

Chapitre 4

Phénomènes de transport en biologie

4.1 Le rôle des processus de transport dans les systèmes biologiques

Les différentes fonctions physiologiques d'un organisme vivant impliquent l'échange de matières (molécules, ions) entre et au travers des cellules, dans les organes et les tissus constitutifs de cet organisme.

Des mécanismes de transport, spécifiques à chaque système biologique étudié, sont mis en œuvre pour assurer le contrôle des niveaux de concentrations et la régulation des flux de matière. Ce sont ces mécanismes de transport que nous allons brièvement analyser dans ce chapitre.

La compréhension de ces mécanismes de transport est essentielle pour décrire le fonctionnement des systèmes biologiques tant au niveau cellulaire qu'au niveau physiologique (organes : foie, rein, poumon).

Ce sont ces mêmes mécanismes de transport qui permettent de comprendre le fonctionnement d'organes artificiels tels que les machines de dialyse du

rein, les cœurs, les foies, les pancréas artificiels, les oxygénateurs à membrane (poumon artificiel).

Si nous suivons, à titre d'exemple, le parcours de l'oxygène dans le sang, nous rencontrons les processus de transport suivants.

4.1.1. La circulation sanguine : un processus de transport convectif

Une fois dans le sang, l'oxygène est transporté selon deux mécanismes différents.

