$C_{fer} [kg/m^3]$	50	50	50	50
$C_{mf1} [kg/m^3]$	200	200	200	200
$W_{mf1} [m^3/m^3]$	1,25	---	1,25	---
$NP_{hom} [l]$	3	3	3	3
$W_{mf2} [m^3/m^3]$	---	1,5	---	1,5
$R [m^3/m^3]$	1	1	1	1

Tableau 2 – Conditions opératoires standard

Les tableaux 3 à 10 fournissent les résultats obtenus en ce qui concerne la taille, la concentration en biomasse et la composition du lot en sortie de chaque étape de traitement. Les tableaux 11 à 14 montrent les effluents générés dans les étapes de micro filtration, extraction liquide-liquide, et séparation chromatographique.

3.1 – Composition du lot après traitement dans une étape

3.1.1 – Fermentation

Après fermentation, le lot a une taille unitaire fixée a priori, une concentration en biomasse, variable de contrôle de cette étape, fixée elle aussi ; dans le cadre de la simulation, la biomasse est composé à 85% de cellules et 15% des protéines extracellulaires (tableau 3).

Fermentation	Insuline	Vaccine	Chymosine	Protéase
$V [m^3]$	1,00	1,00	1,00	1,00
$C [kg/m^3]$	50,00	50,00	50,00	50,00
$X_{cell} [kg_{cell}/kg_{tot}]$	0,84815	0,84815	0,84815	0,84815
$X_{pa} [kg_{pa}/kg_{tot}]$	0,12148	0,15185	0,06074	0,15185
$X_{pi} [kg_{pi}/kg_{tot}]$	0,03037	0,00000	0,09111	0,00000

Tableau 3 – Taille, concentration et composition du lot après fermentation.

3.1.2 – Première micro-filtration

Dans le cas des protéines extracellulaires, le produit se trouve dans le permeal. Le lot double sa taille à cause de l'eau de lavage qui y est ajoutée et la solution est diluée car seulement les protéines extracellulaires passent à travers la membrane. Dans le cas de produits intracellulaires, la taille est réduite significativement car la solution est concentrée à cette étape (tableau 4).

Première micro-filtration	Insuline	Vaccine	Chymosine	Protéase
$V [m^3]$	2,02960	0,220405	2,0296	0,220405
$C [kg/m^3]$	3,73805	200	3,73805	200
$X_{cell} [kg_{cell}/kg_{tot}]$	0	0,962038	0,000	0,962038
$X_{pa} [kg_{pa}/kg_{tot}]$	0,8	0,0379625	0,4	0,0379625
$X_{pi} [kg_{pi}/kg_{tot}]$	0,2	0	0,6	0

Tableau 4 – Taille, concentration et composition du lot après la première micro-filtration.

3.1.3 – Homogénéisation

Après l'homogénéisation où seuls sont concernés les produits intracellulaires, le lot a une fraction de 31% de la biomasse constituée par les protéines libérées, dont le produit d'intérêt. Le lot conserve les mêmes taille et concentration qu'à l'étape précédente (tableau 5).

Homogénéisation	Insuline	Vaccine	Chymosine	Protéase
$V [m^3]$	---	0,220405	---	0,220405
$C [kg/m^3]$	---	200	---	200
$X_{cell} [kg_{cell}/kg_{tot}]$	---	0,693698	---	0,693698
$X_{pa} [kg_{pa}/kg_{tot}]$	---	0,23876	---	0,171218
$X_{pi} [kg_{pi}/kg_{tot}]$	---	0,0675424	---	0,135085

Tableau 5 – Taille, concentration et composition du lot après l'homogénéisation.

3.1.4 – Deuxième micro-filtration

Après la deuxième micro-filtration, le lot double sa taille comme c'est le cas pour la première micro-filtration pour les produits extracellulaires, sa concentration est réduite car les débris de cellules et les cellules non détruites par l'homogénéisateur ne passent pas à travers le filtre (tableau 6).

Deuxième micro-filtration	Insuline	Vaccine	Chymosine	Protéase
$V [m^3]$	---	0,440809	---	0,440809
$C [kg/m^3]$	---	29,8677	---	29,8677
$X_{cell} [kg_{cell}/kg_{tot}]$	---	0	---	0
$X_{pa} [kg_{pa}/kg_{tot}]$	---	0,779491	---	0,558982
$X_{pi} [kg_{pi}/kg_{tot}]$	---	0,220509	---	0,441018

Tableau 6 – Taille, concentration et composition du lot après la deuxième micro-filtration.

3.1.5 – Première ultra-filtration

Après la première ultra-filtration, la concentration du lot est standardisée à 50 kg/m^3 et, en conséquence, sa taille réduite. Il ne reste en solution que les protéines dont la composition varie en fonction du produit (tableau 7).

Première ultra-filtration	Insuline	Vaccine	Chymosine	Protéase
$V [\text{m}^3]$	0,151735	0,263319	0,151735	0,263319
$C [\text{kg}/\text{m}^3]$	50	50	50	50
$X_{cell} [\text{kg}_{cell}/\text{kg}_{tot}]$	0	0	0	0
$X_{pa} [\text{kg}_{pa}/\text{kg}_{tot}]$	0,8	0,779491	0,4	0,558982
$X_{pi} [\text{kg}_{pi}/\text{kg}_{tot}]$	0,2	0,220509	0,6	0,441018

Tableau 7 – Taille, concentration et composition du lot après la première ultra-filtration.

3.1.6 – Extraction liquide-liquide

Après l'extraction liquide-liquide, la concentration du lot est sensiblement réduite car un faible pourcentage de protéines part soit avec le lot initial, soit avec le solvant. La composition du lot reste la même (tableau 8).

Extraction liquide-liquide	Insuline	Vaccine	Chymosine	Protéase
$V [\text{m}^3]$	0,151735	0,263319	0,151735	0,263319
$C [\text{kg}/\text{m}^3]$	45,0853	45,8797	46,5502	44,1495
$X_{cell} [\text{kg}_{cell}/\text{kg}_{tot}]$	0	0	0	0
$X_{pa} [\text{kg}_{pa}/\text{kg}_{tot}]$	0,8	0,779491	0,4	0,558982
$X_{pi} [\text{kg}_{pi}/\text{kg}_{tot}]$	0,2	0,220509	0,6	0,441018

Tableau 8 – Taille, concentration et composition du lot après l'extraction liquide-liquide.

3.1.7 – Deuxième ultra-filtration

Après la deuxième ultra-filtration, la concentration est standardisée à $50 [\text{kg}/\text{m}^3]$ à nouveau, et en conséquence la taille est réduite. La composition reste toujours la même (tableau 9).

Deuxième ultra-filtration	Insuline	Vaccine	Chymosine	Protéase
$V [\text{m}^3]$	0,13682	0,24162	0,141266	0,232508
$C [\text{kg}/\text{m}^3]$	50	50	50	50
$X_{cell} [\text{kg}_{cell}/\text{kg}_{tot}]$	0	0	0	0
$X_{pa} [\text{kg}_{pa}/\text{kg}_{tot}]$	0,8	0,779491	0,4	0,558982
$X_{pi} [\text{kg}_{pi}/\text{kg}_{tot}]$	0,2	0,220509	0,6	0,441018

Tableau 9 – Taille, concentration et composition du lot après la deuxième ultra-filtration.

3.1.8 – Séparation Chromatographique

Après la séparation chromatographique, le lot n'est composé que de la protéine d'intérêt. La taille est environ 20% de la taille initiale du lot après fermentation, et la concentration dépend du produit élaboré, entre 20% et 60% de la concentration initiale (tableau 10).

Chromatographie	Insuline	Vaccine	Chymosine	Protéase
$V [m^3]$	0,13682	0,24162	0,141266	0,232508
$C [kg/m^3]$	9,5	10,4742	28,5	20,9483
$X_{cell} [kg_{cell}/kg_{tot}]$	0	0	0	0
$X_{pa} [kg_{pa}/kg_{tot}]$	0	0	0	0
$X_{pi} [kg_{pi}/kg_{tot}]$	1	1	1	1

Tableau 10 – Taille, concentration et composition du lot après la chromatographie.

3.2 – Effluents des étapes de traitement

3.2.1 – Effluents de la première micro-filtration

Le tableau 11 présente les effluents de la première micro-filtration : ils diffèrent en fonction du produit traité, intra ou extracellulaires. Dans le cas des produits extracellulaires, l'effluent correspond au rétentat, lequel est un lot de petite taille, car il a été concentré pour la séparation et la récupération des protéines dans le perméat. Il n'est quasiment composé que de cellules car après la filtration traditionnelle, il est lavé pour obtenir une récupération encore plus élevée de protéines. Pour les produits intracellulaires, l'effluent correspond à celui qui se trouve dans le perméat car la protéine d'intérêt est dans les cellules qui restent dans le rétentat. L'effluent a une taille du même ordre de grandeur que celle de l'entrée, il est dilué et n'est composé que des protéines extracellulaires autres que celle d'intérêt.

Première micro-filtration	Insuline	Vaccine	Chymosine	Protéase
$V [m^3]$	0,220405	0,779595	0,220405	0,779595
$C [kg/m^3]$	192,434	0,5925	192,434	7,5925
$X_{cell} [kg_{cell}/kg_{tot}]$	0,999864	0	0,999864	0
$X_{pa} [kg_{pa}/kg_{tot}]$	$2,757 \cdot 10^{-5}$	1	$8,150 \cdot 10^{-5}$	1
$X_{pi} [kg_{pi}/kg_{tot}]$	0	0	0	0

Tableau 11 – Effluents de la première micro filtration.

3.2.2 – Effluents de la deuxième micro-filtration

Un lot de petit taille et concentré en biomasse est rejeté après la deuxième micro-filtration (tableau 12). Les effluents de cette étape correspondent aux débris des cellules en majorité, comme cela était le cas pour les produits extracellulaires dans la première micro filtration, et les cellules qui n'ont pas été détruites dans l'homogénéisateur et les protéines en solution y sont présentes. Sa taille est faible et sa concentration élevée pour les mêmes raisons explicitées précédemment pour la première micro-filtration.

Deuxième micro-filtration	Insuline	Vaccine	Chymosine	Protéase
$V [m^3]$	---	0,110202	---	0,110202
$C [kg/m^3]$	---	280,529	---	280,529
$X_{cell} [kg_{cell}/kg_{tot}]$	---	0,989128	---	0,989128
$X_{pa} [kg_{pa}/kg_{tot}]$	---	0,0084748	---	0,0060774
$X_{pi} [kg_{pi}/kg_{tot}]$	---	0,0023974	---	0,0047948

Tableau 12 – Effluents de la deuxième micro filtration.

3.2.3 – Effluents de l'extraction liquide-liquide

Le principal effluent de cette étape est le solvant. La taille du lot d'effluent est la même que celle du lot car le rapport des phases est de 1. La concentration en biomasse est faible et correspond aux protéines résiduelles de la rétro-extraction, qui sont présentes avec le même rapport que dans le lot en entrée et en sortie de l'étape (tableau 13).

Extraction liquide-liquide	Insuline	Vaccine	Chymosine	Protéase
$V [m^3]$	0,151735	0,263319	0,151735	0,263319
$C [kg/m^3]$	4,91467	4,1203	3,44975	5,85053
$X_{cell} [kg_{cell}/kg_{tot}]$	0	0	0	0
$X_{pa} [kg_{pa}/kg_{tot}]$	0,8	0,779491	0,4	0,558982
$X_{pi} [kg_{pi}/kg_{tot}]$	0,2	0,220509	0,6	0,441018

Tableau 13 – Effluents de l'extraction liquide-liquide.

3.2.4 – Effluents de la séparation Chromatographique

Les déchets de la séparation chromatographique correspondent aux autres protéines que celle d'intérêt qui arrivent à cette étape (tableau 14). La taille du lot des effluents est trois fois celle du lot entrant, ce qui correspond aux déchets de la première adsorption et aux deux lavages postérieurs.

Chromatographie	Insuline	Vaccine	Chymosine	Protéase
$V [m^3]$	0,410461	0,724861	0,423797	0,697525
$C [kg/m^3]$	13,5	13,1753	7,16667	9,68389
$X_{cell} [kg_{cell}/kg_{tot}]$	0	0	0	0
$X_{pa} [kg_{pa}/kg_{tot}]$	0,987654	0,986053	0,930233	0,962049
$X_{pi} [kg_{pi}/kg_{tot}]$	0,0123457	0,0139471	0,0697674	0,0379512

Tableau 14 – Effluents de la séparation chromatographique

4 – Utilisations du SED

Dans le chapitre 1, les modèles des opérations unitaires ont été présentés. Ils ont été ensuite couplés au SED et le cheminement de lots de différents produits a été simulé. L'intérêt a été porté, dans la partie précédente, sur le lot et sa transformation dans l'atelier. Ici, l'attention est mise sur l'atelier dans son ensemble, sa structure et son fonctionnement.

Des variables de décision importantes pour la gestion d'un atelier concernent la détermination des campagnes et la gestion des conflits lors de l'utilisation de ressources. Concernant les campagnes, il faut fixer le nombre de produits différents par campagne, le nombre de lots par produit, la taille des lots et leur ordre de lancement.

Deux stratégies ont été envisagées pour déterminer une campagne, mono ou multiproduit. Dans le cas des campagnes multiproduits, sont lancés en alternance des lots de produits extra et intracellulaires. La taille du lot est calculée par le simulateur comme le lot le plus grand qui peut être traité par l'équipement le plus petit de chaque étape, sans susciter le besoin d'être éclaté.

Pour la gestion des conflits au niveau de l'utilisation des ressources, la règle FIFO³ est retenue. Cette règle évite la stagnation des lots dans l'atelier.

4.1 – Comparaison intra – extracellulaires avec campagnes monoproduits

Les premières simulations effectuées ont eu pour objectif d'analyser les solutions optimales obtenues par Montagna et al. [MON00], où la méthode de programmation mathématique avait été utilisée avec l'hypothèse de campagnes monoproduits. La structure choisie comporte un équipement à chaque étape, obtenue avec l'hypothèse d'absence de stockage intermédiaire. Les conditions opératoires présentées dans le

³ FIFO de l'anglais « first in - first out » (premier entré - premier sortie)

tableau 2 sont utilisées, car d’une part dans les résultats publiés manquent des informations sur les conditions opératoires et sur la structure d’atelier qu’il faut reconstituer et, d’autre part, les modèles utilisés ne sont pas exactement les mêmes.

La taille du fermenteur a été choisie pour traiter la production dans l’horizon de temps fixé. La taille des équipements en aval a été fixée de manière à contenir la totalité du lot. La taille des équipements semi-continus (premier et deuxième micro-filtre, homogénéisateur, premier et deuxième ultra-filtre) a été choisie de façon à avoir un temps opératoire du même ordre de grandeur que la fermentation mais toujours plus petit afin que la fermentation reste l’étape limitante.

A titre illustratif, le tableau 15 présente les temps opératoires pour chaque produit à chaque étape de traitement pour la configuration proposée. Ces valeurs sont commentées lors de la présentation des diagrammes de Gantt des simulations.

	Insuline	Chymosine	Vaccine	Protéase
Fermenteur	23,99	23,99	23,99	23,99
Premier micro-filtre	23,49	23,49	9,60	9,59
Homogénéisateur	---	---	21,09	21,05
Second micro-filtre	---	---	23,29	23,25
Premier ultra-filtre	21,12	21,12	2,90	2,90
Extracteur liquide-liquide	1,8	1,8	1,8	1,8
Second micro-filtre	11,49	8,15	23,57	23,41
Séparation chromatographique	0,41	0,41	0,43	0,43

Tableau 15 – Temps opératoires [h].

Les figures 12 et 13 montrent le diagramme de Gantt correspondant à la simulation de cinq campagnes monoproduits intracellulaires et extracellulaires respectivement. On peut observer des disparités importantes relatives au taux d’utilisation des équipements en fonction du type de produit élaboré.

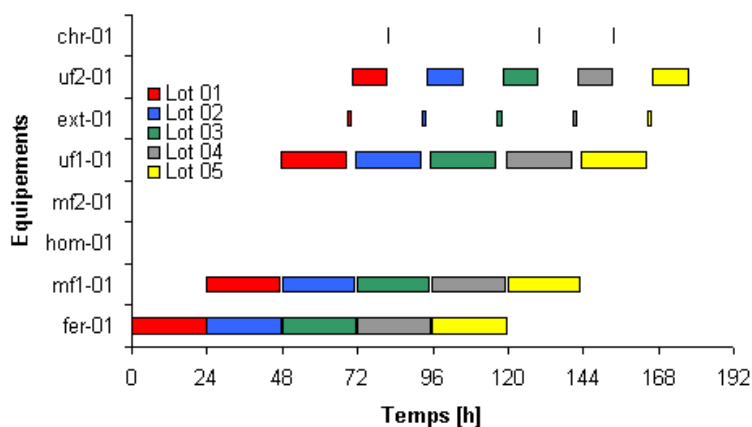


Fig. 12 – Simulation de cinq lots d’un produit extracellulaire.

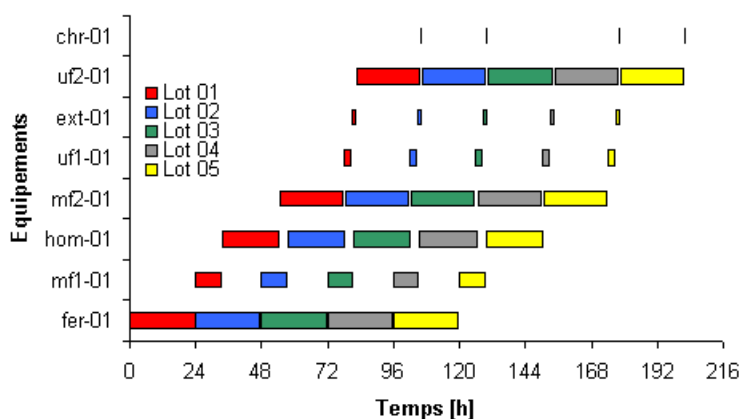


Fig. 13 – Simulation de cinq lots d’un produit intracellulaire.

On constate que deux équipements, hom-01 et mf2-01, ne sont pas utilisés lors de l’élaboration des produits extracellulaires. Dans les deux cas, l’extracteur liquide-liquide et la colonne chromatographique ont un très faible taux d’utilisation. Pour l’extracteur ext-01, le temps opératoire est fixe et très faible surtout si on le compare à celui de la fermentation. Dans le cas de la colonne chromatographique chr-01, le temps opératoire dépend de la taille du lot, mais la contrainte d’adsorption nécessite un équipement très surdimensionné par rapport au temps opératoire.

Les autres équipements ont un taux d’utilisation qui varie en fonction du type de produit élaboré. C’est les cas des équipements mf1-01, uf1-01 et uf2-01, qui sont des équipements semi-continus fonctionnent à concentration finale fixe. La différence de concentration et de composition du lot des deux types de produits conduit à cet état de fait.

4.2 – Simulations des campagnes multiproduits

Prenant en compte la non utilisation des deux équipements (hom-01 et mf2-01), le surdimensionnement d’un équipement (uf2-01) lors de l’élaboration d’un produit extracellulaire et le surdimensionnement de deux équipements (mf1-01 et uf1-01) lors de l’élaboration d’un produit intracellulaire, des campagnes multiproduits ont été simulées.

La même configuration d’atelier et des conditions opératoires a été conservée. Des campagnes contenant un lot de chaque produit ont été définies, la taille du lot étant la même que dans le cas précédent. Les lots ont été lancés en alternant des produits intra et extracellulaires.

La fig. 14 montre les résultats obtenus lors de la simulation de trois campagnes multiproduits. On peut remarquer que la même configuration d’atelier a la même capacité de production avec les deux politiques. Cela vient du fait que l’étape limitante est la fermentation : en effet, il s’agit d’une étape commune à tous les produits élaborés et son temps opératoire est identique pour tous les produits car la concentration finale est fixée.

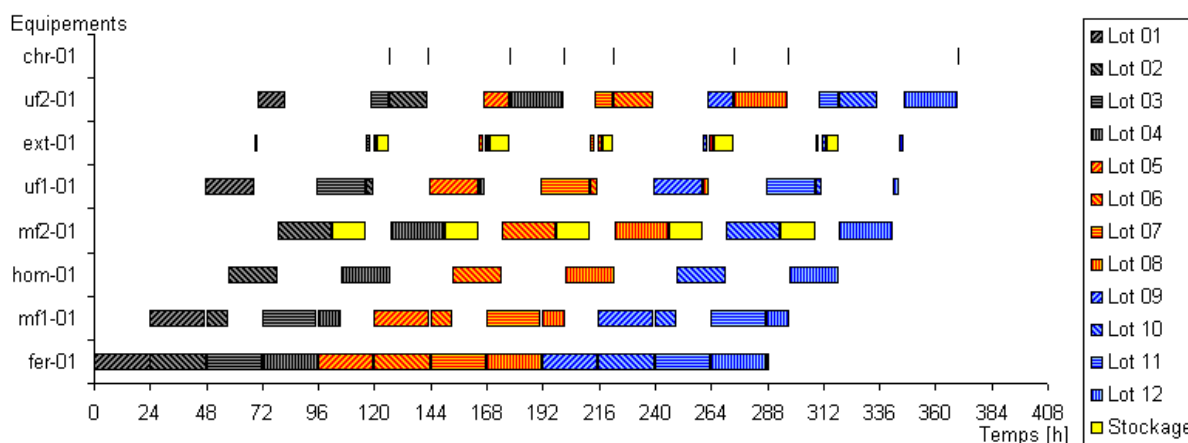


Fig. 14 – Simulation de trois campagnes multiproduits.

Les équipements, qui présentaient un faible taux d’utilisation pour un des types de produit avec la politique précédente (mf1-01, uf1-01 et uf2-01), ont maintenant un taux d’utilisation régulier. La même remarque vaut pour les équipements hom-01 et mf2-01. La simulation avec des campagnes multiproduits donne ainsi de meilleurs résultats qu’avec une politique de production mono-produit, qui conduisait à un surdimensionnement de l’atelier.

Sur la fig. 14, on observe que des équipements sont utilisés pour le stockage du lot après traitement car l’équipement suivant n’est pas disponible (mf2-01 et ext-01). Il semble intéressant, dans le cas de l’équipement semi-continu mf2-01, de modifier l’ordre de lancement des produits pour éliminer cette attente et ainsi libérer l’équipement soit pour le traitement d’un autre produit ou réduire sa taille en utilisant le temps libre et diminuer ainsi le coût de l’atelier.

La fig. 15 montre le diagramme de Gantt avec pour lancement initial le produit intracellulaire. La modification de l’ordre de lancement n’a pas apporté une réduction du temps de stockage des lots dans l’étape de traitement. D’autres politiques de campagnes ont été testées et aucune n’a été satisfaisante : il a donc été proposé d’utiliser un bac de stockage afin de libérer les équipements utilisés à cette fin.

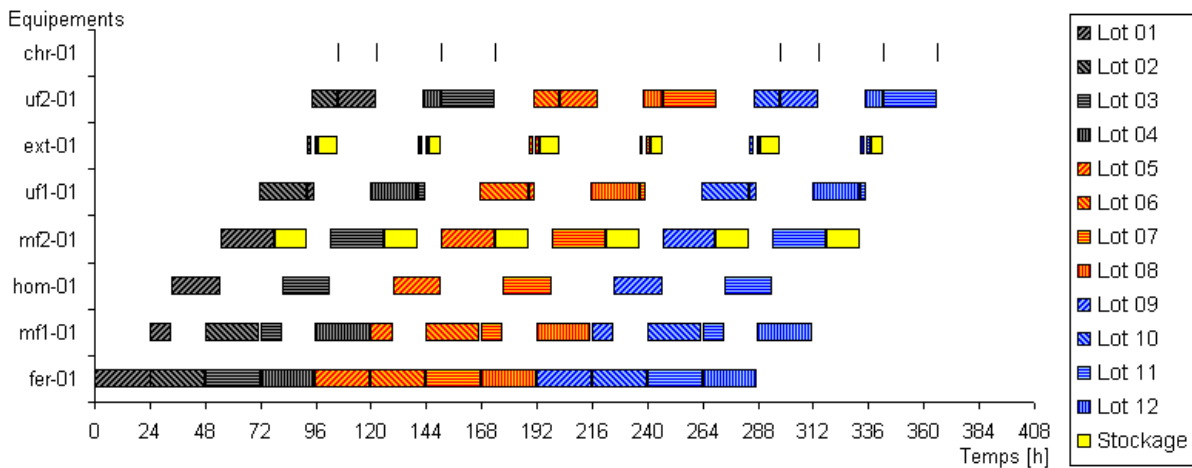


Fig. 15 – Simulation multiproduit avec ordre de lancement inversé.

L'ajout d'un bac de stockage conduit au diagramme du Gantt de la fig. 16 relative à la simulation de trois campagnes multiproduits. Bien que l'ajout d'un bac entraîne une augmentation légère du coût d'investissement, il réduit en même temps le coût de l'étape semi-continue mf2-01. Ainsi, comme le coût des étapes de traitement est généralement beaucoup plus élevé, cette solution peut s'avérer intéressante dans certains cas.

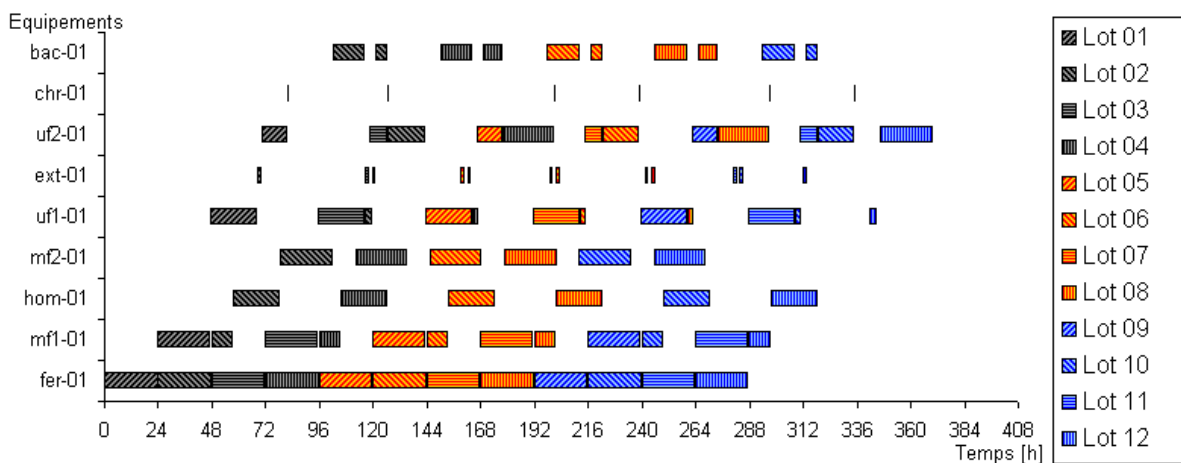


Fig. 16 – Ajout d'un bac du stockage à l'atelier

5 – Impact des conditions opératoires sur les critères de performance de l'atelier

Afin d'analyser l'influence des paramètres ainsi que leurs interactions, un plan d'expériences (voir annexe) a été réalisé. Il ressort de cette étude que les interactions entre paramètres sont importantes comme cela était prévisible, ce qui confirme l'intérêt d'effectuer une optimisation simultanée de ces paramètres.

6 – Conclusions

Ce chapitre a permis de proposer le modèle global d'atelier établi à partir des concepts de la simulation par événements discrets. Les principes de développement ont été appliqués à l'exemple de l'atelier de la synthèse de protéines, mais l'approche est suffisamment générique pour être facilement réutilisable et adaptable à d'autres contextes.

Un des points clefs de l'étude concerne l'intégration des modèles d'opérations unitaires des différents procédés impliqués dans le schéma global de fabrication.

Le simulateur global va être dans ce qui suit inséré dans une boucle d'optimisation afin de minimiser, l'impact environnemental et le coût d'investissement.

CHAPITRE 2

ANNEXE

Analyse de l'influence des conditions opératoires sur l'impact environnemental

1 – Introduction

Dans le chapitre 1, l’influence des conditions opératoires à l’aide de modèles de représentation d’opérations unitaires a été analysée. On a mis ainsi en évidence l’influence directe de chaque condition opératoire sur l’étape de traitement sur laquelle elle agit et une estimation de sa contribution aux critères globaux de l’atelier a été effectuée. Compte tenu des liens entre les différentes étapes de traitement dont le lot de chaque produit est en quelque sorte le connecteur, une interaction entre les conditions opératoires est déjà prévisible. Cette partie, va quantifier l’influence des conditions sur les critères de performance de l’atelier grâce au modèle global d’atelier.

Plus précisément, l’étude qui suit concerne l’analyse de l’influence des conditions opératoires sur les critères d’impact sur l’environnement à l’aide d’un plan d’expériences [GOU97].

2 – Influence des conditions opératoires sur l’impact environnemental

La quantité et la qualité des effluents du procédé ne dépendent que des conditions opératoires agissant sur les bilans matière de chaque étape de traitement. L’indice global d’impact sur l’environnement est la somme pondérée par la production de chaque produit des indices définis dans le chapitre précédent (eq. 1).

$$I_k = \frac{I_k^{ins} \cdot P_{ins} + I_k^v \cdot P_{vac} + I_k^{chy} \cdot P_{chy} + I_k^{pro} \cdot P_{pro}}{P_{ins} + P_{vac} + P_{chy} + P_{pro}} \quad \text{Eq. 1}$$

Où I_k est l’indice global de pollution k , I_k^i est l’indice de pollution k du produit i et P_i est la quantité totale à produire pour le produit i .

Comme les indices des différents produits sont indépendant les uns des autres, ils ont été analysés séparément à l’aide de plans d’expériences. Une des l’hypothèses couramment effectuée est que l’influence des paramètres principaux est dominante sur l’interaction des paramètres entre eux. Dans un premier temps, en se basant sur cette hypothèse, un plan fractionnaire à trois niveaux ne prenant en compte que l’influence des paramètres principaux a été proposé. Or les résultats obtenus étaient très peu satisfaisants (obtention d’une valeur faible pour le coefficient de corrélation $r = 0,2$), un plan d’expériences complet à deux niveaux a donc été considéré. Les tableaux 1 et 2 présentent les valeurs des bornes des variables pour l’analyse de l’influence des paramètres. Ces valeurs serviront ensuite comme bornes des variables dans le cadre de la conception optimale.

	$C_{i,fer}[kg/m^3]$	$C_{i,mf1}[kg/m^3]$	$W_{i,mf1}[m^3/m^3]$	$R_{i,ext}[m^3/m^3]$
	X_1	X_2	X_3	X_4
Niveau bas	35	150	0,5	0,05
Niveau haut	55	250	3	1,5

Tableau 1 – Valeurs des bornes des variables, produits extracellulaires.

	$C_{i,fer}[kg/m^3]$	$C_{i,mf1}[kg/m^3]$	$NP_{i,hom}$	$W_{v,mf2}[m^3/m^3]$	$R_{i,ext}[m^3/m^3]$
	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5
Niveau bas	35	150	1	1	0,05
Niveau haut	55	250	3	3	1,5

Tableau 2 – Valeurs des bornes des variables, produits intracellulaires.

Pour éviter d’être exhaustif, seules les réponses des deux indices ($Y_{I,1}$ biomasse émise et $Y_{I,2}$ quantité de solvant utilisé) pour un produit intracellulaire et un produit extracellulaire sont présentées. L’ensemble des données et les résultats du plan d’expériences pour les quatre produits sont répertoriés dans la suite de cette annexe.

A titre d’illustration, le tableau 3 traduit la réponse de l’indice de pollution basé sur la biomasse émise dans l’environnement vis-à-vis des paramètres sélectionnés dans le cas d’un produit extracellulaire, ie. l’insuline. On peut observer que toutes les variables ont une influence sur cet indice, tous les coefficients étant du même ordre de grandeur. La différence entre les coefficients peut être attribuée à l’écart entre les bornes des variables : ainsi le rapport des phases par rapport à l’extraction liquide-liquide paraît avoir l’importance la plus significative.

La réponse de l’indice de pollution basée sur la quantité de solvant utilisée est fournie par le tableau 3. On constate qu’elle ne dépend que du rapport des phases dans l’extracteur liquide-liquide.

	$Y_{1,1}$	$Y_{1,2} \cdot 10^3$
I	53,3	8,59
X ₁	3,3652	---
X ₂	-0,9221	---
X ₃	-1,0337	---
X ₄	-6,8201	213,37859
X ₁ .X ₂	-2,6458	---
X ₁ .X ₃	-3,3632	---
X ₁ .X ₄	-0,468	---
X ₂ .X ₃	0,9221	---
X ₂ .X ₄	0,1282	---
X ₃ .X ₄	0,1437	---
X ₁ .X ₂ .X ₃	2,6438	---
X ₁ .X ₂ .X ₄	0,368	---
X ₁ .X ₃ .X ₄	0,4678	---
X ₂ .X ₃ .X ₄	-0,1282	---
X ₁ .X ₂ .X ₃ .X ₄	-0,3678	---

Tableau 3 – Coefficients de réponse pour l'insuline.

La réponse pour un produit intracellulaire, ie. la vaccine, de l'indice de pollution basée sur la biomasse émise dans l'environnement est présenté dans le tableau 4. Comme pour le produit extracellulaire, on observe que toutes variables ont un poids significatif sur cet indice. Les paramètres principaux ainsi que leurs interactions significatives entre eux doivent être pris en compte.

La réponse de l'indice basé sur la quantité de solvant utilisée est présentée dans le tableau 4. Contrairement aux produits extracellulaires, on constate ici que l'indice dépend aussi de l'ensemble de paramètres, toutefois le rapport de phases dans l'extraction liquide-liquide, reste de loin le paramètre principal. Ce comportement est dû à l'influence des variables sur la fraction massique des protéines d'intérêt, ce qui n'était pas le cas de produits extracellulaires.

	$Y_{V,1}$	$Y_{V,2}.10^3$
I	52,3184	7,04839
X ₁	2,6668	0,69182
X ₂	-0,5924	-0,46916
X ₃	-2,4282	-0,00586
X ₄	-1,3102	---
X ₅	-6,7619	185,20861
X ₁ .X ₂	-2,2225	-0,29065
X ₁ .X ₃	0,8188	-0,13861
X ₁ .X ₄	-3,0508	---
X ₁ .X ₅	-0,2734	18,17918
X ₂ .X ₃	0,8391	0,09369
X ₂ .X ₄	0,854	---
X ₂ .X ₅	0,0316	-12,32784
X ₃ .X ₄	0,8323	---
X ₃ .X ₅	7,5012	-0,15314
X ₄ .X ₅	0,209	---
X ₁ .X ₂ .X ₃	-0,741	0,05852
X ₁ .X ₂ .X ₄	2,3828	---
X ₁ .X ₂ .X ₅	0,2543	-7,63735
X ₁ .X ₃ .X ₄	-0,8227	---
X ₁ .X ₃ .X ₅	-7,1344	-3,64239
X ₁ .X ₄ .X ₅	0,3939	---
X ₂ .X ₃ .X ₄	-0,8364	---
X ₂ .X ₃ .X ₅	-0,0821	2,46131
X ₂ .X ₄ .X ₅	-0,1135	---
X ₃ .X ₄ .X ₅	-0,1563	---
X ₁ .X ₂ .X ₃ .X ₄	0,7426	---
X ₁ .X ₂ .X ₃ .X ₅	0,0585	1,53748
X ₁ .X ₂ .X ₄ .X ₅	-0,3048	---
X ₁ .X ₃ .X ₄ .X ₅	0,1541	---
X ₂ .X ₃ .X ₄ .X ₅	0,1099	---
X ₁ .X ₂ .X ₃ .X ₄ .X ₅	-0,0886	---

Tableau 4 – Coefficients de réponse pour l'insuline.

Cette étude rapide de l'influence de conditions opératoires sur les critères de performance de l'atelier confirme donc leur importance et la nécessité de les prendre en compte dès le stade de la conception de l'atelier.

3 – Plan d'expériences pour le produit insuline

	$C_{I,fer}[kg/m^3]$ X1	$C_{I,mf1}[kg/m^3]$ X2	$W_{I,mf1}[m^3/m^3]$ X3	$R_{I,ext}[m^3/m^3]$ X4
Niveau bas	35	150	0,5	0,05
Niveau haut	55	250	3	1,5

Tableau 5 – Conditions opératoires.

	X1	X2	X3	X4	Y1	Y2.10 ³
Expérience 1	0	0	0	0	53,3005	8,59441
Expérience 2	0	0	0	1	46,4804	221,973
Expérience 3	0	0	1	0	52,2668	8,59441
Expérience 4	0	0	1	1	45,5904	221,973
Expérience 5	0	1	0	0	52,3784	8,59441
Expérience 6	0	1	0	1	45,6865	221,973
Expérience 7	0	1	1	0	52,2668	8,59441
Expérience 8	0	1	1	1	45,5904	221,973
Expérience 9	1	0	0	0	56,6657	8,59441
Expérience 10	1	0	0	1	49,3776	221,973
Expérience 11	1	0	1	0	52,2688	8,59441
Expérience 12	1	0	1	1	45,5922	221,973
Expérience 13	1	1	0	0	53,0978	8,59441
Expérience 14	1	1	0	1	46,3059	221,973
Expérience 15	1	1	1	0	52,2668	8,59441
Expérience 16	1	1	1	1	45,5904	221,973

Tableau 6 – Plan d'expériences.

$$Y_{1,1} = 53,3 + 3,3652.x_1 - 0,9221.x_2 - 1,0337.x_3 - 6,8201.x_4 - 2,6458.x_1.x_2 - 3,3632.x_1.x_3 - 0,468.x_1.x_4 + 0,9221.x_2.x_3 + 0,1282.x_2.x_4 + 0,1437.x_3.x_4 + 2,6438.x_1.x_2.x_3 + 0,368.x_1.x_2.x_4 + 0,4678.x_1.x_3.x_4 - 0,1282.x_2.x_3.x_4 - 0,3678.x_1.x_2.x_3.x_4$$

$$Y_{1,2}.10^3 = 8,59 + 2,27374E-13.x_1 + 2,27374E-13.x_2 + 3,4E-13.x_3 + 213,37859.x_4 - 1,13687E-12.x_1.x_2 - 6,82121E-13.x_1.x_3 + 4,54747E-13.x_1.x_4 - 6,82121E-13.x_2.x_3 + 4,54747E-13.x_2.x_4 + 2,27374E-13.x_3.x_4 + 9,09495E-13.x_1.x_2.x_3 + 1,36424E-12.x_1.x_2.x_4 + 4,54747E-13.x_1.x_3.x_4 - 4,54747E-13.x_2.x_3.x_4 - 9,09495E-13.x_1.x_2.x_3.x_4$$

4 – Plan d'expériences pour le produit vaccine

	$C_{V,fer}[kg/m^3]$ X ₁	$C_{V,mf1}[kg/m^3]$ X ₂	$NP_{V,hom}$ X ₃	$W_{V,mf2}[m^3/m^3]$ X ₄	$R_{V,exi}[m^3/m^3]$ X ₅
Niveau bas	35	150	1	1	0,05
Niveau haut	55	250	3	3	1,5

Tableau 7 – Conditions opératoires.

	X1	X2	X3	X4	X5	Y1	Y2.10 ³
Expérience 1	0	0	0	0	0	52,3184	7,04839
Expérience 2	0	0	0	0	1	45,5565	192,257
Expérience 3	0	0	0	1	0	51,0082	7,04839
Expérience 4	0	0	0	1	1	44,4553	192,257
Expérience 5	0	0	1	0	0	49,8902	7,04253
Expérience 6	0	0	1	0	1	50,6295	192,098
Expérience 7	0	0	1	1	0	49,4123	7,04253
Expérience 8	0	0	1	1	1	50,2043	192,098
Expérience 9	0	1	0	0	0	51,7260	6,57923
Expérience 10	0	1	0	0	1	44,9957	179,460
Expérience 11	0	1	0	1	0	51,2698	6,57923
Expérience 12	0	1	0	1	1	44,6350	179,460
Expérience 13	0	1	1	0	0	50,1369	6,66706
Expérience 14	0	1	1	0	1	50,8257	181,856
Expérience 15	0	1	1	1	0	49,6766	6,66706
Expérience 16	0	1	1	1	1	50,4145	181,856
Expérience 17	1	0	0	0	0	54,9852	7,74021
Expérience 18	1	0	0	0	1	47,9499	211,128
Expérience 19	1	0	0	1	0	50,6242	7,74021
Expérience 20	1	0	0	1	1	44,1918	211,128
Expérience 21	1	0	1	0	0	53,3758	7,59574
Expérience 22	1	0	1	0	1	46,7073	207,188
Expérience 23	1	0	1	1	0	49,0244	7,59574
Expérience 24	1	0	1	1	1	42,9566	207,188
Expérience 25	1	1	0	0	0	52,1703	6,98040
Expérience 26	1	1	0	0	1	45,4209	190,403
Expérience 27	1	1	0	1	0	51,0461	6,98040
Expérience 28	1	1	0	1	1	44,4813	190,403
Expérience 29	1	1	1	0	0	50,6590	6,98814
Expérience 30	1	1	1	0	1	44,2528	190,614
Expérience 31	1	1	1	1	0	49,4506	6,98814
Expérience 32	1	1	1	1	1	43,2481	190,614

Tableau 8 – Plan d'expériences.

$$\begin{aligned} Y_{V,1} = & 52,3184 + 2,6668.x_1 - 0,5924.x_2 - 2,4282.x_3 - 1,3102.x_4 - 6,7619.x_5 - \\ & 2,2225.x_1.x_2 + 0,8188.x_1.x_3 - 3,0508.x_1.x_4 - 0,2734.x_1.x_5 + 0,8391.x_2.x_3 + 0,854.x_2.x_4 \\ & + 0,0316.x_2.x_5 + 0,8323.x_3.x_4 + 7,5012.x_3.x_5 + 0,209.x_4.x_5 - 0,741.x_1.x_2.x_3 + \\ & 2,3828.x_1.x_2.x_4 + 0,2543.x_1.x_2.x_5 - 0,8227.x_1.x_3.x_4 - 7,1344.x_1.x_3.x_5 + 0,3939.x_1.x_4.x_5 \\ & - 0,8364.x_2.x_3.x_4 - 0,0821.x_2.x_3.x_5 - 0,1135.x_2.x_4.x_5 - 0,1563.x_3.x_4.x_5 + \\ & 0,7426.x_1.x_2.x_3.x_4 + 0,0585.x_1.x_2.x_3.x_5 - 0,3048.x_1.x_2.x_4.x_5 + 0,1541.x_1.x_3.x_4.x_5 + \\ & 0,1099.x_2.x_3.x_4.x_5 - 0,0886.x_1.x_2.x_3.x_4.x_5 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} Y_{V,2}.10^3 = & 7,04839 + 0,69182.x_1 - 0,46916.x_2 - 0,00586.x_3 - 2,55795E-12.x_4 - \\ & 185,20861.x_5 - 0,29065.x_1.x_2 - 0,13861.x_1.x_3 - 1,13687E-13.x_1.x_4 + 18,17918.x_1.x_5 + \\ & 0,09369.x_2.x_3 - 1,25056E-12.x_2.x_4 - 12,32784.x_2.x_5 + 2,84217E-12.x_3.x_4 - \\ & 0,15314.x_3.x_5 + 3,29692E-12.x_4.x_5 + 0,05852.x_1.x_2.x_3 - 2,27374E-13.x_1.x_2.x_4 - \\ & 7,63735.x_1.x_2.x_5 - 2,04636E-12.x_1.x_3.x_4 - 3,64239.x_1.x_3.x_5 - 3,41061E-12.x_1.x_4.x_5 - \\ & 6,82121E-13.x_2.x_3.x_4 + 2,46131.x_2.x_3.x_5 + 2,50111E-12.x_2.x_4.x_5 - 3,86535E- \\ & 12.x_3.x_4.x_5 + 2,72848E-12.x_1.x_2.x_3.x_4 + 1,53748.x_1.x_2.x_3.x_5 + 4,54747E-13.x_1.x_2.x_4.x_5 \\ & + 5,91172E-12.x_1.x_3.x_4.x_5 + 5,00222E-12.x_2.x_3.x_4.x_5 - 1,81899E-12.x_1.x_2.x_3.x_4.x_5 \end{aligned}$$

5 – Plan d’expériences pour le produit chymosine

	$C_{C,fer}[kg/m^3]$ X1	$C_{C,mfl}[kg/m^3]$ X2	$W_{C,mfl}[m^3/m^3]$ X3	$R_{C,ext}[m^3/m^3]$ X4
Niveau bas	35	150	0,5	0,05
Niveau haut	55	250	3	1,5

Tableau 9 – Conditions opératoires.

	X1	X2	X3	X4	Y1	Y2.10 ³
Expérience 1	0	0	0	0	51,6785	2,45475
Expérience 2	0	0	0	1	44,6079	70,0459
Expérience 3	0	0	1	0	50,6448	2,45475
Expérience 4	0	0	1	1	43,7179	70,0459
Expérience 5	0	1	0	0	50,7564	2,45475
Expérience 6	0	1	0	1	43,8140	70,0459
Expérience 7	0	1	1	0	50,6448	2,45475
Expérience 8	0	1	1	1	43,7179	70,0459
Expérience 9	1	0	0	0	55,0438	2,45475
Expérience 10	1	0	0	1	47,5051	70,0459
Expérience 11	1	0	1	0	50,6469	2,45475
Expérience 12	1	0	1	1	43,7197	70,0459
Expérience 13	1	1	0	0	51,4758	2,45475
Expérience 14	1	1	0	1	44,4334	70,0459
Expérience 15	1	1	1	0	50,6448	2,45475
Expérience 16	1	1	1	1	43,7179	70,0459

Tableau 10 – Plan d’expériences.

$$Y_1 = 51,6785 + 3,3653.x_1 - 0,9221.x_2 - 1,0337.x_3 - 7,0706.x_4 - 2,6459.x_1.x_2 - 3,3632.x_1.x_3 - 0,4681.x_1.x_4 + 0,9221.x_2.x_3 + 0,1282.x_2.x_4 + 0,1437.x_3.x_4 + 2,6438.x_1.x_2.x_3 + 0,3681.x_1.x_2.x_4 + 0,4678.x_1.x_3.x_4 - 0,1282.x_2.x_3.x_4 - 0,3678.x_1.x_2.x_3.x_4$$

$$Y_2.10^3 = 2,454751,13687E-13.x_1 + 1,13687E-13.x_2 + 1,42109E-13.x_3 + 67,59115.x_4 - 1,7053E-13.x_1.x_2 - 1,13687E-13.x_1.x_3 + 2,27374E-13.x_1.x_4 + 1,13687E-13.x_2.x_3 - 2,27374E-13.x_2.x_4 + 1,7053E-13.x_3.x_4 + 2,27374E-13.x_1.x_2.x_3 - 1,13687E-13.x_1.x_2.x_4 + 2,27374E-13.x_1.x_3.x_4 - 2,27374E-13.x_2.x_3.x_4 - 0.x_1.x_2.x_3.x_4$$

6 – Plan d’expériences pour le produit protéase

	$C_{V,fer}[kg/m^3]$ X ₁	$C_{V,mf1}[kg/m^3]$ X ₂	$NP_{V,hom}$ X ₃	$W_{V,mf2}[m^3/m^3]$ X ₄	$R_{V,ext}[m^3/m^3]$ X ₅
Niveau bas	35	150	1	1	0,05
Niveau haut	55	250	3	3	1,5

Tableau 11 – Conditions opératoires.

	X1	X2	X3	X4	X5	Y1	Y2.10 ³
Expérience 1	0	0	0	0	0	50,0550	4,21456
Expérience 2	0	0	0	0	1	43,8582	102,077
Expérience 3	0	0	0	1	0	48,6270	4,21456
Expérience 4	0	0	0	1	1	42,6686	102,077
Expérience 5	0	0	1	0	0	47,0152	4,21106
Expérience 6	0	0	1	0	1	48,0963	101,992
Expérience 7	0	0	1	1	0	46,3324	4,21106
Expérience 8	0	0	1	1	1	47,4906	101,992
Expérience 9	0	1	0	0	0	49,5775	3,93403
Expérience 10	0	1	0	0	1	43,3493	95,2822
Expérience 11	0	1	0	1	0	48,9728	3,93403
Expérience 12	0	1	0	1	1	42,8748	95,2822
Expérience 13	0	1	1	0	0	47,3406	3,98655
Expérience 14	0	1	1	0	1	48,3198	96,5543
Expérience 15	0	1	1	1	0	46,6810	3,98655
Expérience 16	0	1	1	1	1	47,7300	96,5543
Expérience 17	1	0	0	0	0	52,4646	4,62823
Expérience 18	1	0	0	0	1	46,1130	112,096
Expérience 19	1	0	0	1	0	48,1186	4,62823
Expérience 20	1	0	0	1	1	42,3658	112,096
Expérience 21	1	0	1	0	0	50,1521	4,54185
Expérience 22	1	0	1	0	1	44,3193	110,004
Expérience 23	1	0	1	1	0	45,8200	4,54185
Expérience 24	1	0	1	1	1	40,5829	110,004
Expérience 25	1	1	0	0	0	49,9264	4,17391
Expérience 26	1	1	0	0	1	43,7322	101,092
Expérience 27	1	1	0	1	0	48,6771	4,17391
Expérience 28	1	1	0	1	1	42,6985	101,092
Expérience 29	1	1	1	0	0	47,7533	4,17854
Expérience 30	1	1	1	0	1	42,0434	101,204
Expérience 31	1	1	1	1	0	46,3829	4,17854
Expérience 32	1	1	1	1	1	40,9155	101,204

Tableau 12 – Plan d’expériences.

$$Y_1 = 50,055 + 2,4096.x_1 - 0,4775.x_2 - 3,0398.x_3 - 1,428.x_4 - 6,1968.x_5 - 2,0607.x_1.x_2 + 0,7273.x_1.x_3 - 2,918.x_1.x_4 - 0,1548.x_1.x_5 + 0,8029.x_2.x_3 + 0,8233.x_2.x_4 + 0,0314.x_2.x_5 + 0,7452.x_3.x_4 + 7,2779.x_3.x_5 + 0,2384.x_4.x_5 - 0,6635.x_1.x_2.x_3 + 2,2734.x_1.x_2.x_4 + 0,1888.x_1.x_2.x_5 - 0,7313.x_1.x_3.x_4 - 6,7591.x_1.x_3.x_5 + 0,3604.x_1.x_4.x_5 - 0,8001.x_2.x_3.x_4 - 0,0705.x_2.x_3.x_5 - 0,1082.x_2.x_4.x_5 - 0,1613.x_3.x_4.x_5 + 0,6651.x_1.x_2.x_3.x_4 + 0,036.x_1.x_2.x_3.x_5 - 0,275.x_1.x_2.x_4.x_5 + 0,1582.x_1.x_3.x_4.x_5 + 0,1009.x_2.x_3.x_4.x_5 - 0,0709.x_1.x_2.x_3.x_4.x_5$$

$$Y_2.10^3 = 4,21456 + 0,41367.x_1 - 0,28053.x_2 - 0,0035.x_3 - 2,84217E-14.x_4 - 97,86244.x_5 - 0,17379.x_1.x_2 - 0,08288.x_1.x_3 - 4,54747E-13.x_1.x_4 + 9,60533.x_1.x_5 + 0,05602.x_2.x_3 - 4,54747E-13.x_2.x_4 - 6,51427.x_2.x_5 + 5,68434E-14.x_3.x_4 - 0,0815.x_3.x_5 - 1,3074E-12.x_4.x_5 + 0,03499.x_1.x_2.x_3 - 2,6148E-12.x_1.x_2.x_4 - 4,03541.x_1.x_2.x_5 - 6,82121E-13.x_1.x_3.x_4 - 1,92412.x_1.x_3.x_5 - 0.x_1.x_4.x_5 - 2,27374E-13.x_2.x_3.x_4 + 1,30108.x_2.x_3.x_5 + 9,09495E-13.x_2.x_4.x_5 - 1,02318E-12.x_3.x_4.x_5 + 2,04636E-12.x_1.x_2.x_3.x_4 + 0,81191.x_1.x_2.x_3.x_5 - 2,27374E-13.x_1.x_2.x_4.x_5 - 4,54747E-13.x_1.x_3.x_4.x_5 - 4,54747E-13.x_2.x_3.x_4.x_5 - 4,09273E-12.x_1.x_2.x_3.x_4.x_5$$

CHAPITRE 3

Couplage optimiseur – simulateur

Résultats de l'optimisation monocritère

1 – Introduction

Ce chapitre est divisé en deux parties :

- La première est dédiée à la présentation de l’algorithme génétique retenu comme méthode d’optimisation. Les points clés concernant son développement ainsi que le couplage avec le simulateur à événements discrets (SED) sont également abordés.
- La seconde présente les résultats obtenus lors de l’implémentation de la méthodologie pour la conception monocritère de l’atelier multiproduit permettant la synthèse des protéines.

2 – Algorithme Génétique

2.1 – Principes de base des algorithmes génétiques

Un algorithme génétique s’appuie sur une transposition conceptuelle des principes de génétique découverts par Mendel et des lois de l’évolution énoncées par Darwin. Selon ces bases, lorsqu’une population est soumise aux contraintes du milieu naturel, seuls les individus les mieux adaptés survivent et génèrent une descendance. Au cours des générations, la sélection naturelle permet l’apparition d’individus de mieux en mieux adaptés au milieu naturel au détriment de ceux d’inadaptation notoire, assurant ainsi la pérennité de l’espèce.

Les premiers algorithmes de ce type ont été développés dans les années 1950 par des biologistes qui cherchaient à simuler l’évolution d’organismes vivants, bien avant la découverte des chromosomes par les biologistes Watson et Crick. Plus tard, la structure de l’ADN et son implication dans l’évolution étant connues, des numériciens tels que Holland [HOL75], puis Goldberg [GOL94] ont adapté ces méthodes à la résolution de problèmes d’optimisation fortement combinatoires. Ils se sont fondés sur l’analogie qui peut exister entre un individu dans une population et la solution d’un problème parmi un ensemble de solutions possibles.

En génétique, un individu est représenté par un enchaînement de quatre bases nucléiques appareillées 2 par 2 et associées en modules de triplets pour constituer un code ou « génotype ». Ce code rassemble un ensemble de données ou « gènes » traduisant les caractéristiques ou « phénotypes » de l’individu, c’est-à-dire sa capacité

à s'adapter plus ou moins bien au milieu. Ces gènes sont regroupés en « chromosomes ».

Ces chromosomes sont, soit issus de la recombinaison par croisement des gènes de deux individus « parents » de la génération précédente, soit obtenus par mutation d'un chromosome d'un individu. Le croisement correspond à la reproduction de deux individus en respectant les phénomènes d'hérédité. Lorsque deux individus forts s'accouplent, l'individu créé aura lui-même de grandes chances d'être fort et donc d'être mieux armé pour résister à la sélection naturelle. La mutation représente la modification aléatoire du génotype d'un individu, favorisant l'apparition de nouvelles caractéristiques qui peuvent éventuellement rendre plus fort l'individu impliqué et sa descendance.

Par analogie avec l'évolution naturelle, dans un algorithme génétique, un individu représente une solution possible d'un problème d'optimisation. Il est caractérisé par un ensemble de paramètres, codés dans son génotype. Ces paramètres permettent d'évaluer une fonction objectif traduisant la « force » de l'individu. Un ensemble d'individus constitue la population d'une génération donnée. Cette population subit une phase de sélection des individus les mieux adaptés au problème, soit « les plus forts », simulant ainsi l'influence du milieu naturel dans la survie des individus, qui auront la plus grande probabilité de se reproduire. Lors des phases de reproduction et de mutation, des opérateurs de croisement et de mutation adéquats agissent sur la structure de données des individus sélectionnés dans une population pour les transformer, afin de créer la génération suivante. Le but de cette étape est de permettre d'une part d'explorer de nouvelles zones de l'espace des solutions et, d'autre part de diminuer le risque de figer la recherche sur un minimum local. En effet, en ce qui concerne ce dernier point, et contrairement aux procédures de programmation mathématique classiques, des dégradations de la fonction objectif sont tolérées lors de la mise en œuvre d'un algorithme génétique, permettant ainsi de s'extraire des pièges constitués par des optima locaux.

Le renouvellement des populations d'une génération à l'autre est assuré itérativement par l'algorithme génétique en créant, à chaque génération, de nouveaux individus, en conservant certains d'entre eux, tandis que d'autres disparaissent selon un mécanisme représentatif de la sélection naturelle.

A partir d'une population de départ généralement peu adaptée au milieu, mais représentant une large diversité dans l'espace de recherche, la mise en œuvre d'un algorithme génétique doit permettre d'obtenir, en fin de recherche, une population finale d'individus très forts, c'est-à-dire un ensemble de bonnes solutions au problème

posé. La fin de la recherche est détectée lorsqu'un (voire plusieurs) critère(s) d'arrêt est (sont) satisfait(s).

2.2 – Mise en œuvre d'un algorithme génétique :

La mise en œuvre d'un algorithme génétique nécessite la définition des procédures présentées sur la fig. 1 avec les paramètres associés: un codage approprié (génotype) représentant univoquement toute solution possible du problème, une procédure de génération, aléatoire ou non, d'une population initiale d'individus viables, une fonction objectif permettant d'évaluer l'adaptation (force) de chaque solution vis-à-vis du problème posé, une procédure de sélection favorisant le choix de « bons » individus, et des opérateurs de croisement et de mutation, adaptés au problème. Il faut aussi fixer convenablement les paramètres gérant l'évolution des populations au cours des générations : taille de la population, nombre de générations, taux de croisement, et taux de mutation.

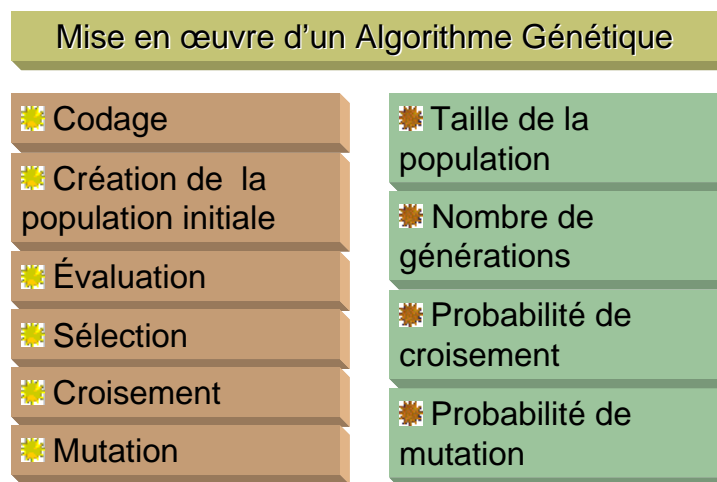


Fig. 1 – Procédures et paramètres d'un algorithme génétique.

La démarche classique pour le traitement d'un problème d'optimisation par algorithme génétique consiste principalement à définir le codage et les différentes procédures, qui dépendent généralement du codage retenu. Par exemple, cette démarche a été suivie dans les travaux de Dedieu [DED01] où un atelier discontinu a été codé. A titre d'illustration, une des procédures de mutation possibles est l'ajout (ou le retrait) d'un équipement.

Cette approche présente deux inconvénients majeurs : le premier est le fait que ces procédures ne sont applicables qu'à un seul type de données (i.e. la procédure de mutation mentionnée précédemment n'est applicable qu'à la variable représentant le

nombre d'équipements). Il faut donc définir autant de procédures que de types de variables. Le second est le risque de biaiser la recherche. Par exemple, la procédure de mutation précédente ne recherche qu'au voisinage de la solution courante et des procédures complémentaires doivent être définies pour élargir la recherche. Il faut dans un premier temps s'assurer que les procédures permettent la génération de toutes les solutions possibles, ce qui peut devenir une tâche lourde si ne sont utilisées que des procédures avec une correspondance physique. La définition des procédures qui permettent une exploration uniforme de l'espace de recherche est ainsi un sujet délicat et difficile à mettre en œuvre.

Dans ce travail, deux types différents de variables doivent être codés : les variables discrètes correspondant à la configuration de l'atelier et les variables continues liées aux conditions opératoires. Comme les équipements à coder sont caractérisés par une taille voire par plusieurs (i.e. un micro filtre est caractérisé par la taille du bac destiné à contenir le retentat, la surface de filtration, et la taille du bac pour le perméat), on a préféré découpler l'algorithme génétique du codage lui-même. L'algorithme génétique évolue sur un chromosome binaire chargé de trouver la séquence optimale et l'«utilisateur» interprète ensuite le chromosome et lui restitue une valeur de la force d'adaptation. Cet élément est en accord avec la génétique, car pour le codage de différentes espèces à travers un chromosome, on ne dispose que de quatre bases nucléiques déjà mentionnées qui ne peuvent se combiner que par paires spécifiées.

Dans la partie suivante, sont développées les procédures générales concernant l'algorithme génétique (sélection, croisement et mutation) puis les procédures de codage, génération de la population initiale et évaluation appliquées à la conception optimale d'un atelier discontinu pour la production de protéines.

2.2.1 – Procédure de sélection

La procédure de sélection consiste à choisir, en fonction de leur force respective, les individus qui constitueront la génération suivante.

Pour ce faire, chaque individu a une probabilité de contribuer avec son patrimoine génétique à la génération suivante, d'autant plus élevée que son adaptation est importante. Cet opérateur est une version informatique conceptuelle de la sélection naturelle et correspond à la survie darwinienne des individus les plus adaptés.

La procédure de sélection la plus couramment utilisée dans les algorithmes génétiques est celle opérant avec la « roulette biaisée de Goldberg ». Elle permet de

sélectionner de manière stochastique les individus ayant la fonction d'adaptation la plus élevée, tout en n'interdisant pas la sélection d'individus moins bien adaptés. En effet, il est important d'autoriser dans une certaine mesure la sélection d'individus faibles, afin d'assurer une certaine variété génétique au sein de la génération future, garante d'une bonne exploration de l'espace des solutions. La sélection est effectuée par un tirage de loterie, dans lequel chaque individu de la population occupe un secteur de la roue proportionnel à sa force relative f , correspondant à sa force F rapportée à la somme totale des forces de tous les individus de la génération.

Il convient de consulter l'ouvrage de Goldberg [GOL94] pour une présentation détaillée du principe de la roulette.

2.2.2 – Opérateurs génétiques

Généralement, les opérateurs génétiques concernent deux grandes classes d'opérations, mimant l'évolution naturelle : le croisement et la mutation. Le croisement fournit, à partir de deux chromosomes « parents », un ensemble de chromosomes « enfants » par échange de gènes. Dans les implémentations classiques des algorithmes génétiques, deux parents donnent naissance à deux enfants. Les opérateurs n'intervenant que sur un seul chromosome parent pour donner un chromosome enfant par transformation, sont classés dans la catégorie mutation.

2.2.2.1 – Opérateur de croisement

L'opérateur de croisement repose sur l'hypothèse simple : si deux individus « forts » échangent une partie de leur patrimoine génétique, la descendance ainsi créée présentera une bonne probabilité d'être également forte. De plus, le croisement enrichit la diversité de la population en manipulant la structure des chromosomes.

Dans l'AG utilisé, les deux parents (Parent « A » et Parent « B ») sont sélectionnés au hasard dans la population pour la génération suivante. Les chromosomes des parents sont recomposés pour générer deux enfants A_B et B_A qui vont remplacer leurs parents dans la nouvelle génération.

Seule a été retenue ici comme procédure de croisement la technique à un point (encore appelé « croisement simple »), où un seul point de coupure (PC) est généré (en tirant un nombre aléatoire) ; les sous chromosomes ainsi formés sont échangés entre les parents (voir la fig. 2).

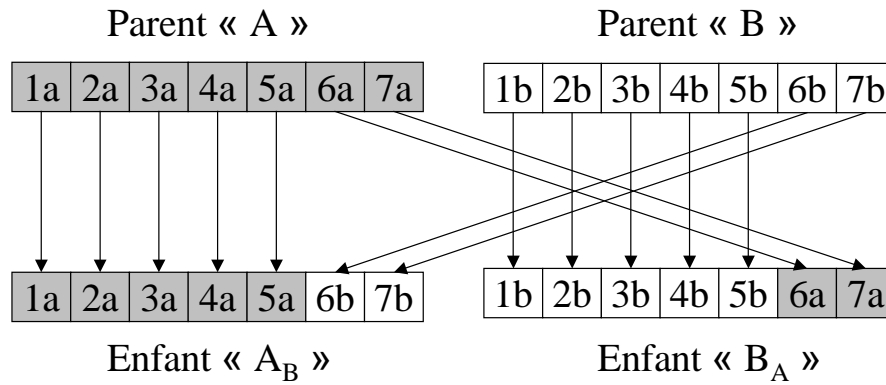


Fig. 2 – Procédure de croisement.

2.2.2.2 – Opérateur de mutation

L'opérateur de mutation consiste en la modification aléatoire occasionnelle (de faible probabilité) du code génétique d'un individu. La mutation est appliquée avec un certain taux de mutation, sur l'ensemble de la population (voir fig. 3).

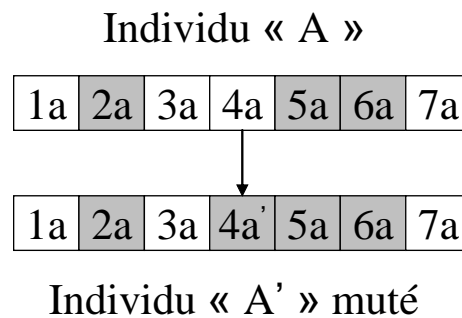


Fig. 3 – Procédure de mutation.

L'opérateur de mutation est délicat à mettre en œuvre et son rôle est fondamental en génétique (aussi bien naturelle qu'artificielle). Prise isolément, la mutation permet une exploration aléatoire de l'espace des solutions [GOL94].

L'opérateur de mutation permet en général de s'extraire d'un optimum local, et évite ainsi l'appauvrissement de la population.

La procédure de mutation retenue ici consiste à remplacer un gène, sélectionné aléatoirement par son complément binaire.

2.2.3 – Elitisme

Dans l'approche envisagée, le meilleur individu d'une génération à l'autre est toujours préservé afin d'éviter sa perte éventuelle au cours de l'application des opérateurs génétiques (croisement et mutation). Cette procédure très classique est communément appelée « élitisme ». L'utilisation de l'élitisme présente l'avantage de garantir, à coup sûr, la survie des gènes de l'individu le plus fort ; cet avantage représente cependant une « arme à double tranchant », parce que l'on favorise l'exploration locale au détriment de la recherche globale, pouvant induire la convergence vers un optimum local.

2.2.4 – Codage

Pour utiliser un algorithme génétique, chaque solution au problème proposé doit être codée de manière univoque en une chaîne de longueur finie (appelée chromosome). Le codage est une représentation conceptuelle, manipulable par l'algorithme en vue de son évolution ; il peut aussi bien représenter une valeur numérique, entière ou décimale, qu'une structure de réseaux d'appareils ou d'ordre de déroulements d'actions, par exemple. Avant de présenter le codage il faut recenser l'ensemble des variables à coder.

Le tableau 1 présente l'ensemble des variables continues qui correspondent aux conditions opératoires. Le tableau 2 regroupe les variables discrètes qui correspondent à la configuration de l'atelier : nombre d'équipements à chaque étape de traitement et taille des équipements (les volumes et surfaces ont été discrétisés en trois tailles ; grande, moyenne et petite). Au total, il y a 18 variables continues à coder et 26 variables discrètes, soit au total 44 variables.

Noms	Description
$C_{i,fer}$	Concentration finale dans le fermenteur (insuline)
$C_{v,fer}$	Concentration finale dans le fermenteur (vaccine)
$C_{c,fer}$	Concentration finale dans le fermenteur (chymosine)
$C_{p,fer}$	Concentration finale dans le fermenteur (protéase)
$C_{i,mf1}$	Concentration finale dans le premier micro filtre (insuline)
$C_{v,mf1}$	Concentration finale dans le premier micro filtre (vaccine)
$C_{c,mf1}$	Concentration finale dans le premier micro filtre (chymosine)
$C_{p,mf1}$	Concentration finale dans le premier micro filtre (protéase)
$E_{i,mf1}$	Eau ajoutée au premier micro filtre (insuline)
$E_{c,mf1}$	Eau ajoutée au premier micro filtre (chymosine)
$NP_{v,hom}$	Nombre de passes à l'homogénéisateur (vaccine)
$NP_{p,hom}$	Nombre de passes à l'homogénéisateur (protéase)
$E_{v,mf2}$	Eau ajoutée au deuxième micro filtre (vaccine)
$E_{p,mf2}$	Eau ajoutée au deuxième micro filtre (protéase)
$R_{i,ext}$	Rapport de phases dans l'extracteur liquide-liquide (insuline)
$R_{v,ext}$	Rapport de phases dans l'extracteur liquide-liquide (vaccine)
$R_{c,ext}$	Rapport de phases dans l'extracteur liquide-liquide (chymosine)
$R_{p,ext}$	Rapport de phases dans l'extracteur liquide-liquide (protéase)

Tableau 1 – Variables d'optimisation continues: conditions opératoires.

Noms	Description
N_{sto}	Nombre de bacs de stockage
N_{fer}	Nombre de fermenteurs
N_{mf1}	Nombre de premiers micro-filtres
N_{hom}	Nombre d'homogénéisateurs
N_{mf2}	Nombre de deuxièmes micro-filtres
N_{uf1}	Nombre de premiers ultra-filtres
N_{ext}	Nombre d'extracteurs liquide-liquide
N_{uf2}	Nombre de deuxièmes ultra-filtres
N_{chr}	Nombre de colonnes chromatographiques
V_{sto}	Volume du bac de stockage [m ³]
V_{fer}	Volume du fermenteur [m ³]
$V_{mf1,ret}$	Volume du retentat du premier micro-filtre [m ³]
$S_{mf1,fil}$	Surface de filtration du premier micro-filtre [m ²]
$V_{mf1,per}$	Volume du permeat du premier micro-filtre [m ³]
V_{hom}	Volume du bac de l'homogénéisateur [m ³]
Cap_{hom}	Capacité de l'homogénéisateur [m ³ /h]
$V_{mf2,ret}$	Volume du retentat du deuxième micro-filtre [m ³]
$S_{mf2,fil}$	Surface de filtration du deuxième micro-filtre [m ²]
$V_{mf2,per}$	Volume du permeat du deuxième micro-filtre [m ³]
V_{uf1}	Volume du retentat du premier ultra-filtre [m ³]
$S_{uf1,fil}$	Surface de filtration du premier ultra-filtre [m ²]
V_{ext}	Volume de l'extracteur liquide-liquide [m ³]
V_{uf2}	Volume du retentat du deuxième ultra-filtre [m ³]
$S_{uf2,fil}$	Surface de filtration du deuxième ultra-filtre [m ²]
V_{chr}	Volume du bac de la colonne chromatographique [m ³]
$V_{chr,col}$	Volume de la colonne chromatographique [m ³]

Tableau 2 – Variables d'optimisation discrètes : taille et nombre d'équipements.

Les variables continues ont été discrétisées, ainsi qu’il est d’usage en utilisant un codage binaire avec changement de variable (fig. 4).

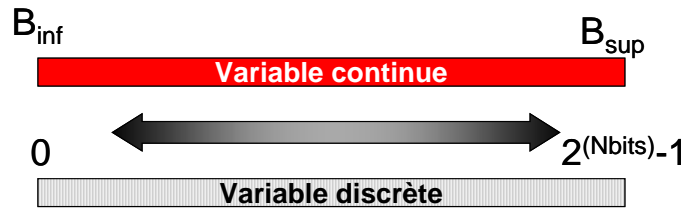


Fig. 4 – Codage des variables continues.

Le nombre de bits utilisés pour coder les conditions opératoires est le même pour toutes les variables pour réduire ainsi le nombre de paramètres du codage. Il a été vérifié que 8 bits étaient suffisants pour représenter les variables continues avec la précision souhaitée.

La fig. 5 présente un exemple de codage de la variable continue « concentration finale dans le fermenteur pour le produit insuline ».

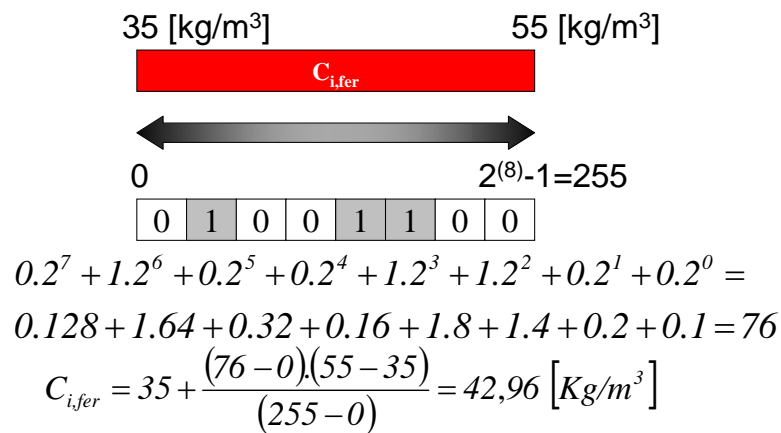


Fig. 5 – Exemple de codage de la concentration finale dans le fermenteur.

Dans le cas de variables discrètes, elles ont été regroupées par étape, ce qui signifie que le nombre des équipements d’une étape est codé avec la taille des équipements de l’étape.

La fig. 6 montre le schéma du codage des étapes. La partie « A » est réservée au nombre d’équipements présents dans l’étape (la longueur du codage sera précisé ultérieurement), codé sous forme binaire, incrémenté d’une unité de façon à ce que le zéro représente un équipement, le un deux, etc., sauf pour l’étape de stockage

intermédiaire où l'absence des équipements est acceptée. Le nombre de bits fixe le nombre maximal des équipements dans l'étape. Dans la partie « B » est codée la taille des équipements, une place est réservée à chaque taille possible (grande G, moyenne M, petite P), la taille choisie contenant la valeur positive et le reste des zéros. Dans le cas où l'équipement est caractérisé par plusieurs tailles, la partie « B » doit être répétée autant de fois que nécessaire (« B' » dans la fig. 6).

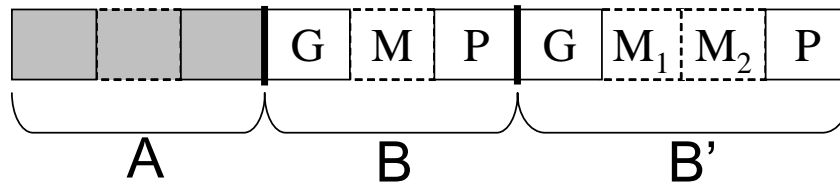


Fig. 6 – Codage d'une étape de traitement.

Il a été considéré que tous les équipements en parallèle ont la même taille. Bien que cela puisse devenir une contrainte pénalisante pour le critère coût d'investissement lors de l'optimisation, ce type de configuration est souhaité dans la pratique pour des raisons de maintenance où l'affectation à l'identique d'une tâche est spécifiquement standardisée.

La fig. 7 montre un exemple de codage d'un micro filtre, dans la partie « A » le zéro représente un équipement conformément à ce qui a été mentionné précédemment, la partie « B » indique que la taille du bac du retentât correspond à une grande taille, la partie « B' » fixe une taille moyenne pour la surface de filtration et la partie « B'' » affecte une petite taille au bac du perméat.

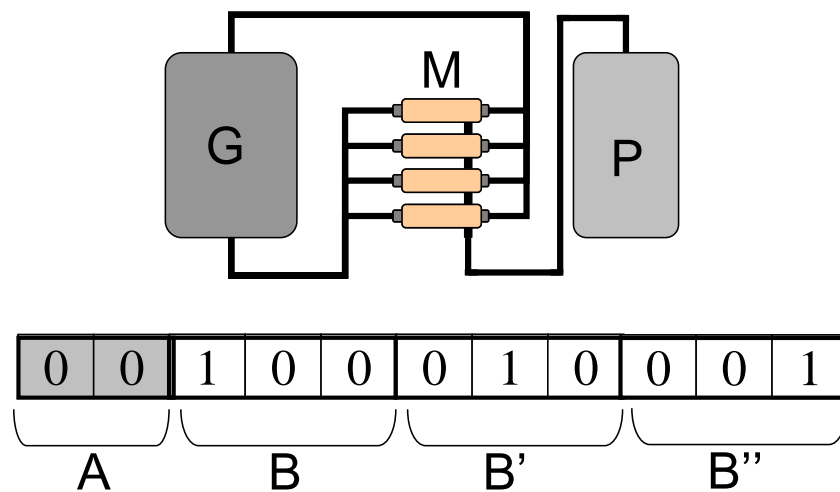


Fig. 7 – Exemple de codage d'un micro-filtre.

D'après l'exemple précédent, on peut s'apercevoir que toute séquence binaire ne représente pas systématiquement une solution viable au problème d'optimisation. Par exemple pour la partie B du codage, il est impossible d'avoir la séquence *110*, ce qui traduit simultanément une grande taille et une moyenne pour le même équipement. La procédure de génération de la population initiale définie par l'utilisateur permet d'éviter cet inconvénient. Par contre, les procédures de croisement et de mutation de l'algorithme génétique peuvent transformer des solutions en séquences binaires ne représentant pas une solution viable. Une procédure de correction a alors été mise en place. Elle est présentée en détail dans l'annexe 4.1.

2.2.5 – Création de la population initiale

La population initiale constitue le point de départ de l'algorithme génétique ; il est généralement admis que l'efficacité ultérieure de l'algorithme est étroitement liée à la qualité ainsi qu'à la variété génétique de la première génération d'individus. En effet, il est intuitivement préférable d'avoir une génération initiale constituée d'individus qui, d'une part, ne violent pas les contraintes intrinsèques au problème et, d'autre part, constituent un échantillon représentatif du domaine de l'ensemble des solutions potentielles du problème.

Plusieurs méthodes de génération permettent de constituer une population initiale, parmi lesquelles les plus fréquemment utilisées sont les suivantes : tirage aléatoire, utilisation d'heuristiques, combinaison de tirages aléatoires et d'heuristiques.

La stratégie choisie pour la création de la population initiale consiste en une génération aléatoire des chromosomes, en partant du principe que la position de l'optimum dans l'espace de recherche est complètement inconnue. Cette méthode présente l'avantage de proposer une population variée, assurant un bon recouvrement de l'espace des solutions. Cette procédure permet de générer une population acceptable, lorsqu'a priori aucune information n'est disponible sur la localisation de l'optimum dans l'espace de recherche.

Toutefois, il a été imposé que 50% de la population initiale vérifie la contrainte de production dans l'horizon de temps (fig. 8). Dans un premier temps, cette contrainte n'avait été prise en compte, mais des simulations préliminaires ont montré que très peu de solutions générées aléatoirement respectaient les contraintes. Or, les solutions ne respectant pas la contrainte de production ne peuvent pas être sélectionnées lors de la première phase de survie car une force nulle leur est affectée. De ce fait, elles influencent fortement les performances de l'algorithme génétique. Dans un second

temps, on a alors imposé de vérifier la satisfaction des contraintes aux solutions de la population initiale. Chaque individu généré intègre la population lorsque les contraintes sont vérifiées, sinon on génère un autre individu. On a obtenu dans ce cas un comportement opposé de la part des solutions initiales, composées essentiellement de solutions surdimensionnées ; ceci nous a conduit à une position de compromis.

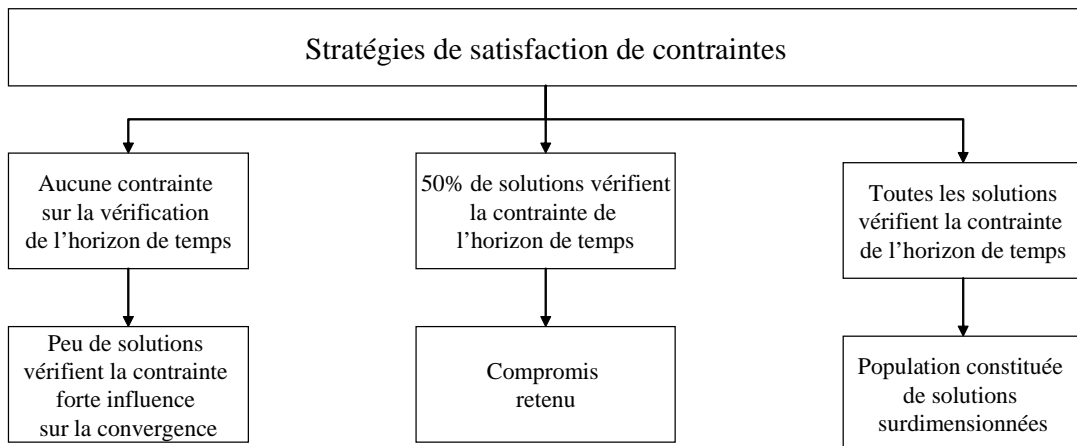


Fig. 8 - Stratégies de satisfaction de contraintes.

D'une part, suffisamment de solutions vérifiant les contraintes ont été générés (50%) pour ne pas conditionner la convergence de l'algorithme dès la première itération ; d'autre part, des solutions générées aléatoirement introduisent avec leur patrimoine génétique des solutions diversifiées, car pour le choix des individus à croiser aucune contrainte de faisabilité n'est imposée.

2.2.6 – Evaluation de la force des individus

La phase d'évaluation consiste à calculer la « force » d'adaptation de chaque individu de la population (i.e. son adaptation aux contraintes de l'environnement dans un processus évolutif naturel). Un algorithme génétique tend donc à maximiser la force des individus au cours des populations successives pour aboutir à une population très bien adaptée à son environnement, c'est-à-dire à un ensemble de très bonnes solutions pour le problème posé.

Dans le cas d'une minimisation d'une fonction objectif C , il est nécessaire de se ramener à un problème de maximisation. Contrairement aux méthodes classiques d'optimisation, la minimisation de la fonction objectif C ne peut se réduire à la maximisation de la fonction $-C$, puisqu'il est inconcevable de considérer des forces négatives. Pour ce faire, Goldberg [GOL94] propose de calculer la force $F(x)$ d'un individu x de la manière suivante :

$$F(x)=C_{\max}-C(x) \text{ si } C(x)>0 ; \text{ si } C(x)<0, C_{\max}= 0 \quad (11)$$

où C_{\max} peut être, par exemple, la plus grande valeur observée de $C(x)$, soit au sein de la population courante, soit depuis le début de la recherche. Dans certains problèmes, il est même possible de calculer C_{\max} a priori, connaissant les contraintes du problème.

Une autre approche peut consister à utiliser l'inverse de la fonction à minimiser. En effet, minimiser $C(x)$ consiste à maximiser $F(x)= 1/C(x)$, mais présente cependant certaines difficultés, notamment dans le cas où $C(x)<0$.

Il est intéressant de noter qu'aucune condition particulière liée à la dérivabilité, à la continuité ou à la convexité du problème envisagé n'est requise pour la fonction objectif. Il suffit simplement qu'elle fournisse une valeur numérique finie pour chaque individu en fonction de son chromosome. Cette particularité, parmi d'autres (possibilité de traiter des problèmes extrêmement combinatoires, obtention non pas d'une solution unique mais d'un ensemble de bonnes solutions, ...), rend les algorithmes génétiques attrayants pour la résolution de problèmes dont les propriétés mathématiques sont méconnues ou délicates à mettre en place.

Les critères à minimiser pris en compte dans le problème à traiter concernent le coût d'investissement et l'impact sur l'environnement ; aucun ne peut prendre des valeurs négatives.

La force a donc été calculée en suivant la méthode mentionnée précédemment :

$$F(x)=C_{\max}-C(x)$$

Où C_{\max} est la plus grande valeur observée de $C(x)$ au sein de la population courante. Contrairement à la méthode utilisant le critère $1/C(x)$, cette approche permet de conserver les rapports des fonctions objectifs entre les solutions.

2.2.7 – Paramètres de fonctionnement

La mise en œuvre d'un algorithme génétique nécessite l'ajustement de certains paramètres. Comme dans tout algorithme itératif, il faut définir un critère d'arrêt tel que par exemple une valeur seuil, un nombre maximum d'itérations ou la détection d'un optimum (caractérisé par la non évolution de la fonction objectif). Dans les

algorithmes génétiques classiques, le critère le plus répandu concerne le nombre de générations, lequel est implicitement lié au nombre maximal d'itérations.

Les paramètres d'un algorithme génétique (taille de la population, taux de survie, taux de mutation, nombre de générations) sont très souvent ajustés de manière empirique. Ce réglage a un impact important sur la convergence de l'algorithme et sur la qualité des résultats obtenus. Les termes tels « petite taille », « trop faible », ..., employés dans cette partie sont de nature flous et relatifs au problème traité. En effet, un des principaux inconvénients des méthodes stochastiques est qu'aucune règle universelle quant au choix de leurs paramètres de fonctionnement, n'a pu être préalablement établie. Ces lacunes sont en général compensées par le savoir faire et l'expérience. Quelques remarques générales à propos de l'influence de ces paramètres peuvent néanmoins être formulées :

- Taille de la population : une population de petite taille ne pourra pas évoluer de manière satisfaisante, car une mauvaise solution aura une influence très importante sur la force moyenne de la population. Ceci peut rendre la sélection par « roulette biaisée » moins efficace. Dans les cas où les temps de calcul ne constituent pas une contrainte majeure, il est donc plus judicieux de préférer des populations de grande taille, afin de mieux explorer l'espace des solutions tout en favorisant le parallélisme (i.e. la recherche simultanée de plusieurs solutions). En général, les algorithmes génétiques travaillent sur des populations contenant entre 20 et 1000 individus, et la taille demeure constante pour toutes les générations.

- Taux de survie : ce taux, complémentaire du taux de croisement, détermine le brassage des gènes réalisé à chaque génération. Si ce taux est trop fort, la procédure va évoluer de manière très lente nécessitant ainsi un grand nombre de générations pour avoir une exploration correcte de l'espace de recherche. D'un autre côté, un taux de survie trop faible risque de brasser trop violemment les populations, détruisant rapidement des structures intéressantes. La valeur 0,6 est souvent prise par défaut pour ce paramètre.

- Taux de mutation : le taux de mutation doit demeurer assez faible afin de ne pas perturber l'évolution (voire même la convergence) de l'algorithme. Cependant, un taux trop faible peut entraîner des difficultés pour s'extraire des pièges constitués par les optima locaux. En fait, la mutation est un opérateur indispensable, beaucoup plus « fin » que le croisement et la sélection. Les valeurs communément admises sont de l'ordre de 0,1. Bien évidemment, des taux de mutation plus élevés peuvent être utilisés pour des tailles de population réduites.

2.3 – Principe général de fonctionnement de l’algorithme génétique

Les éléments décrits ci-dessous permettent de présenter le principe général de l’algorithme génétique retenu :

- **Etape 1** : Création de la population initiale

Pour passer d’une génération k à la génération $k+1$, les étapes suivantes sont répétées pour tous les individus de la génération k :

- **Etape 2** : Evaluation de la fonction d’adaptation ou « force » de chaque individu de la population.

- **Etape 3** : Recherche du meilleur individu de la génération précédente. Stockage préservé du meilleur individu pour la population de la génération suivante.

- **Etape 4** : Sélection des meilleurs individus en fonction de leur force avec un taux de survie.

- **Etape 5** : Croisement aléatoire des individus de la population sélectionnés précédemment (complément à 1 du taux de survie).

- **Etape 6** : Mutation des individus de la population totale. L’opérateur de mutation est appliqué avec un taux de mutation sur l’ensemble de la population.

- **Etape 7** : Si les critères d’arrêt sont satisfaits (en général le critère d’arrêt principal est un nombre maximum de générations fixé a priori), la procédure itérative est arrêtée, sinon on revient à l’étape 2.

- **Etape 8** : une procédure de tri sur tous les individus évalués pour trouver toutes les solutions optimales ayant la même valeur de la fonction objectif mais correspondant à des individus différents.

En fin d’algorithme, l’ensemble des solutions optimales est obtenu.

La fig. 9 présente de manière schématique le fonctionnement de l’algorithme génétique.

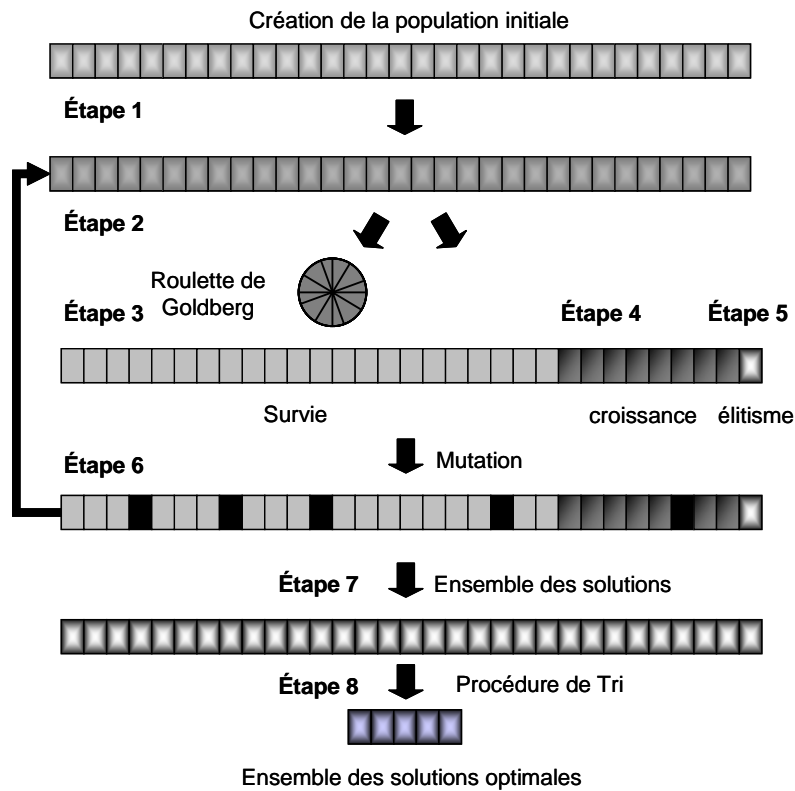


Fig. 9 – Fonctionnement de l’algorithme génétique.

3 – Mode de fonctionnement de l’atelier et régime permanent

3.1 – Ordre de lancement

Il est bien connu que la performance de l’atelier dépend de l’ordre de lancement des produits ([BER00], [PEY92]). Le but du présent travail étant le dimensionnement de l’atelier, pour des raisons de temps de calcul, le test de différentes politiques de production possibles pour une configuration d’atelier donné ne sera pas effectué. Toutefois, quelques commentaires pour justifier la politique choisie sont proposés avant de passer à l’étape suivante de conception.

Comme la taille des lots est calculée par le simulateur et dépend des conditions opératoires, le nombre de lots de produits n’est pas le même d’une simulation à l’autre, ce qui pose des problèmes lors de la définition de la composition de la campagne dans le cas multiproduit.

L’exemple choisi est un atelier de type multiproduit où les produits utilisent les mêmes étapes de traitement dans le même ordre. Il a été donc choisi de le faire

fonctionner au point d'engorgement, avec un taux d'utilisation de 100% pour l'étape limitante, qui donne une utilisation de l'atelier presque optimale. Pour cela, les lots sont lancés dès qu'un équipement de la première étape de traitement est disponible. Au bout d'un certain temps, le lancement de nouveaux lots est arrêté.

Les figures 10 et 11 présentent le diagramme de Gantt correspondant à l'atelier précédent avec l'ajout de deux équipements (fer-02 et hom-02) fonctionnant avec des campagnes mono et multiproduit respectivement. Il faut remarquer que dans le cas des campagnes multiproduits, la surface de filtration a été réduite de 20% approximativement pour que le uf1-01 reste l'étape limitante.

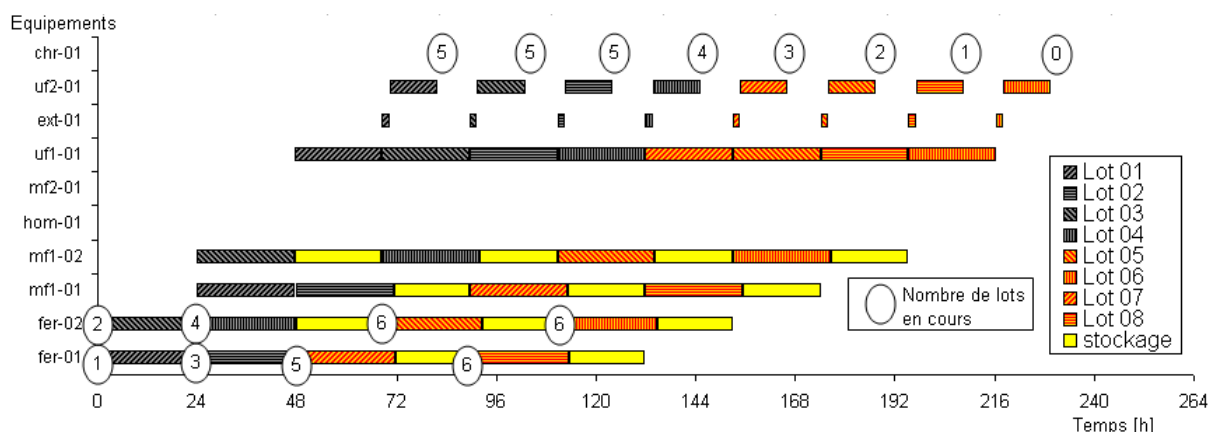


Fig. 10 – Campagnes monoproduit, engorgement au niveau de uf1-01.

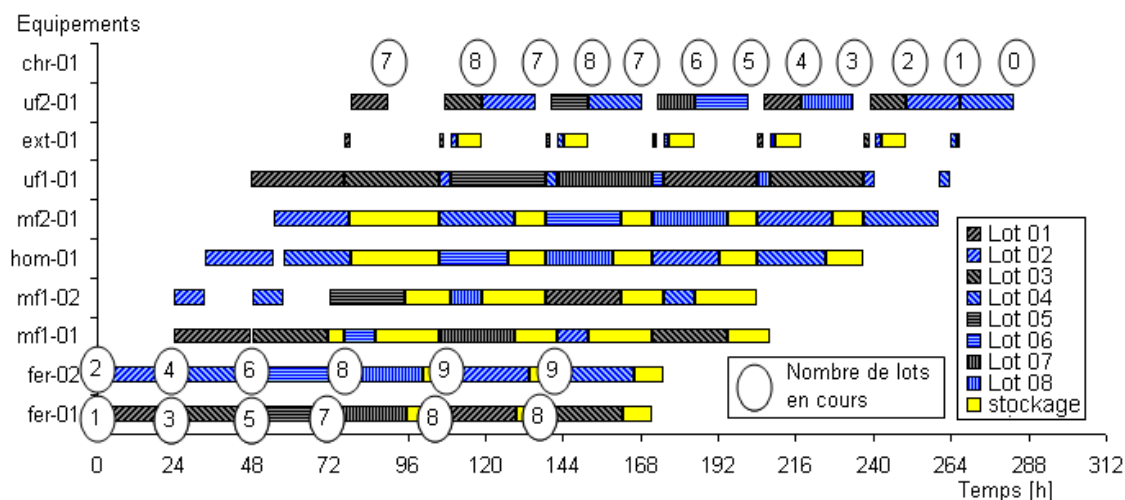


Fig. 11 – Campagnes multiproduits, engorgement au niveau de uf1-01.

On constate clairement que les équipements en amont de l'étape limitante restent occupés avec le lot traité en attente de la libération de l'uf1-01, donnant ainsi un taux d'utilisation apparent de 100%.

Bien que ce comportement ne soit pas souhaité comme mode opératoire, il n’affecte pas la conception car le but est de vérifier la faisabilité de la configuration. Par contre, cela poserait des problèmes si l’intérêt était porté sur d’autres critères tels que le taux d’utilisation des équipements ou le nombre des lots en cours de traitement.

3.2 – Notion de régime permanent

Pour réduire les durées de simulation dans des travaux antérieurs, un intérêt particulier a été porté sur le concept de régime permanent [BER99]. On considère que le régime permanent est établi lorsque le nombre de lots en cours de traitement et le temps de séjour des lots ne varient plus d’une campagne à la suivante. Pour plus de détails sur l’obtention du régime permanent, on peut se référer aux travaux de thèse de Bernal-Haro [BER99].

Les figures 12 et 13 présentent l’évolution du nombre de lots dans l’atelier au cours du temps avec la politique de lancement retenue, pour lequel les critères du régime permanent sont atteints rapidement (voir partie « B » sur les deux figures) ; la fig. 12 correspond au diagramme de Gantt de la fig. 10 et la fig. 13 à celui de la fig. 11.

Sur ces deux figures (fig. 12 et fig. 13), trois parties peuvent être identifiées : la première partie « A » correspondant à la montée en régime de l’atelier, la partie « B » correspondant au fonctionnement de l’atelier en régime permanent, et la partie « C » est la phase de vidange de l’atelier une fois le lancement des lots arrêté.

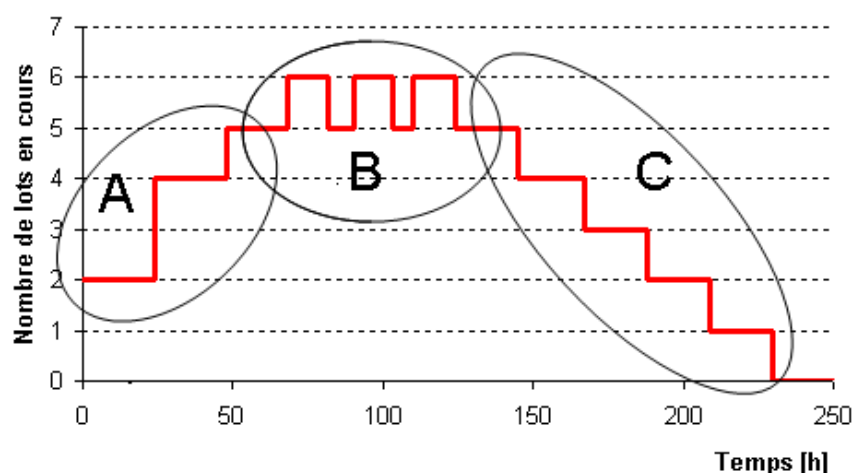


Fig. 12 – Nombre de lots en cours de traitement, campagne monoproduit.

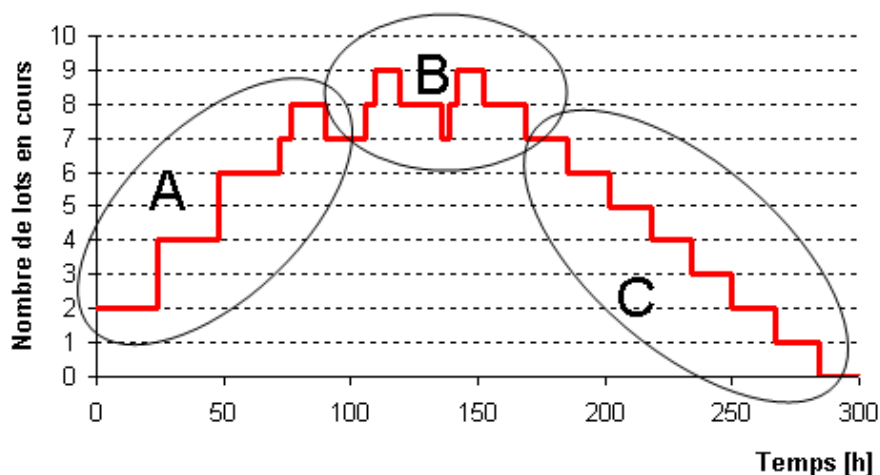


Fig. 13 – Nombre de lots en cours de traitement, campagnes multiproduits.

Des premiers essais d’implémentations de la méthodologie ont montré l’insuffisance des critères retenus précédemment pour l’atteinte du régime permanent. La fig. 14 montre un exemple où l’on voit la répétition d’un motif et où la vérification pratique du régime permanent peut conduire à une difficulté de mise œuvre (nombre de tests importants).

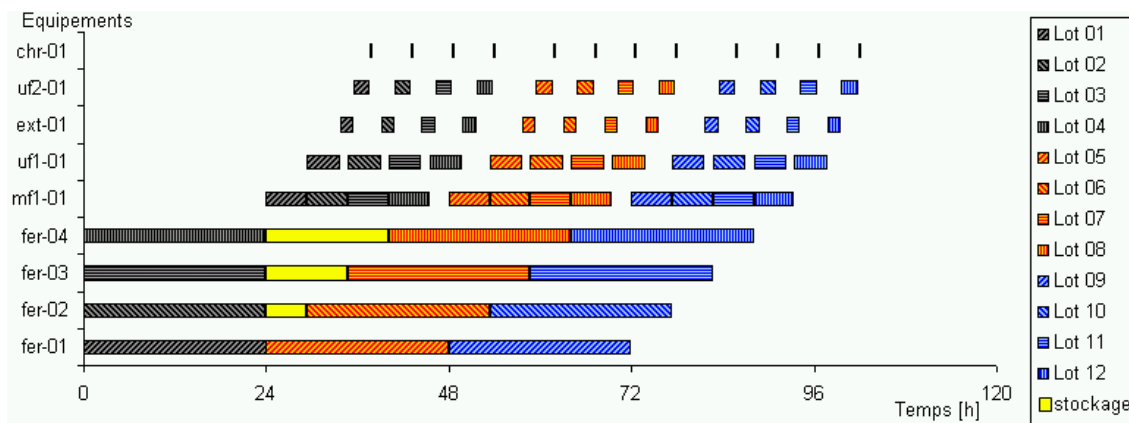


Fig. 14 – Critères vérifiés et régime permanent non atteint.

Par conséquent, si l’on ne raisonne plus en terme d’atteinte du régime permanent, il faut simuler toute la production dans l’horizon de temps ; ceci est très pénalisant du point de vue du temps de calcul et on a alors proposé de ne simuler qu’une fraction de l’horizon du temps. L’influence du temps de mise en régime de l’atelier est d’autant plus importante que l’horizon de temps simulé est faible.

Pour la mettre en évidence, deux ateliers ont été pris comme références. Un premier dépassant d’environ 8% l’horizon de temps, fixé à un an, lorsqu’il est simulé en sa totalité et l’autre finalisant la production avec 14 % d’avance. Les ateliers pris en

compte possèdent un équipement à chaque étape de traitement. La capacité du second dépasse de 25% celle du premier à toutes les étapes. Sur la fig. 15, on peut visualiser l'évolution de l'avance ou du retard de ces deux ateliers en fonction de l'horizon de temps simulé.

Dans les deux cas, on observe une pénalisation du temps nécessaire calculé pour traiter la production à cause du temps de mise en régime. Logiquement, l'influence est plus importante pour la solution ayant l'horizon de temps simulé le plus court. Cette tendance s'observe entre 20% et 100% de l'horizon du temps, si l'on simule moins de 20% on commence à observer des instabilités dues au nombre de lots à simuler. Les nombres de lots de chaque produit sont des nombres entiers, étant donné que le simulateur doit arrondir à l'entier supérieur, le lot ou les lots supplémentaires commencent eux-aussi à avoir une importance significative.

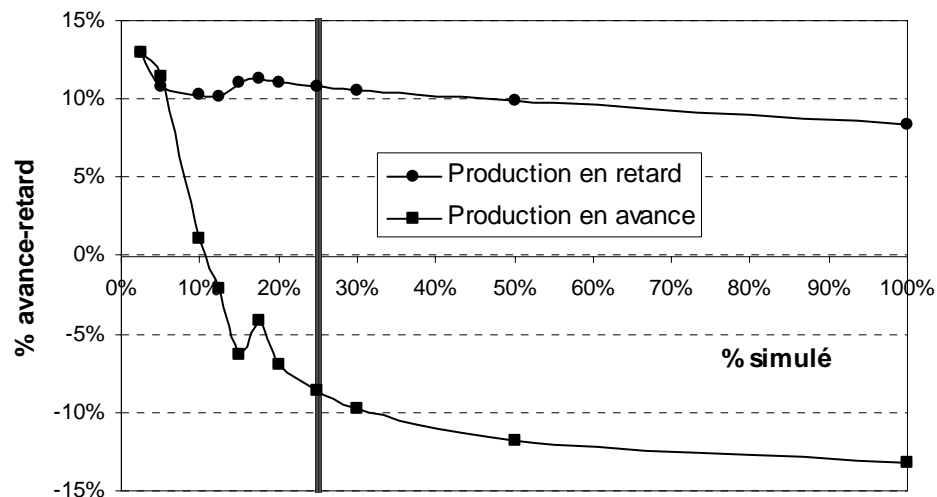


Fig. 15 - Influence de l'horizon du temps simulé.

Dans toutes les simulations qui ont suivi, on a choisi de limiter l'horizon de temps à 25% de l'horizon de temps global. Le trait vertical sur la fig. 15 montre qu'à partir de cette valeur, l'influence de l'arrondissement du nombre de lots est négligeable. Bien que le fait de ne simuler qu'une partie de l'horizon de temps pénalise le critère de performance de l'atelier par rapport à la simulation complète de l'horizon de temps, la valeur choisie de 25%, équivalent à environ 3 mois correspond en pratique à des ordres de grandeurs classiques pour établir un planning de production.

4 – Conception monocritère

Après plusieurs tests, visant essentiellement des objectifs de robustesse et de fiabilité, le simulateur à événements discrets a été couplé avec l’algorithme génétique à des fins de conception d’ateliers. D’après les résultats obtenus dans le chapitre 2 où le simulateur a été présenté et utilisé, deux politiques de production ont été retenues pour la conception, ie. modes opératoires monoproduit ou multiproduit.

Pour la stratégie de production monoproduit, tous les lots d’un produit sont lancés avant de commencer l’élaboration du deuxième, l’ordre étant insuline, vaccine, chymosine et protéase. La production multiproduit consiste à lancer des campagnes contenant un lot de chaque produit. Les données nécessaires pour l’implémentation de la méthodologie sont présentées dans la partie suivante.

4.1 – Données nécessaires pour la conception

Un ensemble de données concernant la définition du problème d’optimisation doit être défini par l’utilisateur avant l’implémentation de la méthodologie de conception. Il est présenté en détail et analysé avec l’aide des tableaux suivants (3 à 8).

La production souhaitée pour les quatre produits à élaborer figure dans le tableau 3. Les quantités à produire semblent a priori être assez différentes, ce qui peut être problématique lors de l’implémentation de la politique de production multiproduit.

Premièrement, le nombre des lots à produire n’est pas le même d’une simulation à l’autre : en effet, la taille du lot, calculée par le simulateur, est fonction de la configuration de l’atelier et aussi des conditions opératoires. Le nombre total de lots change ainsi à chaque fois et pose problème lors de la définition de la composition de la campagne (notamment le nombre des lots qui la composent).

Produit	Production (kg/an)
<i>Insuline</i>	1500
<i>Vaccin</i>	1000
<i>Chymosine</i>	3000
<i>Protéase</i>	6000

Tableau 3 – Production annuelle des différents produits.

On a alors proposé d’utiliser toujours des campagnes avec un lot de taille fixée par le simulateur pour chaque produit. Dans le cas où tous les lots d’un des produits sont

déjà élaborés, les campagnes suivantes peuvent ne contenir qu'un lot des produits n'ayant pas atteint leur production imposée.

Dans un deuxième temps, un autre phénomène a été mis en évidence (tableau 4), pour la production monoproduit : comme les quantités à produire pour chaque produit sont relativement très différentes (i.e. la production de protéase est six fois plus grande que celle de vaccine), la différence en nombre de lots à produire pour chaque produit risque de s'amplifier suivant le choix (par exemple, une petite taille de lot pour celui dont la production est la plus importante ou a contrario une grande taille de lot pour un produit élaboré en faible quantité). On peut ainsi obtenir un très grand nombre de lots à produire pour un des produits lors des premières campagnes multiproduits, tandis que le reste ne contient qu'un des produits, en conséquence l'atelier opère en mode monoproduit pendant cette phase, alors qu'il est souhaité de maintenir le mode multiproduit.

Produit	Nombre de lots	Campagne									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Insuline	7	I	I	I	I	I	I	I	-	-	-
Vaccine	3	V	V	V	-	-	-	-	-	-	-
Chymosine	5	C	C	C	C	C	-	-	-	-	-
Protéase	10	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P

Tableau 4 – Composition des campagnes.

La politique de production retenue consiste à lancer un lot de chaque produit en alternant intracellulaires et extracellulaires : c'est la différence de recette qui induit la différence principale dans le traitement et qui justifie l'utilisation d'une politique de production multiproduit, ainsi que cela a été montré au chapitre 2. Un lot de chaque produit est lancé initialement puis quand tous les lots d'un des produits ont été lancés, il est remplacé par un lot du produit du même type (intra ou extracellulaire).

Le tableau 5 montre un exemple où peut être visualisée la politique de lancement des lots dans l'atelier opérant selon le mode multiproduit.

Produit	Nombre de lots	Campagne									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Insuline	7	I	I	I	I	I	I	-	-	-	-
Vaccine	3	V	V	V	P	P	P	-	-	-	-
Chymosine	5	C	C	C	C	C	I	-	-	-	-
Protéase	10	P	P	P	P	P	P	P	-	-	-

Tableau 5 – Exemple de lancement des lots.

Cette politique permet une compensation des écarts de quantités à produire. Les quantités totales à produire des produits intra et extracellulaires sont de 7000 et 4500 kg/an. Bien que la différence soit encore notoire, elle est réduite par rapport à ce qu'elle était auparavant. De plus, il faut rappeler que le rendement de la fermentation (fraction des protéines d'intérêt par rapport aux protéines totales) est respectivement de 0,05, 0,10, 0,15 et 0,20 pour l'insuline, la vaccine, la chymosine et la protéase. Le rendement supérieur pour les intracellulaires, compense ainsi la différence des quantités à produire entre les deux variétés de produits.

La production et le mode opératoire étant fixés, le pas suivant consiste à définir les dimensions des équipements de l'atelier. Pour cela, le simulateur doit être utilisé pour permettre d'avoir des notions sur les tailles des équipements requises. Bien que les tailles soient choisies parmi celles proposées sur le marché, il se peut que des tailles couvrant une plage plus large que celle à laquelle on s'intéresse soient proposées, ou que les tailles appartiennent à la plage d'intérêt soient nombreuses (5 ou 6 tailles possibles).

Dans la pratique, on souhaite minimiser le nombre de tailles différentes des équipements à une étape donnée ; cette standardisation favorise une polyvalence dans le cas d'éventuelles pannes ou maintenances préventives. Pour cette étude, on a imposé trois tailles différentes par type d'équipement. De plus, les équipements fonctionnant en parallèle sont supposés avoir la même taille. Dans ce cas, pour traiter un exemple présenté dans la littérature et à but académique, les tailles possibles ont été fixées en fonction de la plage obtenue avec plusieurs essais à l'aide du simulateur.

Des simulations dans les mêmes conditions opératoires que celles examinées au chapitre 1 ont été faites. Pour tous les bacs des différents équipements, la même gamme a été utilisée. Par contre, dans le cas des surfaces de filtration des ultra-filtres, des gammes différentes ont été utilisées car le volume de solution à filtrer est d'un ordre de grandeur différent (tableau 6).

Dans le tableau 7, la précision souhaitée (par exemple, pour un rapport de phase, la précision acceptable est de 0,01) et celle utilisée lors du codage des variables (précision réelle) sont présentées. La précision souhaitée est fixée à partir de considérations physiques (type de variable) et des modèles des opérations unitaires en examinant leur influence sur les critères de performance de l'étape. Le choix de 8 bits pour coder les opérations unitaires conduit à une précision qui dépasse dans tous les cas la précision souhaitée. Bien que la valeur puisse être réduite d'une unité, la prudence a conduit à envisager un possible élargissement de la plage des variables après l'obtention de premiers résultats.

Equipement	Grande	Moyenne	Petite
$V_{fer} [m^3]$	6	3	1
$V_{mf1,ret} [m^3]$	6	3	1
$S_{mf1,fil} [m^2]$	5	2,5	1
$V_{mf1,per} [m^3]$	6	3	1
$V_{hom} [m^3]$	6	3	1
$Cap_{hom} [m^3/h]$	0,5	0,25	0,1
$V_{mf2,ret} [m^3]$	6	3	1
$S_{mf2,fil} [m^2]$	5	2,5	1
$V_{mf2,per} [m^3]$	6	3	1
$V_{uf1} [m^3]$	6	3	1
$S_{uf1,fil} [m^2]$	50	25	10
$V_{ext} [m^3]$	6	3	1
$V_{uf2} [m^3]$	6	3	1
$S_{uf2,fil} [m^2]$	5	2,5	1
$V_{chr} [m^3]$	6	3	1
$V_{chr,col} [m^3]$	1	0,5	0,25
$V_{bac} [m^3]$	6	3	1

Tableau 6 – Gammes de tailles possibles.

Variable	B_{inf}	B_{sup}	Précision souhaitée	Précision réelle
$C_{i,fer} [kg/m^3]$	35	55	0,5	0,078
$C_{v,fer} [kg/m^3]$	35	55	0,5	0,078
$C_{c,fer} [kg/m^3]$	35	55	0,5	0,078
$C_{p,fer} [kg/m^3]$	35	55	0,5	0,078
$C_{i,mf1} [kg/m^3]$	150	250	1	0,390
$C_{v,mf1} [kg/m^3]$	150	250	1	0,390
$C_{c,mf1} [kg/m^3]$	150	250	1	0,390
$C_{p,mf1} [kg/m^3]$	150	250	1	0,390
$W_{i,mf1} [m^3/m^3]$	0,5	3,0	0,1	0,0097
$W_{c,mf1} [m^3/m^3]$	0,5	3,0	0,1	0,0097
$NP_{v,hom}$	1,0	3,0	0,1	0,0078
$NP_{p,hom}$	1,0	3,0	0,1	0,0078
$W_{v,mf2} [m^3/m^3]$	1,0	3,0	0,1	0,0078
$W_{p,mf2} [m^3/m^3]$	1,0	3,0	0,1	0,0078
$R_{i,ext} [m^3/m^3]$	0,05	1,5	0,01	0,0056
$R_{v,ext} [m^3/m^3]$	0,05	1,5	0,01	0,0056
$R_{c,ext} [m^3/m^3]$	0,05	1,5	0,01	0,0056
$R_{p,ext} [m^3/m^3]$	0,05	1,5	0,01	0,0056

Tableau 7 – Bornes des conditions opératoires et précision.

Les bornes des conditions opératoires sont aussi présentées dans le tableau 7. Ces valeurs ont été fixées en analysant leur influence sur le rendement et le temps opératoire des étapes de traitement à l'aide des modèles des opérations unitaires. Le simulateur a servi à la mise en évidence de leur interaction, qui pouvait éventuellement conduire à la non faisabilité de l'ensemble, ou à des modes opératoires non souhaités.

Par exemple, dans le cas d'un produit intracellulaire, une concentration finale élevée dans le fermenteur, avec une concentration finale du premier micro-filtre élevée et un faible ajout d'eau dans le deuxième micro-filtre, conduit à une concentration de biomasse du lot élevée. En conséquence, le premier ultra-filtre ne devient plus nécessaire, ce qui en principe n'est pas gênant. Par contre, une concentration supérieure à celle de l'ultra-filtration ($50 [kg/m^3]$) peut conduire à une précipitation des protéines lors de l'ajout du sel dans l'extracteur liquide-liquide.

Les bornes des variables correspondant au nombre d'équipements en parallèle à chaque étape de traitement sont présentées dans le tableau 8. Le nombre d'équipements en parallèle maximal dépend des tailles possibles pour les équipements. D'une façon générale, on a considéré initialement deux équipements par produit en parallèle, bien que cela conduise à un surdimensionnement (vérification par simulation). Cette pratique a été cependant conservée car elle permet une génération plus rapide de la population initiale.

Variable	B_{inf}	B_{sup}
N_{sto}	0	7
N_{fer}	1	12
N_{mf1}	1	8
N_{hom}	1	4
N_{mf2}	1	4
N_{uf1}	1	8
N_{ext}	1	8
N_{uf2}	1	8
N_{chr}	1	8

Tableau 8 – Bornes pour les variables discrètes.

4.2 – Résultats de l'optimisation monocritère

Ayant défini toutes les données nécessaires pour traiter le problème, l'étape suivante est l'implémentation de la procédure de conception optimale pour les différents critères pris en compte. Bien que le but de cette étude soit la prise en compte simultanée des critères de performance de l'atelier, une étude préliminaire a été mise en œuvre, avec une procédure dans laquelle chaque critère est considéré indépendamment, pour évaluer, d'une part, les performances de l'algorithme génétique et, d'autre part, pour avoir des références lors de la conception multicritère, notamment par rapport à la meilleure solution trouvée pour chaque critère pris séparément.

Le tableau 9 présente les paramètres de l’algorithme génétique. Dans cette partie, un nombre élevé de générations a été retenu par rapport à la taille de la population ainsi qu’il est commun dans les problèmes d’optimisation monocritère. Le taux de survie est relativement faible vis-à-vis des valeurs utilisées couramment dans les problèmes traitant des fonctions mathématiques ; en contrepartie, un taux de mutation élevé a été utilisé. Même si une étude systématique n’a pas été réalisée pour déterminer ces valeurs, elles ont été choisies à partir des essais préliminaires et sont en accord avec les travaux de Bernal-Haro [BER99], Berard [BER00] et Dedieu [DED01] où le même type de problème avait été abordé. L’élitisme a été utilisé pour éviter la perte de la meilleure solution courante lors du passage d’une génération à la suivante.

Taille de la population	200
Nombre de générations	1000
Taux de survie	0,5
Taux de mutation	0,4
Elitisme	1

Tableau 9 – Paramètres de l’algorithme génétique.

La conception monocritère de l’atelier a été réalisée dans un premier temps pour obtenir la valeur de la meilleure solution pour chacun des critères pris séparément et avoir une bonne connaissance du problème avant d’aborder l’aspect multicritère. Cette étape permet en même temps d’analyser le comportement de l’algorithme d’optimisation et des fonctions objectif à optimiser.

En effet, le comportement classique d’un algorithme génétique tel que présenté sur la fig. 16 doit être retrouvé. En particulier, la valeur du meilleur individu de chaque génération et la valeur moyenne de la fonction objectif de la population doit présenter une allure régulière. Ceci s’explique par le fait que la méthode est initialisée avec une population générée aléatoirement donnant une moyenne relativement mauvaise, bien qu’elle puisse contenir des individus satisfaisants par rapport au critère considéré. Une rapide diminution de la moyenne et de la meilleure solution est observée lors des premières générations. Puis, la courbe représentant la moyenne de la population se rapproche de celle du meilleur individu, ce qui montre que la population est composée de bons individus et qu’on s’approche de la solution optimale.

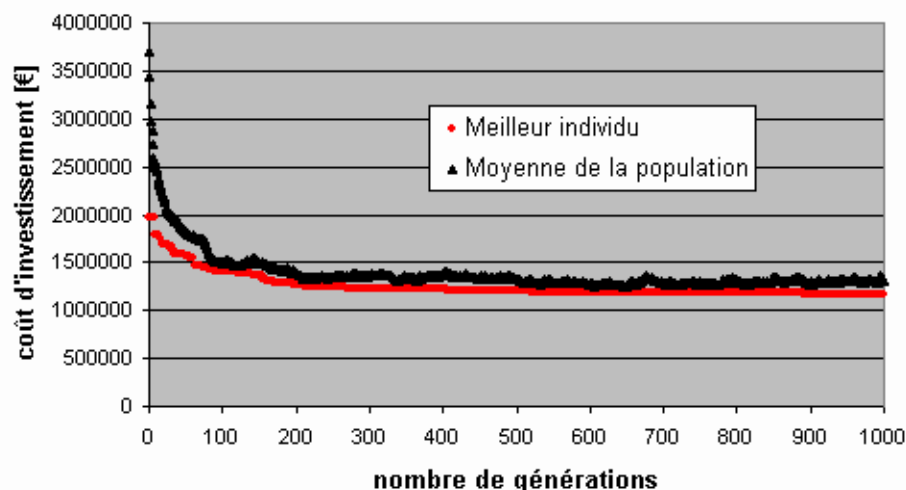


Fig. 16 – Courbe classique d'évolution de l'algorithme génétique.

Le tableau 10 présente la meilleure solution obtenue pour le problème considéré avec les deux politiques de campagnes prises en compte. Plusieurs essais ont été réalisés pour garantir l'indépendance de la solution obtenue vis-à-vis de l'initialisation par le générateur de nombres aléatoires garantissant ainsi les aspects stochastiques de l'algorithme. On peut remarquer la faible différence du critère coût d'investissement entre les deux politiques de campagnes retenues.

La raison de ces résultats est attribuée au poids dans le critère coût des étapes de fermentation et de séparation chromatographique, qui sont dominantes sur les autres étapes de traitement (voir fig. 17), car utilisées par tous les produits élaborés dans l'atelier. La différence du coût entre les deux types de campagnes vient du dimensionnement des étapes d'homogénéisation et de la seconde micro-filtration : le comportement prévu au chapitre 2 a été retrouvé, la capacité de l'homogénéisateur et de la surface de filtration du deuxième micro-filtre sont inférieures dans le cas d'une politique de production multiproduit.

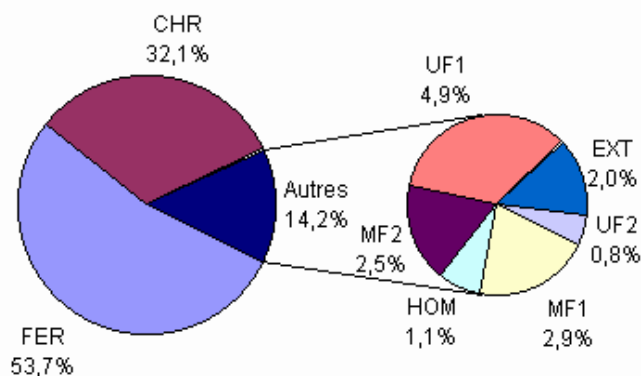


Fig. 17 – Poids des différentes étapes sur le coût total de l'atelier.

Etape	Monoproduit	Multiproduit
Coût de l'atelier[€]	1140990	1139100
Nombre de fermenteurs	5	5
Taille du fermenteur [m ³]	M	M
Nombre de premiers micro-filtres	1	1
Taille du retentât	M	M
Taille de la surface de filtration	G	G
Taille du permeat	M	G
Nombre d'homogénéiseurs	1	1
Taille du bac	P	P
Capacité de l'homogénéiseur	G	M
Nombre des deuxièmes micro-filtres	1	1
Taille du retentat	P	P
Taille de la surface de filtration	G	M
Taille du permeat	M	P
Nombre de premiers ultrafiltres	1	1
Taille du retentât	M	G
Taille de la surface de filtration	M	M
Nombre d'extracteurs liquide-liquide	1	1
Taille de l'extracteur liquide-liquide	P	P
Nombre des deuxièmes ultra-filtres	1	1
Taille du retentât	P	P
Taille de la surface de filtration	P	P
Nombre de colonnes chromatographiques	1	1
Taille du bac	P	P
Taille de la colonne	G	G
Nombre de bacs de stockage	0	0

Tableau 10 – Meilleures solutions trouvées avec les deux politiques proposées.

Le tableau 11 présente les résultats obtenus dans les différents essais pour les deux politiques de production proposées, mono et multiproduit. Même si la meilleure solution n'a été obtenue qu'une fois, dans tous les autres cas la solution obtenue à chaque essai est proche de la meilleure valeur trouvée, en général dégradée de 2% au plus. Les moyennes des meilleures solutions obtenues à chaque essai avec les deux politiques de campagne sont très proches, mais en général avec une politique multiproduit elle est très légèrement inférieure à la politique monoproduit pour les raisons mentionnées ci-dessus.

Numéro de lancement	Mono-produit	Ecart par rapport à la meilleure solution	Multi-produits	Ecart par rapport à la meilleure solution
1	1163560	1,98%	1173680	3,04%
2	1140990	0,00%	1168320	2,57%
3	1168610	2,42%	1139100	0,00%
4	1166730	2,26%	1148990	0,87%
5	1144770	0,33%	1156480	1,53%
6	1169270	2,48%	1156850	1,56%
7	1171800	2,70%	1184890	4,02%
8	1168610	2,42%	1143820	0,41%
9	1166450	2,23%	1151120	1,06%
10	1166730	2,26%	1175050	3,16%
Meilleure solution	1140990	---	1139100	---
Moyenne	1162752	1,91%	1159830	1,82%
Ecart type	10177	---	14223	---

Tableau 11 – Comparaison des meilleures solutions obtenues par différents essais.

Il est important de remarquer que la meilleure solution de chaque essai est obtenue plusieurs fois. Elle correspond à la même structure d’atelier opérant avec différentes conditions opératoires, ce qui montre la flexibilité des ateliers discontinus. Dans l’essai où la meilleure solution a été trouvée avec une politique de campagne monoproduit, le nombre d’ensembles de conditions opératoires proposés pour cette solution est de 26, et dans le cas d’une politique de production multiproduit, 107 ensembles de conditions opératoires ont été proposés pour la structure d’atelier.

Dans le tableau 12, sont indiquées les plages des valeurs pour les critères environnementaux obtenus pour l’ensemble des meilleures solutions trouvées avec les deux politiques de production. Dans le cas de la politique multiproduit, l’intervalle est plus large, en correspondance avec le nombre d’ensembles de conditions opératoires proposés. Même si l’utilisation des campagnes multiproduits n’a pas un impact important sur le critère coût d’investissement (faible impact des étapes de production non partagées par tous les produits, homogénéisation et deuxième micro-filtration), les avantages de cette pratique sont mis en évidence, en donnant plus de flexibilité à l’atelier de production et en ayant la possibilité d’agir sur d’autres critères.

Politique de production	Coût	Biomasse	Solvant [10^3]
Campagnes monoproduit	1140990	[14,0067; 14,2079]	[41,3954; 44,2903]
Campagnes multiproduit	1139100	[13,8965; 14,7712]	[27,0626; 40,0288]

Tableau 12 – Plage des valeurs pour les critères environnementaux.

Les valeurs des critères environnementaux présentées dans le tableau 12 couvrent une plage de valeurs ; il est intéressant d'examiner où se trouve la valeur optimale de chaque critère. Pour cela, plusieurs essais monocritères ont été effectués pour les deux critères environnementaux.

Dans ces deux cas, la valeur optimale a été trouvée à tous les essais. L'impact sur l'environnement ne dépend que des conditions opératoires, qui sont des variables continues, ce qui rend le problème plus simple à résoudre. Il n'y a pas de différence entre les deux politiques de campagnes, comme attendu, car la structure d'atelier n'a pas d'impact sur le critère à optimiser et est surdimensionnée pour pouvoir traiter la production dans l'horizon de temps.

Les valeurs obtenues pour l'indice d'impact sur l'environnement basé sur la quantité de biomasse rejetée (tableau 13) peuvent être comparées avec la valeur idéale de l'indice, qui est de 11,8845. Cette valeur est calculée dans l'hypothèse d'une séparation parfaite du produit d'intérêt du reste de la biomasse, en d'autres termes ceci revient à dire qu'il n'y pas de pertes de produits dans les étapes de séparation.

Essai	Monoproduit	Multiproduit
1	13,3021	13,3084
2	13,3005	13,3054
3	13,2994	13,3083

Tableau 13 – Valeurs de l'indice d'impact sur l'environnement basé sur le rejet en biomasse.

C'est une valeur idéale impossible à attendre dans un cas pratique ; il faudrait à la fois une quantité infinie d'eau de lavage dans les étapes de micro-filtration, et aucune perte de produit dans la rétro-extraction dans l'extracteur liquide-liquide. La différence entre la valeur idéale et la valeur trouvée provient des bornes supérieures et inférieures des conditions opératoires qui agissent sur le bilan de matière. De même, le nombre maximal d'équipements en parallèle et leurs tailles qui agissent sur la contrainte de faisabilité sur l'horizon du temps ont une influence.

L'interprétation du modèle global permet d'expliquer les valeurs obtenues pour les conditions opératoires dépendant du type de produit. Dans le cas de produits extracellulaires (insuline et chymosine), la concentration finale dans le fermenteur prend des valeurs proches de la borne inférieure. A concentration finale fixe, dans le premier micro-filtre, une solution diluée permet une récupération supérieure des protéines à cette étape. La concentration finale dans le premier micro-filtre prend des valeurs proches de la borne supérieure, faisant passer le maximum de solution,

contenant le produit, à travers la membrane. L'eau de lavage ajoutée à cette étape prend aussi des valeurs proches de la borne supérieure, maximisant la récupération de produit.

Dans le cas des produits intracellulaires (vaccine et protéase), la concentration finale dans le fermenteur est maximisée pour séparer les protéines extracellulaires lors de la concentration dans le premier micro-filtre. La concentration finale dans le premier micro-filtre est minimisée, pour limiter les pertes dans la deuxième ultrafiltration, une fois les protéines libérées par l'homogénéiseur. Il faut noter que la borne inférieure pour la concentration finale dans le premier micro-filtre est trois fois plus grande que la borne supérieure pour la concentration finale dans le fermenteur. Le nombre de passages à travers l'homogénéiseur prend la valeur de la borne supérieure, ce qui maximise la fraction de protéines libérées. L'eau de lavage ajoutée au deuxième micro-filtre prend des valeurs proches de la borne supérieure pour minimiser les pertes de produit à cette étape.

Pour tous les produits, intra et extracellulaires, la valeur obtenue pour le rapport de phases dans l'extracteur liquide-liquide est celle qui maximise le rendement de l'étape.

Dans le cas de l'indice basé sur la quantité de solvant utilisé (tableau 14), la comparaison avec une valeur idéale ne peut pas être effectuée facilement, car l'utilisation optimale d'un solvant conduit à limiter sa quantité et à répéter l'extraction si nécessaire, hypothèse non prise en compte dans cette approche. Le rapport des phases pour tous les produits s'est porté sur la valeur de la borne inférieure pour cette variable pour les raisons mentionnées.

Essai	Monoproduit	Multiproduit
1	$4,386.10^{-3}$	$4,3860.10^{-3}$
2	$4,386.10^{-3}$	$4,3862.10^{-3}$
3	$4,386.10^{-3}$	$4,3862.10^{-3}$

Tableau 14 - Valeurs de l'indice d'impact sur l'environnement basé sur la quantité de solvant utilisé.

Il est important de noter que la concentration du lot est standardisée dans l'ultra-filtre qui précède l'extraction liquide-liquide, en conséquence, la plupart des conditions opératoires n'ont pas d'influence sur cet indice.

Dans le cas de produits extracellulaires, la composition du lot est fixée à l'étape de fermentation, en conséquence, la concentration finale dans le fermenteur, la

concentration finale dans le premier ultra-filtre et la quantité d'eau de lavage ajoutée au premier micro-filtre, n'ont pas d'influence.

Dans le cas de produits intracellulaires (vaccin et protéase), la concentration finale dans le fermenteur prend des valeurs faibles et la concentration finale dans le premier micro-filtre prend des valeurs élevées, permettant d'éliminer le maximum de protéines extracellulaires en agissant sur la composition du lot par augmentation de la fraction du produit lorsqu'il est libéré par l'homogénéisateur.

5 – Conclusions

A l'examen des résultats présentés, on peut observer que dans le cas des essais d'optimisation monocritère basés sur le coût d'investissement de l'atelier, plusieurs solutions proches de l'optimum sont obtenues ; de plus, la meilleure solution de chaque essai est obtenue plusieurs fois (environ 100 fois). Pour chaque configuration d'atelier, plusieurs ensembles de conditions opératoires sont proposés, favorisant une plage de valeurs pour les critères basés sur l'impact environnemental n'incluant pas les valeurs optimales.

Des configurations surdimensionnées ont été proposées lors de l'optimisation monocritère des indices environnementaux. A partir de ces résultats, l'intérêt de prendre en compte simultanément des critères économiques et environnementaux au même niveau est mis en évidence, pour implémenter une méthode d'optimisation multicritère. Elle doit permettre de retrouver aussi bien de bonnes solutions pour chacun des critères que des solutions se situant dans la zone de compromis entre les critères considérés.

CHAPITRE 3

ANNEXE

Procédure de correction des chromosomes non viables

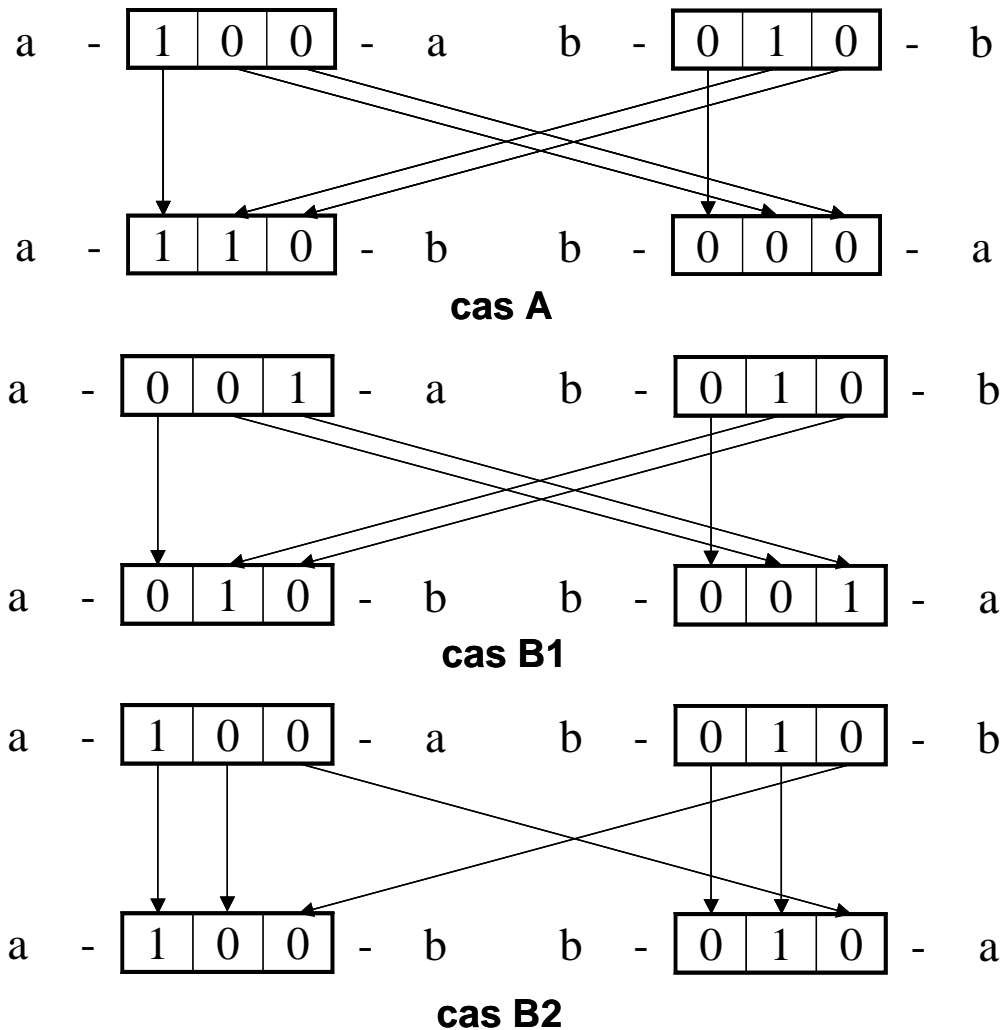


Fig. 2 – Génération des chromosomes ne représentant pas une solution par la procédure de croisement.

Les autres cas possibles (cas B1 et B2) conduisent à des valeurs positives se trouvant dans des gènes différents et aucune correction ultérieure n'est nécessaire. Dans ce cas, les gènes des enfants sont les mêmes que ceux des parents, ce qui est logique, par contre dans le cas où le point de coupure se trouve au milieu du gène, l'héritage ne dépend pas que du point du coupure, mais aussi de la position de la valeur positive de chaque gène. Le cas B1 montre que le premier enfant garde le gène du deuxième parent, dans le cas B2 il prend le gène du premier parent. Dans le cas où les parents présentent le même génotype, les enfants héritent exactement de la même information génétique.

Les deux procédures, mutation et croisement, conduisent aux mêmes types de défauts, l'absence de valeur positive dans le gène, soit l'existence de deux valeur positives. Dans ce deux cas, une seule procédure simple de correction est proposée

(fig. 3). Elle consiste, dans le cas où il y a deux valeurs positives présentes, à en éliminer une aléatoirement, et dans le cas où aucune valeur positive n'est présente, à en affecter une aléatoirement.

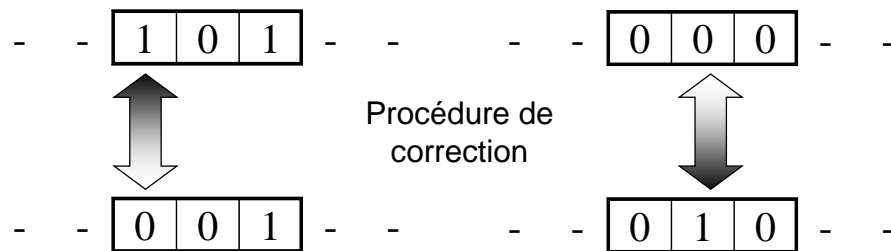


Fig. 3 – Procédure de correction des chromosomes.

Une analyse des conséquences possibles de la procédure de correction sur l'évolution de l'algorithme génétique est effectuée.

Les deux cas de correction possibles du gène après la procédure de mutation sont présentés sur la Fig. 4. Le premier cas, appelé A, correspond à la correction du gène n'ayant pas de valeur positive. Les trois possibilités de correction sont présentées dans la Fig. 4 (cas A). On peut remarquer qu'il est possible de générer à nouveau le gène de départ, rendant la mutation sans effet. Le cas B correspond à l'élimination d'une des valeurs positives du gène. Là aussi, il existe la possibilité de revenir à la configuration d'origine.

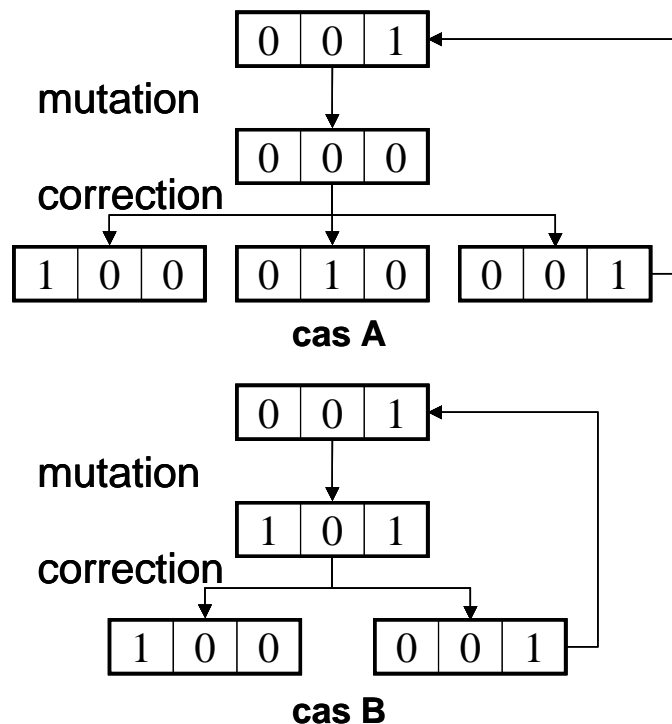


Fig. 4 – Conséquences de la correction de la procédure de mutation.

La diminution de l'efficacité de la procédure de mutation (lorsqu'elle s'applique à des gènes représentant la taille d'un équipement ou d'un de ses composants) peut également être quantifiée.

Dans le cas A, la probabilité de muter la valeur positive est de 33,33% et la probabilité de générer la configuration d'origine lors de la correction est aussi de 33,33%. On obtient donc une probabilité de 11,11% de rendre la mutation sans effet. Dans le cas B, la probabilité de muter une valeur autre que la valeur positive est de 66,66% et la probabilité de générer la configuration d'origine lors de la correction est de 50,00%. On obtient donc une probabilité de 33,33% de revenir à la configuration d'origine. La probabilité totale de rendre la mutation sans effet à cause de la correction est de 44,44%, ce qui est élevé.

Il faut noter que ce phénomène ne peut être compensé par une simple augmentation du taux global de mutation, car il ne se produit que sur la partie du code concernant les tailles des équipements, et donc le reste du chromosome aurait une augmentation indésirable du taux de mutation.

La fig. 5 montre les conséquences possibles de la correction lorsqu'il est nécessaire de l'appliquer après la procédure de croisement. L'élimination d'une des valeurs positives du gène qui en contient deux, donne nécessairement un des gènes des parents. Par contre, l'affectation d'une valeur positive au gène qui n'en contient aucune, peut donner les deux gènes des parents mais également un nouveau gène, ce qui peut être assimilé à une mutation. La correction du croisement peut donc compenser le défaut de la correction de la mutation. Pour le vérifier, la probabilité de générer un gène lors du croisement a été évaluée.

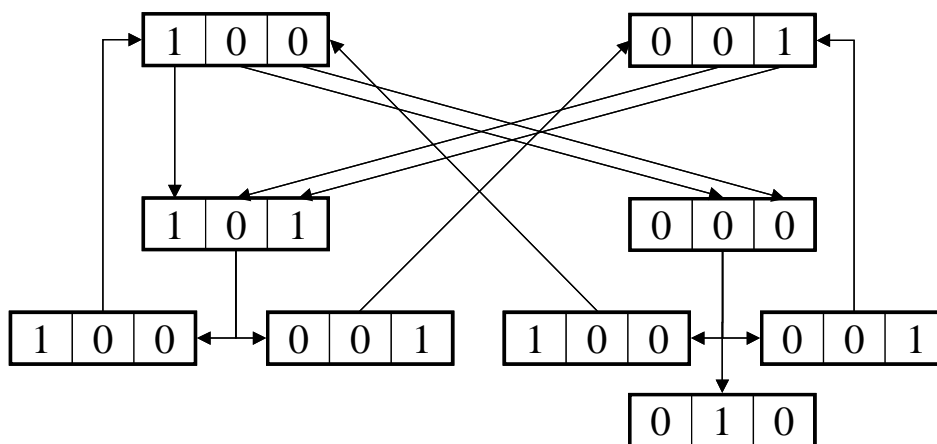


Fig. 5 – Conséquence de la correction de la procédure de croisement.

On a d’abord calculé la probabilité de générer des gènes défectueux lors du croisement. La fig. 6 montre tous les croisements de gènes possibles. Dans la fig. 7, les résultats des croisements dans le premier et deuxième point de coupure sont présentés. Des 18 croisements possibles, 8 donnent des gènes défectueux, soit 44,44% des cas. En rappelant que 33,33% conduisent à un nouveau gène non présent dans le génotype des parents, 14,81% des croisements génèrent aussi une mutation dans le gène.

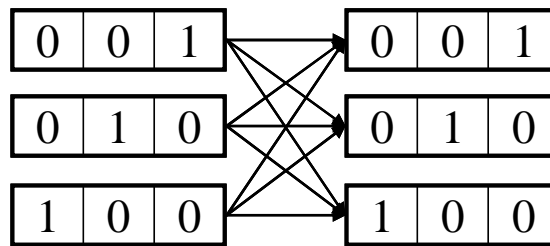


Fig. 6 – Croisements possibles.

Puisque cette mutation est tout à fait équivalente à une mutation traditionnelle dans un algorithme génétique classique, des valeurs typiques de taux de survie et de mutation ont été utilisées pour vérifier cette possible compensation.

Si le taux de survie est fixé à 70%, alors 30% de la population sera générée par la procédure de croisement. 14,81% de ces individus vont subir une mutation, soit 4,44% de la population totale sera muté à cause de la procédure de correction. Si le taux de mutation est de 10%, 44,44% des phénomènes de mutation seront annulés par la procédure de correction, soit 4,44%, ce qui compense les deux phénomènes.

Dans le cas où une exploration plus importante de l’espace de recherche est nécessaire, ce qui est le cas pour des problèmes de conception et ordonnancement d’ateliers discontinus, un taux de survie plus faible et un taux de mutation plus élevés doivent être fixés.

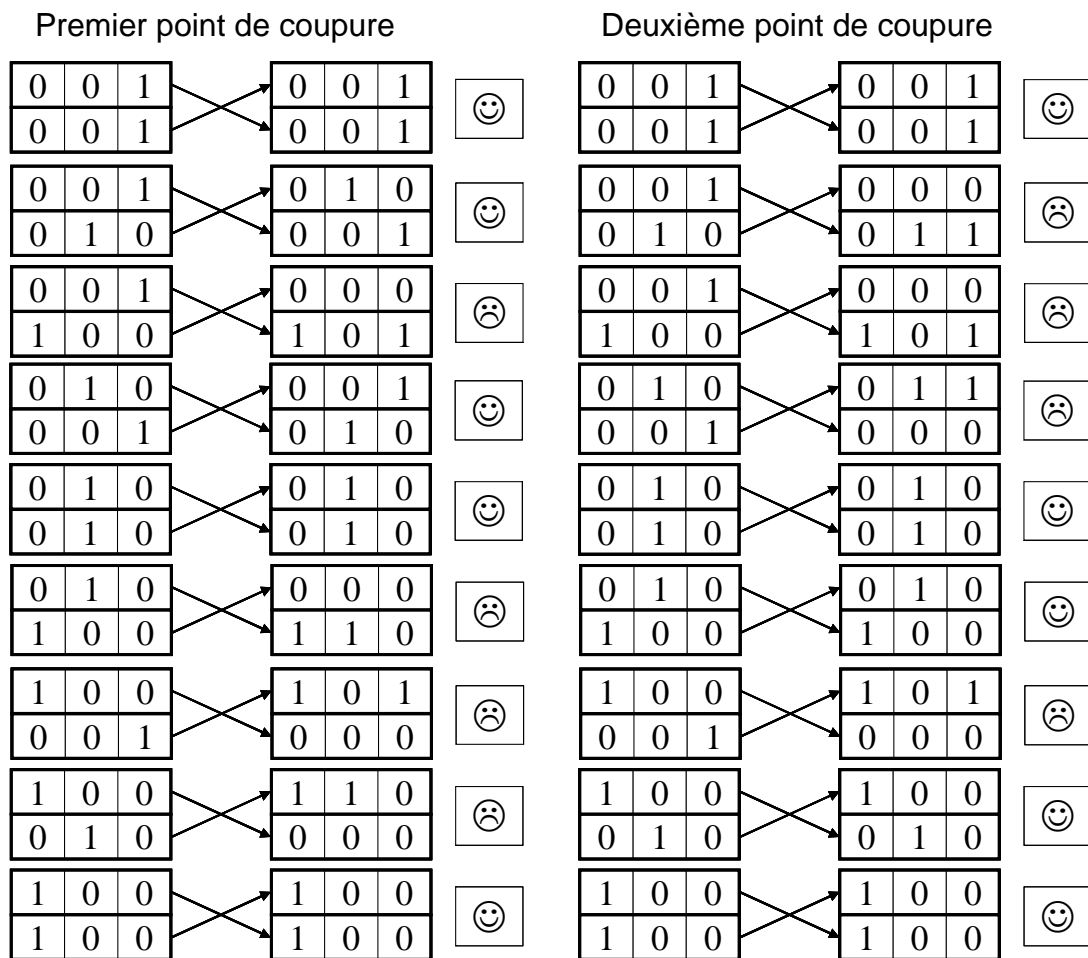


Fig. 7 – Croisement possibles et types possibles de défaut des gènes.

Si un taux de survie de 50% est utilisé, par conséquence 50% de la population est généré par croisement, 7,40% de la population aura une mutation générée par la procédure de correction. Avec un taux de mutation du 20%, 8,88% des individus de la population verront leur mutation annulée par leur procédure de correction, ce qui conduit à des valeurs proches et une compensation des phénomènes.

Pour conclure cette annexe, il est nécessaire de mentionner que bien qu'une correction ne soit jamais souhaitée, dans le cas où elle est nécessaire, il faut s'assurer de ne pas biaiser la recherche globale de l'algorithme, ce qui a été montré précédemment.

CHAPITRE 4

Optimisation par un algorithme génétique multiobjectif

1 – Introduction

La conception multicritère coût-environnement de l'atelier est abordée dans ce chapitre. Le chapitre précédent, validant l'approche dans les cas de conception monocritère, a permis de trouver avec le seul critère économique des ensembles de solutions, proches entre elles, couvrant une plage de valeurs pour les critères environnementaux, ce qui induit une certaine flexibilité, très recherchée pour des ateliers discontinus. Les résultats précédents ont montré que ces plages ne contiennent pas la valeur optimale des critères environnementaux. Le but est ici de trouver l'ensemble des solutions de compromis entre le critère économique et les critères environnementaux.

La prise en compte simultanée des critères économique et environnementaux demande l'adaptation de la méthodologie précédente. Dans ce but, la méthode d'optimisation, l'algorithme génétique, a été modifiée.

Ce chapitre est divisé en deux parties :

- Dans un premier temps, nous exposons les principes d'adaptation de l'algorithme génétique au cas multicritère. La méthode est validée sur des fonctions mathématiques tests.

- Dans un second temps, elle est appliquée à la conception multicritère de l'atelier. Les critères pris en compte sont d'abord optimisés par paires, pour mettre en évidence leur éventuel antagonisme. Puis, la conception de l'atelier avec la prise en compte simultanée de tous les critères est réalisée.

2 – Adaptation de l'algorithme génétique au cas multicritère

L'optimisation multicritère a déjà été abordée par plusieurs auteurs dans la littérature. Parmi les méthodes les plus répandues il convient de mentionner VEGA (Vector Evaluated Genetic Algorithm) [SCH85], NPGA (Niche Pareto Genetic Algorithm) [HOR94], MOGA (Multiple Objective Genetic Algorithm) [FON93], NSGA (Nondominated Sorting in Genetic Algorithm) [SRI95] et SPEA (Strength Pareto Evolutionary Algorithm) [ZIT99]. Une présentation détaillée de ces méthodes a été effectuée dans le mémoire de thèse de Massebeuf [MAS00]. Dans ces travaux, seule une description qualitative est effectuée.

- VEGA : il s'agit de l'une des premières méthodes utilisant les algorithmes évolutionnaires. Dans une population, les meilleurs individus sont sélectionnés pour chaque critère séparément. La sélection se fait par force proportionnelle pour chaque critère, tous les individus retenus génèrent la population suivante en les recombinaut par les opérateurs classiques, croisement et mutation. Par ce type de sélection, une convergence prématurée autour des points optimaux monocritère est à craindre.

- NPGA : pour éviter une convergence prématurée vers un optimum monocritère, une fonction de partage est proposée. Pour préserver la diversité des individus, le concept de niche qui est en quelque sorte une sous population stable d'individus très proches les uns des autres est proposé. Une fonction de partage est alors utilisée, basée sur l'idée que les individus d'une même niche doivent partager les mêmes ressources. Ainsi, plus il y aura d'individus dans son voisinage, plus la force d'un individu sera dégradée. Une sélection par tournoi basée sur le concept de domination de Pareto est utilisée. Deux individus sont tirés aléatoirement et sont comparés à une sous-population également tirée au hasard. Si l'un d'entre eux est non dominé, celui-ci est sélectionné pour générer la population suivante. Si les deux sont dominés ou non-dominés dans la sous-population, est sélectionné l'individu étant dans la plus petite niche. La niche d'un point est déterminée en comptant le nombre de points à l'intérieur d'un rayon donné. La difficulté de cette méthode consiste à choisir une taille de sous-population adéquate pour la comparaison. Si cette taille est trop petite, le résultat final contient trop de points dominés, la zone de Pareto n'est pas déterminée très précisément. Si cette taille est trop grande, l'algorithme converge prématurément vers quelques points non-dominés.

- MOGA : cette méthode implémente une fonction de domination et un module décrivant les préférences du décideur est articulé progressivement. La fonction de domination est construite en comptant pour un individu i le nombre de fois qu'il est dominé par les autres, pour proposer un classement de tous les points. L'utilisation de cette fonction fait converger les individus vers des solutions globales non-dominées. Parmi celles-ci, une fonction de partage est introduite dans l'espace des critères. Ce choix se justifie par le fait que l'étendue exacte du domaine des critères contrairement à l'étendue de la zone de Pareto dans l'espace des variables ne peut être connue. L'obtention de la zone de compromis n'est pas une fin en soi, surtout si elle est très grande. Un module d'aide à la décision sous la forme d'une cible à atteindre est introduit dans l'algorithme. Ainsi, dans l'évaluation des points interviennent non seulement la domination mais également la préférence entre deux individus.

- NSGA : en couplant un mode de sélection par classement avec une méthode de nichage, cette méthode permet d'obtenir de très bons points et de maintenir une certaine diversité à l'intérieur de la zone optimale. Les points non-dominés sont d'abord triés et constituent le premier front dans la population courante. Il leur est affecté une grande force pour leur évaluation, celle-ci étant la même pour chacun des points de même front. Pour maintenir une certaine diversité dans la population, la force de ces points est d'autant plus dégradée qu'ils ont des points voisins. Une nouvelle force est alors déterminée si l'individu n'est pas isolé, en divisant l'ancienne par la valeur de la fonction de partage. Le deuxième front de domination est ensuite extrait. Une force plus faible que celle du dernier point du premier front leur est attribuée puis est dégradée suivant le même mécanisme. Ce système de front est utilisé jusqu'à ce qu'une force soit attribuée à tous les points de la population. L'évaluation étant opérée de cette façon, une sélection aléatoire proportionnelle est appliquée. La reproduction par croisement et mutation est ensuite réalisée de façon classique jusqu'à un nombre maximum de générations. Cette approche permet de garder une certaine diversité dans l'espace des variables d'entrée mais est toujours sensible au choix du rayon de niche.

- SPEA : cette méthodologie permet d'obtenir les points de la zone de Pareto par la définition de leur force tout en conservant une certaine diversité. Les points non dominés de la population sont triés et contrairement à l'approche de type MOGA, on leur attribue une force correspondant au nombre de points qu'ils dominent. Cette force est divisée par le nombre d'individus formant la population ($n + 1$). Ainsi, les points dominés ont une force d'autant plus grande qu'ils sont dominés par un grand nombre de points non-dominés, et dans le même temps, les points non-dominés isolés auront une force plus faible. Une sélection est alors effectuée par tournoi binaire sachant qu'une solution a d'autant plus de chance d'être sélectionnée que sa force est faible. Les points isolés et non-dominés ont plus de chance d'être tirés, ce qui permet de garder une grande diversité au sein de la population. Les procédures de croisement et mutation sont appliquées de façon classique sur les individus sélectionnés pour former la nouvelle population. Les points non-dominés sont conservés puis mis à jour à chaque itération afin que les solutions optimales ne soient pas perdues.

L'examen de ces méthodologies montre que le problème d'optimisation multicritère est abordé en incluant des procédures telles que le tri de Pareto ou le concept de niche dans l'évolution de l'algorithme génétique. Ces procédures ajoutent une certaine complexité à l'algorithme et utilisent des paramètres tels le rayon de niche, qui sont difficiles à déterminer dans un cas pratique. Elles se réfèrent au concept de distance entre solutions qui est parfois de mise en place délicate, lorsque les

variables à optimiser sont des décisions telles que l'ordre d'exécution de tâches par exemple, sachant que la possibilité de prendre en compte ces types des variables est un des avantages des algorithmes de type stochastique. Dans les travaux présents, la méthodologie utilisée par Dedieu [DED01] [DED02] est adaptée en y ajoutant le minimum de procédures et paramètres possible.

Pour la conception optimale multicritère de l'atelier, l'approche utilisée dans le cas monocritère est conservée. Comme le montre schématiquement la figure 1 où sont présentés les résultats obtenus au chapitre précédent, l'algorithme génétique débute avec un ensemble de solutions composant la population initiale, qu'il est chargé de faire évoluer vers la solution optimale pour chaque critère séparément. Une des options pour obtenir l'ensemble de solutions optimales au sens de Pareto présentée par Dedieu [DED01] consiste à faire le tri sur l'ensemble de solutions évaluées lors de l'évolution, de la population initiale générée aléatoirement, vers la population finale, en ne sélectionnant en principe que des « bonnes » solutions pour le critère considéré.

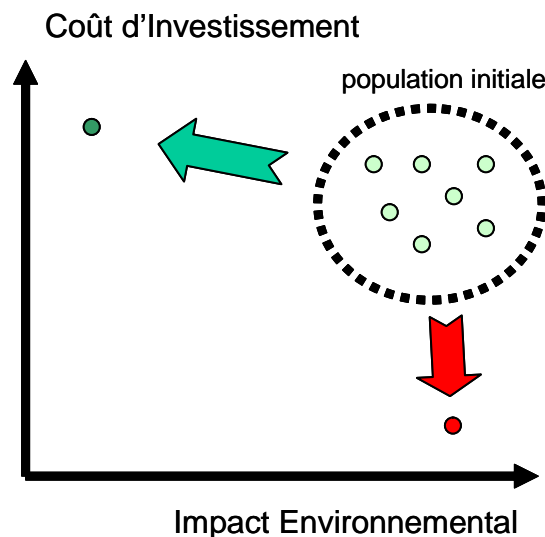


Fig. 1 – Algorithme génétique monocritère.

L'implémentation n'est possible que si les critères à optimiser ne présentent pas un fort antagonisme, ou en d'autres termes si l'évolution vers les critères retenus est solidaire ; la figure 2 montre qualitativement ce comportement. La méthodologie requise est alors simple et présente l'intérêt de trouver l'ensemble de solutions optimales au sens de Pareto. Dans les travaux de Dedieu [DED01], cette méthodologie a été appliquée au critère coût d'investissement et à des critères de flexibilité, tel que le nombre de campagnes nécessaires pour atteindre le régime permanent et le nombre d'équipements dans l'atelier, ces critères présentant des comportements plus ou moins antagonistes (i.e. un atelier qui a moins d'équipements à capacité égale est moins

coûteux et en même temps, un nombre plus faible de lots est nécessaire pour remplir l'atelier et atteindre le régime permanent de fonctionnement).

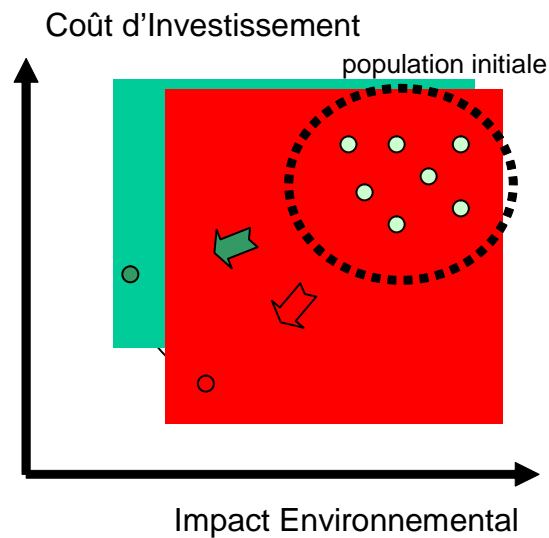


Fig. 2 – Critères avec un faible antagonisme.

Or, on a montré dans le chapitre précédent le fort antagonisme entre les deux types de critères à prendre en compte, économiques et environnementaux. La méthodologie mise en œuvre dans les travaux de Dedieu [DED01] s'avère donc inintéressante pour aborder la conception multicritère, car elle n'accède qu'à une partie réduite de la zone dite de Pareto, qui se trouve autour des meilleures solutions pour chaque critère (fig. 3). Il faut donc faire évoluer la version de l'algorithme génétique pour chercher simultanément des bonnes solutions pour chacun des critères et des solutions des compromis entre ces critères.

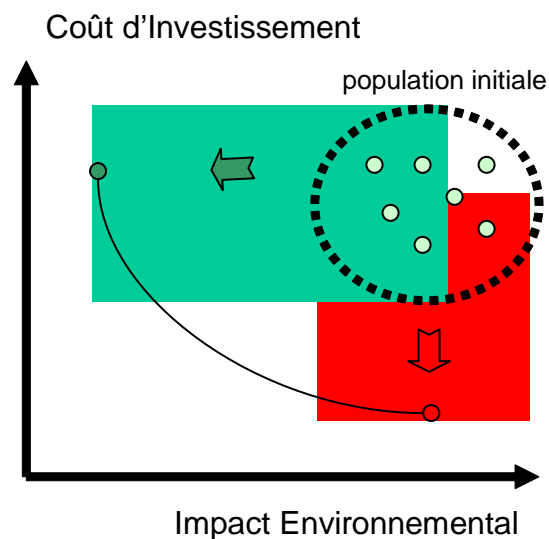


Fig. 3 – Critères avec un fort antagonisme.

Le but est de permettre à l’algorithme génétique d’évoluer naturellement vers l’ensemble de la zone de solutions optimales au sens de Pareto. Cette évolution s’effectue à partir d’une population initiale généralement composée d’individus peu adaptés aux critères pris en compte ; il faut donc s’assurer que les nouveaux mécanismes définis permettent d’une manière effective la recherche dans la zone de compromis (fig. 4). Deux enjeux sont mis en évidence : le premier vise l’optimisation simultanée de plusieurs critères et le second concerne la recherche de solutions de compromis entre les différents critères pris en compte.

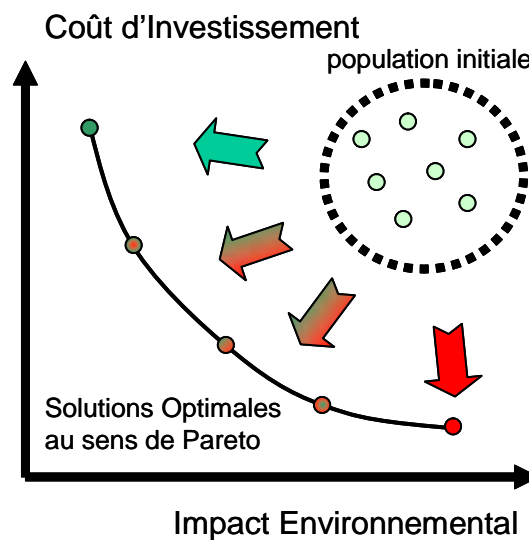


Fig. 4 – Algorithme génétique multicritère.

On a alors proposé de prendre en compte les aspects multicritères lors de l’étape de sélection et la recherche de solutions de compromis lors de l’étape de croisement [DIE02]. La procédure de sélection étant faite à l’aide de la roulette de Goldberg, on a défini une roulette pour chaque critère à optimiser. Un nombre égal d’individus est sélectionné pour compléter le nombre total des individus qui passeront d’une population à la suivante (fig. 5). La procédure de croisement, chargée de proposer des solutions de compromis n’est pas modifiée. La population étant composée, en principe, par de « bons » individus pour chaque critère pour une méthode de sélection définie, le choix aléatoire de deux individus permet de croiser des « bonnes » solutions pour un critère avec des « bonnes » pour un autre avec une forte probabilité de générer une solution de compromis entre les deux critères. Dans le cas où deux « bonnes » solutions correspondant au même critère sont choisies, le croisement accomplira sa tâche traditionnelle de générer une solution meilleure que les deux précédentes. La procédure de mutation reste inchangée, son but est, comme dans le cas précédent, de diversifier la recherche et de s’extraire des optima locaux.

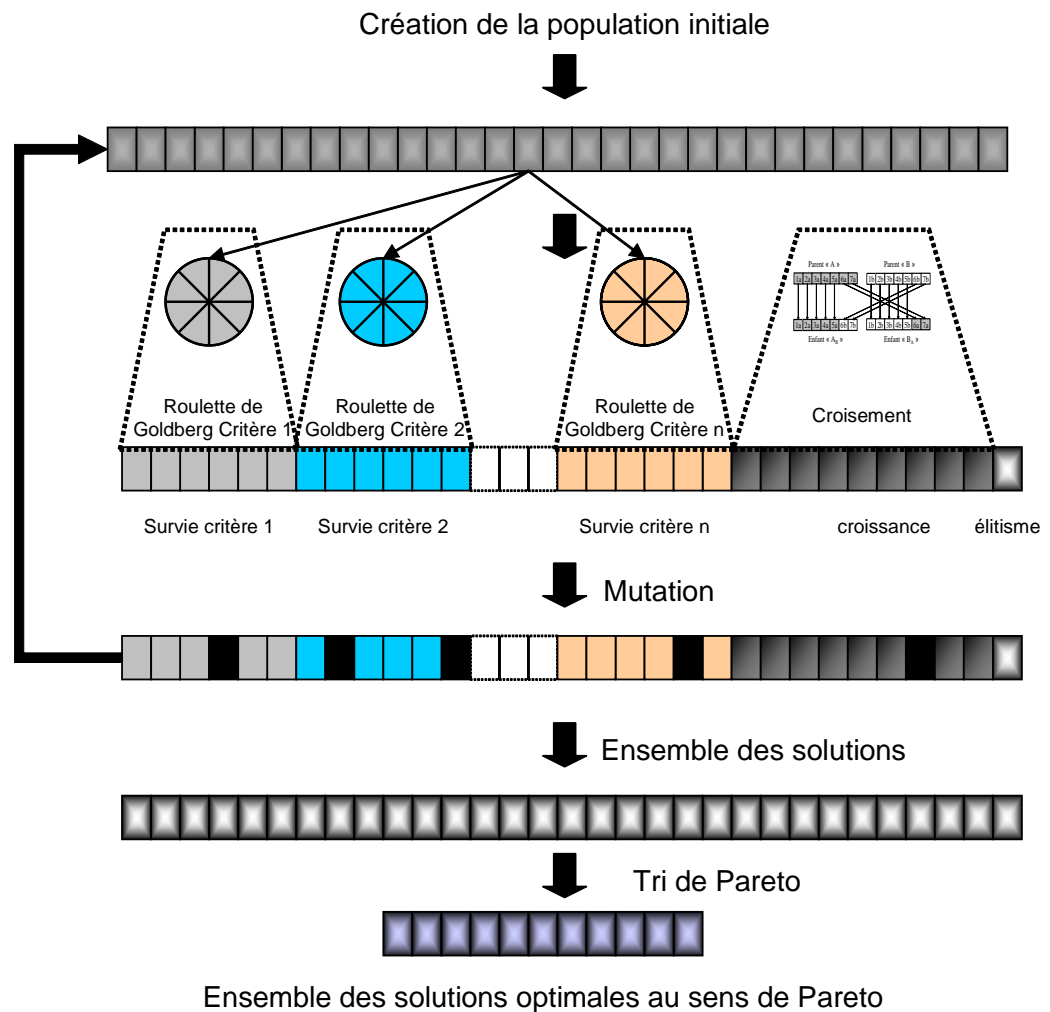


Fig. 5 – Algorithme génétique multicritère.

Enfin, on opère une procédure de tri de Pareto repérant l'ensemble de solutions non dominées. La méthodologie est appliquée, comme dans le cas précédent, à l'ensemble des solutions évaluées au cours des générations et, en fin de procédure, on obtient l'ensemble des solutions optimales au sens de Pareto.

2.1 – Test sur des fonctions mathématiques

La méthodologie proposée pour la prise en compte simultanée de critères antagonistes a d'abord été appliquée à des fonctions mathématiques (voir tableau 1) [DIE03]. Ces dernières ont déjà été utilisées par Viennet [VIE97] et reprises par Dedieu [DED01]. Les fonctions mathématiques testées sont composées de quatre problèmes avec trois fonctions objectifs dépendant de deux variables. Ces exemples ont été choisis pour avoir des particularités mises en évidence lors de l'analyse des résultats.

Problème 1 :	
Fonctions :	Minimum :
$f_1 = \frac{(x_1 - 2)^2}{2} + \frac{(x_2 + 1)^2}{13} + 3$ $f_2 = \frac{(x_1 + x_2 - 3)^2}{36} + \frac{(-x_1 + x_2 + 2)^2}{8} - 17$ $f_3 = \frac{(3.x_1 - 2.x_2 - 1)^2}{175} + \frac{(-x_1 + 2.x_2)^2}{17} - 13$ $x = (x_1, x_2) \in [-4, 4]^2$	$\hat{f}_1(2; -1) = 3$ $\hat{f}_2(2,5; 0,5) = -17$ $\hat{f}_3(0,5; 0,25) = -13$
Problème 2 :	
Fonctions :	Minimum :
$f_1 = \frac{(x_1 - 2)^2}{2} + \frac{(x_2 + 1)^2}{13} + 3$ $f_2 = \frac{(x_1 + x_2 - 3)^2}{36} + \frac{(-x_1 + x_2 + 2)^2}{8} - 17$ $f_3 = \frac{(3.x_1 - 2.x_2 + 4)^2}{18} + \frac{(x_1 - x_2 + 1)^2}{27} + 15$ $x = (x_1, x_2) \in [-4, 4]^2$	$\hat{f}_1(2; -1) = 3$ $\hat{f}_2(2,5; 0,5) = -17$ $\hat{f}_3(-2; -1) = 15$
Problème 3 :	
Fonctions :	Minimum :
$f_1 = \frac{x_1^2}{2} + \frac{(x_2 + 1)^2}{13} + 3$ $f_2 = \frac{x_1^2}{2} + \frac{(2.x_2 + 2)^2}{15} + 1$ $f_3 = \frac{(x_1 + 2.x_2 - 1)^2}{175} + \frac{(2.x_2 - x_1)^2}{27} - 13$ $x = (x_1, x_2) \in [-4, 4]^2$	$\hat{f}_1(0; -1) = 3$ $\hat{f}_2(0; -1) = 1$ $\hat{f}_3(0,5; 0,25) = -13$
Problème 4 :	
Fonctions :	Minimum :
$f_1 = 0,5.(x_1^2 + x_2^2) + \sin(x_1^2 + x_2^2)$ $f_2 = \frac{(3.x_1 - 2.x_2 + 4)^2}{8} + \frac{(x_1 - x_2 + 1)^2}{27} + 15$ $f_3 = \frac{1}{(x_1^2 + x_2^2 + 1)} - 1,1.exp(-x_1^2 - x_2^2)$ $x = (x_1, x_2) \in [-4, 4]^2$	$\hat{f}_1(0; 0) = 0$ $\hat{f}_2(-2; -1) = 15$ $\hat{f}_3(0; 0) = -0,1$

Tableau 1 – Fonctions mathématiques tests.

Il est important de noter tout d’abord que l’étude portera sur les variables à optimiser et non sur la valeur intrinsèque des fonctions objectifs, malgré tout leur intérêt, comme Viennet [VIE97] et Dedieu [DED01] l’ont déjà mis en évidence. Le but de cette étude est d’analyser les performances de l’algorithme génétique, notamment lors de la recherche des solutions de compromis dans l’espace de recherche, ce qui justifie l’intérêt mis sur la valeur des variables à optimiser.

Le type et les paramètres des fonctions ont été choisis de manière à avoir un comportement antagoniste. La représentation du compromis entre les valeurs des fonctions objectifs n’apporte pas davantage d’information, mais il est surtout intéressant de connaître le nombre et l’emplacement des solutions de compromis.

Le codage utilisé est le même que celui présenté dans le chapitre 3 pour les variables continues. Les deux variables sont discrétisées en utilisant un codage binaire avec changement de variable (fig. 6). Le nombre de bits utilisé pour coder les variables est de 20.

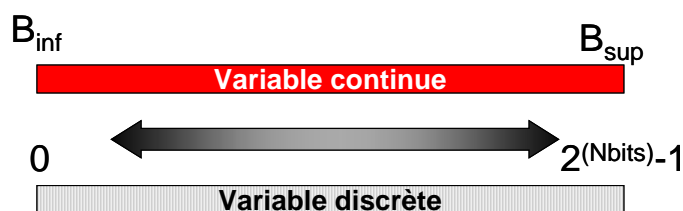


Fig. 6 – Codage des variables.

Le tableau 2 présente les paramètres de l’algorithme génétique. Les valeurs de référence sont celles utilisées par Dedieu [DED01]. La taille de la population est multipliée par le nombre de critères pris en compte. Compte tenu de la taille de la population et du nombre de générations, on ne prétend pas trouver toutes les solutions optimales existantes au sens de Pareto. De faibles valeurs ont été fixées pour évaluer les performances de recherche de l’algorithme, permettant cependant de trouver la valeur optimale des fonctions, car dans le cas auquel la méthodologie sera ensuite appliquée, la fraction de l’espace de recherche explorée est encore plus faible.

Taille de la population	120
Nombre de générations	200
Taux de survie	0,4
Taux de mutation	0,15
Elitisme	1

Tableau 2 – Paramètres de l’algorithme génétique.

Lors d'une étude antérieure, Pibouleau et al. (document interne) ont examiné l'influence du codage sur les performances de l'algorithme génétique. Ces travaux ont montré que le codage a un faible impact sur la performance de l'algorithme génétique, en particulier sur la vitesse de convergence vers la solution optimale. Toutefois, l'étude est réalisée sur des fonctions mathématiques et l'optimisation est monocritère.

Dans le cas étudié des problèmes à deux variables, on peut proposer plusieurs arrangements possibles des variables dans le chromosome ; trois possibilités ont été examinées (fig. 7).

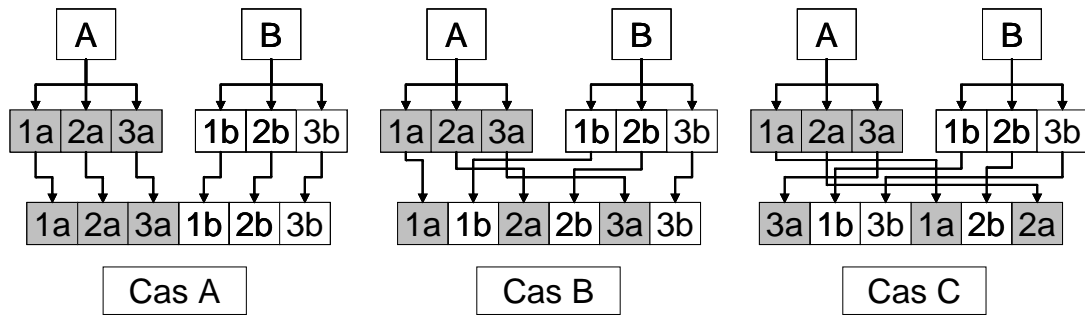


Fig. 7 – Rangement de variables dans le chromosome.

Traditionnellement, les variables après codage sont placées les unes après les autres dans le chromosome (fig. 7, cas A). Deux autres possibilités de rangement des variables dans le chromosome sont envisageables : la première, en alternant un bit de chaque variable (fig. 7, cas B) et la seconde, en plaçant les bits dans le chromosome de manière aléatoire (fig. 7, cas C).

Pour chaque problème, dix essais sont exécutés. En fin de chaque essai, le tri de Pareto permet d'obtenir les solutions non dominées correspondant à l'essai. A la fin des dix essais, sachant que des solutions d'un essai peuvent être dominées par des solutions d'un autre essai, le tri de Pareto est appliqué à nouveau sur l'ensemble des solutions optimales de chaque essai, pour obtenir, ce qui sera considéré comme la solution proposée au problème, l'ensemble des solutions optimales au sens de Pareto. La partie suivante est dédiée à l'analyse des résultats obtenus pour les quatre problèmes multiobjectifs.

Dans ce qui suit, pour des raisons de concision, seule l'analyse du premier exemple est proposée, le complément se trouve dans l'annexe 1.

2.1.1 – Influence de l'emplacement des variables dans le chromosome

Dans un premier temps, l'analyse porte sur l'influence du rangement des bits des variables dans le chromosome. Les figures 8, 9 et 10 montrent les résultats d'un essai pour chaque type de rangement des variables. L'essai présenté a été choisi pour montrer clairement les caractéristiques des résultats obtenus pour chaque type de rangement, ayant conduit à la valeur optimale pour chacun des critères.

Dans la fig. 8, les caractéristiques typiques du rangement traditionnel des variables dans le chromosome sont montrées. L'alignement des points est fortement marqué, tant verticalement qu'horizontalement. Ce type de comportement provient du choix d'un seul point de croisement. Le croisement de deux individus ne modifie qu'une des variables à chaque fois et, en conséquence, plusieurs solutions obtenues après le tri de Pareto ont la même valeur pour une des variables, notamment celles correspondant à des solutions optimales pour un des critères.

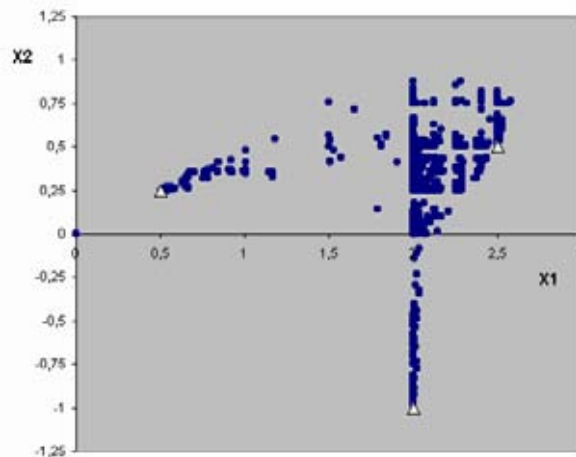


Fig. 8 – Essai type, problème 1, chromosome A.

Le choix de placer les bits de chaque variable après codage en alternance, garantit (sauf dans le cas du premier et du dernier point de coupure où seul un bit est échangé entre les deux chromosomes) la modification de deux variables lors du croisement avec un seul point de coupure. La fig. 9 montre les résultats typiques obtenus avec ce type de rangement. Le même comportement que ci-dessus est observé, mais il est moins marqué dans ce cas et les points sont mieux distribués. La formation des alignements est due au poids non uniforme des bits dans le codage binaire. Bien que les deux variables soient modifiées en même temps, la partie échangée a un poids moins important que la partie conservée. Une fois les solutions optimales trouvées, la recherche s'effectue principalement autour de ces valeurs.

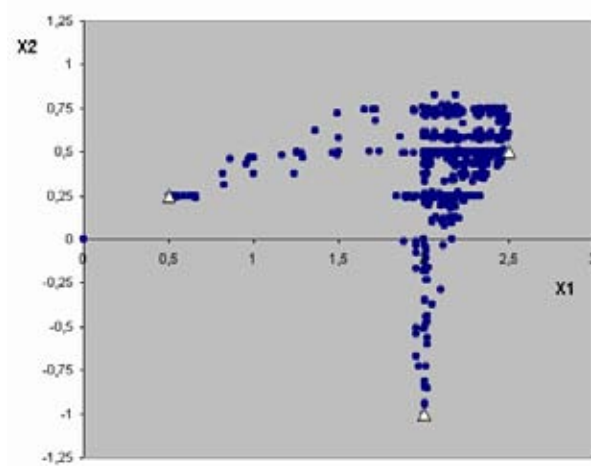


Fig. 9 – Essai type, problème 1, chromosome B.

En observant ce type de comportement, on a proposé de placer les bits aléatoirement dans le chromosome. Ceci garantit d'une part, comme dans le cas précédent de modifier simultanément les deux variables, et d'autre part, d'échanger des bits de différents poids. Les résultats obtenus sont présentés dans la fig. 10. La distribution des solutions est plus uniforme que dans les deux cas précédents et, de plus, la formation des alignements est nettement réduite.

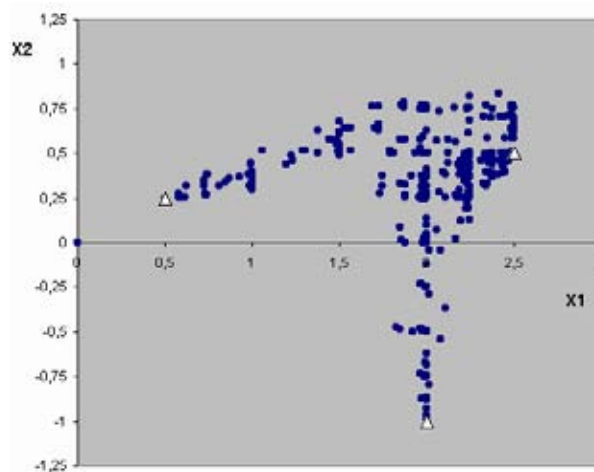


Fig. 10 – Essai type, problème 1, chromosome C.

2.1.2 – Comparaison des résultats avec différents placements

Après l'implémentation des dix essais pour chaque problème avec son codage correspondant, un tri de Pareto final est réalisé sur l'ensemble des solutions optimales obtenues à chaque essai. L'ensemble des solutions obtenues après le tri est considéré comme la solution proposée par la méthodologie au problème d'optimisation multicritère.

Les figures 11, 12 et 13 montrent les résultats obtenus, après le tri de Pareto final, pour les différents types de rangement des variables dans le chromosome, type A, type B et type C respectivement, pour le premier problème. Les résultats obtenus pour les trois autres exemples se trouvent dans l'annexe 1 de ce chapitre.

Les trois figures affichent des solutions trouvées, de qualité équivalente pour les trois types de rangement des variables dans le chromosome. Il faut noter qu'il est nécessaire de réaliser un nombre important d'essais (dix dans ce cas). Ceci n'est pas toujours possible dans les cas où l'évaluation de la fonction objectif nécessite beaucoup de temps.

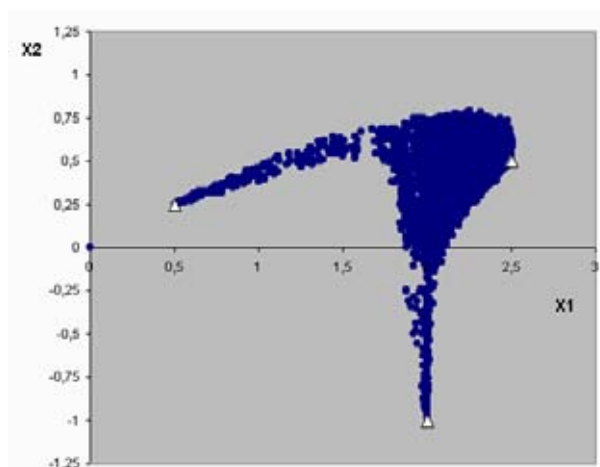


Fig. 11 – Problème 1, Chromosome A.

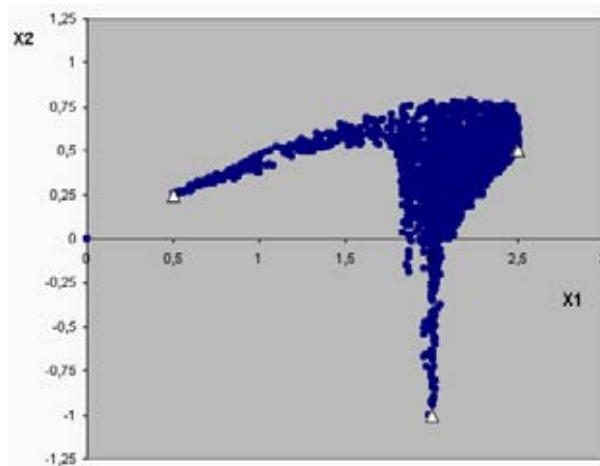


Fig. 12 – Problème 1, Chromosome B.

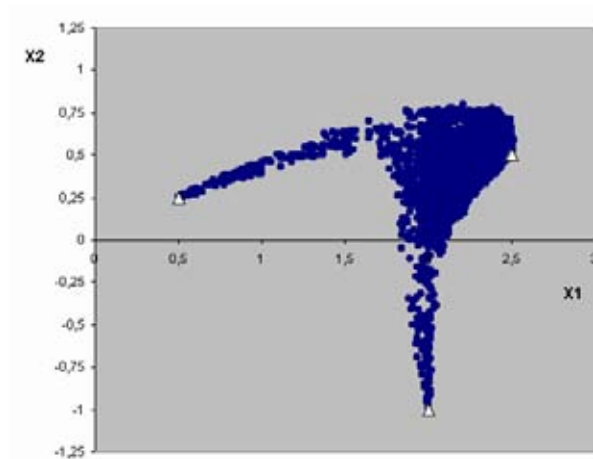


Fig. 13 – Problème 1, Chromosome C.

2.1.3 – Choix du compromis : tri de Pareto

Comme il a été mentionné précédemment, le concept retenu pour l'optimisation multicritère est celui proposé par Pareto [PAR96]. Ce concept déjà utilisé dans les travaux de thèse de Dedieu [DED01] est présenté ci-après et comparé qualitativement avec d'autres techniques.

Une solution est dite optimale au sens de Pareto, s'il n'existe aucune autre solution faisable qui fasse diminuer un critère sans augmenter dans le même temps au moins un autre critère.

Les deux autres techniques les plus utilisées sont la somme pondérée et la méthode de ϵ -contraintes, qui ramènent le problème d'optimisation multicritère à un problème monocritère. Seule, la méthode de la somme pondérée a été implémentée à titre d'exemple.

La fig. 14 présente les résultats obtenus avec la méthode de somme pondérée sur la zone de Pareto obtenue précédemment (série A). Les résultats correspondent à deux cas différents : le premier où les trois coefficients de pondération ont le même poids (fig. 14, série C) et le second où une des fonctions a un coefficient qui est le double des deux autres (fig. 14, série D).

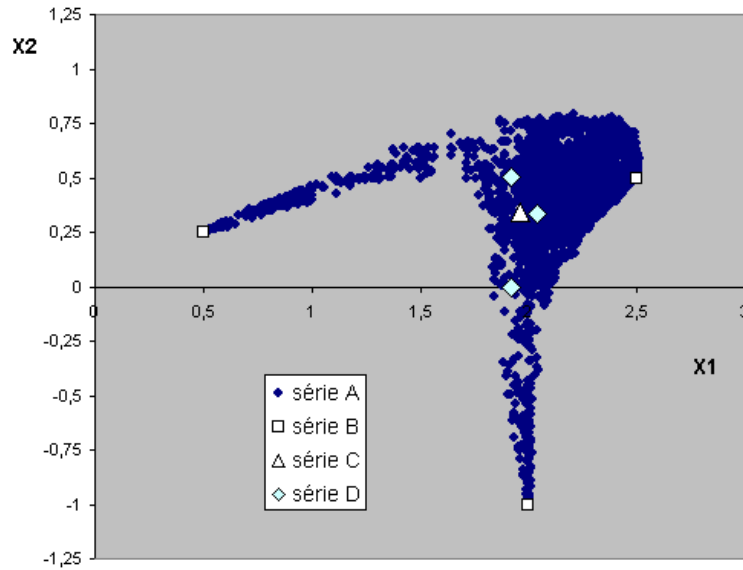


Fig. 14 – Solution obtenus avec la méthode de pondération.

Ce type d'approche conduit à une solution unique du problème ne représentant pas l'ensemble des solutions de compromis. Pour obtenir ce dernier, il faudrait faire plusieurs essais d'optimisation en modifiant le rapport entre les indices de façon à obtenir un nombre important de solutions de compromis. Cette voie est très pénalisante en temps de calcul si la méthode utilisée est de type stochastique comme c'est le cas ici.

Il est aussi intéressant de comparer la solution obtenue avec une approche qui consisterait à choisir une solution de compromis à partir des valeurs des variables et non des fonctions objectifs. Les figures 15, 16, 17 et 18 montrent cette comparaison pour les quatre problèmes traités. Il faut noter que les fonctions ont été définies de façon à avoir ce type de comportement.

Dans les deux premier cas, où les valeurs optimales des fonctions se trouvent en des points différents de l'espace de recherche (figures 15 et 16), une solution de compromis choisie comme le barycentre du triangle défini par ces trois points, place cette solution hors de la zone de solutions optimales.

Dans le cas des deux derniers problèmes (figures 17 et 18), deux des fonctions objectifs ont leur valeur optimale au même point. Les solutions possibles de compromis choisies sur la droite qui relie les deux points où se trouvent les solutions optimales pour chaque critère, se situent hors de la zone de solutions optimales au sens de Pareto.

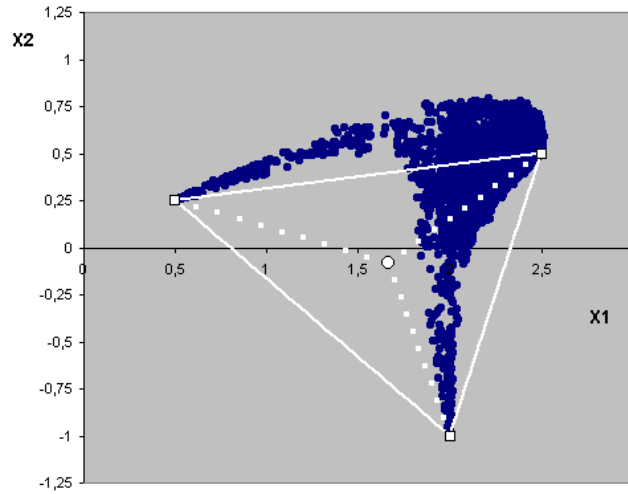


Fig. 15 – Problème 1, Barycentre versus Pareto

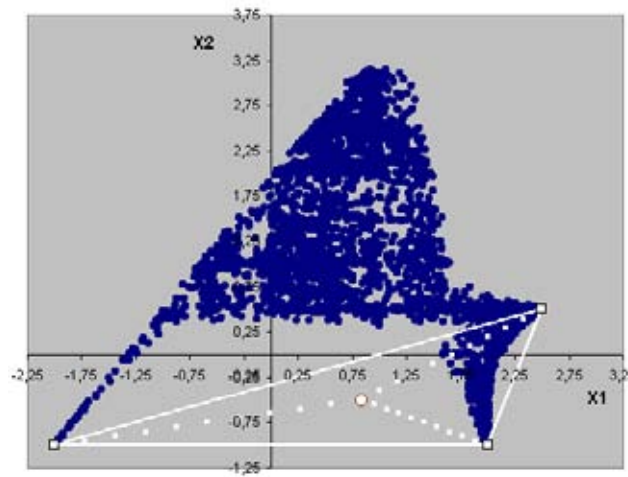


Fig. 16 – Problème 2, Barycentre versus Pareto

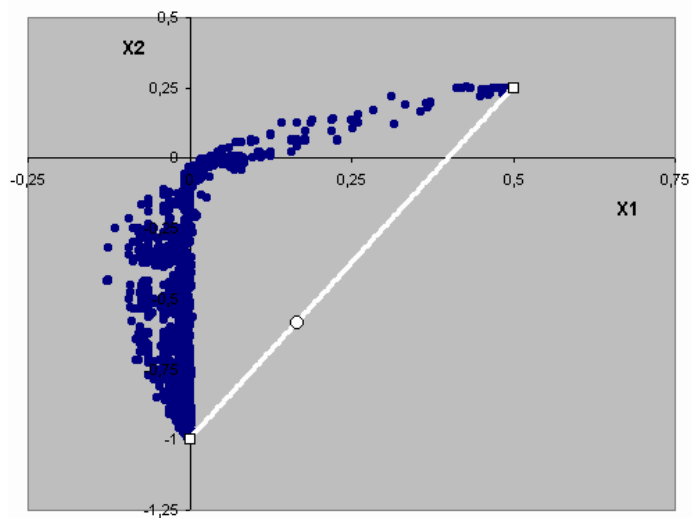


Fig. 17 – Problème 3, Barycentre versus Pareto

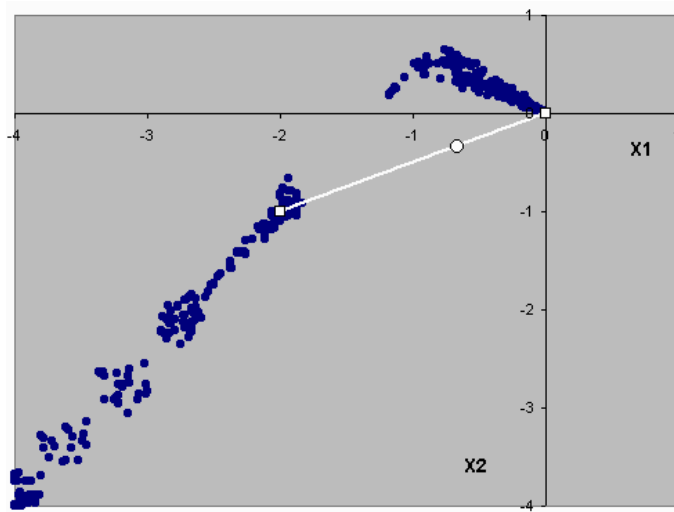


Fig. 18 – Problème 4, Barycentre versus Pareto

Ces derniers graphiques montrent les avantages de l'utilisation de l'approche proposée comportant un algorithme génétique et un tri de Pareto en fin de procédure ; elle s'avère très intéressante car elle permet d'obtenir un ensemble de solutions qui est représentatif de la zone de solutions optimales au sens de Pareto avec peu de calculs.

2.1.4 – Performances comparées des différents types de rangements

A partir des résultats obtenus dans les différents essais d'optimisation, la performance de chaque type de codage a été analysée à travers deux critères :

- le nombre moyen de générations nécessaires pour attendre la valeur optimale pour chaque critère.
- le nombre de solutions optimales au sens de Pareto obtenu après le tri final.

Le tableau 3 présente les nombres moyens de générations, sur 10 essais, nécessaires pour attendre la valeur optimale de chaque critère pour trois des quatre problèmes tests. Dans le cas où la valeur optimale n'a pas été trouvée par l'algorithme génétique, on a considéré qu'elle est atteinte au nombre maximal de générations car la valeur ainsi obtenue est très proche de celle-là. Le dernier problème n'a pas été analysé car il présente des difficultés numériques au voisinage de la valeur optimale qui est zéro.

Problème	Moyenne critère 1	Moyenne critère 2	Moyenne critère 3	Moyenne
P1 – Type A	41	42	61	48
P1 – Type B	39	41	47	42
P1 – Type C	50	51	145	82
P2 – Type A	67	43	65	58
P2 – Type B	88	40	55	61
P2 – Type C	97	67	81	82
P3 – Type A	88	48	56	64
P3 – Type B	88	46	39	58
P3 – Type C	100	38	44	61

Tableau 3 – Performances de l’algorithme génétique.

Bien qu’il soit peut être simpliste d’analyser les performances du type de rangement seulement à travers une valeur, la moyenne, le but de cette étude est d’avoir une première approximation de l’influence du type d’agencement des codages, d’où la présentation adoptée.

Pour les deux premiers problèmes, les types A et B sont nettement plus performants. Dans le troisième exemple, les trois types présentent des performances équivalentes. On a constaté également que le type C conduit à davantage d’échecs pour obtenir la valeur optimale.

Ce type d’inconvénient est dû aux différents poids des bits du chromosome. Dans le type A, seule une variable du chromosome est modifiée et les bits de cette variable sont placés par ordre décroissant de poids. Pour le type B, les deux variables sont modifiées mais les bits sont toujours rangés en ordre croissant (ou décroissant). Ce type de rangement permet une convergence plus rapide pour des fonctions continues et convexes. Le type C, plaçant les bits aléatoirement dans le chromosome, conduit à un changement radical des valeurs de variables, perturbant la convergence mais favorisant la recherche des solutions de compromis, comme il a été montré dans les fig. 8, 9 et 10.

Puisque la qualité des solutions obtenues après le tri final de Pareto semble similaire pour les trois types de rangement des variables dans le chromosome, il est intéressant de comparer le nombre de solutions de compromis obtenues.

Le tableau 4 présente le nombre de solutions de compromis obtenues pour les quatre problèmes testés. Pour les deux premiers problèmes, le type A est supérieur aux

deux autres, car c'est celui qui trouve le plus de solutions de compromis, de même le type B est meilleur que le type C. Pour les deux autres problèmes, on observe des performances équivalentes pour les trois types de rangement.

	Problème 1	Problème 2	Problème 3	Problème 4
Type A	22043	19214	2636	2847
Type B	14620	14082	3736	2494
Type C	10508	9350	3056	2624

Tableau 4 – Nombre de solutions optimales au sens de Pareto.

Les particularités constatées dans le troisième problème pour le critère « nombre de générations nécessaires pour trouver les valeurs optimales » et celles trouvées dans le troisième et quatrième problème pour le critère « nombre de solutions de compromis » peuvent être attribuées au fait que deux des fonctions objectif ont leur valeur optimale au même point, transformant le problème pour ces deux critères en pseudo-monocritère, car la valeur recherchée est la même.

A partir de ces constats, le type B a été écarté, car il est aussi performant que le A pour le premier critère (tableau 3), mais l'est moins pour le deuxième (tableau 4). Le type A et le type C présentent un compromis entre les performances de recherche de la valeur optimale pour chaque critère et les solutions de compromis entre les différents critères pris en compte.

3 – Conception multicritère de l'atelier

La partie précédente a démontré l'adaptation de l'algorithme génétique à l'optimisation multicritère. En plus des remarques classiques, nous avons montré l'effet du rangement des variables dans le chromosome. En effet, celui-ci a une influence sur la diversité des solutions optimales au sens de Pareto obtenues et le taux de réussite de la méthodologie.

Ainsi qu'il a été mentionné, le but de la méthodologie est de trouver les solutions optimales aussi bien qu'un ensemble représentatif de solutions de compromis existantes. Les résultats du chapitre précédent, où la conception monocritère a été réalisée, ont mis en évidence la complexité du problème lors de la recherche de l'atelier optimal vis-à-vis du critère coût d'investissement. Ceci a conduit à prendre une décision classique par rapport au rangement des variables dans le chromosome et à retenir le rangement de type A.

Le but de l'étude présentée ici est la prise en compte simultanée de tous les critères de performance mis en jeu. Dans cette étude, ont été retenus un critère économique, le coût d'investissement, et deux critères environnementaux, la biomasse émise et la quantité de solvant utilisé. Dans un premier temps, la prise en compte des critères a été réalisée par paires dans le but de mettre en évidence le comportement antagoniste ou non des critères et d'analyser la performance de la méthode dans un cas complexe.

3.1 – Optimisation bicritère solvant utilisé - biomasse émise

L'impact sur environnement est pris en compte à travers deux indices, la biomasse émise et la quantité de solvant utilisée. Il est nécessaire de vérifier le type de comportement issu de ces deux critères. Dans le cas où un comportement antagoniste est constaté, le choix de considérer les critères séparément est justifié. Dans le cas contraire, il faudrait les prendre en compte au travers d'un indice global qui soit la somme pondérée des deux indices précédents.

A cette fin, l'optimisation bicritère « biomasse émise - solvant utilisé » a été réalisée. Le tableau 5 présente les paramètres de l'algorithme génétique retenus. Les mêmes valeurs pour le taux de survie et de mutation que pour l'optimisation monocritère ont été utilisées. Tenant compte des résultats obtenus lors de l'optimisation monocritère des indices environnementaux, une taille de population et un nombre de générations inférieurs sont fixés. La taille de la population a été réduite à 150 individus par critère ce qui conduit à une population de 300 individus. Le rapport entre le nombre de générations et taille de la population a lui aussi été réduit de 5 à 4, ce qui donne un nombre maximal de 600 générations.

Taille de la population	300
Nombre de générations	600
Taux de survie	0,5
Taux de mutation	0,4
Elitisme	1

Tableau 5 – Paramètres de l'AG, biomasse-solvant.

Au vu de la qualité des solutions obtenues à chaque essai (voir annexe 2), seulement deux essais pour chaque politique de campagne ont été réalisés. La fig. 19 présente les résultats après le tri de Pareto appliqué à l'ensemble des solutions optimales au sens de Pareto. Il peut être observé que les deux courbes se superposent, ce qui est prévisible car l'impact sur l'environnement ne dépend que des conditions opératoires.

La fig. 19 met en évidence le comportement antagoniste existant entre les deux indices. Le compromis se trouve au niveau du rendement opérationnel du solvant et permet d’expliquer ce comportement. Une faible quantité de solvant augmente son rendement mais en même temps réduit le rendement global du procédé, ce qui se traduit par le fait que la biomasse émise par kilogramme de produit fini augmente.

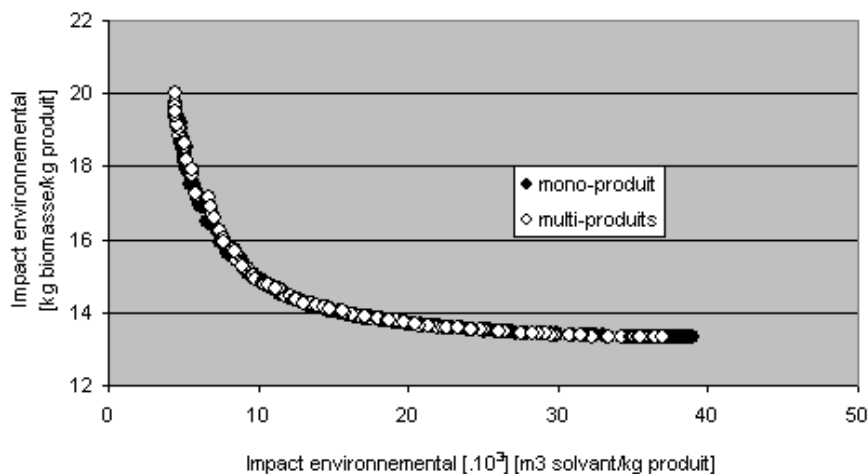


Fig. 19 – Comparaison mono – multiproduit solvant – biomasse.

La fig. 19 prouve que la méthodologie est capable de trouver un ensemble représentatif de solutions de compromis. De plus, la recherche réalisée montre que quelle que soit la tentative effectuée, le résultat obtenu est similaire et très proche de celui présenté (dans l’annexe 2 chaque essai est présenté individuellement).

Le tableau 6 présente la meilleure solution obtenue à chaque essai et le nombre de solutions optimales au sens de Pareto ou de compromis. Il intègre aussi la meilleure solution obtenue par optimisation monocritère. Les valeurs obtenues avec l’approche multicritères sont très proches de la meilleure valeur obtenue. Concernant le nombre de solutions de compromis obtenues, la méthode a trouvé dans tous les cas pratiquement le même nombre de solutions. Pour les deux critères environnementaux, la méthode a été très efficace trouvant la meilleure solution pour chaque critère pris en compte ainsi qu’un nombre important de solutions de compromis uniformément distribuées dans l’espace de recherche.

	Monoproduit			Multiproduit		
	Biomasse	Solvant	Solutions	Biomasse	Solvant	Solutions
		[10^3]			[10^3]	
Essai 1	13,3072	4,72919	427	13,3065	4,44277	308
Essai 2	13,3088	5,07731	305	13,3094	4,43007	283
Meilleur	13,2994	4,386	---	13,3054	4,386	---

Tableau 6 – Résultats optimisation bicritère biomasse-solvant

3.2 – Optimisation bicritère coût de l’atelier - solvant utilisé

Le comportement antagoniste mis en évidence pour les critères environnementaux justifie sa prise en compte à travers les deux indices déjà mentionnés. Dans ce paragraphe, on étudie le comportement du critère coût d’investissement par rapport au critère environnemental basé sur la quantité de biomasse émise dans le cas de la conception optimale bicritère coût de l’atelier – solvant utilisé.

Le tableau 7 indique les paramètres utilisés dans l’algorithme génétique. Les valeurs du taux de survie et de mutation du cas précédent ont été conservées. Concernant la taille de la population, 150 individus par critère comme précédemment ont été utilisés. Prenant en compte les résultats de l’optimisation monocritère, le poids du critère coût d’investissement a été doublé par rapport au critère environnemental, ce qui donne une taille de population de 450 individus. Ce choix a été réalisé en fonction de la complexité du problème lors de l’optimisation du critère et non en attribuant un poids relatif plus important d’un critère par rapport à l’autre. Le nombre de générations a été pris au double de la taille de la population, comme dans le cas de l’optimisation bicritère des indices environnementaux où les résultats ont été satisfaisants.

Taille de la population	450
Nombre de générations	900
Taux de survie	0,5
Taux de mutation	0,4
Elitisme	1

Tableau 7– Paramètres de l’AG, coût-solvant.

Trois essais ont été réalisés avec chaque politique de production, monoproduit et multiproduit. Les figures 20 et 21 présentent les résultats obtenus à chaque essai avec une politique de production monoproduit et multiproduit respectivement. Dans ce cas, les résultats ne se superposent pas systématiquement, comme c’était le cas de l’optimisation bicritère biomasse-solvant, ce qui justifie la réalisation de plusieurs essais pour un même problème.

Sur les figures 20 et 21, on observe que chaque essai est orienté vers une zone de l’espace de recherche. L’essai 2 de la fig. 20 et l’essai 3 de la fig. 21 sont plutôt orientés vers le critère environnemental, tandis que l’essai 3 de la fig. 20 et l’essai 2 de la fig. 21 sont orientés vers le critère économique. L’essai 1 sur les figures 20 et 21 est placé sur la zone de compromis entre les deux critères.

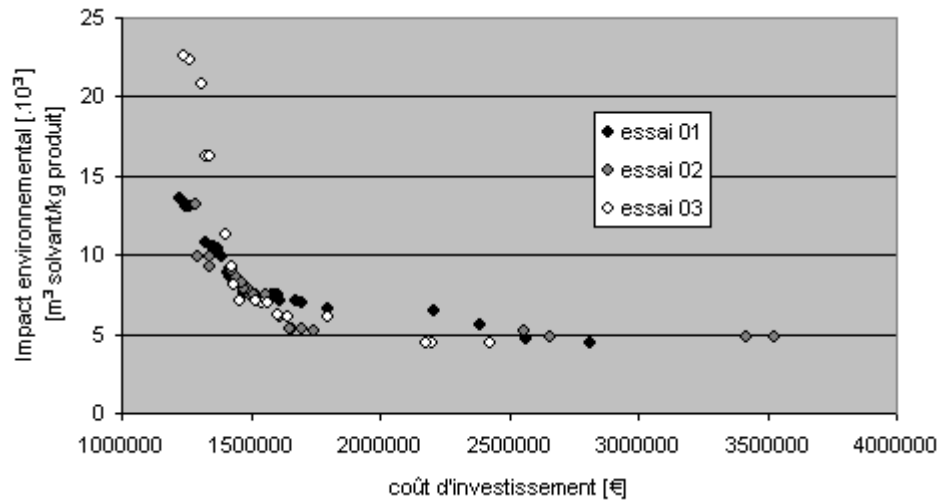


Fig. 20 – Essais monoproduit coût – solvant.

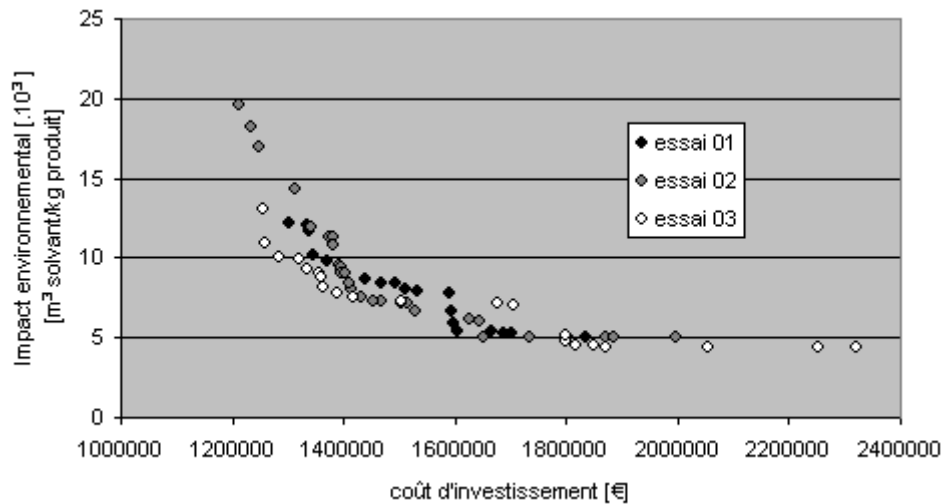


Fig. 21 – Essais multiproduit coût – solvant.

Sur les deux figures précédentes (figures 20 et 21), il est observable que des solutions d'un essai sont inférieures au sens de Pareto par rapport à un autre essai. Un tri final de Pareto est donc réalisé sur l'ensemble des solutions obtenues à chaque essai. La fig. 22 présente les résultats obtenus après le tri pour les deux politiques de production, qui s'avèrent sensiblement identiques. Le comportement antagoniste entre ces deux critères, coût de l'atelier – quantité de solvant utilisé, s'explique comme dans le cas précédent par un compromis entre le rendement du solvant et le rendement global du procédé. Lorsque le rendement du procédé est pénalisé, un atelier plus grand et, en conséquence, plus coûteux est nécessaire pour assurer la production dans l'horizon de temps.

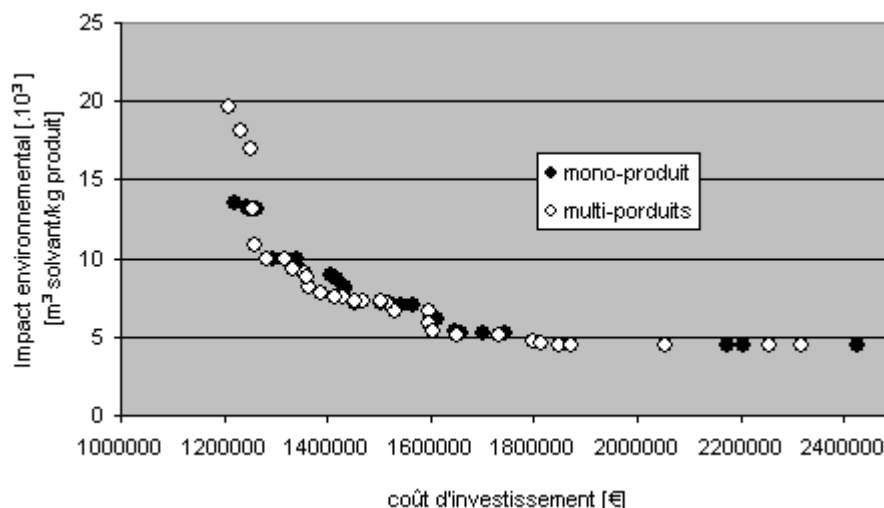


Fig. 22 – Comparaison mono – multiproduit coût – solvant.

Pour évaluer la performance de recherche de l’algorithme génétique, le tableau 8 présente la meilleure solution obtenue à chaque essai, ainsi que la meilleure solution obtenue avec une approche monocritère. Bien que la méthode multicritère n’ait pas retrouvé la meilleure solution obtenue lors de l’implémentation monocritère, les valeurs obtenues en sont assez proches (majoration d’environ 5 % plus importante dans le cas du critère coût d’investissement). Il faut rappeler que lors de la conception monocritère, la meilleure solution n’avait été obtenue qu’une seule fois et que les autres étaient 2%-3% plus élevées en coût, ce qui permet de comprendre le comportement lors de la prise en compte simultanée de plusieurs critères. Concernant le nombre de solutions de compromis, il est similaire pour tous les essais (25 en moyenne). Il est important de remarquer qu’ils sont uniformément distribués dans l’espace de recherche comme le montrent les figures 20, 21 et 22.

	Monoproduit			Multiproduit		
	Coût	Solvant [10 ³]	Solutions	Coût	Solvant [10 ³]	Solutions
Essai 1	1221890	4,44506	32	1303730	5,06974	21
Essai 2	1290490	4,77941	23	1211100	5,00615	28
Essai 3	1238050	4,41462	23	1257200	4,40645	23
Meilleur	1140990	4,386	---	1139100	4,386	---

Tableau 8 – Résultats optimisation bicritère biomasse-solvant.

Il est aussi intéressant de visualiser où se situe le résultat par rapport au critère ignoré, à savoir la biomasse émise. Le tableau 9 présente la plage de valeurs pour ce critère pour les deux politiques de production prises en compte. Elle est du même ordre de grandeur pour les deux politiques. De plus, la limite inférieure de la plage est

proche de la valeur optimale trouvée par optimisation monocritère, ce qui permet de prédire un faible antagonisme entre le critère coût d'investissement et biomasse émise.

	Minimum	Maximum
Monoproduit	14,3933	20,3691
Multiproduit	14,2614	22,8895

Tableau 9 – Plage des valeurs pour l'indice basé sur la biomasse émise.

3.3 – Optimisation bicritère coût de l'atelier - biomasse émise

Les deux derniers critères qui ont été optimisés par paires sont le coût d'investissement et la quantité de biomasse émise. Les mêmes paramètres pour l'algorithme génétique que ceux utilisées pour les critères coût-solvant ont été utilisés.

Trois essais ont été réalisés pour chaque politique de production, mono et multiproduit. Les résultats obtenus sont présentés dans les figures 23 et 24 respectivement. Sur la fig. 23, des résultats typiques comme ceux qui avaient été retrouvés précédemment sont présentés. Dans le cas d'une politique multiproduit, des résultats un peu dispersés entre les différents essais sont mis en évidence, ce qui a conduit à la réalisation d'un essai supplémentaire avec une recherche plus importante. Le nombre de générations est augmenté de 450 à 600 et le même rapport taille de population nombre de générations est conservé, ce qui conduit à 1200 générations.

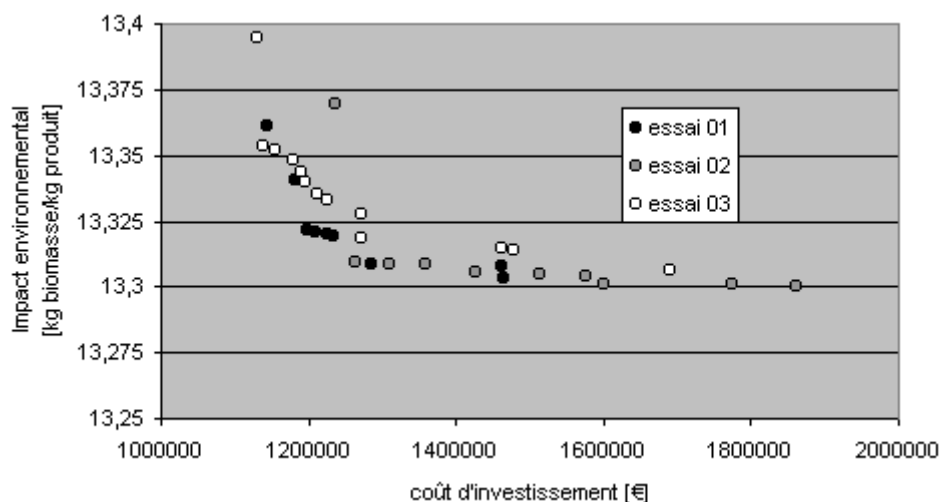


Fig. 23 – Essais monoproduit coût – biomasse.

Les résultats de l'essai supplémentaire sont d'une qualité semblable aux deux meilleurs des trois essais réalisés. Il est important de noter qu'une augmentation de la recherche n'a pas apporté des résultats plus satisfaisants, ce qui montre que les

paramètres utilisés précédemment conduisent à un espace de recherche suffisant. L'écart mis en évidence entre les différents essais sur la fig. 24 doit être relativisé à l'échelle utilisée. Le faible compromis entre ces deux critères, coût-biomasse, justifie l'amplitude visuelle des différentes essais, qui est en pourcentage beaucoup moins importante.

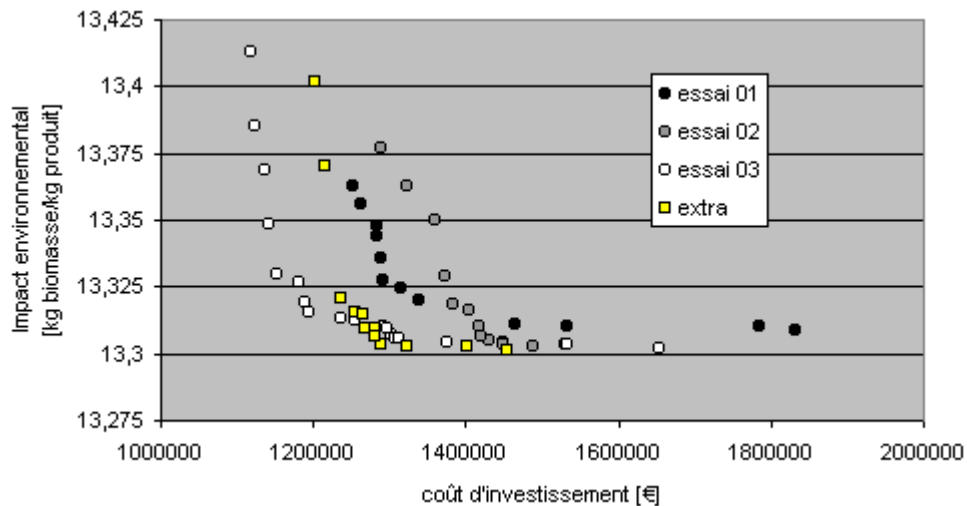


Fig. 24 – Essais multiproduit coût – biomasse.

Sur la fig. 25, les résultats comparatifs entre les deux politiques de production sont présentés. L'essai supplémentaire, réalisé dans le cas d'une politique multiproduit, n'a pas été pris en compte, bien que dans un cas réel il aurait dû l'être, car dans cette étude le but est d'évaluer la méthodologie plutôt que les résultats eux-mêmes. Les qualités des résultats sont très semblables pour les deux politiques prises en compte, ce qui a déjà été mis en évidence dans le cas précédent, coût-solvant.

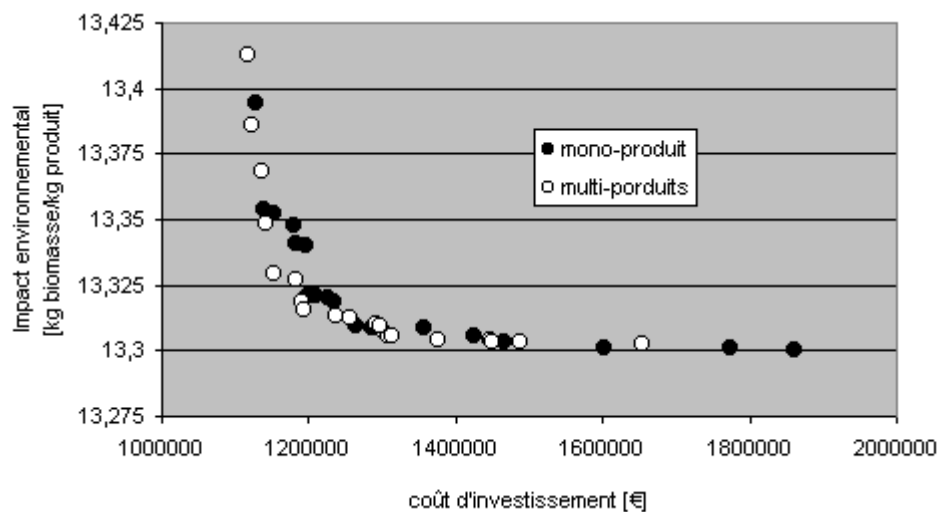


Fig. 25 – Comparaison mono – multiproduit coût – biomasse.

Le tableau 10 présente la meilleure solution obtenue à chaque essai, ainsi que la meilleure solution obtenue avec une approche monocritère. Concernant le critère environnemental basé sur la biomasse émise, on observe qu'à chaque essai la valeur optimale est retrouvée, ce qui était déjà le cas lors de la prise en compte de l'indice d'impact sur l'environnement basé sur la quantité de solvant utilisé. Le nombre de solutions de compromis trouvées à chaque essai est relativement inférieur aux résultats précédents, ce qui peut s'expliquer pour l'antagonisme moins marqué qu'au cas précédent. Par rapport au critère coût d'investissement de l'atelier, avec les deux politiques de production, une meilleure solution que celle obtenue avec l'algorithme génétique monocritère a été retrouvée. Cette solution, bien qu'elle ne soit qu'environ 2% meilleure que la précédente sert à mettre en évidence un des inconvénients des méthodologies d'optimisation stochastiques, qui est la non garantie de l'optimalité de la solution trouvée.

	Monoproduit			Multiproduit		
	Coût	Biomasse	Solutions	Coût	Biomasse	Solutions
Essai 1	1143080	13,3032	10	1252280	13,3072	15
Essai 2	1235340	13,3004	10	1289530	13,3031	13
Essai 3	1129290	13,3052	15	1116950	13,3023	22
Meilleur mono critère	1140990	13,2994	---	1139100	13,3054	---

Tableau 10 – Résultats optimisation bicritère coût-biomasse.

Le tableau 11 présente la comparaison entre les configurations d'atelier obtenues avec les deux politiques de production, monoproduit et multiproduit, par l'algorithme génétique monocritère et multicritère respectivement. Les nouvelles configurations obtenues sont semblables entre elles et assez différentes des précédentes. La principale différence consiste à choisir plus d'équipements d'une taille inférieure. Cela a permis à l'atelier de travailler avec des lots de taille plus petite et réduire la taille de la colonne chromatographique, où le principal gain se fait.

Etape	Monoproduit		Multiproduit	
	Mono-critère	Multi-critère	Mono-critère	Multi-critère
Coût de l'atelier[€]	1140990	1129290	1139100	1116950
Nombre de fermenteurs	<i>5</i>	<i>11</i>	<i>5</i>	<i>11</i>
Taille du fermenteur [m ³]	<i>M</i>	<i>P</i>	<i>M</i>	<i>P</i>
Nombre de premiers micro-filtres	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
Taille du retentât	<i>M</i>	<i>P</i>	<i>M</i>	<i>P</i>
Taille de la surface de filtration	<i>G</i>	<i>M</i>	<i>G</i>	<i>G</i>
Taille du permeat	<i>M</i>	<i>M</i>	<i>G</i>	<i>M</i>
Nombre d'homogénéiseurs	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>1</i>
Taille du bac	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>
Capacité de l'homogénéiseur	<i>G</i>	<i>M</i>	<i>M</i>	<i>M</i>
Nombre des deuxièmes micro-filtres	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>1</i>
Taille du retentât	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>
Taille de la surface de filtration	<i>G</i>	<i>M</i>	<i>M</i>	<i>M</i>
Taille du permeat	<i>M</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>
Nombre de premiers ultrafiltres	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
Taille du retentât	<i>M</i>	<i>M</i>	<i>G</i>	<i>M</i>
Taille de la surface de filtration	<i>M</i>	<i>M</i>	<i>M</i>	<i>M</i>
Nombre de extracteur liquide-liquide	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>1</i>
Taille de l'extracteur liquide-liquide	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>
Nombre des deuxièmes ultra-filtres	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>1</i>
Taille du retentât	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>M</i>
Taille de la surface de filtration	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>
Nombre de colonnes chromatographiques	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>1</i>
Taille du bac	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>
Taille de la colonne	<i>G</i>	<i>M</i>	<i>G</i>	<i>M</i>
Nombre de bacs de stockage	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>

Tableau 11 – Comparaison de la meilleure solution.

Il faut noter que la recherche n'a pas été réalisée dans les mêmes conditions. Lors de l'optimisation monocritère, une taille de population de 200 individus et 1000 générations avaient été considérés et, lors de la prise en compte simultanée des deux critères, une taille de population de 450 individus et 900 générations ont été choisies. On peut néanmoins remarquer que la prise en compte simultanée des critères n'est pas pénalisante. Dans ce cas, la prise en compte de l'impact sur l'environnement a permis à l'algorithme de rechercher plus intensivement des configurations avec un nombre important d'équipements qui sont très pénalisantes du point de vue coût d'investissement et, en conséquence, éliminées de la population.

Le Tableau 12 présente la plage des valeurs pour le critère non pris en compte comme variable d'optimisation, la quantité de solvant utilisée. Ces valeurs sont éloignées de la meilleure valeur, ce qui rappelle l'antagonisme de ce critère par rapport aux deux critères qui ont été considérés comme fonctions objectifs.

	Minimum	Maximum
Monoproduit	$36,0292 \cdot 10^{-3}$	$40,5807 \cdot 10^{-3}$
Multiproduit	$34,9659 \cdot 10^{-3}$	$41,877 \cdot 10^{-3}$

Tableau 12 – Plage des valeurs pour l'indice basé sur le solvant utilisé.

3.4 – Conception optimale de l'atelier coût – impact environnemental

La dernière étape consiste en la prise en compte simultanée du critère économique et des deux critères environnementaux définis [DIE04a] [DIE04b] [DIE04c]. Les paramètres de l'algorithme génétique sont présentés dans le tableau 13. Ils sont identiques au cas précédent. Une population de 150 individus par critère avec un poids doublé pour le critère économique, ce qui conduit à une taille totale de 600 individus et à un nombre de générations choisi en conséquence comme le double par rapport à la taille de la population. Le taux de mutation, le taux de survie et l'élitisme restent toujours inchangés.

Taille de la population	600
Nombre de générations	1200
Taux de survie	0,5
Taux de mutation	0,4
Elitisme	1

Tableau 13 – Paramètres de l'algorithme génétique.

Comme pour les cas précédents, trois essais ont été réalisés pour chaque politique de production, mono et multiproduit respectivement. Le tableau 14 présente la meilleure solution obtenue pour chaque critère à chaque essai. Concernant les critères relatifs à l'impact sur l'environnement, les valeurs optimales ou très proches d'elles ont été obtenues. Par rapport au critère coût d'investissement, on peut observer que si la recherche de l'algorithme génétique est beaucoup plus importante que dans le cas monocritère (600 individus, 1200 générations par rapport à 200 individus et 1000 générations), la meilleure valeur proposée se voit pénaliser pour la recherche simultanée de différents critères, et notamment dans le cas monoproduit.

	Monoproduit			Multiproduits		
	Coût	Solvant [10 ³]	Biomasse	Coût	Solvant [10 ³]	Biomasse
Essai 1	1232630	4,43776	13,303	1130860	4,39352	13,3003
Essai 2	1207900	4,42136	13,3038	1265100	4,44696	13,3034
Essai 3	1279110	4,39088	13,3043	1124630	4,45884	13,3014

Tableau 14 – Meilleures solutions pour chaque critère à chaque essai.

Les figures 26 et 32 présentent les résultats obtenus après le tri final de Pareto sur l'ensemble des essais pour les politiques de production mono et multiproduit respectivement. L'interprétation des résultats étant assez compliquée à réaliser sur les figures en trois dimensions, les projections des résultats sur les axes correspondants sont présentées sur les figures 28, 30 et 31 pour la politique de production monoproduit et sur les figures 34, 36 et 37 pour la politique de production multiproduit.

Les figures 27 et 29 présentent les projections des résultats obtenues à chaque essai séparément avec une politique monoproduit, les figures 33 et 35 le font pour la politique multiproduit. La projection sur les axes biomasse-solvant n'est pas présentée car les résultats se superposent et rendent difficile l'interprétation de la contribution de chaque essai. Dans l'annexe 2, les résultats de chaque essai sont présentés sur des figures différentes, ce qui permet une analyse détaillée des résultats.

On peut observer que l'apport des différents essais est significatif. Tous les essais apportent des solutions dans la zone de compromis par rapport au coût, et au fur et à mesure que l'on s'éloigne, les points apportés par chaque essai se dispersent.

Lorsqu'on observe les projections des résultats sur les axes correspondants (figures 28, 30, 31, 34, 36 et 37), on remarque que la plupart des points retrouvés lors de la prise en compte de critères par paires sont retrouvés une deuxième fois. Les points supplémentaires correspondent aux solutions optimales vis-à-vis du troisième critère.

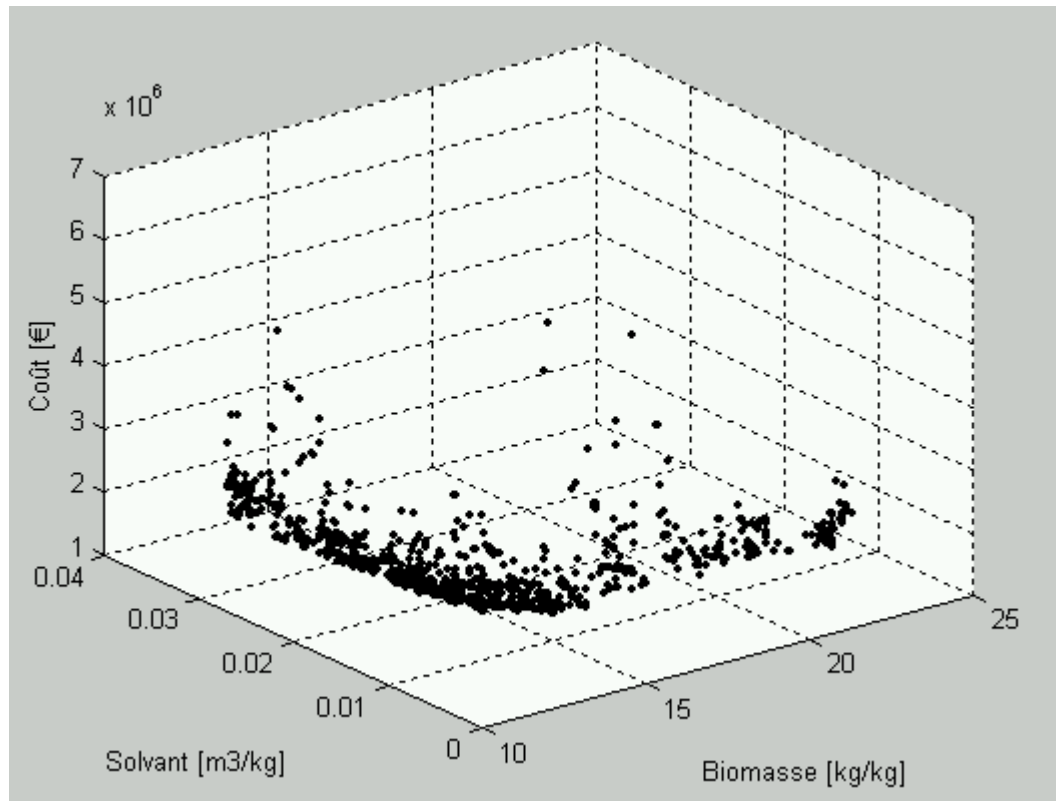


Fig. 26 – Résultats coût-biomasse-solvant, monoproduit.

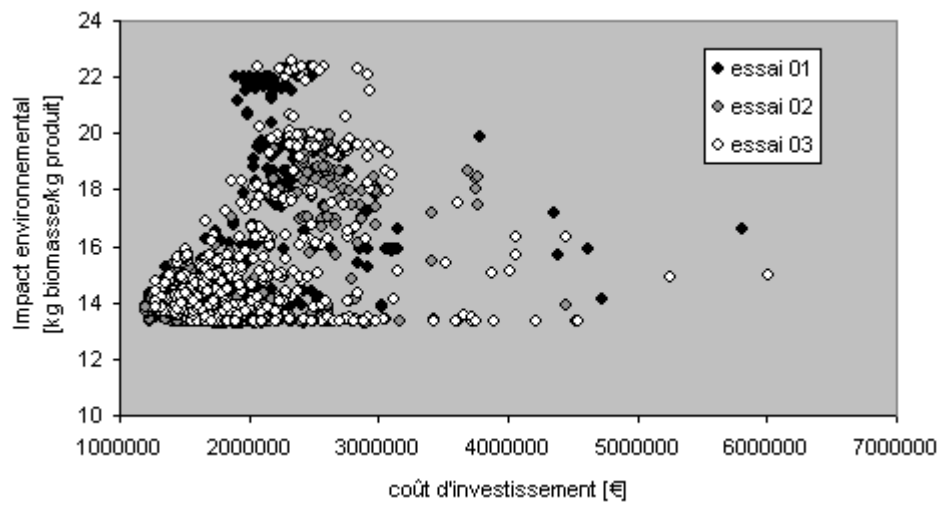


Fig. 27 – Projection coût-biomasse, différents essais monoproduit.

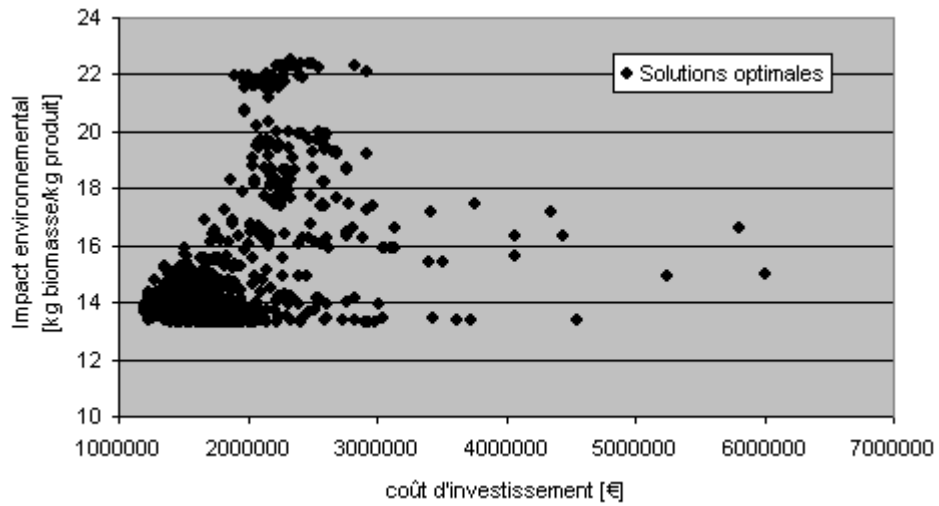


Fig. 28 – Projection coût-biomasse, tri final monoproduit.

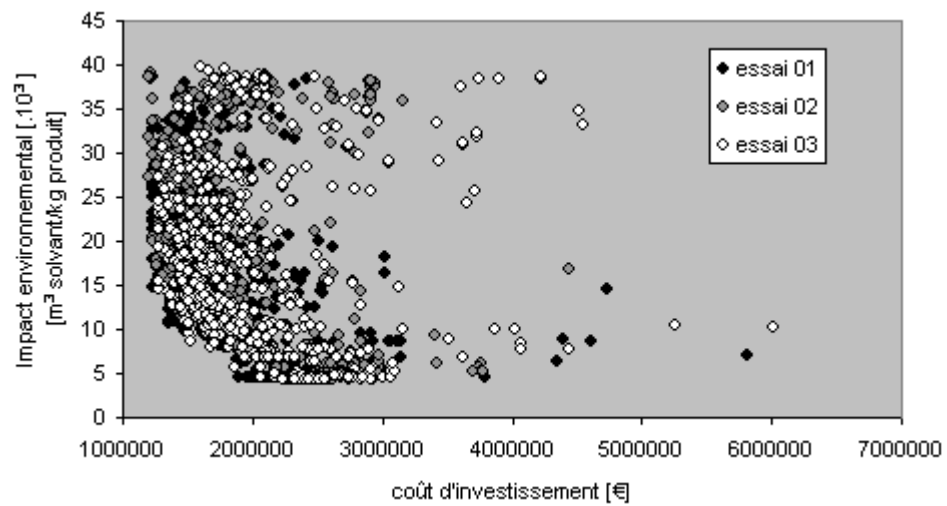


Fig. 29 – Projection coût-solvant, différents essais monoproduit.

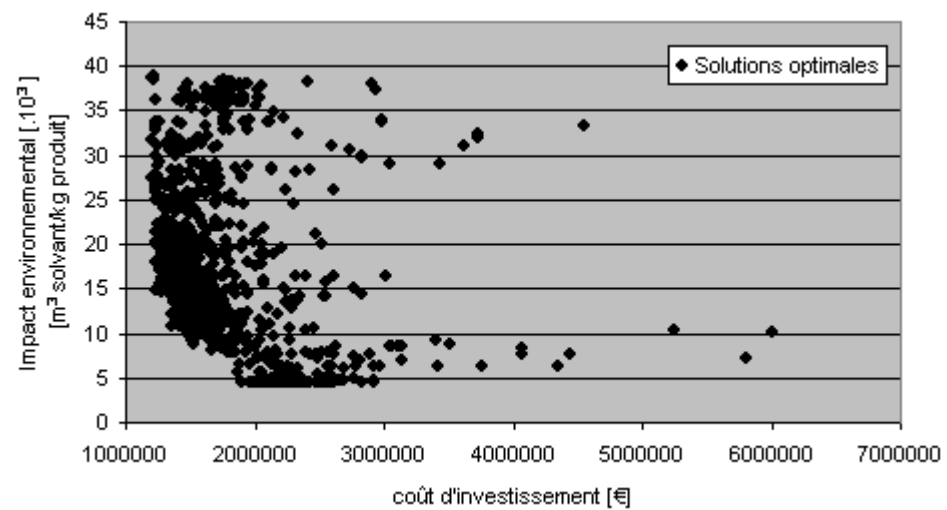


Fig. 30 – Projection coût-solvant, tri final monoproduit.

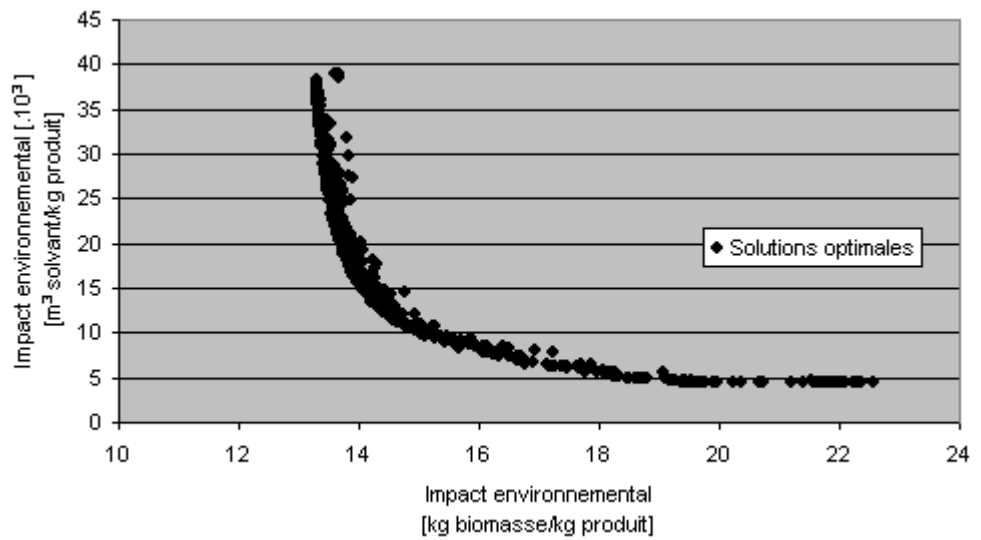


Fig. 31 – Projection biomasse-solvant, tri final monoproduit.

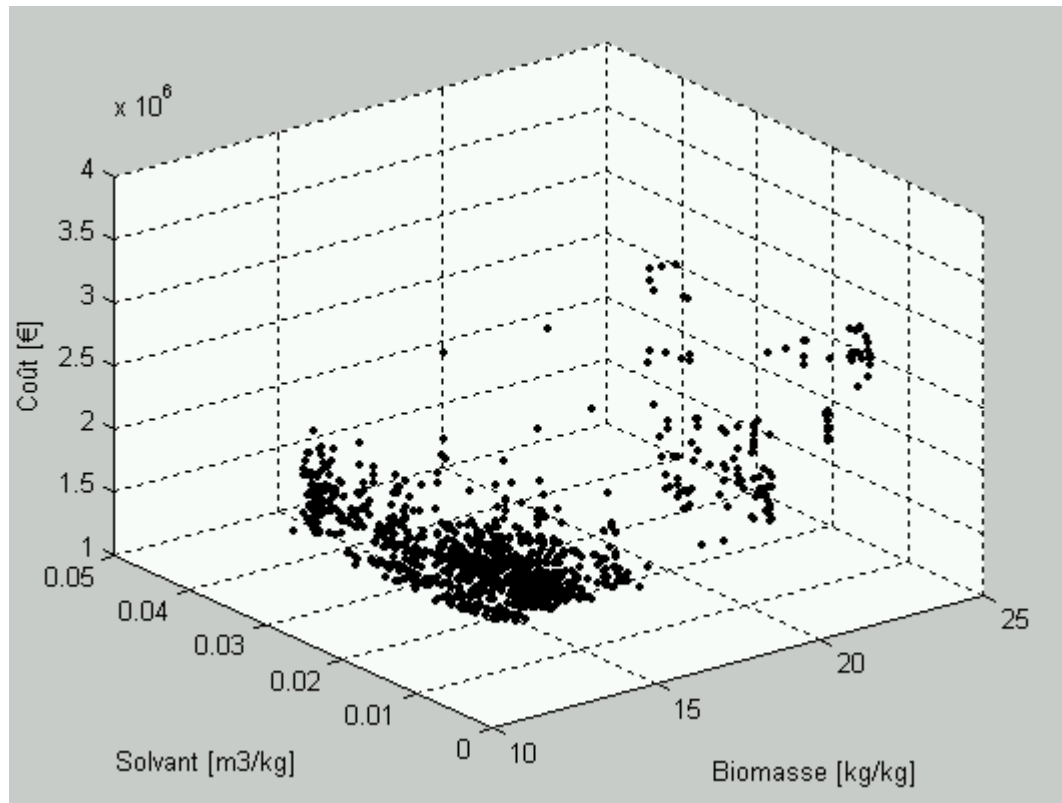


Fig. 32 – Résultats coût-biomasse-solvant, multiproduit.

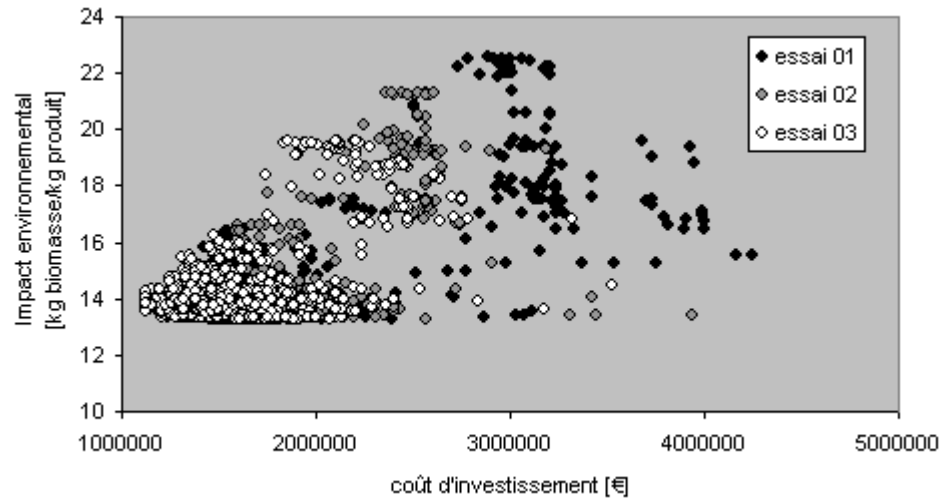


Fig. 33 – Projection coût-biomasse, différents essais multiproduit.

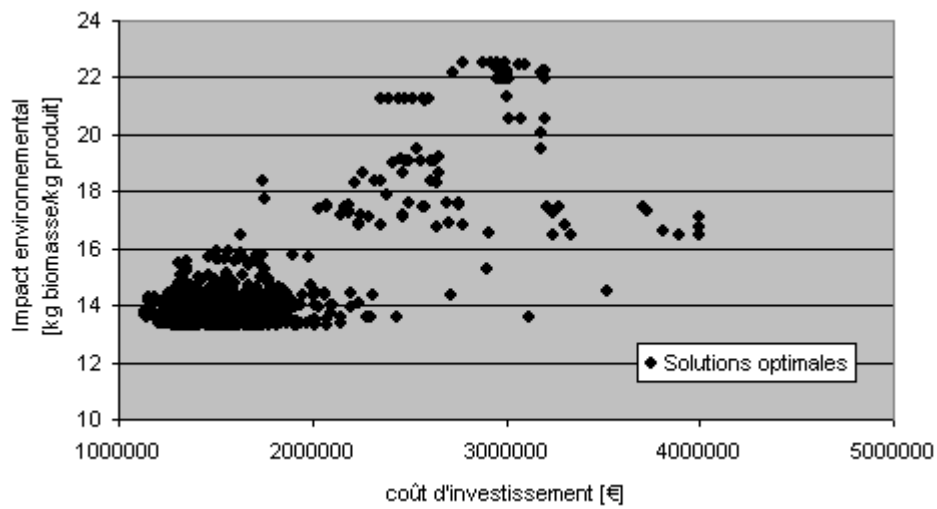


Fig. 34 – Projection coût-biomasse, tri final multiproduit.

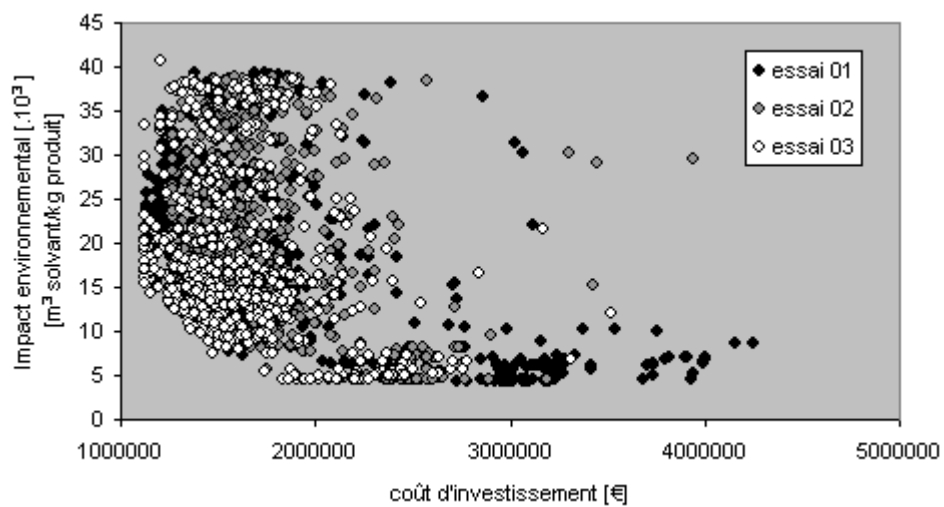


Fig. 35 – Projection coût-solvant, différents essais multiproduit.

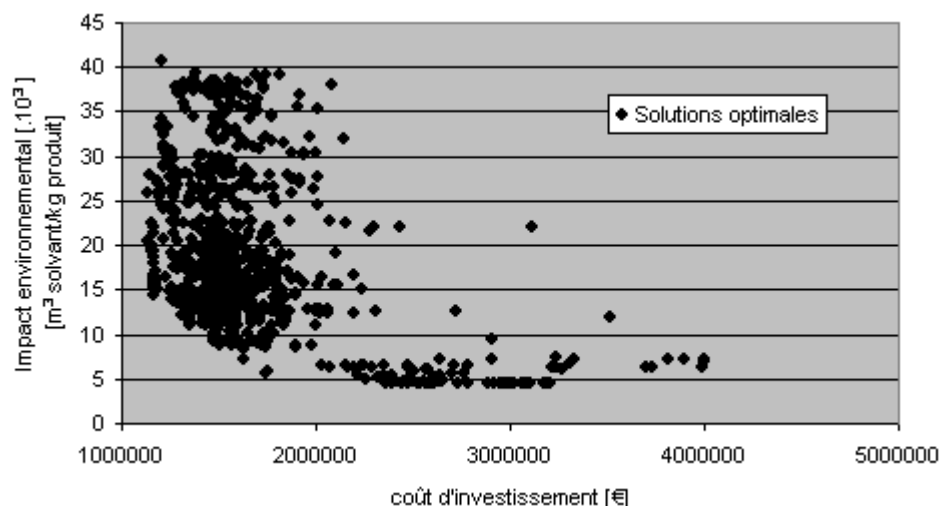


Fig. 36 – Projection coût-solvant, tri final multiproduit.

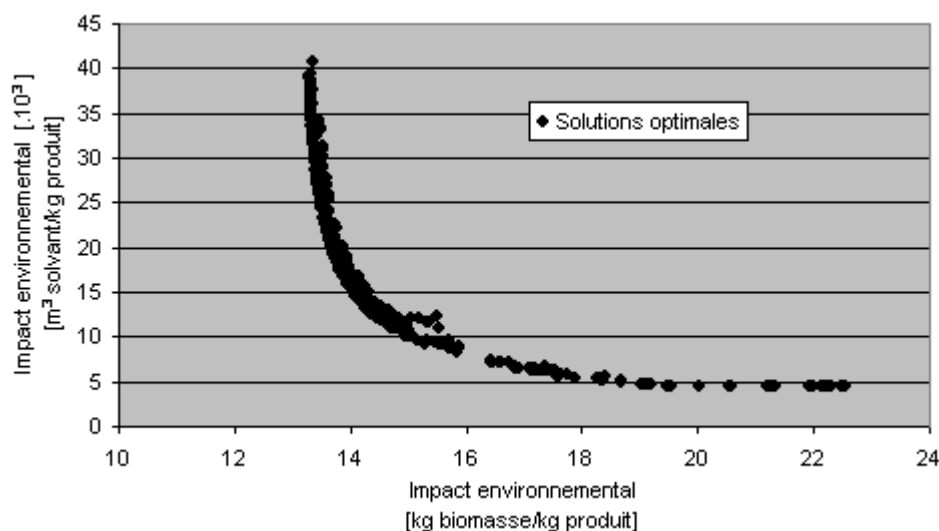


Fig. 37 – Projection biomasse-solvant, tri final multiproduit.

A ce stade, il est difficile d'aller plus loin dans l'argumentaire de choix d'une structure d'atelier et des conditions opératoires correspondantes. On peut simplement dire que la méthodologie permet au décideur d'accéder à un ensemble de solutions de compromis vis-à-vis des trois critères. Il pourra donc effectuer son choix à partir de la connaissance de valeurs limites à respecter (normes environnementales) et du niveau d'investissement qu'il souhaite engager.

4 – Conclusions

Ce chapitre a trait à la présentation de la méthodologie pour la conception multicritère d'ateliers discontinus. Elle a d'abord été validée sur des fonctions mathématiques test. Après des analyses classiques de sa performance, elle a ensuite été appliquée au problème de conception d'atelier défini dans le chapitre 1.

Les critères ont été pris en compte par paires dans un premier temps, ce qui a permis d'évaluer la méthode lorsque elle est appliquée à un problème de taille réelle. Lors de la prise en compte de deux critères environnementaux, la procédure a été très performante car il s'agissait des fonctions continues dépendant de variables également continues.

Lors de l'inclusion du critère coût d'investissement, on a observé que la meilleure solution n'est pas obtenue systématiquement. Cet inconvénient avait déjà été mis en évidence dans le chapitre précédent. Toutefois, un ensemble de solutions de compromis uniformément distribuées est proposé à chaque essai.

Enfin, la conception de l'atelier avec la prise en compte simultanée de trois critères considérés dans ces travaux, coût d'investissement, biomasse rejetée et quantité de solvant utilisée a été abordée. La méthode a proposé un ensemble suffisamment large des solutions de compromis permettant au décideur d'aborder le problème du choix final.

CHAPITRE 4

ANNEXE 1

**Optimisation multicritère par un
algorithme génétique :**

**Application à des
fonctions mathématiques**

1 – Premier exemple

$$f_1 = \frac{x_1^2}{2} + \frac{(x_2 + 1)^2}{13} + 3, \text{ Minimum: } \hat{f}_1(0; -1) = 3$$

$$f_2 = \frac{x_1^2}{2} + \frac{(2 \cdot x_2 + 2)^2}{15} + 1, \text{ Minimum: } \hat{f}_2(0; -1) = 1$$

$$f_3 = \frac{(x_1 + 2 \cdot x_2 - 1)^2}{175} + \frac{(2 \cdot x_2 - x_1)^2}{27} - 13, \text{ Minimum: } \hat{f}_3(0,5; 0,25) = -13$$

$$x = (x_1, x_2) \in [-4, 4]^2$$

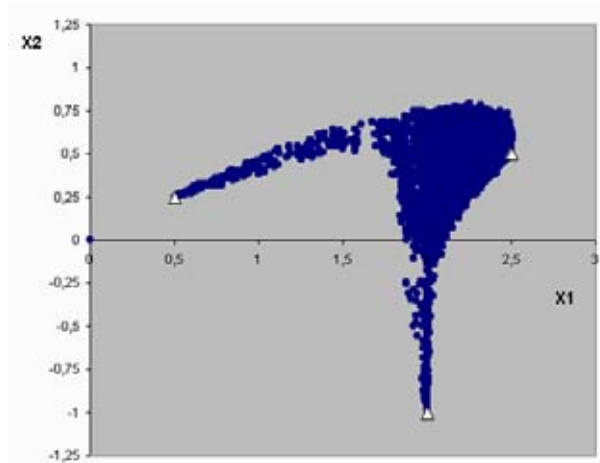


Fig. 11 du texte – Problème 1, Chromosome A.

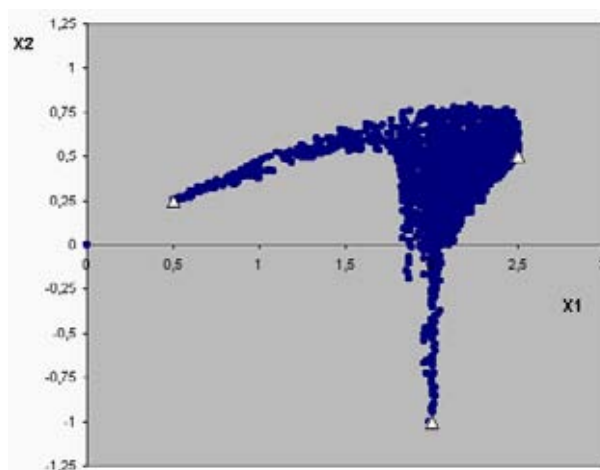


Fig. 12 du texte – Problème 1, Chromosome B.

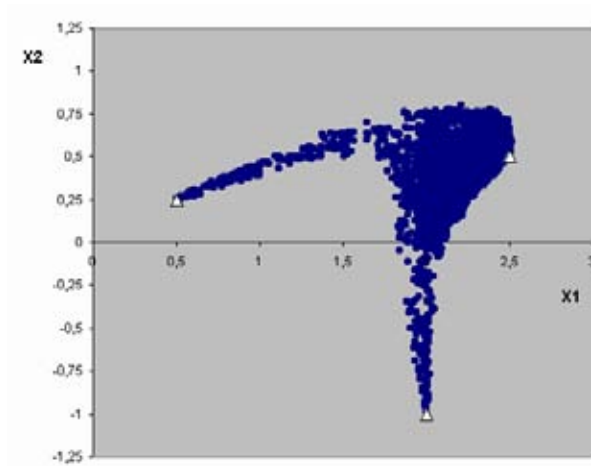


Fig. 13 – Problème 1, Chromosome C.

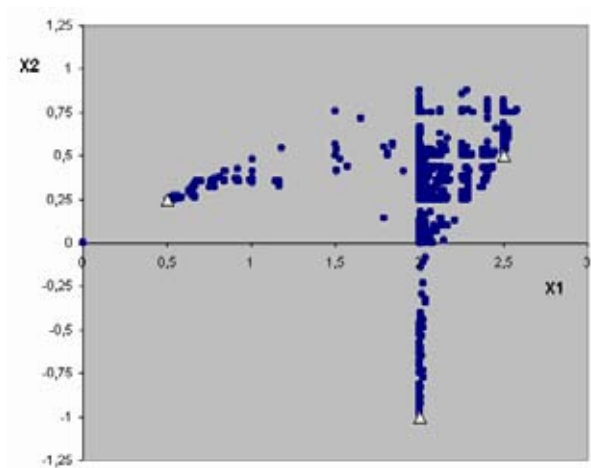


Fig. 8 du texte – Essai Problème 1, chromosome A.

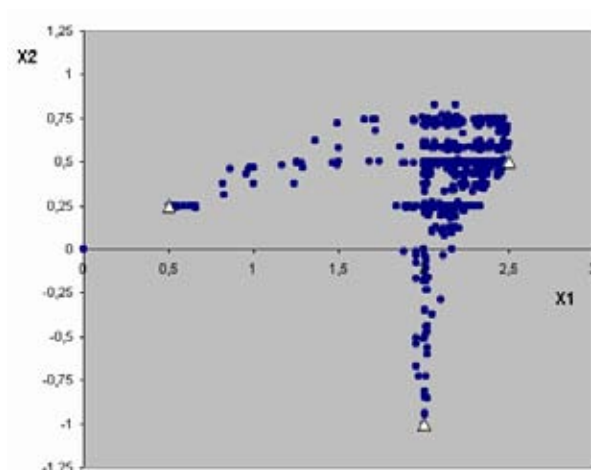


Fig. 9 du texte – Essai Problème 1, chromosome B.

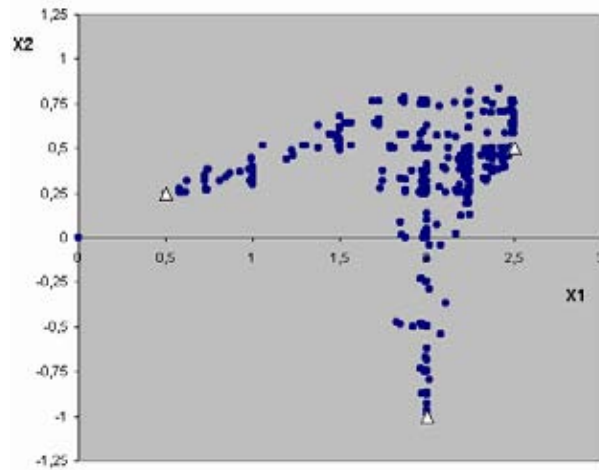


Fig. 10 du texte – Essai Problème 1, chromosome C.

2 – Deuxième exemple

$$f_1 = \frac{(x_1 - 2)^2}{2} + \frac{(x_2 + 1)^2}{13} + 3, \text{ Minimum: } \hat{f}_1(2; -1) = 3$$

$$f_2 = \frac{(x_1 + x_2 - 3)^2}{36} + \frac{(-x_1 + x_2 + 2)^2}{8} - 17, \text{ Minimum: } \hat{f}_2(2,5; 0,5) = -17$$

$$f_3 = \frac{(3 \cdot x_1 - 2 \cdot x_2 + 4)^2}{18} + \frac{(x_1 - x_2 + 1)^2}{27} + 15, \text{ Minimum: } \hat{f}_3(-2; -1) = 15$$

$$x = (x_1, x_2) \in [-4, 4]^2$$

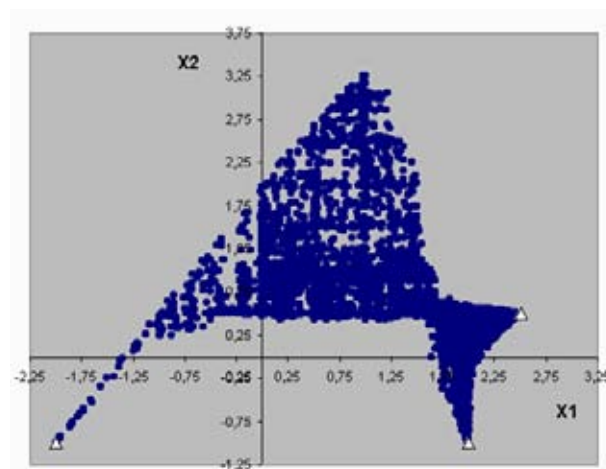


Fig. 1 – Problème 2, Chromosome A.

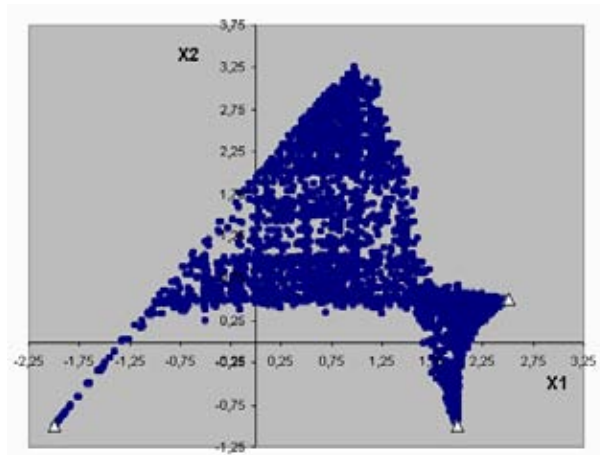


Fig. 2 – Problème 2, Chromosome B.

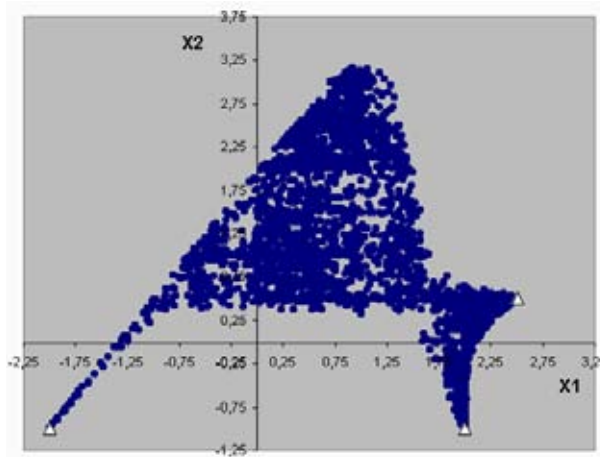


Fig. 3 – Problème 2, Chromosome C.

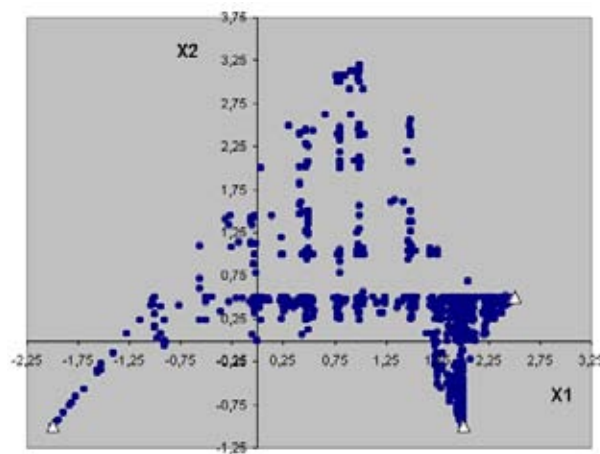


Fig. 4 – Essai Problème 2, chromosome A.

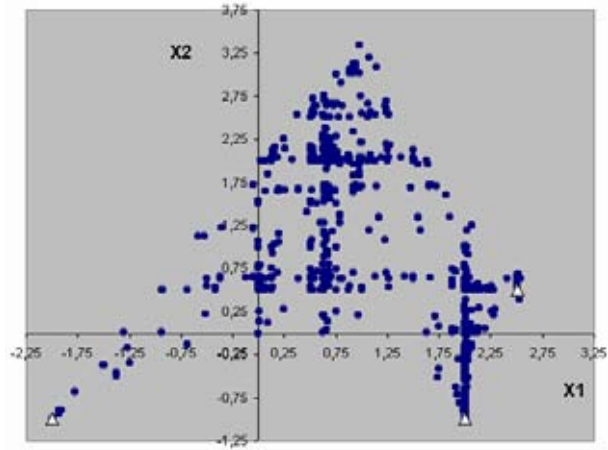


Fig. 5 – Essai Problème 2, chromosome B.

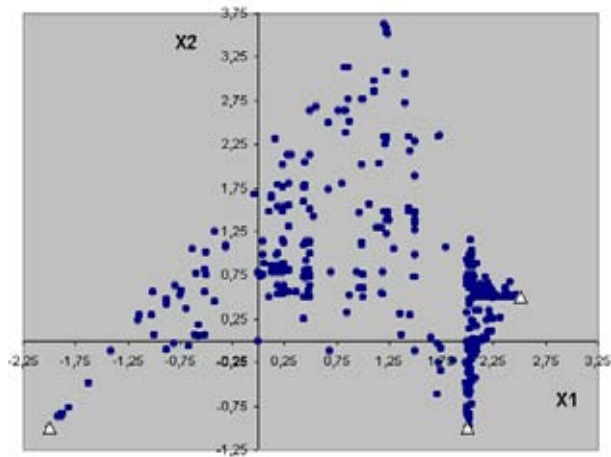


Fig. 6 – Essai Problème 2, chromosome C.

3 – Troisième exemple

$$f_1 = \frac{(x_1 - 2)^2}{2} + \frac{(x_2 + 1)^2}{13} + 3, \text{ Minimum: } \hat{f}_1(2; -1) = 3$$

$$f_2 = \frac{(x_1 + x_2 - 3)^2}{36} + \frac{(-x_1 + x_2 + 2)^2}{8} - 17, \text{ Minimum: } \hat{f}_2(2,5; 0,5) = -17$$

$$f_3 = \frac{(3x_1 - 2x_2 - 1)^2}{175} + \frac{(-x_1 + 2x_2)^2}{17} - 13, \text{ Minimum: } \hat{f}_3(0,5; 0,25) = -13$$

$$x = (x_1, x_2) \in [-4, 4]^2$$

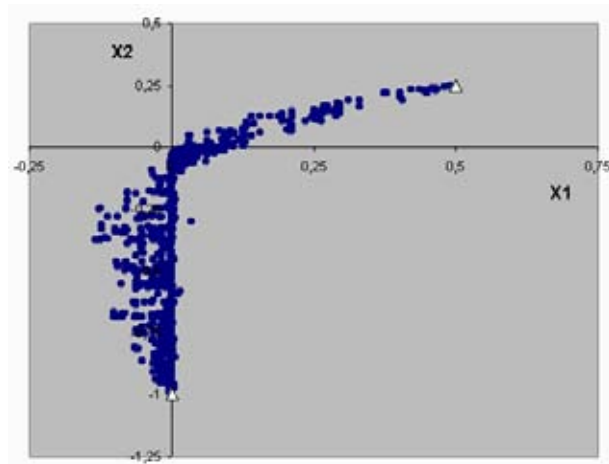


Fig. 7 - Problème 3, chromosome A.

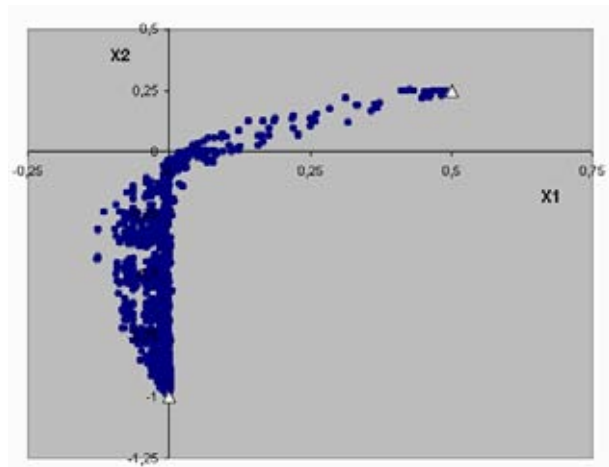


Fig. 8 - Problème 3, Chromosome B

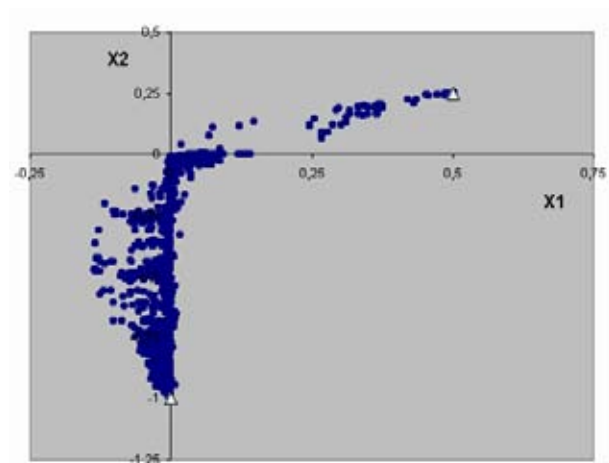


Fig. 9- Problème 3, chromosome C.

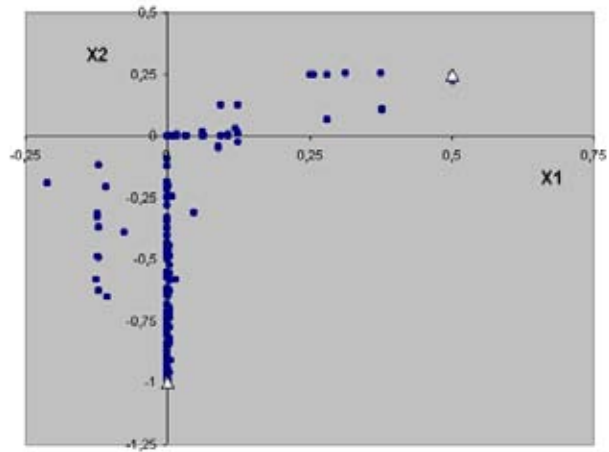


Fig. 10 – Essai Problème 3, chromosome A.

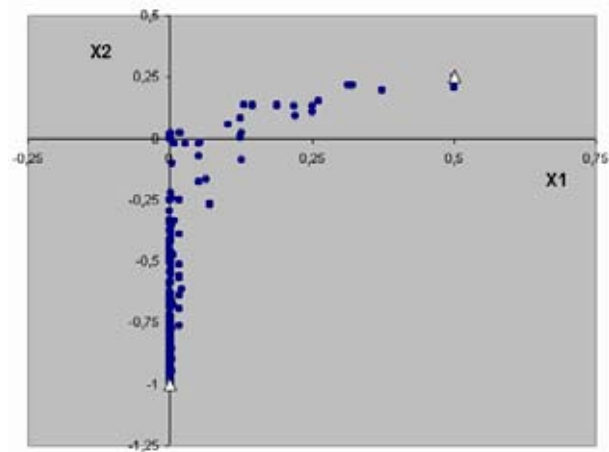


Fig. 11 – Essai Problème 3, chromosome B.

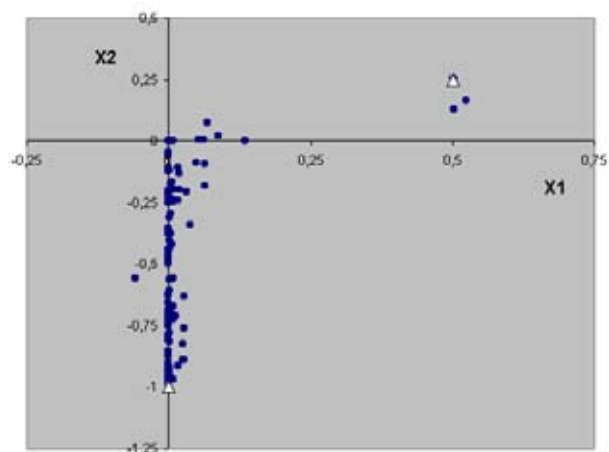


Fig. 12 – Essai Problème 3, chromosome C.

4 – Quatrième exemple

$$f_1 = 0,5.(x_1^2 + x_2^2) + \sin(x_1^2 + x_2^2), \text{ Minimum: } \hat{f}_1(0;0) = 0$$

$$f_2 = \frac{(3.x_1 - 2.x_2 + 4)^2}{8} + \frac{(x_1 - x_2 + 1)^2}{27} + 15, \text{ Minimum: } \hat{f}_2(-2;-1) = 15$$

$$f_3 = \frac{1}{(x_1^2 + x_2^2 + 1)} - 1, \text{ Minimum: } \hat{f}_3(0;0) = -0,1$$

$$x = (x_1, x_2) \in [-4, 4]^2$$

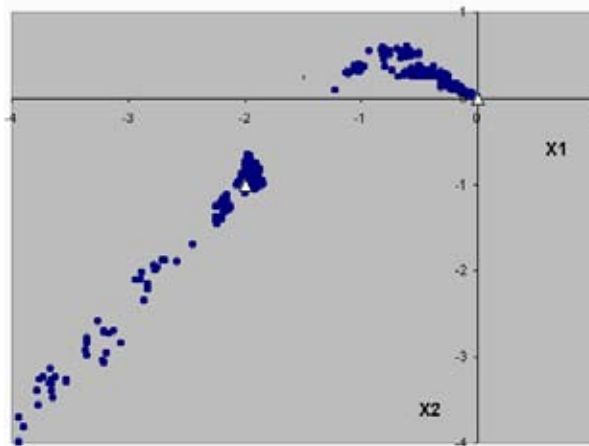


Fig. 13 – Problème 4, Chromosome A.

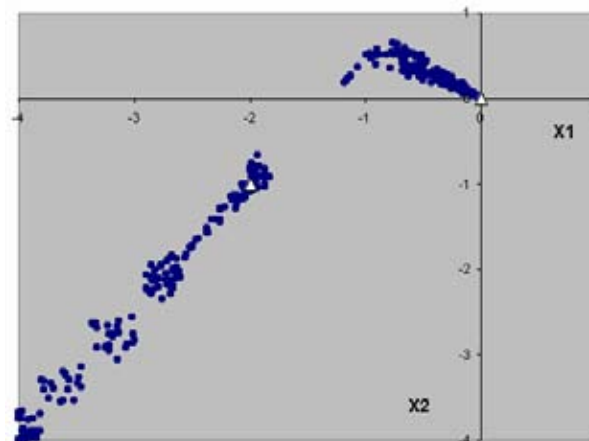


Fig. 14 – Problème 4, Chromosome B.

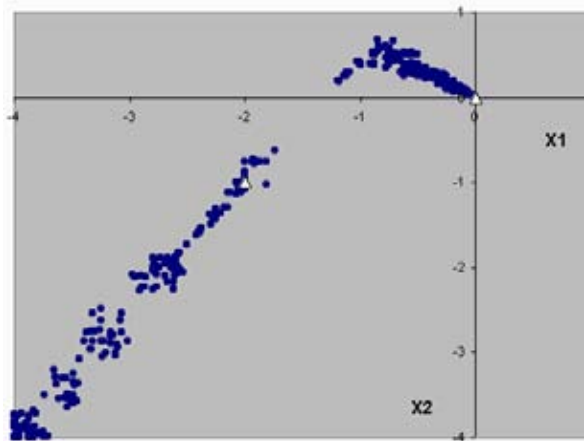


Fig. 15 – Problème 4, Chromosome C.

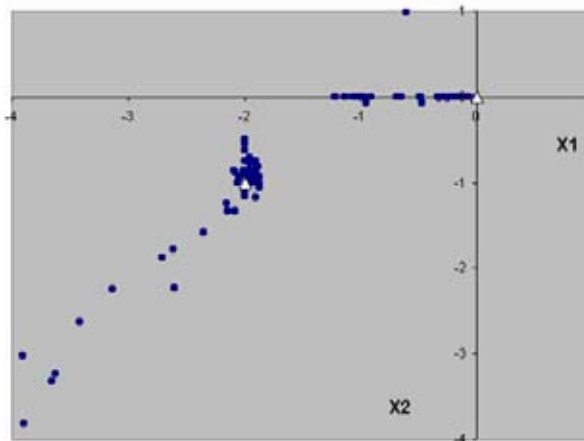


Fig. 16 – Essai Problème 4, chromosome A.

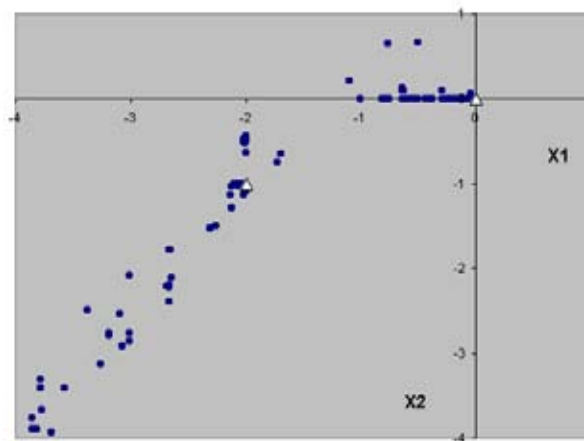


Fig. 17 – Essai Problème 4, chromosome B.

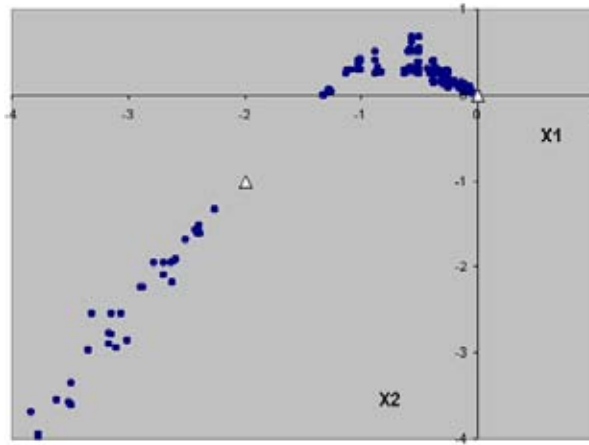


Fig. 18 – Essai Problème 4, chromosome C.

CHAPITRE 4

ANNEXE 2

Conception multicritère

AG – DES :

Résultats des essais :

Coût – EI_{SOLVANT} – EI_{BIOMASSE}

1 – Biomasse rejetée – quantité de solvant utilisée

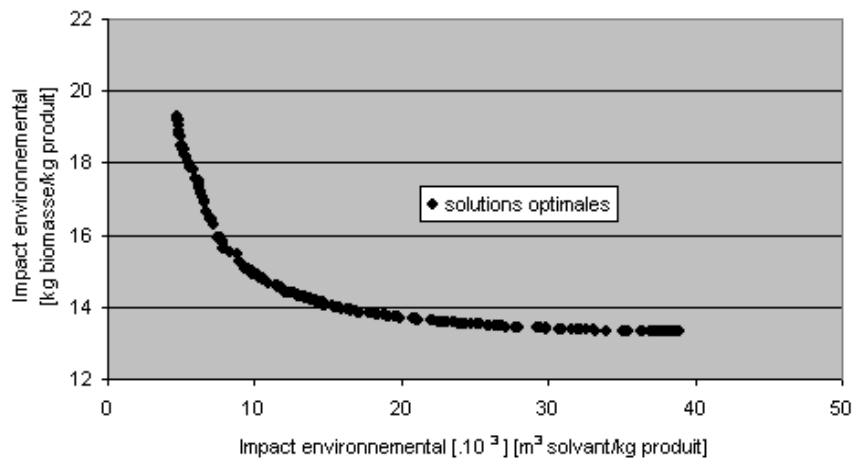


Fig. 1 – Essai 01, monoproduit.

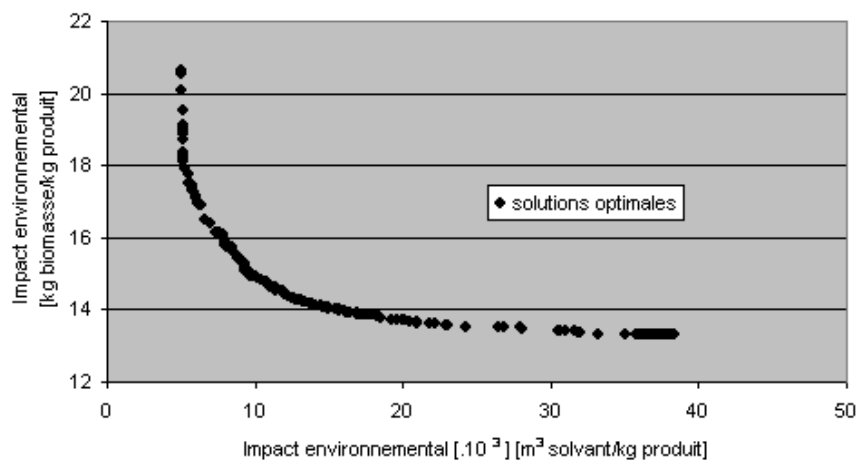


Fig. 2 – Essai 02, monoproduit.

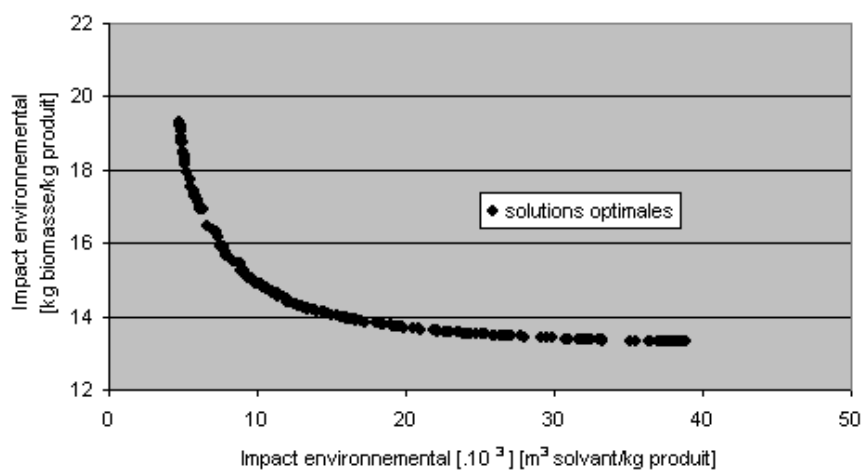


Fig. 3 – Résultats après le tri de Pareto, monoproduit.

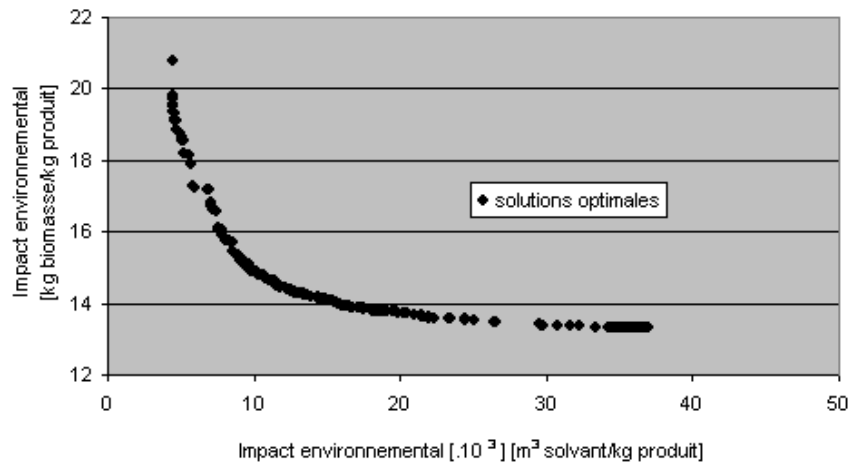


Fig. 4 – Essai 01, multiproduit.

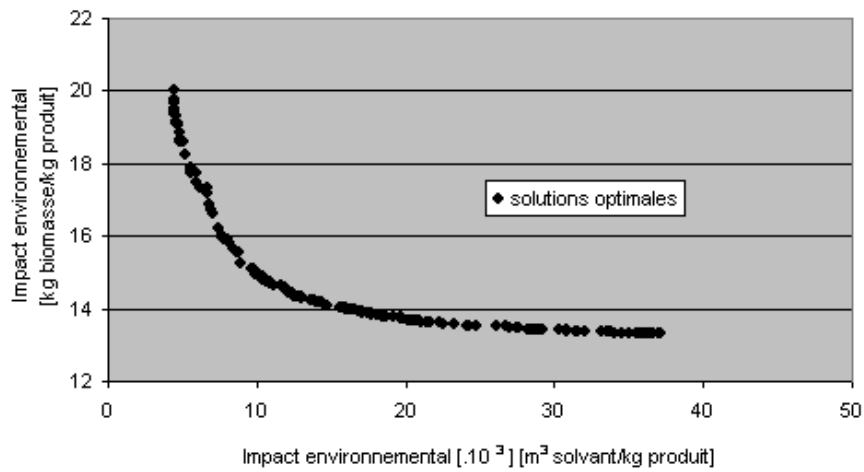


Fig. 5 – Essai 02, multiproduit.

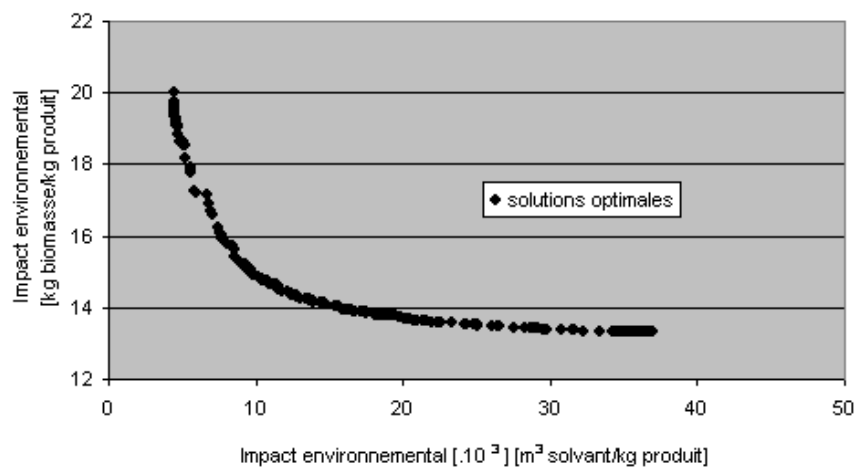


Fig. 6 – Résultats après le tri de Pareto, multiproduit.

2 – Coût d'investissement – quantité de solvant utilisée

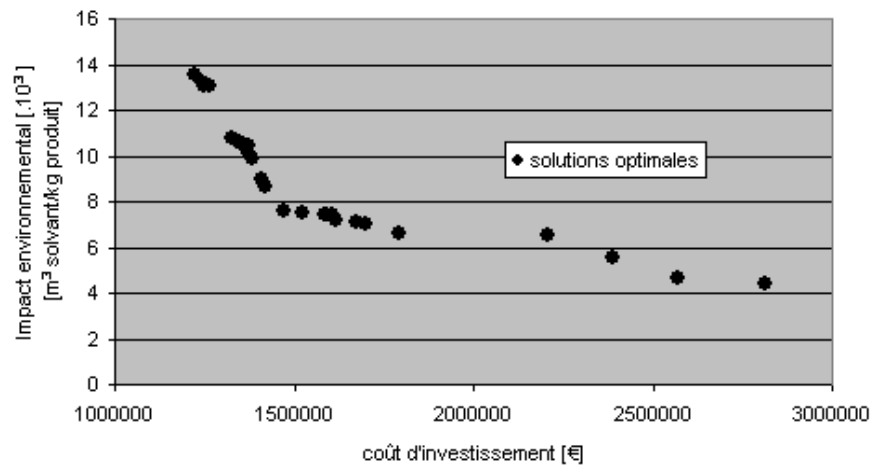


Fig. 7 – Essai 01, monoproduit.

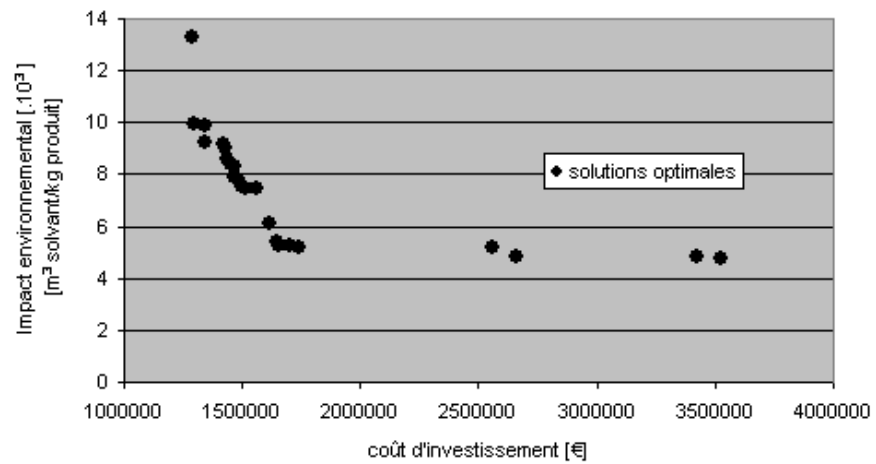


Fig. 8 – Essai 02, monoproduit.

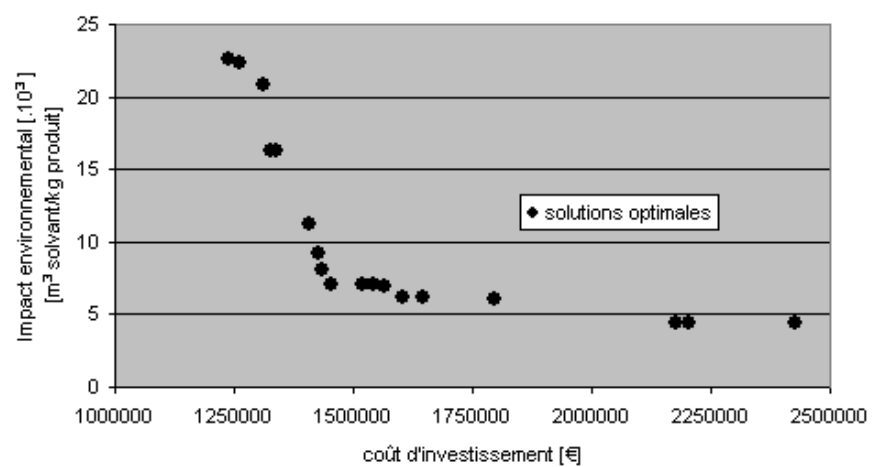


Fig. 9 – Essai 03, monoproduit.

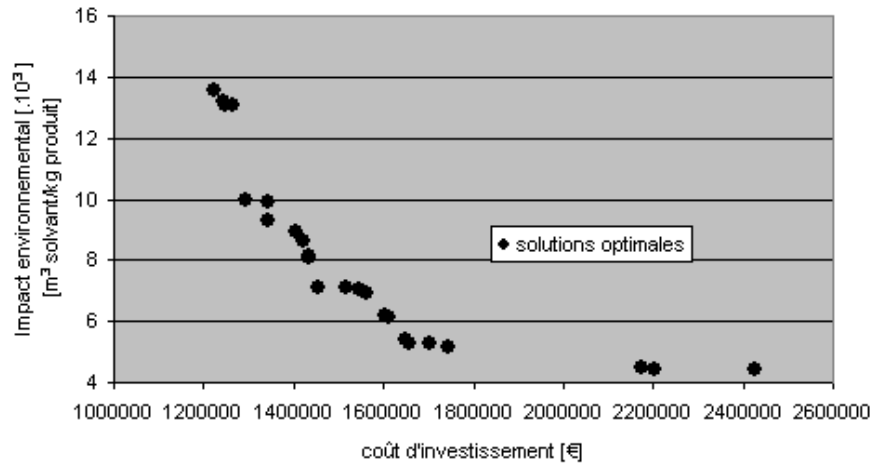


Fig. 10 – Résultats après le tri de Pareto, monoproduit.

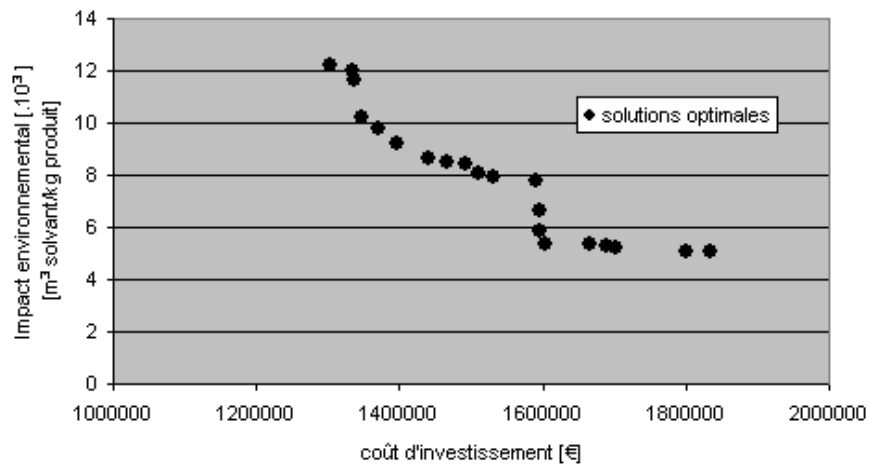


Fig. 11 – Essai 01, multiproduit.

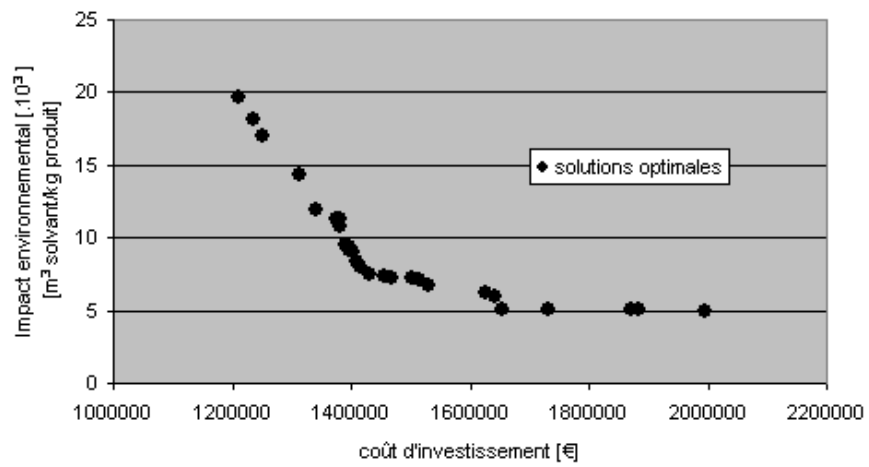


Fig. 12 – Essai 02, multiproduit.

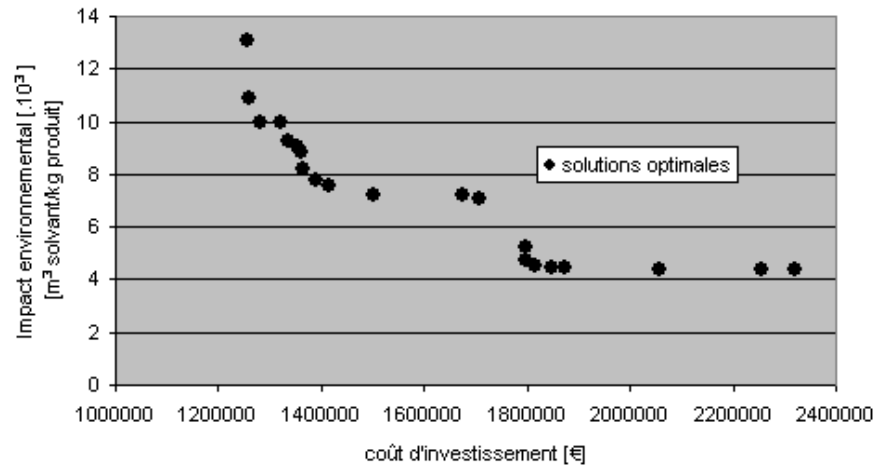


Fig. 13 – Essai 03, multiproduit.

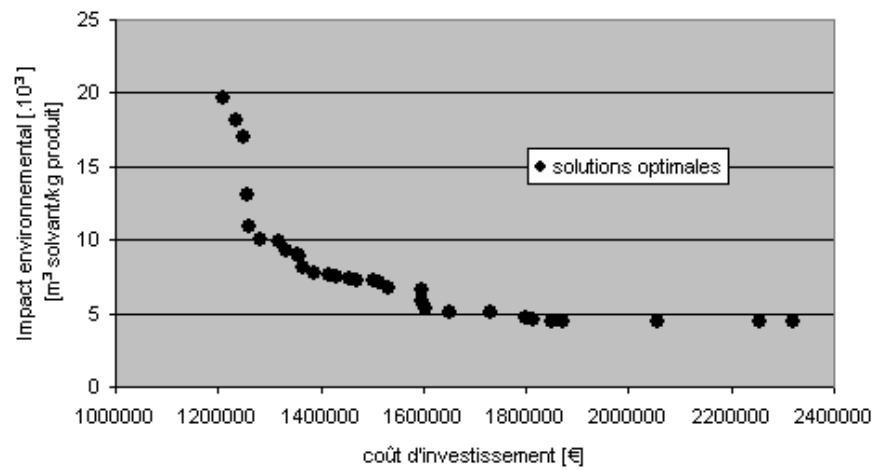


Fig. 14 – Résultats après le tri de Pareto, multiproduit.

3 – Coût d'investissement – biomasse rejetée

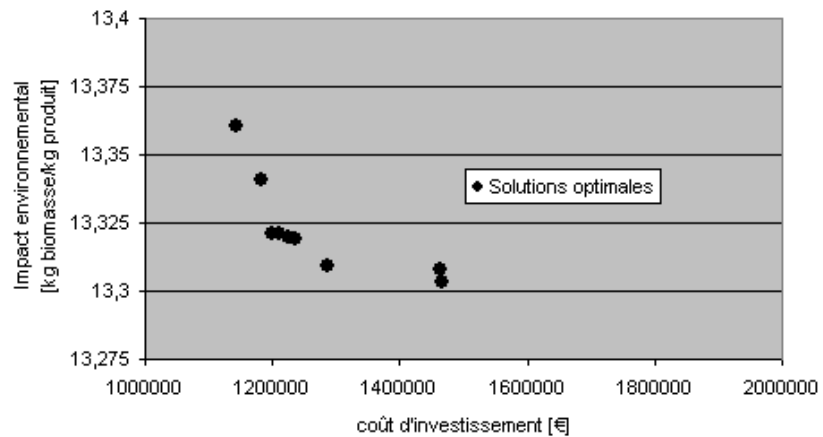


Fig. 15 – Essai 01, monoproduit.

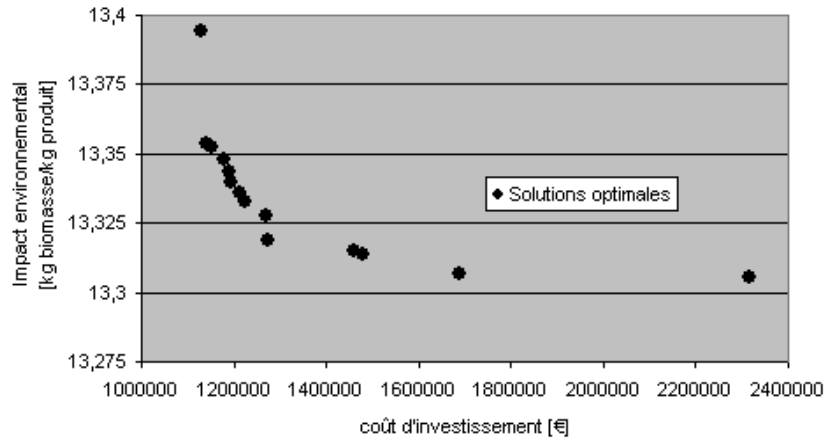


Fig. 16 – Essai 02, monoproduit.

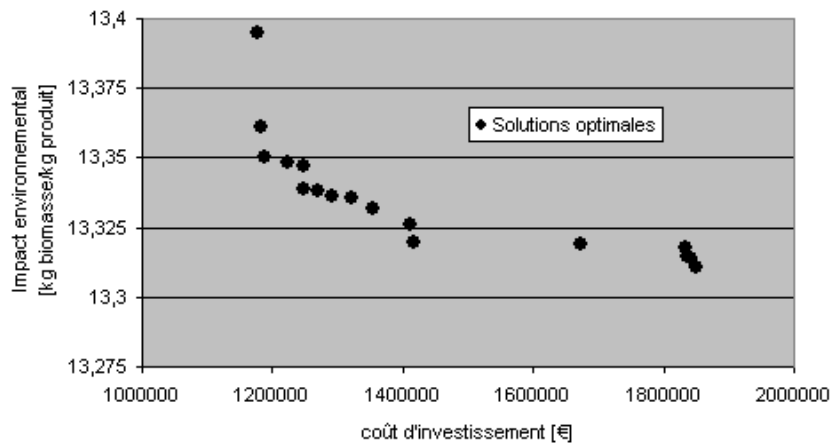


Fig. 17 – Essai x1, monoproduit.

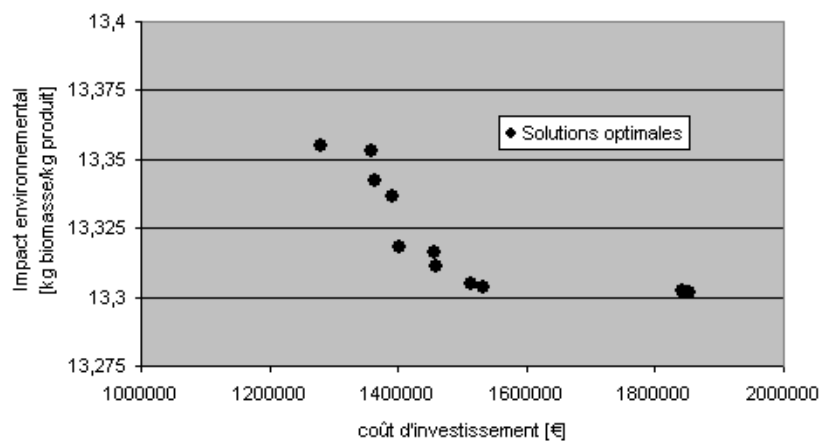


Fig. 18 – Essai x2, monoproduit.

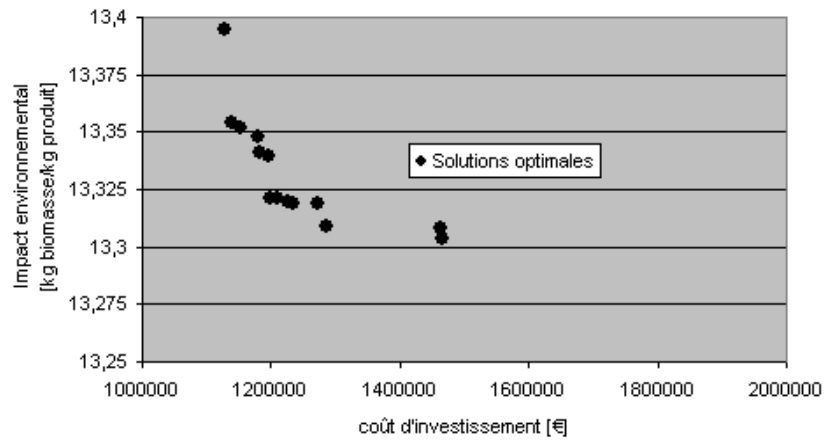


Fig. 19 – Résultats après le tri de Pareto, monoproduit.

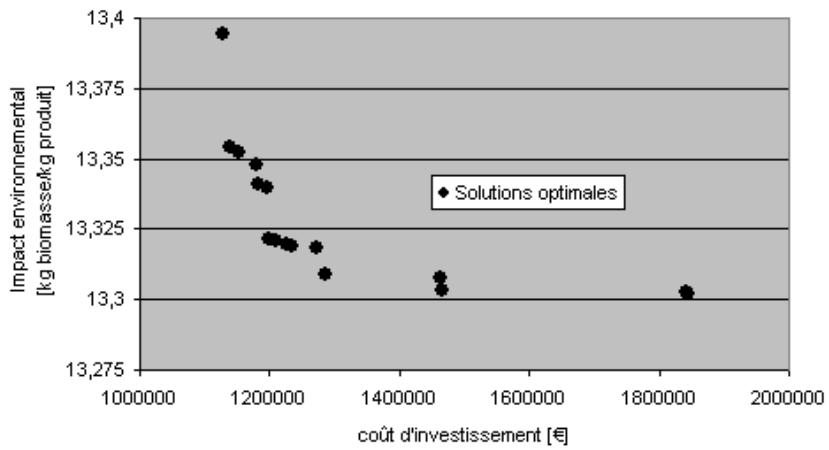


Fig. 20 – Résultats après le tri de Pareto, monoproduit (x).

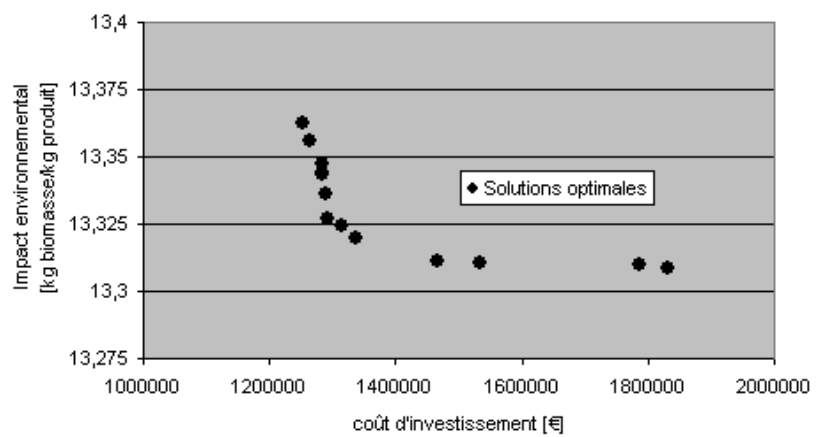


Fig. 21 – Essai 01, multiproduit.

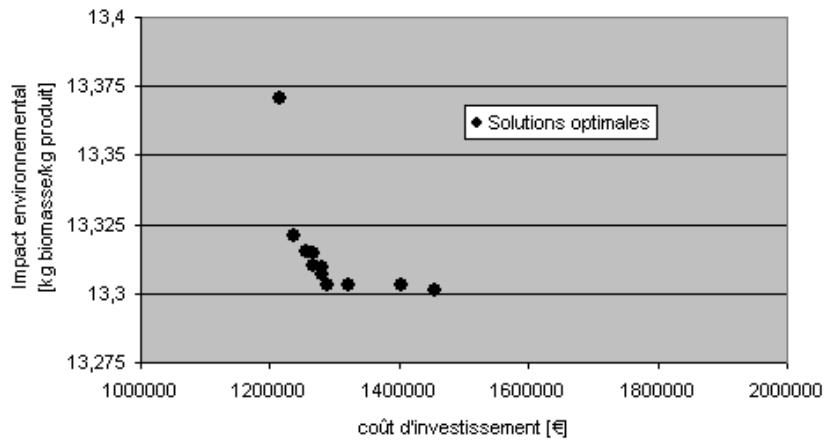


Fig. 22 – Essai 02, multiproduit.

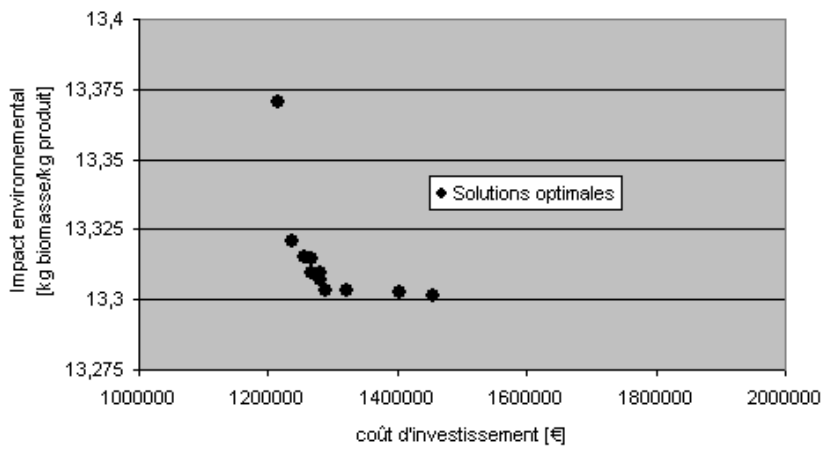


Fig. 23 – Résultats après le tri de Pareto, multiproduit.

4 – Coût – biomasse – solvant

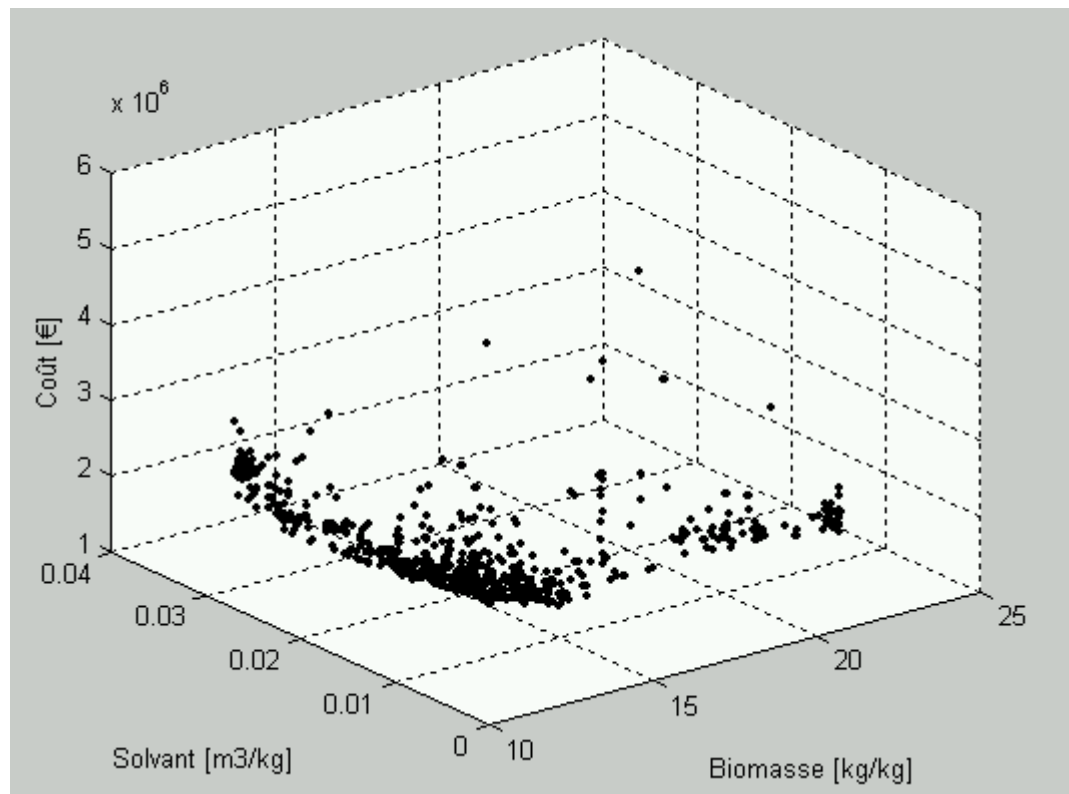


Fig. 24 – Essai 01, monoproduit.

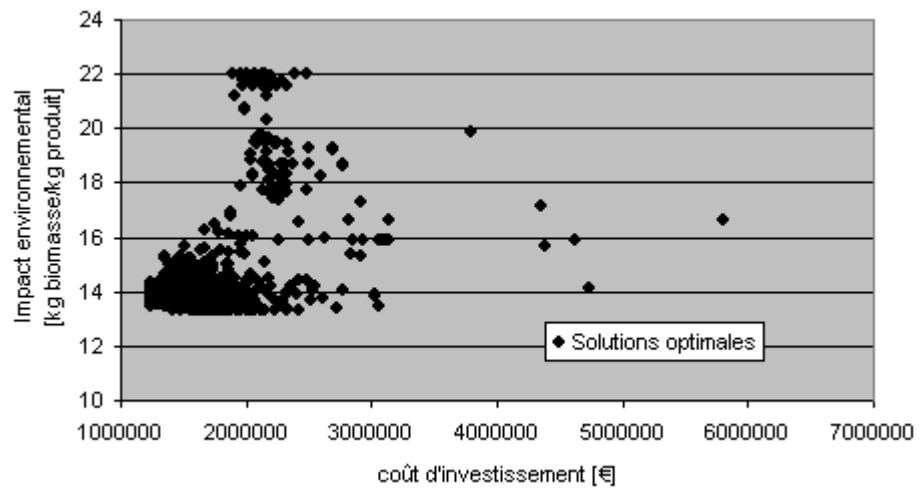


Fig. 25 – Essai 01 monoproduit, Projection coût-biomasse.

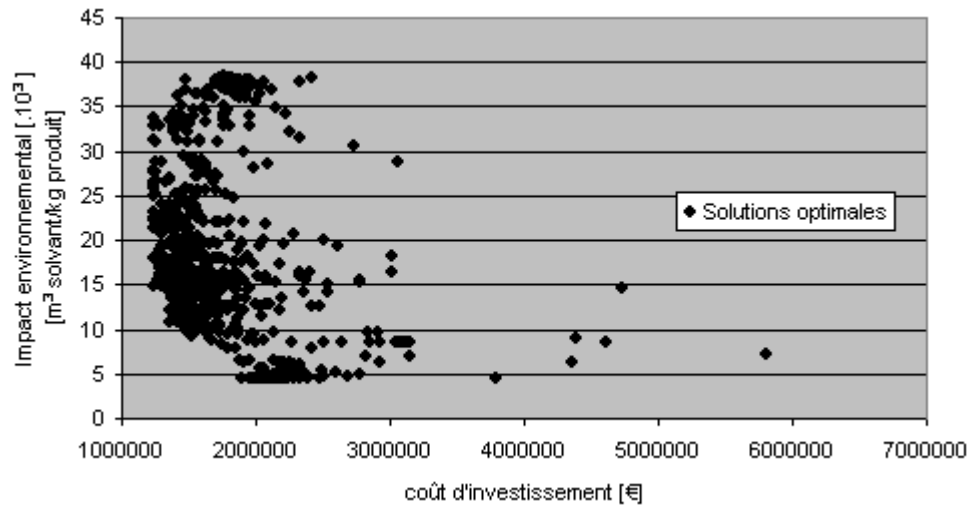


Fig. 26 – Essai 01 monoproduit, Projection coût-solvant.

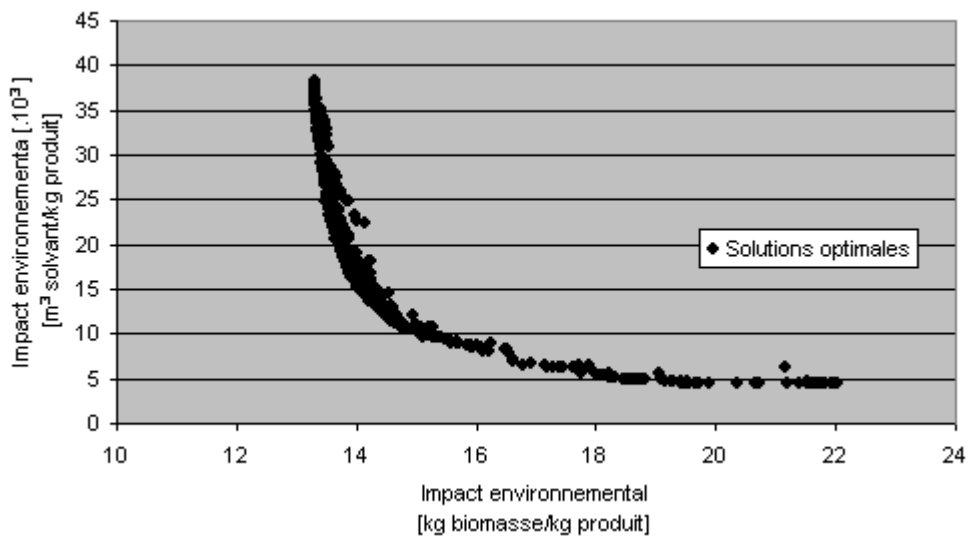


Fig. 27 – Essai 01 monoproduit, Projection biomasse-solvant.

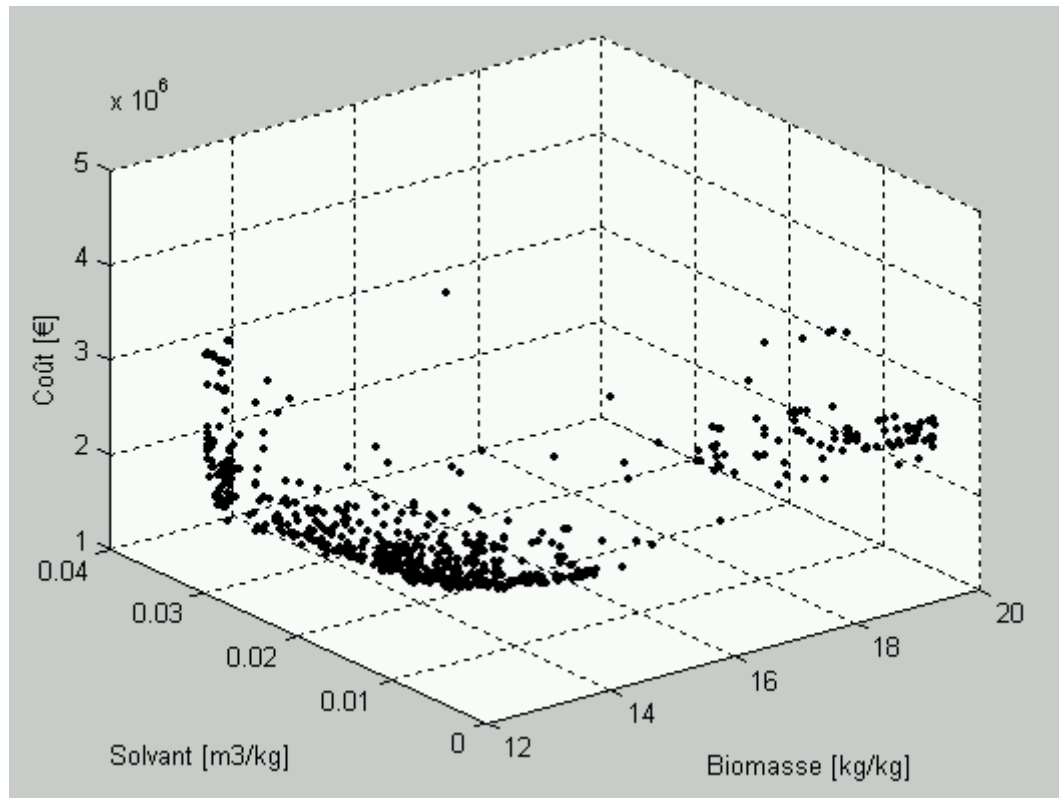


Fig. 28 – Essai 02, monoproduit.

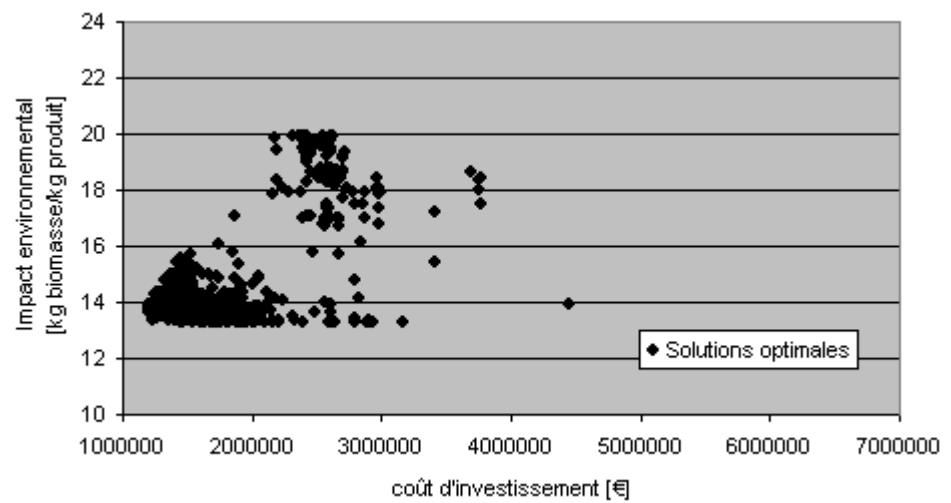


Fig. 29 – Essai 02 monoproduit, Projection coût-biomasse.

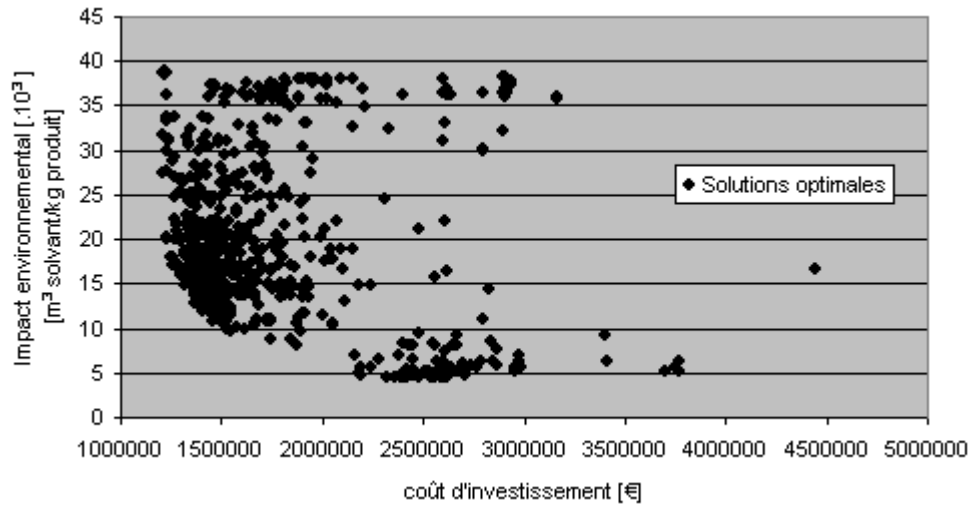


Fig. 30 – Essai 02 monoproduit, Projection coût-solvant.

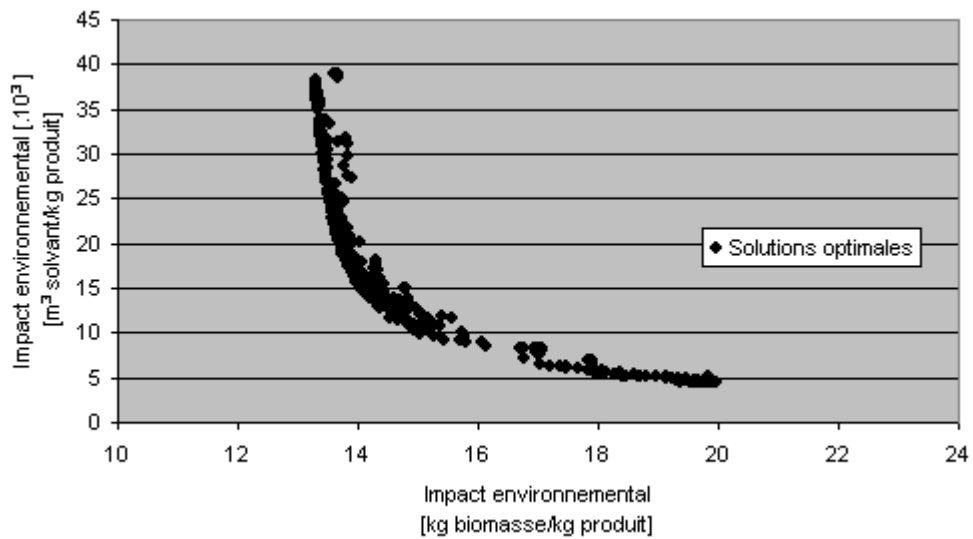


Fig. 31 – Essai 02 monoproduit, Projection biomasse-solvant.

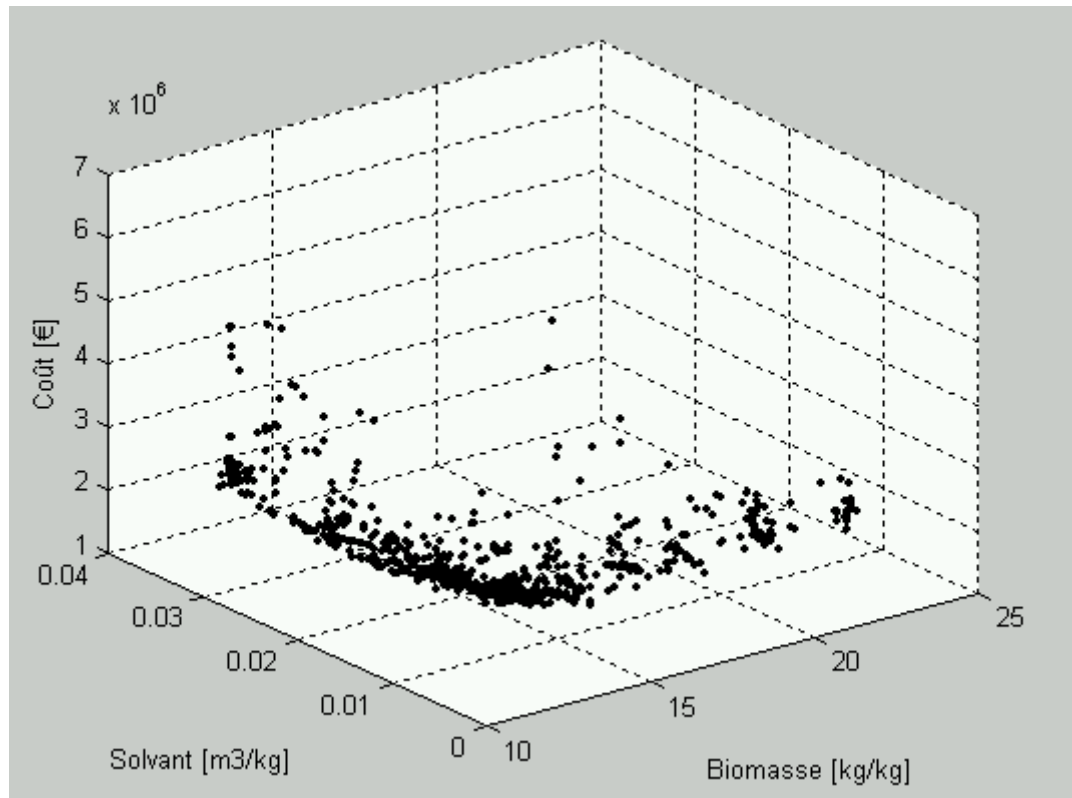


Fig. 32 – Essai 03, monoproduit.

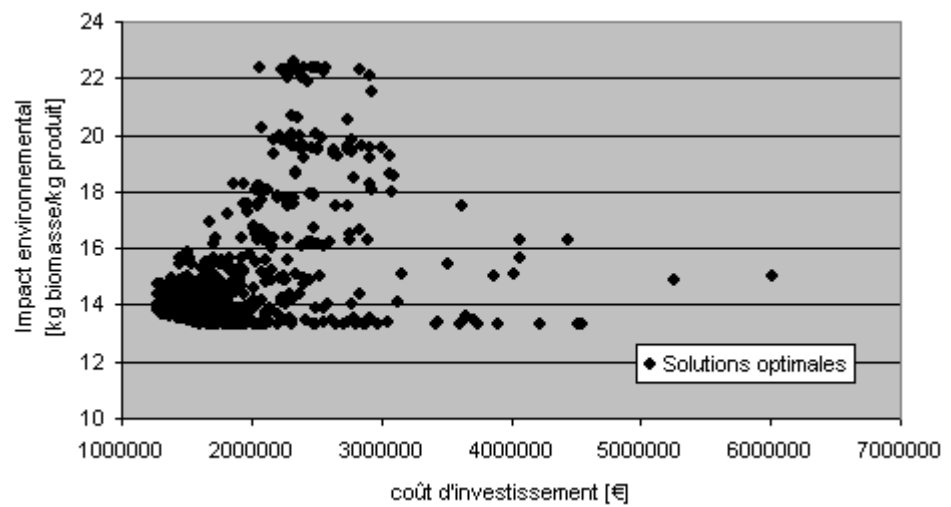


Fig. 33 – Essai 03 monoproduit, Projection coût-biomasse.

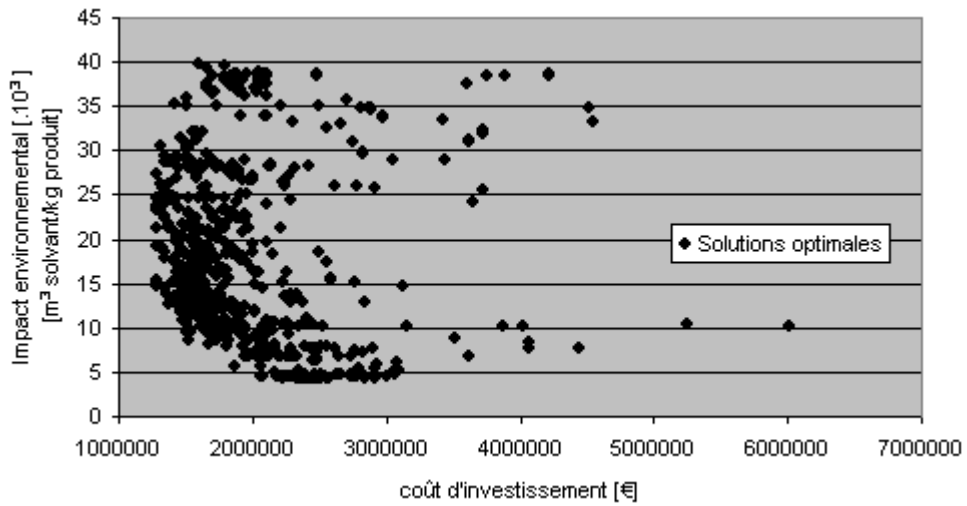


Fig. 34 – Essai 03 monoproduit, Projection coût-solvant.

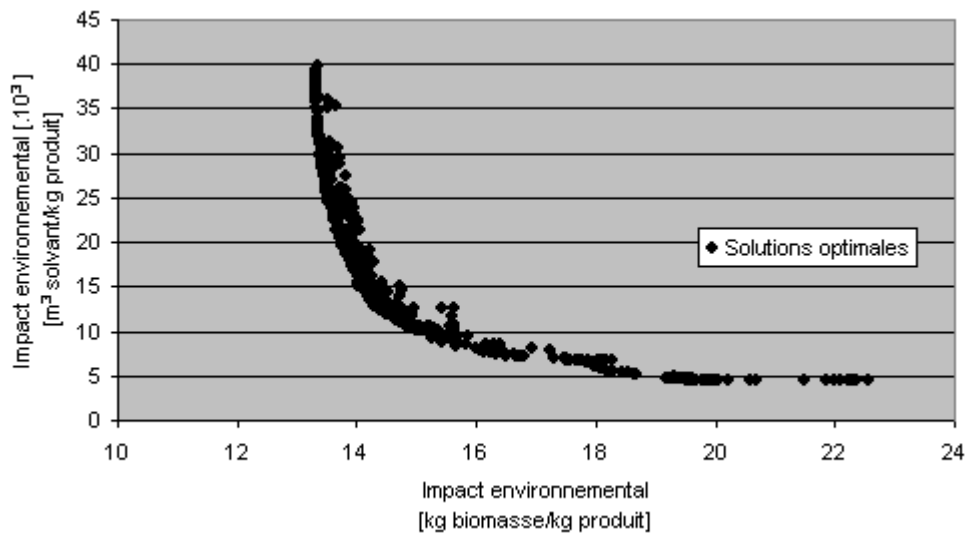


Fig. 35 – Essai 03 monoproduit, Projection biomasse-solvant.

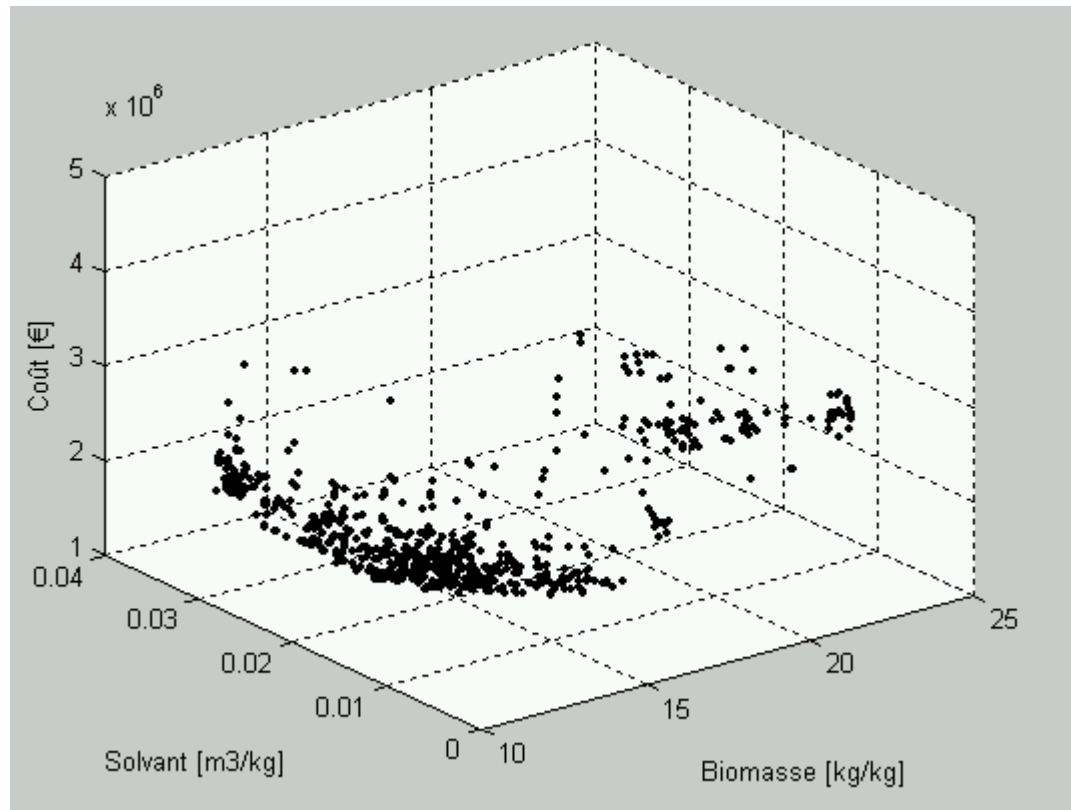


Fig. 36 – Essai 01, multiproduit.

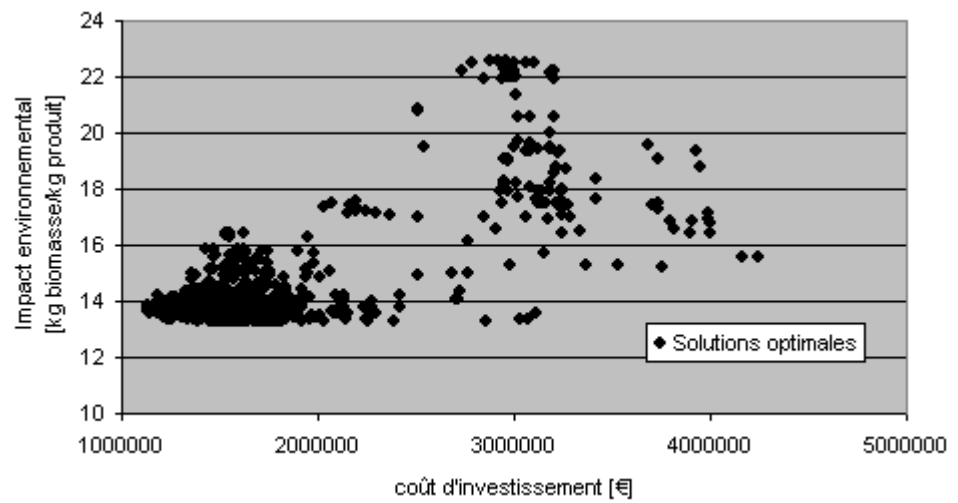


Fig. 37 – Essai 01 multiproduit, Projection coût-biomasse.

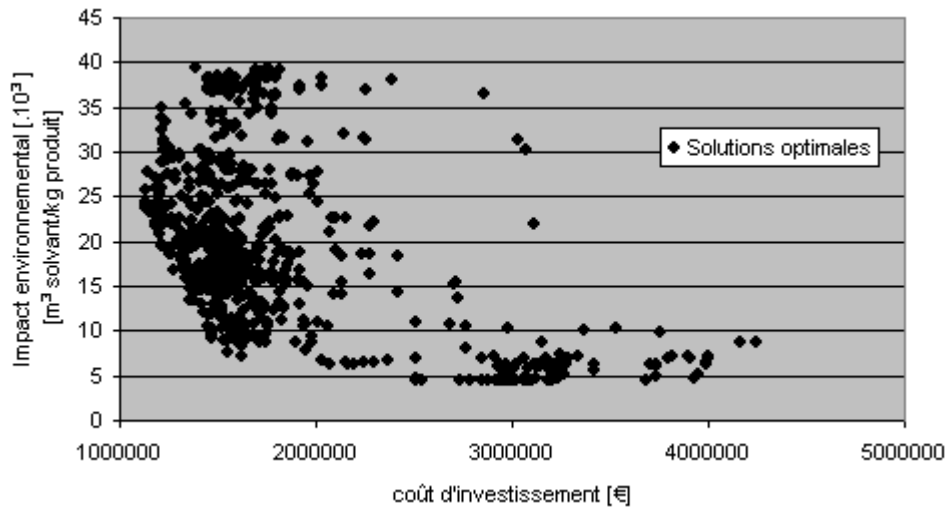


Fig. 38 – Essai 01 multiproduit, Projection coût-solvant.

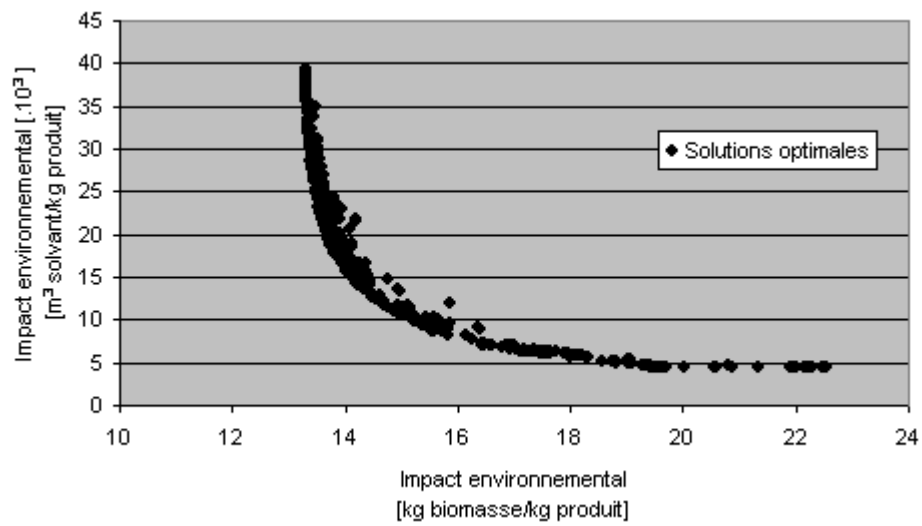


Fig. 39 – Essai 01 multiproduit, Projection biomasse-solvant.

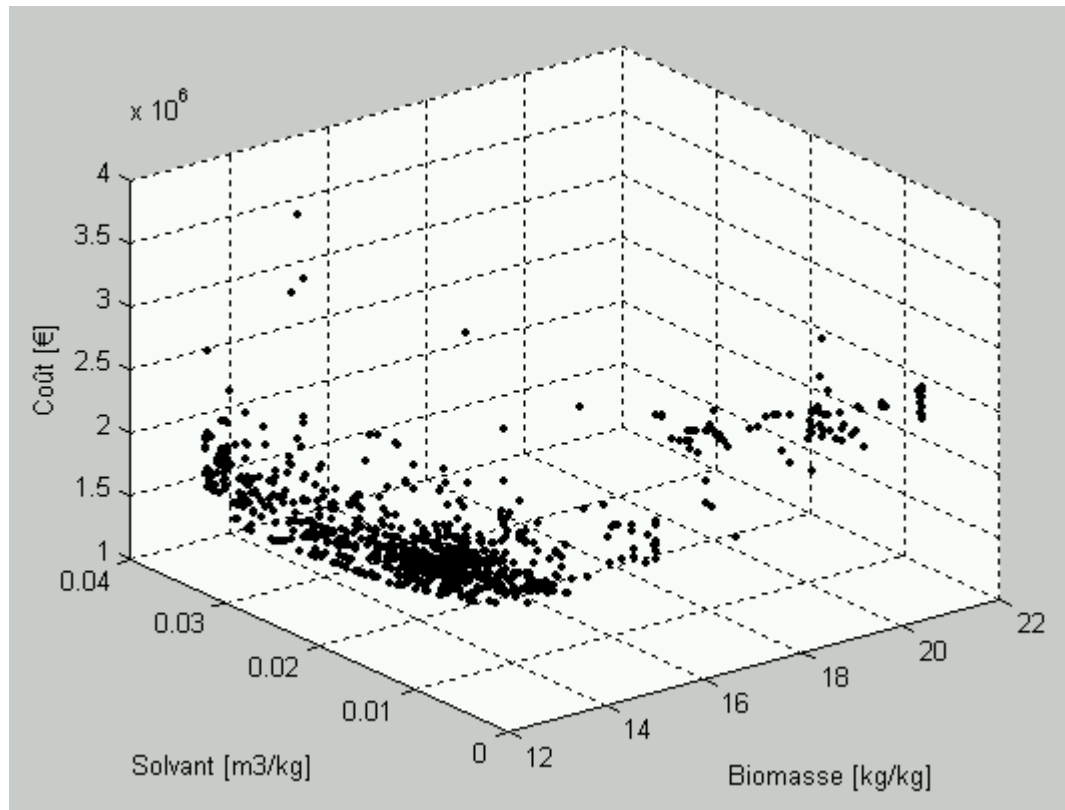


Fig. 40 – Essai 02, multiproduit.

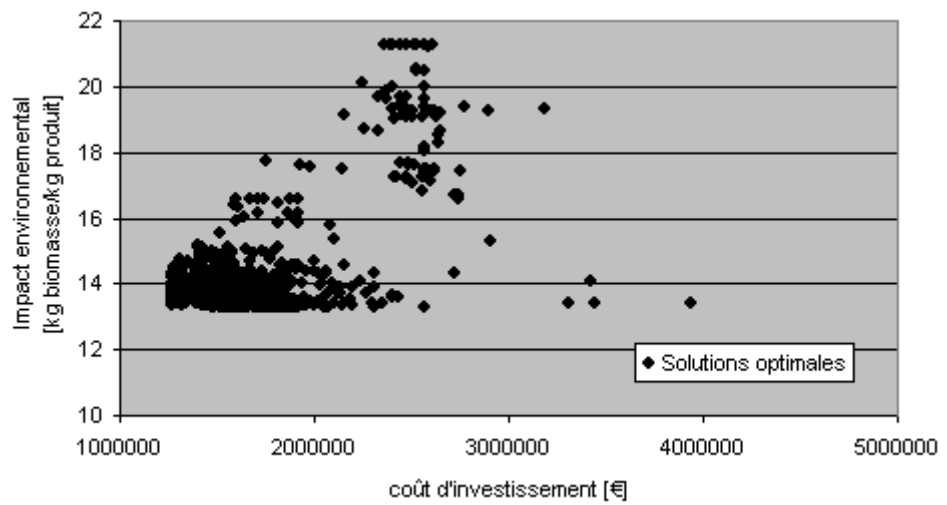


Fig. 41 – Essai 02 multiproduit, Projection coût-biomasse.

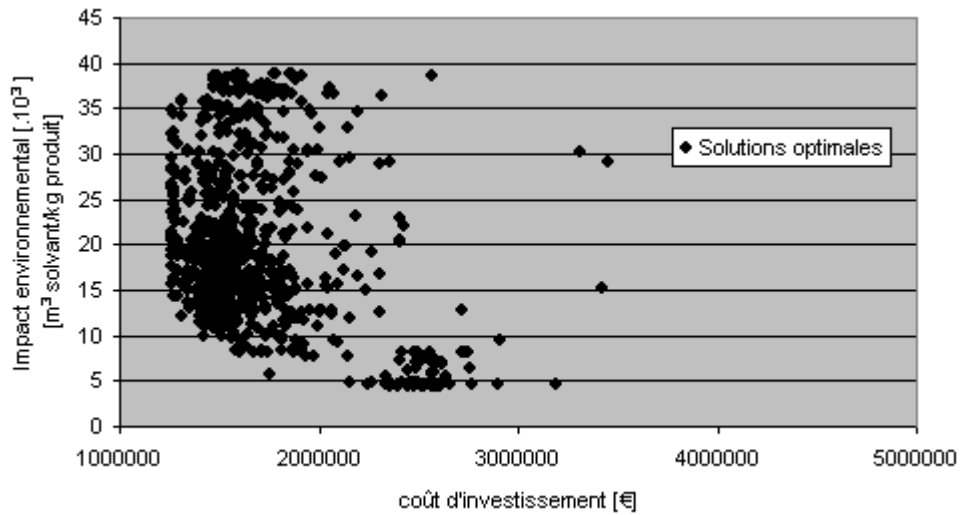


Fig. 42 – Essai 02 multiproduit, Projection coût-solvant.

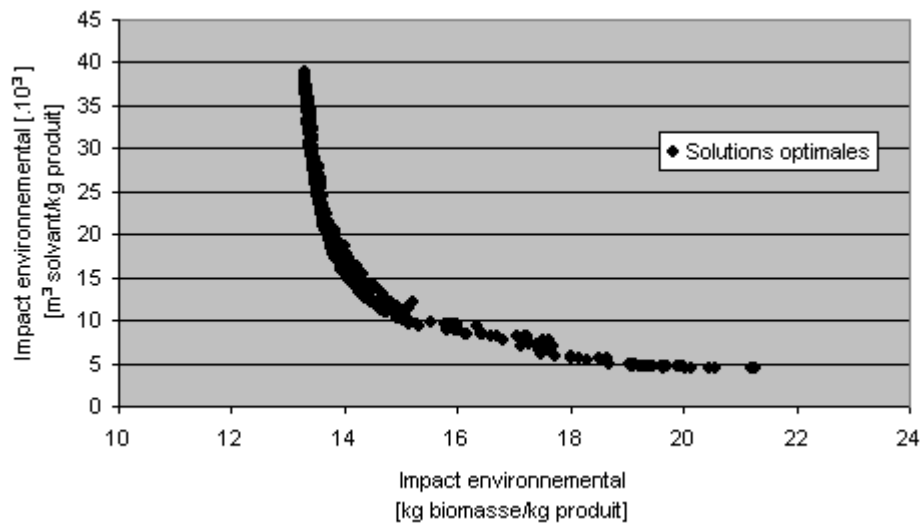


Fig. 43 – Essai 02 multiproduit, Projection biomasse-solvant.

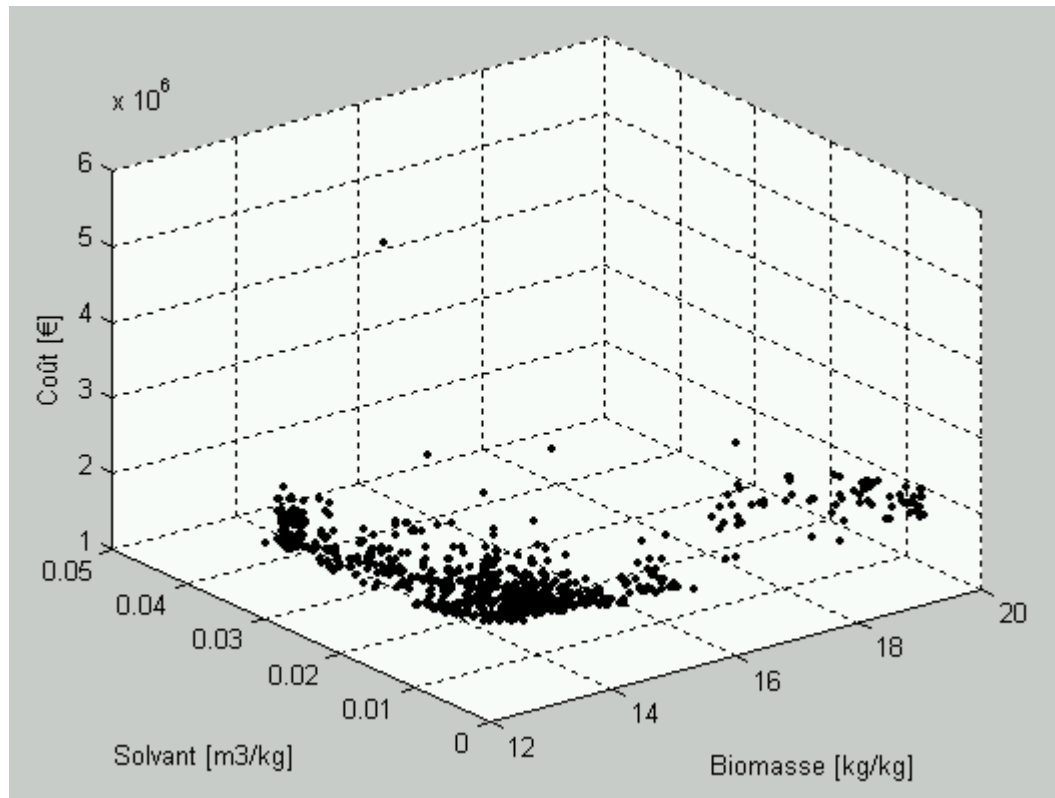


Fig. 44 – Essai 03, multiproduit.

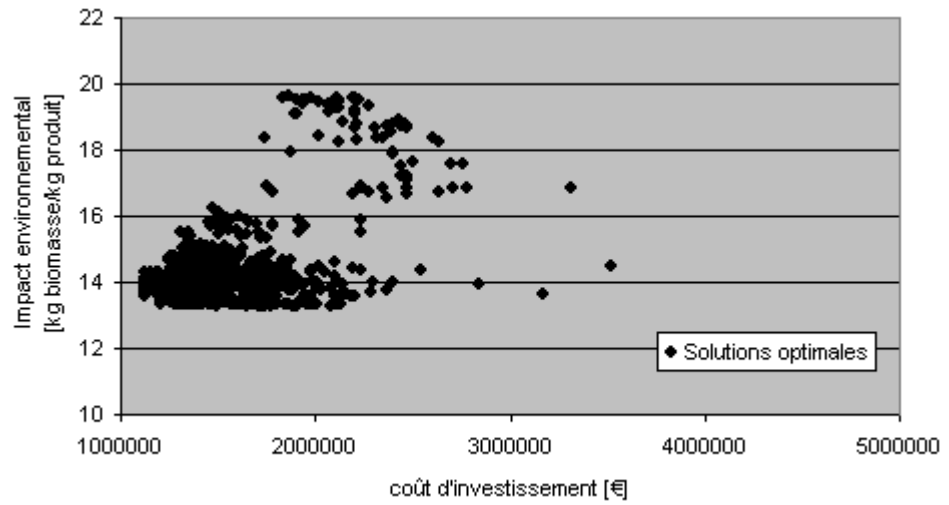


Fig. 45 – Essai 03 multiproduit, Projection coût-biomasse.

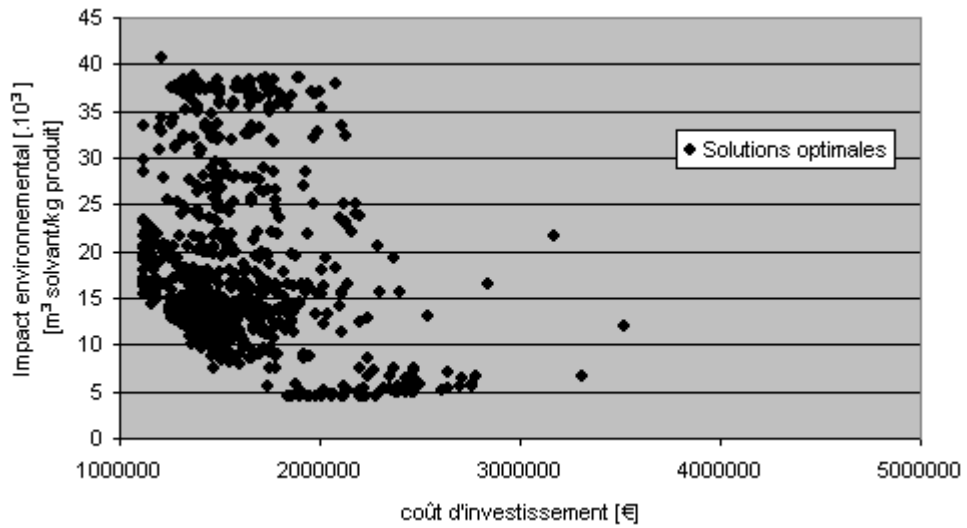


Fig. 46 – Essai 03 multiproduit, Projection coût-solvant.

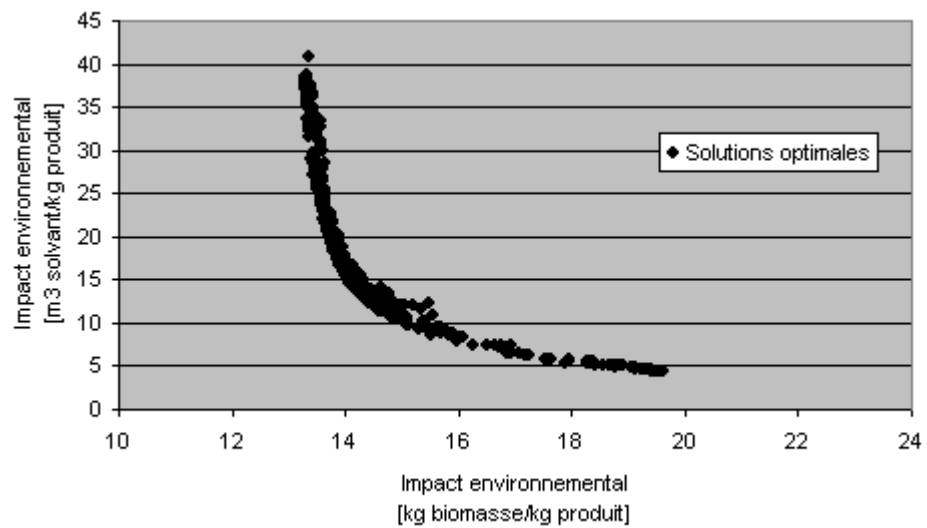


Fig. 47 – Essai 03 multiproduit, Projection biomasse-solvant.

CHAPITRE 5

Configuration optimale d'un atelier industriel

1 – Introduction

Ce chapitre est dédié à l'application de la méthodologie pour traiter un exemple issu de l'industrie de la chimie fine. Cet exemple, servant à valider les aspects génériques de la procédure proposée, est un atelier multiproduit de la société Isochem élaborant 2 produits avec 5 étapes de traitement, dont 2 étapes partagées pour chacun. Les différentes étapes de la procédure, déjà appliquée pour l'exemple de bio-industries sont à nouveau explicitées, mais d'une manière plus succincte pour des raisons de confidentialité.

Dans cet exemple, des temps opératoires figés issus de résultats d'une étude préliminaire ont été utilisés. Ceci enlève certes une part de généralité à la méthodologie qui vient d'être proposée mais montre par ailleurs comment elle peut être adaptée à des cas a priori plus simples et s'appliquer au problème de recherche de la configuration optimale d'un atelier, selon une approche bicritère, liée au coût et au niveau de production. Nous évoquons ensuite quelques perspectives pour un éventuel remodelage de l'atelier.

2 – Présentation de l'exemple

L'exemple est issu d'un atelier multiproduit élaborant généralement quatre produits différents. Pour des raisons de confidentialité, ne sont pris en compte que deux des quatre produits, appelées respectivement A1 et B2.

2.1 – Le produit A1

Le produit fini est une solution de A1 avec une concentration massique donnée.

Pour la configuration actuelle de l'atelier, la capacité de production instantanée estimée pour un régime nominal et corrigée d'un facteur de sécurité de 0,9, est de 2000 [kg/j]. La fig. 1 présente le diagramme général de fabrication où les produits chimiques intervenant dans le procédé ont été notés C, J, H, T et W pour des raisons de confidentialité.

A1 est obtenu par coulée d'un équivalent de C sur un pied de H, en solution. A1, précipité dans son milieu réactionnel, est ensuite solubilisé, décanté et lavé à l'eau afin d'éliminer l'excès de H. Le milieu réactionnel est ensuite séché par distillation azéotropique, sous vide. Le produit cristallisé est essoré et lavé, puis complété par un solvant de dilution pour atteindre le titre de la solution.

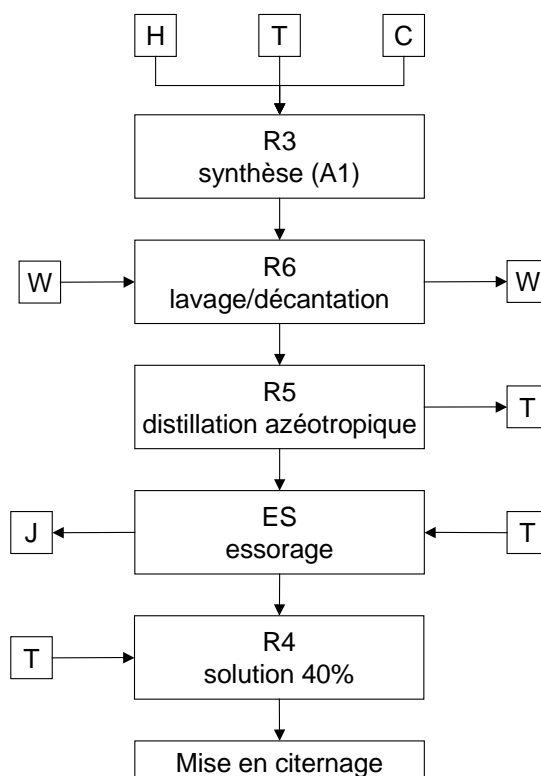


Fig. 1 – Diagramme général de fabrication du produit A1.

2.2 – Le produit B2

Le produit B2 est préparé en trois étapes, à partir du produit Z.

Étape 1 : Fabrication de la solution de produit Z dans un milieu M/A. Une partie de la synthèse est réalisée sur une autre chaîne de production.

Étape 2 : La solution de produit Z/M/A est dans un premier temps étêtée afin d'éliminer du solvant résiduel. Le produit Z réagit sous vide à reflux du solvant de la réaction M, avec le produit P, en présence de catalyseur C pour former B1.

Étape 3 : Le B1 brut ainsi obtenu subit une réaction sélective avec du D en milieu M dilué. Le milieu réactionnel est ensuite neutralisé par de la soude aqueuse, puis lavé avec de l'eau et enfin concentré par distillation partielle du M. B2 est cristallisé par refroidissement à reflux total, puis filtré, lavé avec du M froid et séché sous vide.

Pour la configuration actuelle de l'atelier, la capacité de production instantanée estimée pour un régime établi et corrigée d'un facteur de sécurité de 0,85, est de 1,65 [t/j]. La fig. 2 présente le diagramme général de fabrication où les produits chimiques

intervenant dans le procédé ont été notés A, C, D, H, M, N, P, et W toujours pour des raisons de confidentialité.

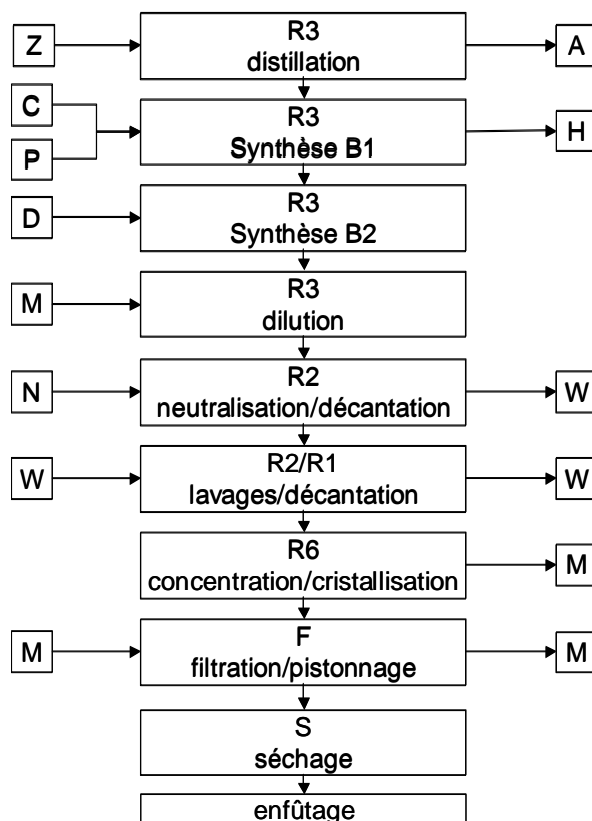


Fig. 2 – Diagramme général de fabrication du produit B2.

3 – Formulation des recettes de production

La première étape concerne le traitement de l'exemple par simulation par événements discrets. Elle consiste à définir les recettes de production et la formulation de la structure générale de l'atelier.

Les séquences de traitements des produits sous une forme abrégée ont été présentées dans le paragraphe précédent. Elles ont été établies à partir des recettes détaillées de production et fournissent des informations telles que température de réaction, vitesse de refroidissement, etc..

Le but de cette étape est de transformer l'information disponible en une recette de production aussi simple que possible pour réduire la complexité de la formulation et les temps de calcul tout en gardant les contraintes originelles du problème. Les opérations effectuées dans les équipements sont regroupées. La fig. 3 formalise la

phase d'intégration dans le simulateur des recettes de production. Chacune implique cinq étapes de traitement et deux étapes de traitement communes, R3 et R6.

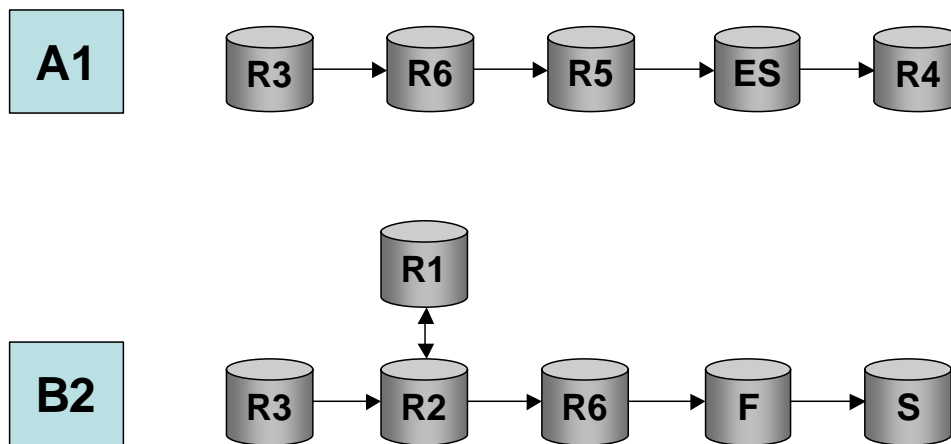


Fig. 3 – Recettes de production des produits A1 et B2.

Le tableau 1 présente les facteurs de temps et de taille des différentes étapes de traitement pour chaque produit. Les facteurs de taille S_i sont définis comme la taille réelle du lot à l'étape i par kg de produit fini obtenu en sortie d'atelier. Le facteur de temps T_i , durée de traitement, peut être constant dans le cas d'étapes purement discontinues (i.e. Réacteur) ou peut être fonction de la taille du lot et/ou de la taille de l'équipement qui accomplit la tâche, dans le cas des équipements semi-continus (ie. Filtre).

Il est nécessaire de rappeler que dans cette étude les conditions opératoires ont été a priori figées, en conséquence, il est possible de connaître le rendement en produit final par lot de taille unitaire. Ceci a permis de retrouver la formulation classique qui consiste à exprimer la taille du lot comme la quantité du produit obtenu en sortie d'atelier, et non comme il est exprimé dans l'approche proposée qui consiste à caractériser le lot par sa taille réelle, volumétrique ou massique.

Ces valeurs ont été obtenues à partir des recettes détaillées de production et du bilan matière. Il faut noter que la méthode proposée correspond à la formulation classique du problème de conception d'atelier et non à l'approche utilisée dans l'exemple traité dans les chapitres précédents. La raison de ce choix est la non flexibilité au niveau des recettes de production, donnant en conséquence des temps opératoires et facteurs de taille constants.

Produit A1	$S_i \cdot 10^3 [m^3/kg]$	$T_i [h.]$	Produit B2	$S_i \cdot 10^3 [m^3/kg]$	$T_i [h.]$
R3	5,91	16,5	R3	5,68	33
R6	5,91	10	R21-2	6,70	8,5
R5	5,45	11,5	R21-1	5,01	8,5
ES	4,26	1,5	R6	5,01	20
R4	2,48	6	F	2,66	--
			S	1,25	23

Tableau 1 – Facteurs de taille et de temps pour les différentes étapes de traitement.

Les facteurs de taille sont du même ordre de grandeur dans les deux recettes de production, de plus ils sont très proches entre les deux produits à élaborer. Concernant les facteurs de temps, dans les deux cas, la valeur la plus importante correspond à l'étape de synthèse.

Comme les deux produits à élaborer ont des recettes de production proches, il est intéressant de les produire dans un même atelier en partageant les ressources disponibles. Suivant cette approche, le problème de conception a été formulé comme un atelier multiproduit avec deux étapes partagées, R3 et R6, entre les deux produits, A1 et B2 (fig. 4). L'hypothèse d'un équipement à chaque étape de traitement a été imposée, ce qui est couramment souhaité au stade de la conception.

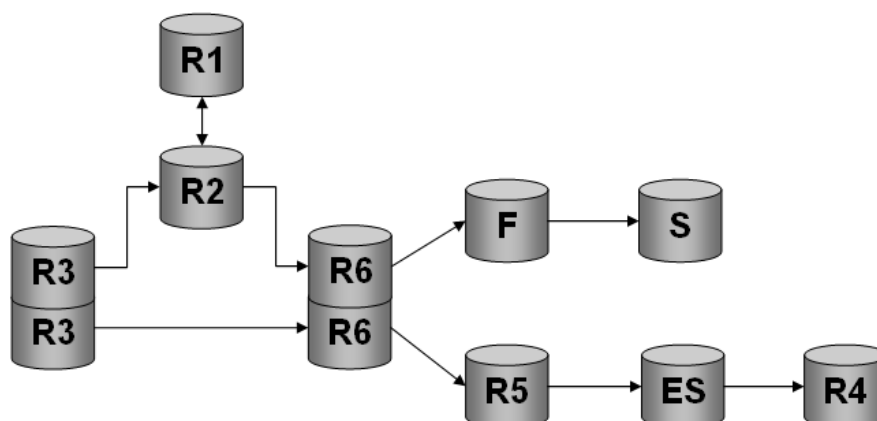


Fig. 4 – Formulation du problème sous forme d'atelier multiproduit.

Des temps de nettoyage sont systématiquement inclus au temps opératoire, ce qui implique de ne pas distinguer sur ce point politiques mono et multiproduit

4 – Adaptation du simulateur au nouvel exemple

A partir de la structure de base du simulateur composée par les classes de base présentées dans le chapitre 2 et, en suivant la même démarche que pour l'implémentation de l'exemple concernant l'atelier pour la production de protéines, les

classes concernant ce nouvel exemple sont définies. Comme le but de la simulation est la conception de l'atelier, seuls deux types d'événements utilisés dans l'exemple précédent, à savoir, chargement d'un lot dans un équipement et libération d'un équipement, sont pris en compte.

La fig. 5 montre l'héritage des deux produits pris en compte, A1 et B2. À partir de la classe Produit, la classe PCF dérivée contient les données concernant les étapes de traitement communs entre les deux produits, R3 et R6. Elle a comme attributs les facteurs de taille et les durées de traitement pour les deux étapes.

Deux classes correspondant aux deux produits pris en compte sont dérivées à partir de la classe PCF, A1 et B2. Chacune a comme attributs les facteurs de taille et les durées de traitement concernant les étapes spécifiques. Une classe conteneur a ensuite été définie servant d'interface aux deux produits pris en compte.

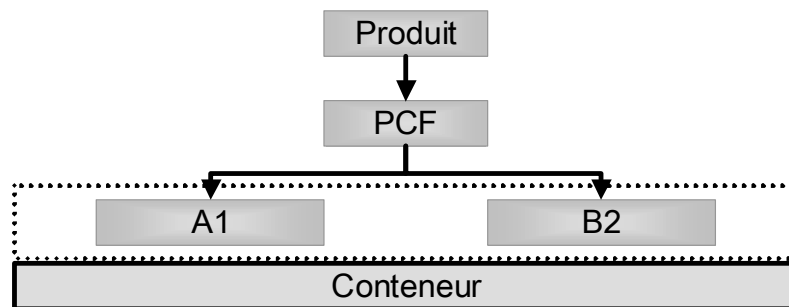


Fig. 5 – Héritage de la classe Produit.

L'héritage des équipements est présenté sur la Fig. 6. On a supposé que pour chaque étape de traitement, l'équipement qui le réalise est unique, bien que, dans le cas réel, plusieurs de ces équipements soient du même type et pourraient éventuellement réaliser plusieurs des tâches incluses dans la recette de production. Par exemple R3, R1, R2, R6, R4, et R5 sont tous des bacs de même matériau et, dans le cas de la configuration actuelle de l'atelier, plusieurs d'entre eux sont identiques. Par contre, il faut noter que leur équipement dépend de la tâche à effectuer, dans le cas de R5, une colonne à distiller y est installée pour réaliser une distillation azéotropique.

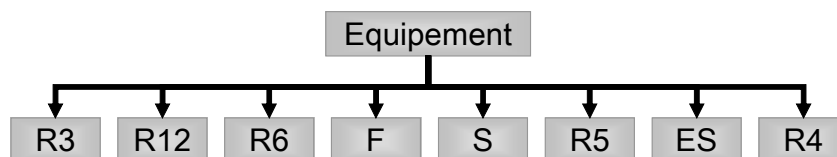


Fig. 6 – Héritage de la classe Equipement.

Concernant le modèle de simulation, plusieurs modifications ont dû être réalisées. Les principales sont l'éclatement série et parallèle des lots au niveau de l'essoreuse ; le premier étant le mode de fonctionnement actuel, le deuxième prévoyant l'existence de plusieurs essoreuses. Les durées de transferts considérées antérieurement comme partie du temps de traitement sont découplées et traitées séparément. Une autre modification concerne la réservation d'un équipement avant le traitement du lot ; c'est le cas du R4 dans lequel l'ajout de solvant est réalisé avant l'arrivée du lot.

5 – Résultats de la simulation

Après adaptation du noyau de simulation au nouvel exemple, plusieurs simulations ont été réalisées. Le but est de tester différentes politiques de campagnes, notamment la politique de production dans l'atelier actuel.

Comme précédemment deux politiques de production ont été testées, monoproduit et multiproduit. Les autres politiques n'ont pas conduit à des résultats particulièrement intéressants, leurs performances, avance ou retard de la production, se trouvaient entre ces deux derniers modes de fonctionnement.

Les figures 7 et 8 présentent le diagramme de Gantt correspondant à une politique de production monoproduit pour la configuration d'atelier actuelle. La première, fig. 7, correspond aux résultats obtenus pour l'élaboration de quatre lots du produit A1. L'ensemble des équipements présente un taux d'utilisation apparent équivalent. Il faut noter que le lot est éclaté au niveau de l'essoreuse et traité en plusieurs petits lots (12/13) en série. L'équipement en amont, le filtre, est utilisé pour le stockage du lot restant à traiter et l'équipement en aval, le R4, stocke la partie du lot déjà passée par l'essoreuse en attendant de traiter le lot entier.

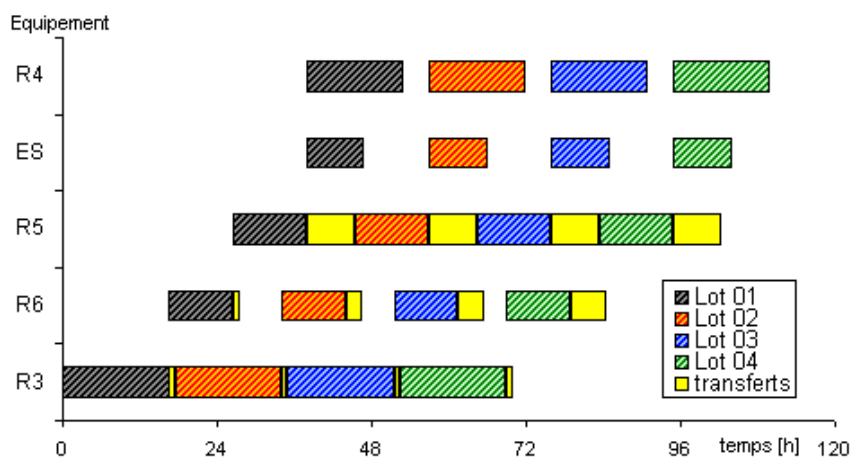


Fig. 7 – Simulation de quatre lots du produit A1.

La fig. 8 présente les résultats de la simulation lors de l'élaboration de quatre lots du produit B2. L'étape limitante est la synthèse, qui a le facteur de temps le plus important. Dans ce cas, le lot n'est pas éclaté en cours de traitement, la partie non hachurée correspond au transfert entre équipements (durée de pompage).

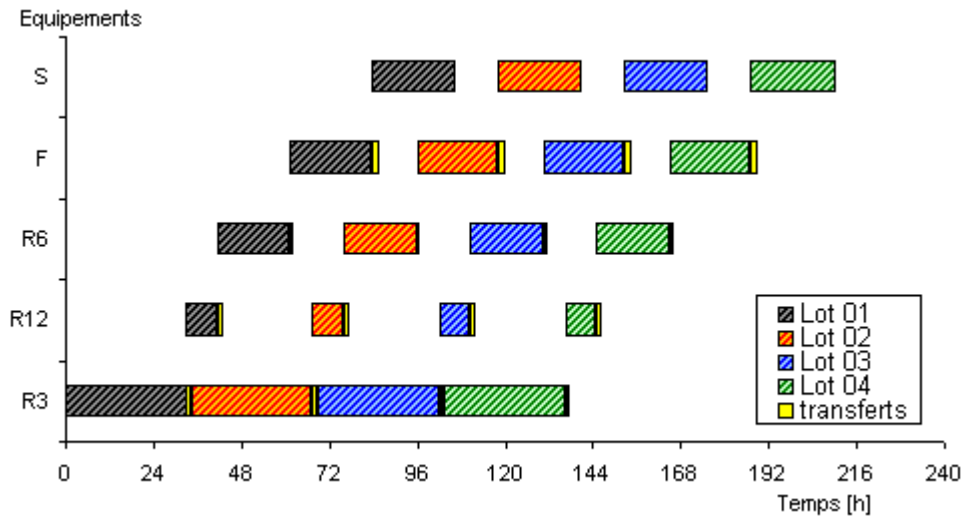


Fig. 8 – Simulation de quatre lots du produit B2.

Les résultats obtenus avec une politique de campagne multiproduit sont présentés dans la fig. 9. Comme les facteurs de temps correspondant à la synthèse sont les plus importants pour les deux produits, l'étape de réaction devient systématiquement limitante par rapport aux autres étapes de traitement, qui ont un taux d'utilisation relativement faible.

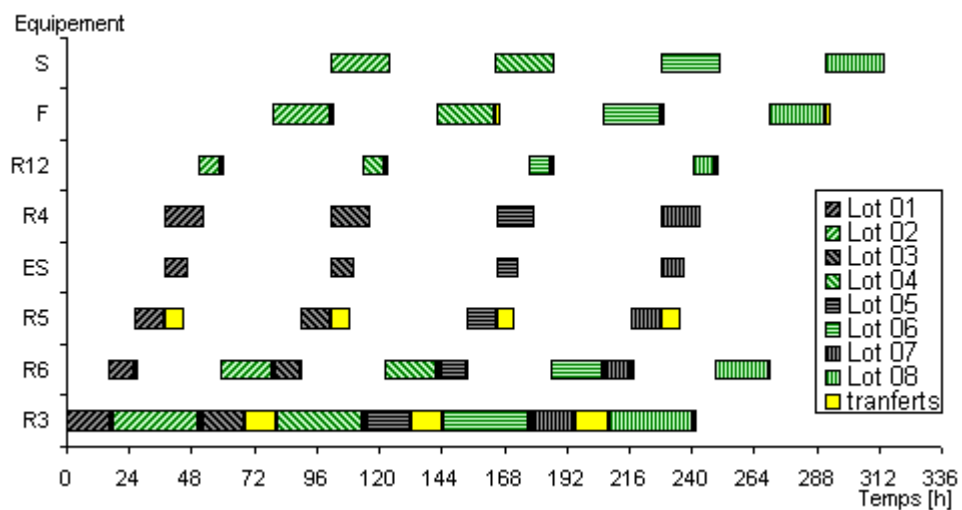


Fig. 9 – Simulation multiproduit composé de quatre lots de chaque produit.

Cette partie a permis de valider les modifications implémentées au sein du simulateur. Elle a permis aussi de visualiser le fonctionnement actuel de l’atelier et un éventuel fonctionnement avec une politique de production multiproduit.

6 – Conception monocritère

Pour aborder la conception de l’atelier, il a été nécessaire de définir la gamme des équipements et l’expression permettant le calcul du coût des équipements. Trois tailles différentes, grande, moyenne et petite, ont été choisies pour chaque type d’équipements. Le tableau 2 présente la gamme choisie pour les différents équipements. Pour les bacs, deux dimensions, grande et moyenne, ont été fixées à partir des deux tailles présentes dans l’atelier actuel, la petite est définie comme la moitié de la taille moyenne. Pour l’essoreuse, le filtre et le sécheur, la taille existante a été considérée comme moyenne, une plus grande et une plus petite sont définies.

Equipement	Grand	Moyenne	Petite
$V_{R3} [m^3]$	32	16	8
$V_{R6} [m^3]$	32	16	8
$V_{R5} [m^3]$	32	16	8
$V_{ES} [m^3]$	3	2	1
$V_{R4} [m^3]$	32	16	8
$V_{R21_1} [m^3]$	32	16	8
$V_{R21_2} [m^3]$	32	16	8
$V_{F_B} [m^3]$	32	16	8
$V_{F_S} [m^3]$	12	8	4
$V_S [m^3]$	10	6	3

Tableau 2 – Gamme de taille des équipements.

Le nombre maximal des équipements en parallèle a été fixé à quatre pour toutes les étapes de traitement. Le problème à résoudre ne met en jeu que des variables de dimensionnement, on peut supposer que le problème est plus simple à résoudre que dans les chapitres précédents.

Les expressions classiques du type $C[€] = a + b V[m^3]^c$, où C est le coût de l’équipement, V la taille et a , b et c des constantes, permettant le calcul de coût des équipements sont présentées dans le tableau 3. Le coefficient c est fixé à 0,6 comme ceci est traditionnel en calcul d’investissement au niveau de chaque appareil. La constante a a été fixé arbitrairement à 10000 €. Pour le coefficient b , on a utilisé comme référence le coût d’un bac de $16 m^3$, de l’ordre de 122000 €.

Equipement	Taille	Coût
R3	$V [m^3]$	$10000+20000.V^{0,6}$
R6	$V [m^3]$	$10000+20000.V^{0,6}$
R5	$V [m^3]$	$3.(10000+20000.V^{0,6})$
ES	$V [m^3]$	$3.(10000+20000.V^{0,6})$
R4	$V [m^3]$	$10000+20000.V^{0,6}$
R21_1	$V [m^3]$	$10000+20000.V^{0,6}$
R21_1	$V [m^3]$	$10000+20000.V^{0,6}$
F	$V [m^3]$	$10000+20000.V^{0,6}$
Surface de filtration	$A [m^2]$	$10000+20000.A^{0,85}$
S	$V [m^3]$	$3.(10000+20000.V^{0,6})$

Tableau 3 – Coefficients de coût des équipements.

Le tableau 4 présente les quantités à produire pour chaque produit.

Produit	Production (kg/an)
A1	300000
B2	200000

Tableau 4 – Production annuelle des produits.

Les paramètres de l'algorithme génétique sont présentés dans le tableau 5. Les mêmes paramètres, que ceux utilisés précédemment ont été repris. Bien que l'exemple présente des aspects combinatoires moins marqués et, en conséquence, une complexité moindre, ils ont été conservés car les temps de simulation sont nettement inférieurs et une exploration plus importante de l'espace de recherche est possible.

Taille de la population	200
Nombre de générations	1000
Taux de survie	0,5
Taux de mutation	0,4
Elitisme	1

Tableau 5 – Paramètres de l'algorithme génétique.

6.1 – Résultats conception monocritère

Plusieurs optimisations ont été effectuées pour les deux politiques de campagnes proposées. Le tableau 6 présente les résultats correspondants et leur comparaison avec la configuration actuelle de l'atelier (avec les mêmes expressions pour le coût d'investissement des équipements). Il faut noter que dans tous les essais la meilleure solution est identique, ce qui peut s'interpréter comme s'agissant de la solution optimale. Ce comportement est certes prévisible du fait de la combinatoire moins importante que dans l'exemple précédent et confirme que le problème est moins

complexe, car les conditions opératoires n'ont pas été considérées comme des variables d'optimisation.

Les coûts d'investissements obtenus sont de l'ordre de 75% de l'atelier actuel, de plus, une faible différence existe entre les deux types de politiques de production ; la politique de production multiproduit est d'un coût 5% inférieur à celle monoproduit.

Taille et nombre d'équipements	Atelier actuel	Solution monoproduit	Solution multiproduit
Coût	1548364	1163400	1107410
Nombre de R3	1	2	2
Taille du R3 [m ³]	16	8	8
Nombre de R6	1	1	1
Taille de R6 [m ³]	32	8	8
Nombre de R5	1	1	1
Taille du R5 [m ³]	16	8	8
Nombre de ES	1	1	1
Taille de la ES [m ³]	2	3	1
Nombre de R4	1	1	1
Taille du R4 [m ³]	16	8	8
Nombre de R21	1	1	1
Taille de R2 [m ³]	16	8	8
Taille de R1 [m ³]	16	8	8
Nombre de F	1	1	1
Taille du bac [m ³]	16	8	8
Surface de filtration [m ²]	8	4	4
Nombre S	1	1	1
Taille du S [m ³]	6	3	3

Tableau 6 - Meilleures solutions trouvées.

Il est intéressant de visualiser le poids de chaque étape sur le critère coût total d'investissement. La fig. 10 présente la participation au coût total de chaque étape pour la configuration actuelle et les deux configurations obtenues par la méthode de conception. Dans les trois cas, la participation au coût global pour les différentes étapes est du même ordre de grandeur. L'équipement qui apparaît comme le plus coûteux est le R5 qui est une colonne à distiller et son coût a été considéré comme équivalent à trois fois celui d'un bac standard. La principale différence entre la configuration actuelle et les deux configurations proposées réside en l'étape de réaction, R3, dont la participation est doublée dans le cas des deux nouvelles configurations. La réduction du coût d'investissement se fait sur la plupart des étapes sauf sur l'étape de réaction qui a le facteur de temps le plus important, ce qui explique ces résultats. Ce comportement avait déjà été mis en évidence lors de simulations préliminaires réalisées.

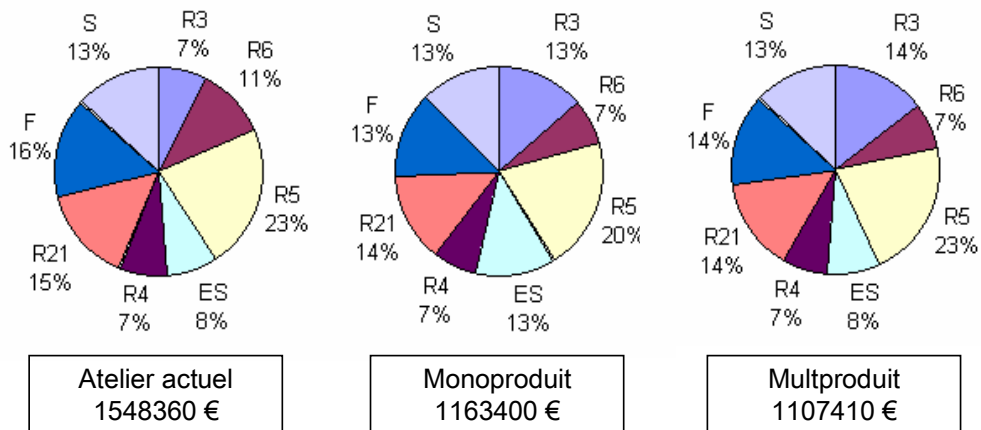


Fig. 10 – Coût de l'atelier actuel et des ateliers optimisé.

La structure de chaque solution, illustrée sur la fig. 11 permet une meilleure interprétation des différences qui les distinguent. La première des observations concerne l'étape de synthèse, R3 : les deux nouvelles configurations proposent le choix d'une même capacité pour cette étape limitante ; en revanche, elles proposent d'utiliser deux réacteurs de petite taille au lieu d'un de taille moyenne en favorisant la flexibilité. Ayant réduit la taille de la première étape de traitement, la taille du lot est diminuée et, en conséquence, la taille des équipements en aval, R21, R6, R5, F, S. Il faut mentionner que, dans la configuration actuelle il y a un équipement, le R6, qui est surdimensionné car conçu initialement pour élaborer un produit non pris en compte dans cette étude. Si l'équipement n'était pas surdimensionné, le gain apporté par la nouvelle conception se réduisait à 20%.

La principale différence entre les configurations obtenues avec les deux politiques de production concerne le dimensionnement de l'essoreuse. Lorsqu'une politique de production monoproduit est utilisée, uneessoreuse de grande taille est choisie pour traiter le plus rapidement possible le lot et rendre le Filtre et le R4 disponibles pour traitement, en réduisant le temps de stockage du lot au sein de ces équipements.

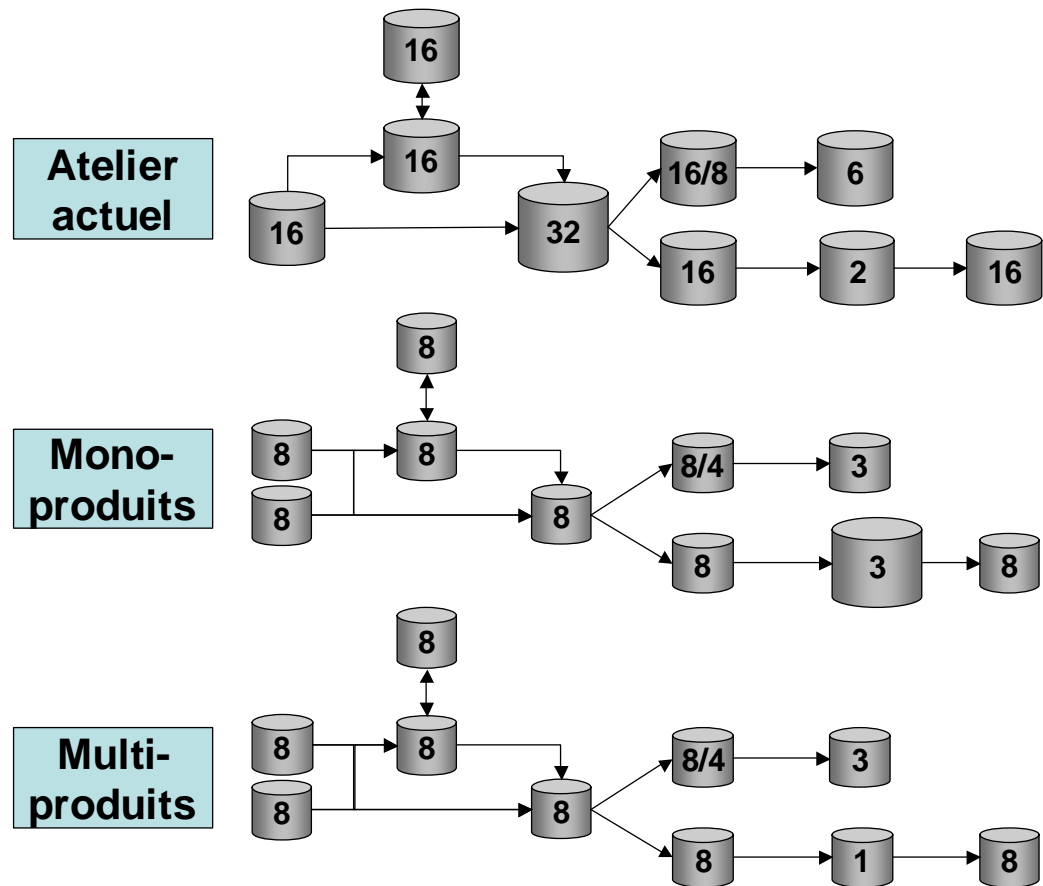


Fig. 11 – Configuration de l'atelier actuel et des ateliers obtenus.

7 – Conception multicritère

A titre illustratif, la conception bicritère coût d'investissement – production est réalisée. La formulation retenue reprend celle utilisée précédemment avec un horizon de production fixé et une quantité totale à produire également fixée. Le critère basé sur la production est pris en compte à travers le temps nécessaire pour réaliser la production souhaitée. Si la production est élaborée à mi-horizon de temps, la production de l'atelier dans l'horizon complet est donc le double de la production fixée a priori. Lors de l'implémentation de la méthodologie le coût d'investissement est un critère à minimiser tandis que la production doit être maximisée.

Tenant compte des résultats précédents, de la relative simplicité du problème et des faibles durées de simulation, les paramètres utilisés précédemment sont conservés. Les paramètres de l'algorithme génétique utilisé pour la conception bicritère coût-production sont présentés dans le tableau 7.

Taille de la population	400
Nombre de générations	1000
Taux de survie	0,5
Taux de mutation	0,4
Elitisme	1

Tableau 7 – Paramètres de l’algorithme génétique.

Trois essais sont réalisés pour chaque politique de production : monoproduit et multiproduit. Les résultats obtenus sont présentés sur les fig. 12 et 13 respectivement. Une qualité équivalente des résultats est obtenue à chaque essai mettant en évidence la bonne performance de la procédure.

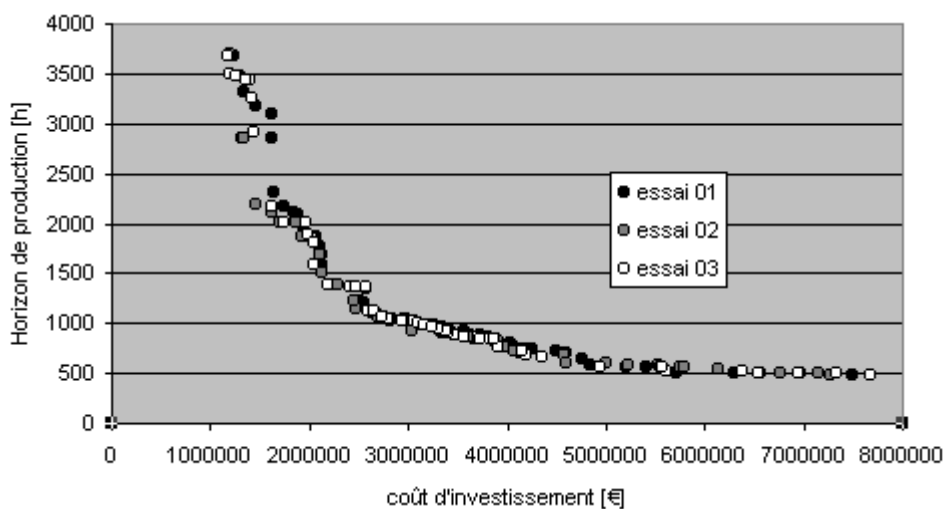


Fig. 12 – Résultats monoproduit.

La fig. 14 présente de manière comparative les résultats obtenus avec les deux politiques de production après le tri final des solutions obtenues pour chaque essai. Un faible écart est mis en évidence entre les deux politiques. La politique de production multiproduit a un comportement plus régulier que celle monoproduit, bien que d’un point de vue pratique, elle puisse conduire à des protocoles de nettoyage plus longs et coûteux.

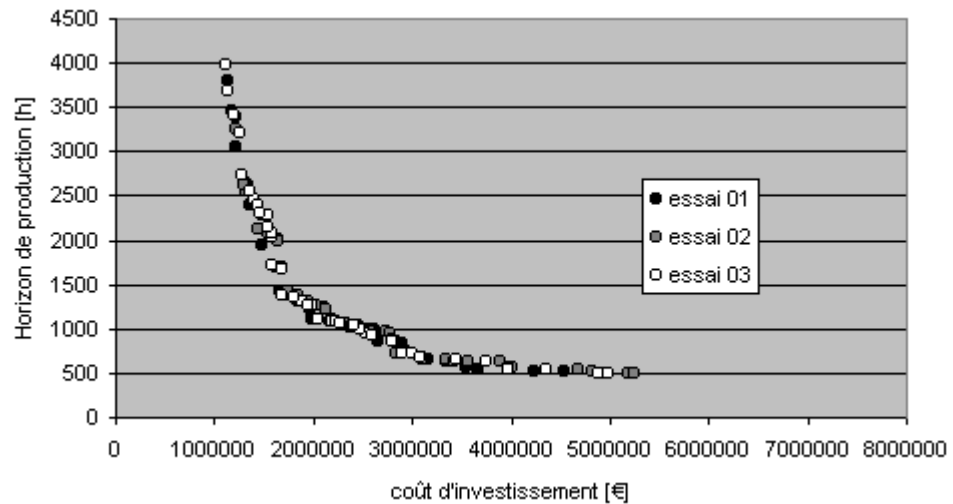


Fig. 13 – Résultats multiproduit.

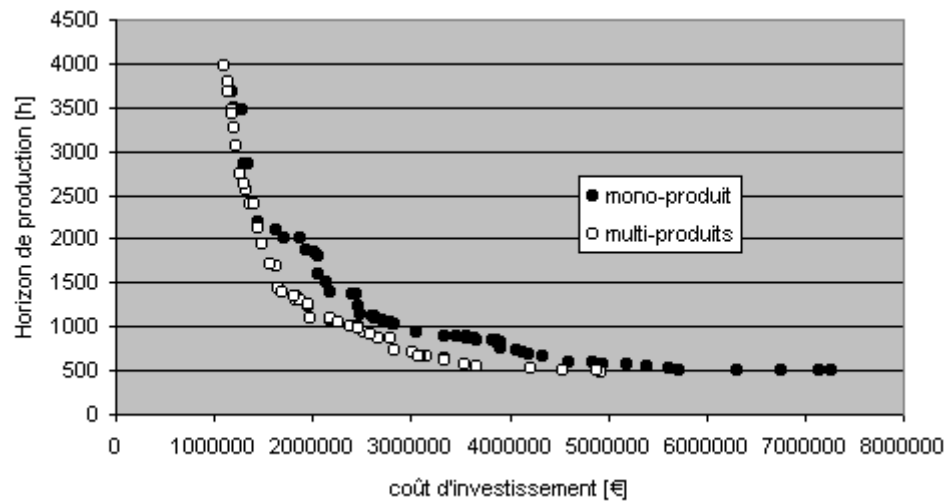


Fig. 14 – Tri final de Pareto mono et multiproduit.

8 – Perspectives en remodelage d'atelier

Rappelons que le remodelage (ou « retrofit » en anglais), consiste à adapter un atelier existant, assurant déjà la production, à un nouvel environnement. En général, il consiste en une augmentation de la demande pour un, voire tous les produits élaborés, ou en l'inclusion d'un nouveau produit à fabriquer. Il conduit à la détermination de la configuration d'atelier pouvant faire face aux nouvelles conditions prenant en compte les ressources disponibles dans l'atelier existant. En pratique, il consiste à déterminer le nombre et la taille des équipements à ajouter à l'atelier initial, afin d'assurer la nouvelle production.

8.1 – Remodelage monocritère

Dans cette partie, la configuration de l'atelier actuel est reprise et une augmentation de la demande est supposée. Le remodelage est réalisé en considérant une demande 2,5 fois supérieure pour les deux produits considérés.

L'approche retenue est identique à celle utilisée précédemment. L'unique modification concerne le codage où l'absence des équipements dans une des étapes de traitement est permise car, la configuration actuelle en comporte au moins un. Le même type de codage est utilisé et les mêmes paramètres pour l'algorithme génétique sont retenus. Au niveau du simulateur, aucune modification n'est nécessaire, ce qui est un des atouts de la méthodologie. L'utilisation d'une même procédure pour la conception et le remodelage a déjà été validée par Dedieu [DED01].

Trois essais sont réalisés pour chaque politique de production, mono et multiproduit respectivement. A chaque essai, la même solution est obtenue ce qui, vu la relative simplicité du problème, laisse penser qu'il s'agit de la solution optimale. Le tableau 8 présente la configuration actuelle de l'atelier ainsi que les nombre et taille des équipements à ajouter pour les deux politiques de production considérées. Les solutions trouvées proposent le même investissement au niveau des étapes partagées pour l'élaboration des deux produits, R3 et R6. La principale différence se trouve au niveau des étapes où ils ne sont utilisés que par un des produits à élaborer ; les avantages d'une politique multiproduit sont mis en évidence, car aucun équipement ne doit être ajouté aux étapes non partagées par les produits élaborés. La fig. 15 montre schématiquement la configuration actuelle et les équipements ajoutés à chaque cas.

Pour expliquer brièvement ces différences, les équipements partagés doivent traiter une production plus importante dans le même horizon de temps, ce qui entraîne un besoin en ressources. Pour les étapes où elles ne sont utilisées que par un des produits élaborés, lorsqu'une politique de production multiproduit est mise en oeuvre, elles sont en service sur tout l'horizon de temps. En revanche lorsqu'une politique de production monoproduit est appliquée, elles ne sont en service que lorsque le produit concerné est élaboré, et ce qui n'affecte qu'une partie de l'horizon de temps. En conséquence plus de ressources sont nécessaires pour assurer la production en un délai plus bref.

Taille et nombre d'équipements	Atelier actuel	Solution monoproduit	Solution multiproduit
Coût	1548364	768240	346682
Nombre de R3	1	2	2
Taille du R3 [m ³]	16	16	16
Nombre de R6	1	1	1
Taille de R6 [m ³]	32	16	16
Nombre de R5	1	0	0
Taille du R5 [m ³]	16	---	---
Nombre de ES	1	1	0
Taille de la ES [m ³]	2	2	---
Nombre de R4	1	0	0
Taille du R4 [m ³]	16	---	---
Nombre de R21	1	0	0
Taille de R2 [m ³]	16	---	---
Taille de R1 [m ³]	16	---	---
Nombre de F	1	1	0
Taille du bac [m ³]	16	8	---
Surface de filtration [m ²]	8	4	---
Nombre S	1	1	0
Taille du S [m ³]	6	3	---

Tableau 8 – Résultats remodelage monocritère.

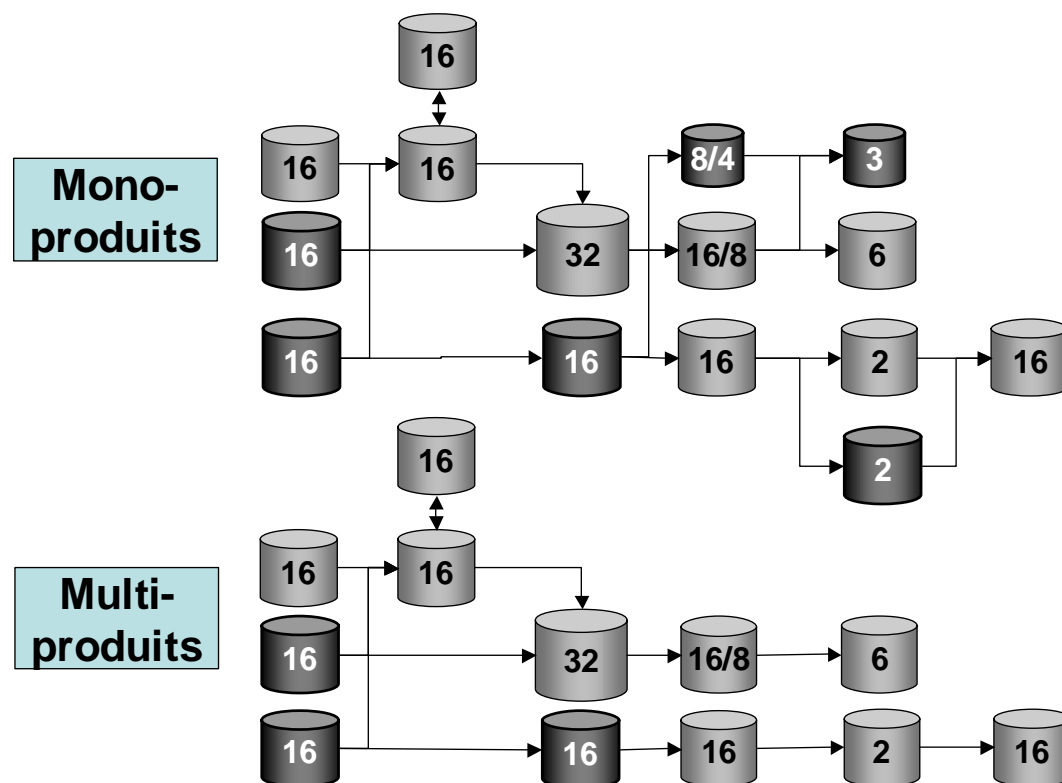


Fig. 15 – Structure de l'atelier après remodelage.

La fig. 16 présente la participation aux investissements supplémentaires nécessaires pour chaque étape de traitement avec les deux politiques de production, mono et multiproduit respectivement. La politique de production monoproduit demande un investissement supplémentaire d'environ 50% supérieur à celui correspondant à une politique multiproduit. Un investissement du même ordre de grandeur est nécessaire dans les étapes non-partagées pour le cas monoproduit. Concernant les étapes partagées, R3 et R6, un investissement plus important est nécessaire au niveau du R3, la différence au niveau de la durée de traitement pour les deux produits explique ces résultats.

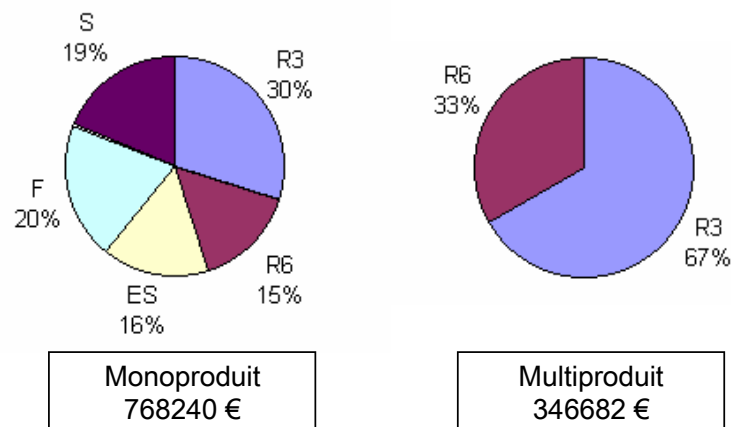


Fig. 16 – Résultats du remodelage mono et multiproduit.

8.2 – Remodelage bicritère : coût d'investissement – nombre d'équipements différents.

Dans les solutions précédentes, les équipements à ajouter ne sont pas toujours identiques à ceux déjà existants dans la configuration initiale de l'atelier. Il est cependant souhaitable, pour des raisons de flexibilité et de maintenance, que tous les équipements d'une étape de traitement soient identiques, ce qui conduit à un compromis avec le coût d'investissement. Il peut être observé dans les solutions précédentes qu'un équipement d'une taille inférieure est suffisant pour assurer la nouvelle demande, mais les considérations ci-dessus peuvent conduire au choix d'un équipement de taille supérieure aux besoins.

Pour explorer les solutions de compromis vis-à-vis de ces deux critères, coût d'investissement et nombre d'équipements différents à chaque étape de traitement, le remodelage bicritère est réalisé.

La fig. 17 présente les résultats obtenus à chaque essai lors du remodelage multicritère avec une politique de production monoproduit. Les configurations d'ateliers correspondant à ces solutions sont présentées dans le tableau 9. Il est intéressant de visualiser les solutions inférieures au sens de Pareto obtenues lors du deuxième essai. Elles correspondent à un optimum local et il est observé sur le tableau 9, (S6, S7 et S8) que l'investissement le plus important se réalise sur la chaîne de production du produit A1, avec R5, ES et R4, au lieu du ES, F et S, qui correspond à la solution optimale. Compte tenu du faible nombre de solutions obtenues, il est souhaitable de les conserver car elles peuvent être intéressantes pour d'autres critères (i.e. capacité maximale de production) lors du choix final.

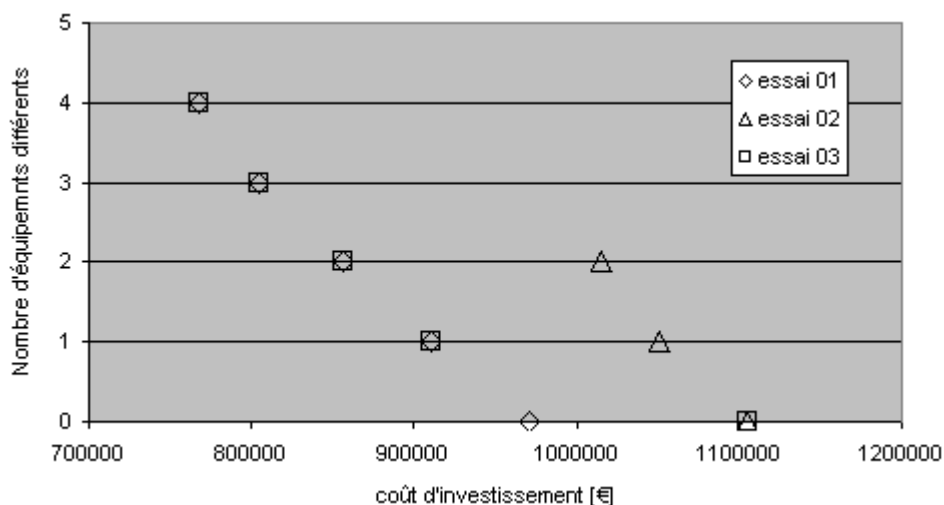


Fig. 17 – Remodelage coût-nombre d'équipements différents, monoproduit.

	critères	R3	R6	R5	ES	R4	R21	F	S
S1	768240/4	2-16	1-16	0	1-2	0	0	1-8/4	1-3
S2	804157/3	2-16	1-16	0	1-2	0	0	1-16/4	1-3
S3	856303/2	2-16	1-16	0	1-2	0	0	1-16/8	1-3
S4	910743/1	2-16	1-32	0	1-2	0	0	1-16/8	1-3
S5	970561/0	2-16	1-32	0	1-2	0	0	1-16/8	1-6
S6	1014890/2	2-16	1-16	1-16	2-2	1-8	0	0	0
S7	1050810/1	2-16	1-16	1-16	2-2	1-16	0	0	0
S8	1105250/0	2-16	1-32	1-16	2-2	1-16	0	0	0

Tableau 9 – Résultats remodelage coût – nombre d'équipements différents.

Concernant la politique de production multiproduit, les deux solutions attendues sont retrouvées ; elles sont présentées dans le tableau 10.

	Critères	R3	R6	R5	ES	R4	R21	F	S
S1	346690/1	2-16	1-16	0	0	0	0	0	0
S2	401130/0	2-16	1-32	0	0	0	0	0	0

Tableau 10 – Résultats remodelage coût – nombre d'équipements différents.

9 – Conclusions

Ce chapitre a servi à la validation de la méthodologie proposé et testé dans le chapitre 4. Sa flexibilité au niveau de l'implémentation à été mise en évidence à travers le nombre réduit de modifications réalisées au niveau du simulateur. S'agissant d'un problème de complexité nettement inférieure, les résultats obtenus ont été très satisfaisants.

Dans ce chapitre, a aussi été abordé le problème de remodelage d'ateliers. L'application s'est limitée à la validation de la méthodologie pour aborder ce type de problème. Les résultats obtenus montrent qu'un mode de fonctionnement multiproduit est plus flexible et permet de réaliser des gains en investissement.

CHAPITRE 5

ANNEXE 1

Conception multicritère

AG – DES :

Résultats des essais :

Coût – Horizon de production

1 – Campagnes monoproduit

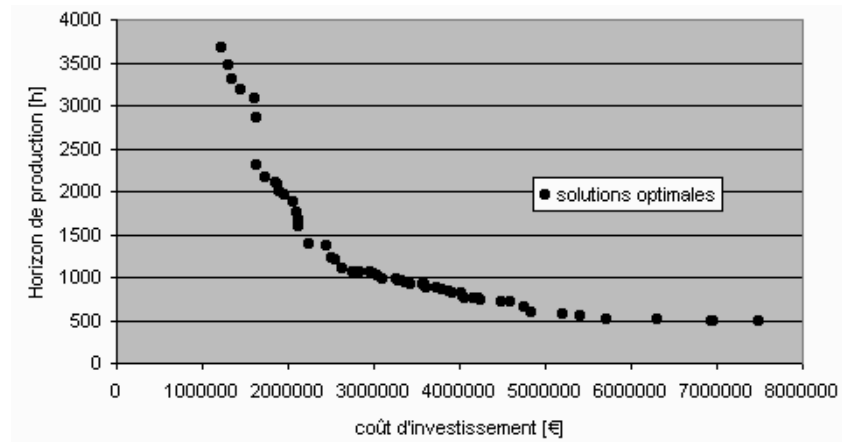


Fig. 1 – Essai 01, monoproduit.

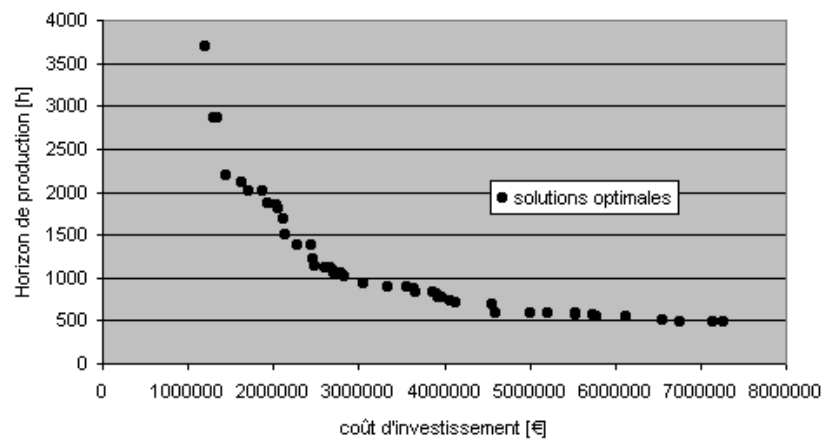


Fig. 2 – Essai 02, monoproduit.

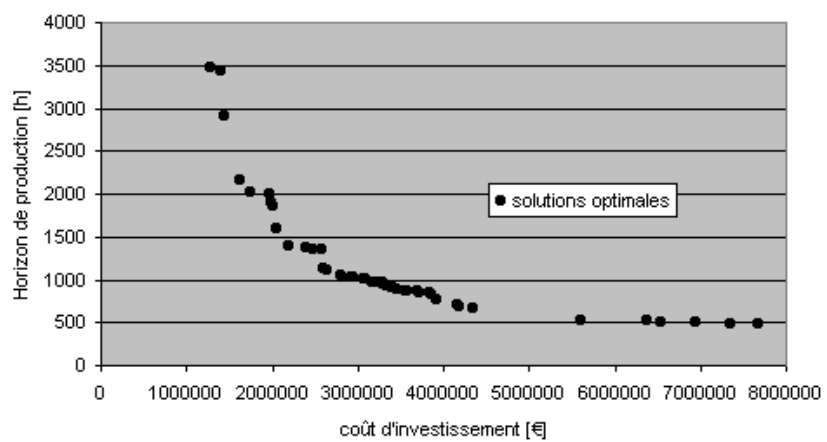


Fig. 3 – Essai 03, monoproduit.

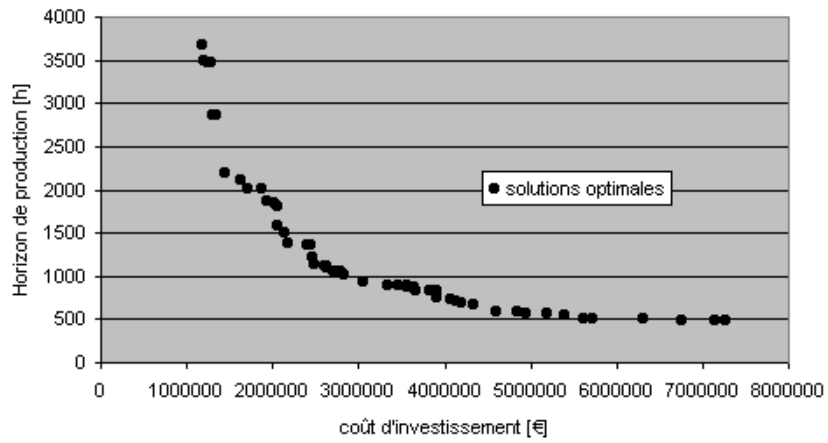


Fig. 4 – Tri final de Pareto, monoproduit.

2 – Campagnes multiproduit

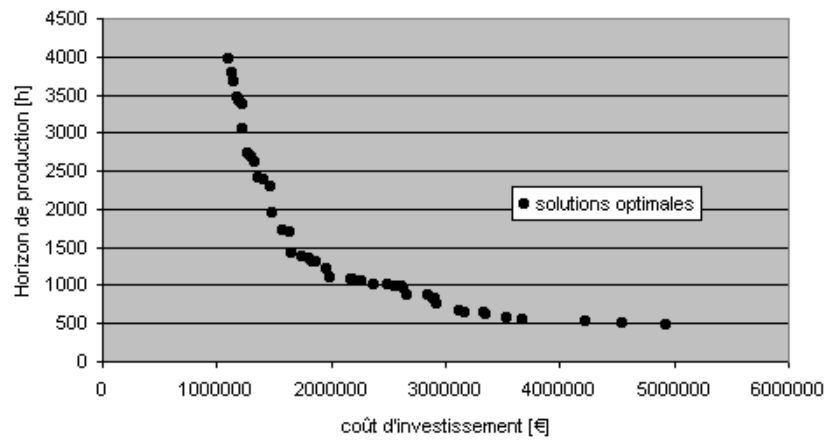


Fig. 5 – Essai 01, multiproduit.

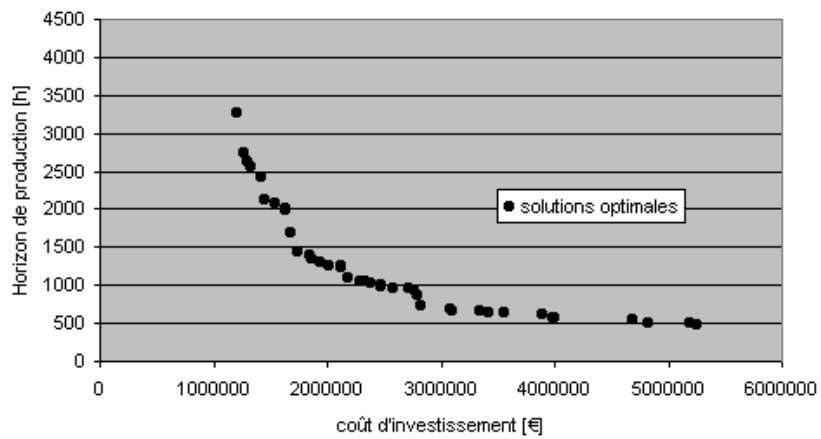


Fig. 6 – Essai 02, multiproduit.

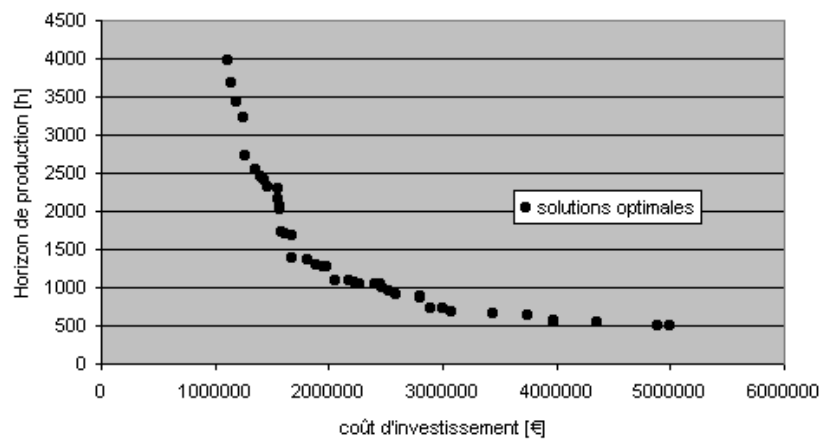


Fig. 7 – Essai 03, multiproduit.

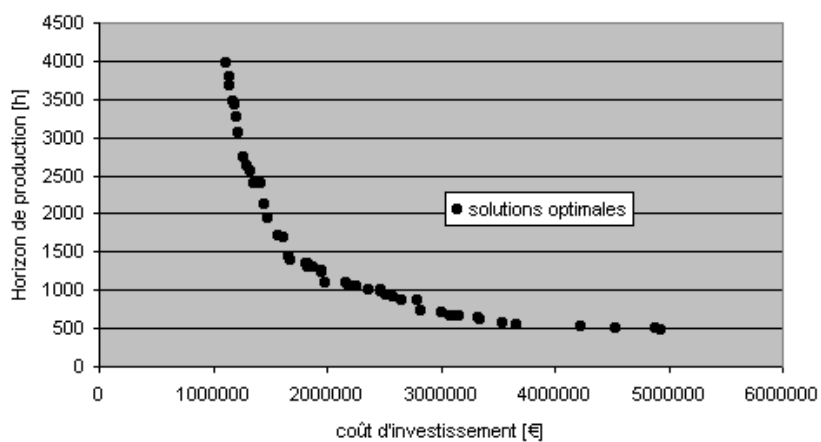


Fig. 8 – Tri final de Pareto, multiproduit.

**Conclusions
et
perspectives**

Nous avons proposé dans ce mémoire une méthodologie de résolution du problème de conception d'un atelier discontinu par optimisation multicritère basée sur un algorithme génétique. Les critères considérés concernent le coût d'investissement et deux critères de nature environnementale.

Un des points originaux de ce travail réside dans la prise en compte simultanée, dans les variables de décision, des variables représentant la structure du procédé et des conditions opératoires les plus significatives des différentes unités impliqués dans le schéma global de fabrication.

Ce traitement a été rendu possible grâce à l'utilisation d'un simulateur d'ateliers basé sur une approche par événements discrets fonctionnant par saut d'événements. Le développement de ce simulateur s'est appuyé sur les principes mis en évidence lors de travaux antérieurs [BER99] [BER00], dans lesquels les temps opératoires des différentes étapes sont calculés par le biais de modèles d'opérations unitaires, ce qui n'impose plus de figer les conditions opératoires et confère à la simulation un plus grand réalisme, ainsi qu'une certaine flexibilité.

Cette approche implique à ce niveau une réflexion sur le degré de sophistication nécessaire des modèles utilisés, qui doivent être suffisamment représentatifs des phénomènes physico-chimiques mis en jeu, tout en restant compatibles vis-à-vis des temps de calcul avec leur intégration au sein d'une procédure d'optimisation.

Dans le même ordre de préoccupation, il est essentiel de sélectionner judicieusement les variables jugées significatives du point de vue des indicateurs de performance tant économiques qu'écologiques du système de production.

Après avoir été défini et testé, le simulateur a ensuite été couplé avec une méthode d'optimisation multicritère de nature stochastique.

L'intérêt de l'utilisation d'une telle méthode stochastique a été clairement mis en évidence, notamment par son aptitude à traiter des problèmes à forte combinatoire et à prendre en compte des fonctions objectifs dont les propriétés mathématiques ne peuvent pas, à cause de leur nature implicite, être établies (en fait ces méthodes stochastiques ne nécessitent aucune preuve formelle des propriétés mathématiques des fonctions à optimiser ; elles requièrent uniquement leur évaluation numérique, effectuée par le simulateur). Ce point est particulièrement important ici où le calcul de la(des) fonction(s) objectif(s) s'effectue par appel au simulateur.

Le choix s'est porté sur les algorithmes génétiques qui ont, d'une part, démontré leur efficacité dans le traitement de problèmes similaires [BER99] [BER00] [DED01] et qui sont, d'autre part, reconnus en tant que méthode d'optimisation multiobjectif pour conduire efficacement à l'obtention de la zone de compromis entre les divers objectifs, également appelée front de Pareto.

Les points fondamentaux de l'algorithme génétique ont été développés sur l'exemple de conception d'ateliers, avec un souci de généralité, impliquant notamment un codage binaire pour représenter toutes les variables continues et discrètes.

La prise en compte de l'aspect multicritère est effectuée lors de l'étape de sélection, où la roulette de Goldberg est mise en œuvre pour chaque critère considéré, et la recherche des solutions de compromis a lieu lors de l'étape de croisement.

En fin de recherche, on opère une procédure de tri de Pareto repérant l'ensemble des solutions non dominées.

La méthodologie a été éprouvée avec succès sur des fonctions mathématiques tests. Cette validation a permis de mettre en évidence l'influence du codage sur les performances de l'algorithme d'optimisation multicritère, notamment celle du rangement des variables dans le chromosome. Un classement séquentiel des variables après codage dans le chromosome s'est avéré plus performant.

D'un point de vue pratique, la procédure a été appliquée dans un premier temps sur un exemple d'atelier impliquant des bioprocédés pour la synthèse de protéines. Rappelons que l'approche a été conçue de façon suffisamment générale et l'exemple retenu ne constitue qu'une instance du problème global. Comme cela a été évoqué à maintes reprises dans ce mémoire, la littérature sur les procédés discontinus est relativement discrète sur les conditions opératoires qui régissent le fonctionnement global d'un procédé.

Sur le cas d'étude, nous avons pris en compte trois critères deux à deux contradictoires : un critère basé sur le coût d'investissement et deux critères environnementaux, l'un lié à la quantité de solvant utilisée, l'autre à la biomasse émise.

Deux modes de fonctionnement ont été considérés, stratégies mono ou multiproduit. Dans l'ensemble des essais réalisés, la politique multiproduit s'est avérée sensiblement plus performante, que l'étude soit menée du point de vue monocritère (chaque critère considéré isolément) ou multicritère.

En analyse multicritère, il faut noter que l'ensemble de solutions de compromis obtenu n'a pas permis de retrouver systématiquement la meilleure solution obtenue du point de vue monocritère. Nous sommes conscients que la recherche n'est certes pas effectuée rigoureusement dans les mêmes conditions, mais cela ne s'est pas avéré pénalisant. En effet, la prise en compte de l'impact sur l'environnement a permis de rechercher plus intensivement des configurations avec un nombre plus important d'équipements, lesquelles pénalisantes vis-à-vis du critère coût d'investissement ont été éliminées de la population.

Finalement, nous avons ainsi pu déterminer des solutions de compromis à partir desquelles le décideur pourra effectuer un choix.

La démarche a ensuite été validée sur un exemple industriel d'atelier pour une application en recherche de configuration optimale.

Cela a réduit certes la généralité de l'application de la méthodologie qui consistait à optimiser également les conditions opératoires, qui est le cœur de ce travail mais montre la facilité d'adaptation de la procédure. Mais cette démarche constitue toutefois une étape préliminaire du processus de conception.

Le traitement de cet exemple a permis de retrouver le fonctionnement sur site et de valider ainsi l'approche. Deux critères ont été considérés, l'un basé sur le coût d'investissement, l'autre lié au niveau de production.

Par ailleurs, nous avons abordé sur cet exemple quelques perspectives en remodelage d'ateliers. La procédure de conception a été facilement transposée à la prise en compte du remodelage et a été traitée du point de vue bicritère : le critère coût d'investissement est toujours considéré mais également un critère lié à la flexibilité de l'atelier (à savoir le nombre d'équipements de taille différente agencés en parallèle). Là encore, le fonctionnement multiproduit s'est révélé sensiblement plus performant.

A l'issue de ce travail, un certain nombre de perspectives, qui doivent s'insérer de façon systématique dans une analyse de cycle de vie, se dégage.

La fig. 1 synthétise le champ d'investigation de l'étude. Comme nous l'avons annoncé en préambule, nous avons considéré dans les exemples étudiés un seul procédé faisable, essentiellement en raison du manque d'informations sur des procédés éventuellement concurrents.

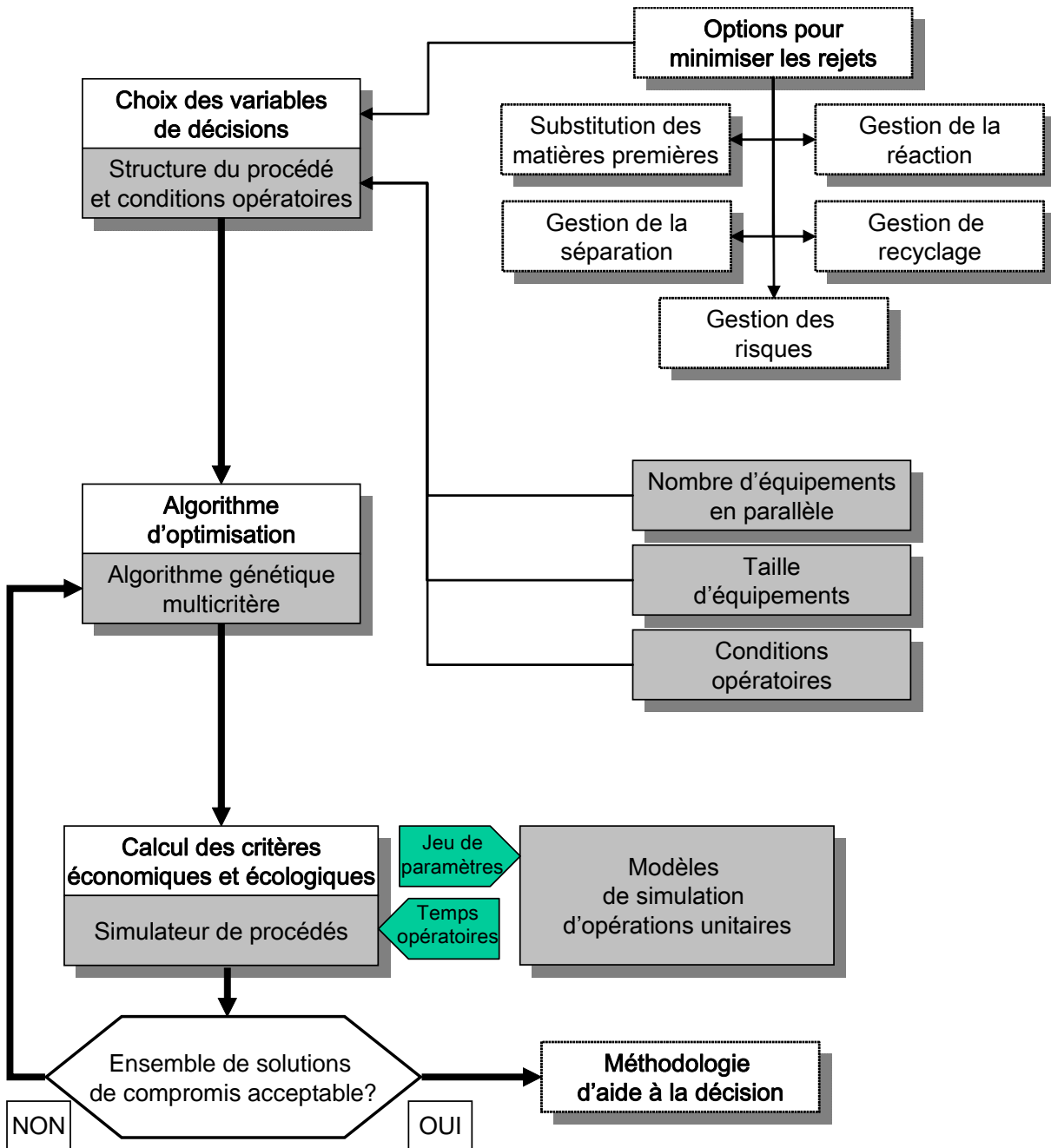


Fig. 1 – Stratégie mise en œuvre, en pointillé, propositions d'amélioration de la stratégie.

Or, l'approche est suffisamment générique pour introduire d'autres procédés de substitution qui pourraient s'avérer intéressants des points de vue économique et écologique. Ceci pourrait facilement être mis en œuvre en définissant d'autres recettes de production (pour obtenir un produit donné) comme variables décisionnelles. Les options à envisager pour minimiser les rejets peuvent être, notamment le choix d'autres matières premières, la gestion d'autres schémas de synthèse, de séparation, de recyclage ou des risques...

Un effort particulier doit être effectué pour relier directement les quantités d'effluents et le type de leur influence à des indices d'impact environnemental, comme le précise un grand nombre de travaux de la bibliographie.

Concernant l'algorithme génétique, des améliorations peuvent être apportées vis-à-vis de la gestion des contraintes, qui constitue à l'heure actuelle un verrou scientifique pour l'utilisation de ce type d'algorithme. Cet aspect est en cours d'étude dans le cadre des travaux de doctorat de A. Ponsich [PON04].

D'un point de vue multicritère, d'autres critères peuvent être également pris en compte, notamment la limitation de la consommation énergétique ou la sécurité du procédé. Sur ce dernier point, la formulation du critère constitue encore un point délicat.

Nous avons vu que l'application de la méthodologie conduit à un ensemble de solutions de compromis à partir desquelles, en l'absence d'informations supplémentaires, il peut être difficile de trancher. Seul, le décideur en tenant compte d'autres critères internes à la société ou de la réglementation en vigueur pourra apprécier l'intérêt d'une solution par rapport à d'autres. On pourrait à ce niveau coupler la procédure à des méthodes classiques d'aide à la décision (Electre, Prométhée...), comme cela a été précédemment effectué sur d'autres applications [ATM03] [ROY85].

Enfin, nous avons raisonné dans un cadre purement déterministe où la demande est supposée connue. Un pas supplémentaire est à franchir en prenant en compte l'incertitude qui en résulte. Cet aspect fait l'objet des travaux de thèse de A. Aguilar-Lassere [AGU05] par modélisation de l'incertitude par des techniques d'arithmétique floues et extension de l'algorithme génétique multicritère au cas « flou ».

Nous espérons ainsi au moment de conclure ce mémoire avoir apporté le cadre conceptuel qui permettra d'aborder la problématique de façon rigoureuse et de répondre aux exigences complexes, nombreuses et souvent contradictoires (coût, respect de l'environnement, limitation de la consommation énergétique, sécurité) auxquelles le praticien est confronté.

En ce sens, nous pensons avoir contribué au développement d'une méthodologie pour la conception « intégrée » de procédés.

Références bibliographiques

- [AGU05] Aguilar-Lasserre A., Azzaro-Pantel C., Pibouleau L., Domenech L., Optimal design of multiproduct batch plants under imprecise demand. 7th World Congress of Chemical Engineering, Glasgow, 10-14 Juillet 2005.
- [ASE00] Asenjo J. A., Montagna J. M., Vecchiotti A. R., Iribarren O. A., Pinto J. M., Strategies for the simultaneous optimization of the structure and the process variables of a protein production plant. *Computers & Chemical Engineering*, Vol 24, 2000, 2277-2290
- [ATM03] Atmaniou L., Dietz A., Azzaro-Pantel C., Zarate P., Pibouleau L., Domenech S., A MultiObjective Genetic Algorithm optimization framework for batch plant design, PSE 2003, June 22-27, 2003 Kunming, Yunnan Province, P.R.China
- [BAR94] Barbosa-Povoa A.P., Macchietto S., Detailed design of multipurpose batch plants, *Computers Chem. Engng*, Vol. 18, n°11/12, pp. 1013-1042, (1994).
- [BAU97] Baudet P., Ordonnancement à court-terme d'un atelier discontinu de chimie : cas du fonctionnement job-shop, Thèse de doctorat, INP ENSIGC Toulouse, France (1997)
- [BER00] Berard F., Stratégies de gestion de production dans un atelier flexible de chimie fine, Thèse de doctorat, INP ENSIGC, Toulouse, France (2000)
- [BER99] Bernal Haro L., Conception d'ateliers discontinus multi-objectifs de chimie fine par un Algorithme Génétique, Thèse de doctorat, INP ENSIGC Toulouse, France (1999)
- [BHA00] Bhaskar V., Gupta S.K., Ray A.K., Applications of multiobjective optimisation in chemical engineering, *Reviews in chemical engineering*, Vol. 16, No.1 (2000)
- [BUR01] Burgess A. and Brennan D., Application of life cycle assessment to chemical processes. *Chemical Engineering Science*, Volume 56/8 pp 2589-2604, 2001
- [CAB97] Cabezas H., Bare J. C., Mallick S. K., Pollution prevention with chemical process simulators: the generalized waste reduction (WAR) algorithm. *Computers and Chem. Engng*. Vol. 21, Suppl., pp. S305-S310, 1997

- [CAB99] Cabezas H., Bare J. C., Mallick S. K., Pollution prevention with chemical process simulators: the generalized waste reduction (WAR) algorithm – full version. *Computers and Chem. Engng.* Vol. 23 (1999) 623-634
- [CAR04] Cardona C., Marulanda V., Young D., Analysis of the environmental impact of butylacetate process through the WAR algorithm. *Chemical Engineering Science.* in press.
- [CAV97] Cave S. R., Edwards D. W., Chemical process route selection based on assessment of inherent environmental hazard. *Computers and Chem. Engng.* Vol. 21, Suppl., pp. S965-S970, 1997
- [CAV04] Cavin L., Fischer U. Gloverb F., Hungerbühler K., Multi-objective process design in multi-purpose batch plants using a Tabu Search optimization algorithm. *Computers and Chemical Engineering* 28 (2004) 459–478
- [CHA00] Charles A.S., Modélisation des défaillances des équipements d'une unité de production de composants électroniques. Optimisations des stratégies de maintenance, Thèse de doctorat, INP ENSIGC Toulouse, France (2000)
- [CHA02] Chakraborty A., Linninger A., Plant-wide waste management. 1. Synthesis and multiobjective desing. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2002, 41, 4591-4604
- [CHE99] Chevalier J., Elaboration d'un protocole d'analyse de cycle de vie des procédés: Application aux traitements des fumées d'incinération des déchets ménagers. Thèse de doctorat, INSA Lyon, France (1999)
- [CHI96] Chiotti O. J., Salomone H. E., Iribarren O. A., Batch plants with adaptive operating policies. *Computers Chem. Engng.* Vol. 20 No. 10, pp. 1241-1256, 1996
- [COL91] Colorni A., Dorizo M., Manniezzo V., Distributed optimisation by ant colonies, *Proceedings European Conference on Artificial Life ECAL 91*, pp.134, Elsevier Ed., New-York (1991)
- [COL02] Collette Y., Siarry P. *Optimisation multiobjectif*, Eyrolles, ISBN : 2-212-11168-1,2002
- [DED99] Dedieu S., Azzaro-Pantel C., Domenech S., Pibouleau L., A retrofit design strategy for multipurpose batch plant, *Computers Chem. Engng., Suppl.*, pp. S15-S18 (1999)

- [DED01] Dedieu S., Algorithme génétique multicritère : conception et remodelage d'ateliers de chimie fine, Thèse de doctorat, INP Toulouse, France (2001)
- [DED02] Dedieu S., Azzaro-Pantel C., Dietz A., Pibouleau L., Domenech S., "Procédures d'aide a la décision multicritère par algorithme génétique pour la conception d'ateliers discontinus de chimie fine". SIMO 2002 Système d'Information Modélisation, Optimisation Commande en Génie des Procédés 24-25 Octobre 2002 - Toulouse (France)
- [DIE02] Dietz A., Azzaro-Pantel C., Davin A., Pibouleau L., Domenech S., Optimisation multicritère par algorithme génétique pour la conception d'un atelier discontinu de chimie fine Groupe OGP / Journées GRP de Grenoble/ Jeudi 21 - Vendredi 22 Mars 2002
- [DIE03] Dietz A., C. Azzaro-Pantel, A. Davin, S. Domenech, L. Pibouleau. "Un algorithme génétique pour l'aide a la décision : application à la conception d'ateliers discontinus". 9ème Congrès de la SFGP, 9-11 septembre 2003 St. Nazaire. (CdRom)
- [DIE04a] Dietz A., Azzaro-Pantel C., Pibouleau L., Domenech S., Optimal Design of Batch Plants under Economic and Ecological Considerations : Application to a Biochemical Batch Plant. International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering 2004 (ICCMSE 2004), Greece, 19-23 November 2004.
- [DIE04b] Dietz A., Azzaro-Pantel C., Davin A. Pibouleau L., Domenech S., A Framework For Multiproduct Batch Plant Design with Environmental Consideration: Application To Protein Production 9th International Symposium on Computer Applications in Biotechnology (CAB9) Nancy, France 28 - 31 Mars, 2004
- [DIE04c] Dietz A., Azzaro-Pantel C., Pibouleau L., Domenech S., Integrating Environmental Impact Minimization Into Batch Plant Design: Application To Protein Production ESCAPE-14: European Symposium on Computer Aided Process Engineering Lisbon, Portugal, May 16-19, 2004
- [ELH89] El-Halwagi M., Manousiouthakis V., synthesis of mass exchange networks. *AIChE J.*,35, 8, 1233-1250, 1989.

- [EPP97] Epperly T., Ierapetritou M., Pistikopoulos E., On the global and efficient solution of stochastic batch plant design problems. *Computers Chem. Engng.* Vol. 21 No. 12, pp. 1411-1431, 1997
- [GOL89] Goldberg D.E., *Genetic algorithms in search optimisation and machine learning*, Addison-Wesley Publishing Co. (1989)
- [GOL94] Goldberg D.E., *Genetic and evolutionary algorithms come of age*, ACM Press (1994), ISSN:0001-0782
- [GUN88] Gundersen T., Drabbant R., Jain R, The synthesis of cost optimal heat exchangers networks: an industrial review of the state of the art. *Computers in chemical engineering*, 17, 151-170
- [FLO94] Floquet P., *Habilitation à diriger les recherches INPT, Optimisation et genie des procédés. De l'algorithmique à la logique floue*, Toulouse (1994)
- [FON93] Fonseca C., Fleming P., Genetic algorithms for multiobjective optimization: formulation, discussion and generalisation. *Proc. Of the 5th Int. Conf. on genetics algorithms*, 416-423.
- [FON95] Fonseca C., Fleming P., An overview of evolutionary algorithms in multi-objective optimisation. *Evolutionary Computation*, 3, 1, 1-16
- [GOU97] Goupy J., Plans d'expériences. P 230. *Traité Analyse et Caractérisation*, vol. P1 (1997).
- [HIL94] Hilaly A. K and Sikdar S. K., Pollution balance: a new methodology for minimizing waste production in manufacturing processes. *J. Air & Waste Mange. Assoc.*, 1994, 44, 1303-1308
- [HIL95] Hilaly A. K and Sikdar S. K., Pollution balance method and the demonstration of its application to minimizing waste in a biochemical process. *Ind. Eng. Chem. Res.* 1995, 34, 2051-2059
- [HOL75] Holland J., *Adaptation in natural and artificial systems*, Mit. Press, Cambridge, Mass. (1975)
- [HOR94] Horn J., Nafpliotis N., Goldberg D., A niched pareto genetic algorithm for multi-objective optimisation. *Proc. of the 1st IEEE Conf. on evolutionary computation*, 1, 82-87.

- [JON02] Jones D., Mirrazavi S., Tamiz M., Multi-objective meta-heuristics : An overview of the current state-of –the-art. *European Journal of Operational Research* 137 (2002) 1-9
- [KIR83] Kirkpatrick S., Gellat C.D., Vecchi M.P., Optimisation by simulated annealing, *Science*, No. 220, pp. 671-680 (1983)
- [LIN94] Linninger A. A., Ali S. A., Stephanopoulos E., Han C., Stephanopoulos G., Synthesis and assessment of batch processes for pollution prevention. *AIChE Symposium Series*, 90 (303), 46-53, 1994
- [LIN95] Linninger A. A., Stephanopoulos E., Ali S. A., Han C., Stephanopoulos G., Generation and assessment of batch processes with ecological considerations. *Computers Computers Chem. Engng. Vol. 19 No. 3, Suppl. S7-S13*, 1995
- [MAS00] Massebeuf S., Optimisation multicritère de procédés discontinus d'homopolymérisation et decopolymérisation en emulsion, Thèse de doctorat, INP Lorraine, France (2000)
- [MET83] Metropolis N., Rosenbluth A., Rosenbluth M., Teller A., Teller E., Equation of state calculation by fast computing machines, *J. Chem. Phys.*, vol.21, pp. 1087-1092 (1983)
- [MON94] Montagna J. M., Iribarren O. A., Galiano F. C., The design of multiproduct batch plants with process performance models. *Institution of chemical engineers*, 1994, 72, 783-791
- [MON00] Montagna J. M., Vecchiotti A. R., Iribarren O. A., Pinto J. M. Asenjo J. A., Optimal design of protein production plants with time and size factor process models. *Biotechnol. Prog.* 2000, 16, 228-237
- [PAP90] Papageorgaki S., Reklaitis G.V., Optimal design of multipurpose batch plants I. Problem Formulation, *Ind. Eng. Chem. Res.*, Vol. 29, pp. 2054-2062 (1990)
- [PAP93] Papageorgaki S., Reklaitis G.V., Retrofitting a general multipurpose batch chemical plant, *Ind. Eng. Chem. Res.*, Vol. 32, pp. 345-362 (1993)
- [PAR96] Pareto V., *Cours d'économie politique*, Rouge, Lausanne, Switzerland (1896)
- [PET02] Petrides D., Koulouris A., Lagonikos P, The Role of Process Simulation in Pharmaceutical Process Development and Product Commercialization. *The*

Official Journal of PHARMACEUTICAL ENGINEERING ISPE
January/February 2002, Vol. 22 No. 1

- [PEY92] Peyrol E., Gestion d'un atelier de fabrication de composants électroniques, Thèse de doctorat, INP ENSIGC, Toulouse, France (1992)
- [PIN01] Pinto J. M., Montagna J. M., Vecchiotti A. R., Iribarren O. A., Asenjo J. A., Process performance models in the optimization of multiproduct protein production plants. *Biotechnology and bioengineering*, 2001, 74 (6), 451- 465
- [PON04] Ponsich A., Azzaro-Pantel C., Domenech S., Pibouleau L., Comparaison de l'efficacité de méthodes d'optimisation mathématique et métaheuristique : application à la conception de procédés discontinus. MOSIM 04. Modélisation et simulation pour l'analyse et l'optimisation des Systèmes Industriels et Logistiques. Nantes, 1er-3 septembre 2004.
- [ROY85] Royy B., Méthodologie multicritère d'aide à la decision, Ed. Economica, 1985.
- [SAL92] Salomone H. E., Iribarren O. A., Posynomial modelling of batch plants: a procedure to include process decision variables. *Computers Chem. Engng.* Vol. 16 No. 3, pp. 173-184, 1992
- [SAL94] Salomone H. E., Montagna J. M., Iribarren O. A. ,Dynamic simulations in the design of batch processes. *Computers Chem. Engng.* Vol. 18 No. 3, pp. 191-204, 1994
- [SER04] Serra A., Production d'hybrides *saccharomyces cerevisiae* x *saccharomyces uvarum*: contraintes physiologiques et procédé. Thèse de doctorat, INP ENSIACET, Toulouse, France (2004)
- [SCH85] Schaffer J., Multi-objective optimisation with vector evaluated genetic algorithms. *Proc. Int. Conf. on Genetic Algorithms and their applications*, 93-100.
- [SHE95] Shernoy U., Heat exchange network synthesis: process optimisation by energy and resource analysis, synthesis, and design of chemical processes. Huston: Gulf Publishing Company.
- [SRI95] Srinivas N., Ded K., multionbjective optimisation using nondominated sorting in genetic algorithm. *Evolutionary computation*, 2, 3, 221-248.

- [STE95] Stefanis S. K., Livingston A. G. and Pistikopoulos E. N., Minimizing the environmental impact of process plants: a process systems methodology, *Computers Chem. Engng.* Vol. 19, Suppl., pp. S39-S44, 1995
- [STE97] Stefanis S. K., Livingston A. G. and Pistikopoulos E. N., Environmental impact considerations in the optimal design and scheduling of batch processes *Computers Chem. Engng.* Vol. 21 No. 10, pp. 1073-1094, 1997
- [STR01] Stroustrup B. "Le langage C++". Pearson Education. ISBN 2-7440-1089-8.
- [VIE97] Viennet R., Nouvel outil de planification expérimentale pour l'optimisation multicritère des procédés, Thèse de doctorat, INP Lorraine, France (1997)
- [WAN02] Wang C., Xin Z., Ants foraging mechanism in the design of batch chemical process. *Computer and Chemical Engineering*, 41 : 6678-6686, 2002.
- [YOU00] Young D., Scharp R., Cabezas H., The waste reduction (WAR) algorithm: environmental impacts, energy consumption, and engineering economics. *Waste Management* 20 (2000) 605-615
- [ZIT99] Zitzler E., Thiele L., Multiobjective evolutionary algorithms: a comparative case study and the strength Pareto approach. *IEEE Transactions on evolutionary computation*, 3, 4, 257-271.

RESUME :

Les politiques environnementales et énergétiques imposent de plus en plus la prise en compte, dès la phase de conception d'un procédé, la limitation de la génération d'effluents et de la consommation énergétique. Le cas d'ateliers multiproduits de chimie fine avec l'objectif de minimiser à la source la génération des effluents et d'intervenir à titre préventif dès les stades de conception et de développement du procédé est examiné plus particulièrement.

Le but de cette thèse est la conception multicritère coût – impact environnemental d'un atelier multiproduit, où les variables de décision sont la configuration de l'atelier, la taille et le nombre des équipements à chaque étape du traitement et les conditions opératoires ayant un impact majeur sur les critères d'optimisation.

La méthodologie retenue associe un algorithme génétique multicritère, qui est la procédure maître d'optimisation, à un simulateur à événements discrets chargé de la vérification des contraintes et de l'évaluation des critères de performance de l'atelier. Le simulateur est couplé à des modèles d'opérations unitaires afin de quantifier l'impact environnemental. L'aspect multicritère est pris en compte à travers une procédure de tri de Pareto.

Un atelier multiproduit pour la production de quatre protéines, comportant huit étapes de traitement sert de support à la validation de l'approche. Celle-ci est cependant suffisamment générique pour être facilement réutilisable et adaptable à d'autres contextes. Les critères pris en compte dans l'exemple concernent le coût d'investissement, la biomasse rejetée et la quantité de solvant utilisée. La méthode propose un ensemble suffisamment large de solutions de compromis permettant au décideur d'aborder le problème du choix final.

La méthodologie multicritère est ensuite appliquée à un atelier industriel à des fins de conception et de remodelage. Elle a permis de retrouver le comportement industriel et met en évidence l'intérêt d'une stratégie multiproduit.

MOT CLES : Conception d'ateliers, Simulation à événements discrets, Optimisation multicritère, Algorithme génétique multicritère, Impact environnemental, Production de protéines.

ABSTRACT:

Because of more and more stringent regulations, pollution prevention and limitation on energy consumption have become important objectives at the earliest stages of process design. It is thus necessary to take into account environmental impacts which may occur during life cycle assessment of a given process. This work is focused more particularly on multiproduct batch plant design for the manufacturing of specialty chemicals, with the objective of preventing the generation of environmentally offensive wastes.

This work deals with the multi-criteria cost-environment design of multi-product batch plants, where the design variables are the plant configuration with equipment item sizes and parallel equipment number as well as the operating conditions. Given the important combinatorial aspect of the problem, the approach used consists in coupling a stochastic algorithm, indeed a Genetic Algorithm (GA) with a Discrete Event Simulator (DES). The management of production constraints and the computation of the objective functions are carried out by the DES embedding unit operation models in order to quantify environmental impact. The master Multicriteria Genetic Algorithm (MUGA) involves a Pareto sort procedure.

The problem of optimal design of a multi-product batch plant for the production of four recombinant proteins is first treated for validation purpose. It must be said that the approach is generic enough to be easily reused and adapted to other production contexts. The criteria involved are based on investment cost, biomass released and solvent amount. The methodology leads to a set of compromise solutions which may be useful for final decision making.

The multicriteria approach has then be applied to an industrial batch plant, for both design and retrofit purposes. The results obtained fit with the industrial practice, thus validating the approach, and showing the interest of a multiproduct strategy.

KEYWORDS: Batch plant design, Discrete event simulation, Multicriteria optimisation, Multicriteria genetic algorithm, Environmental impact, Proteins production.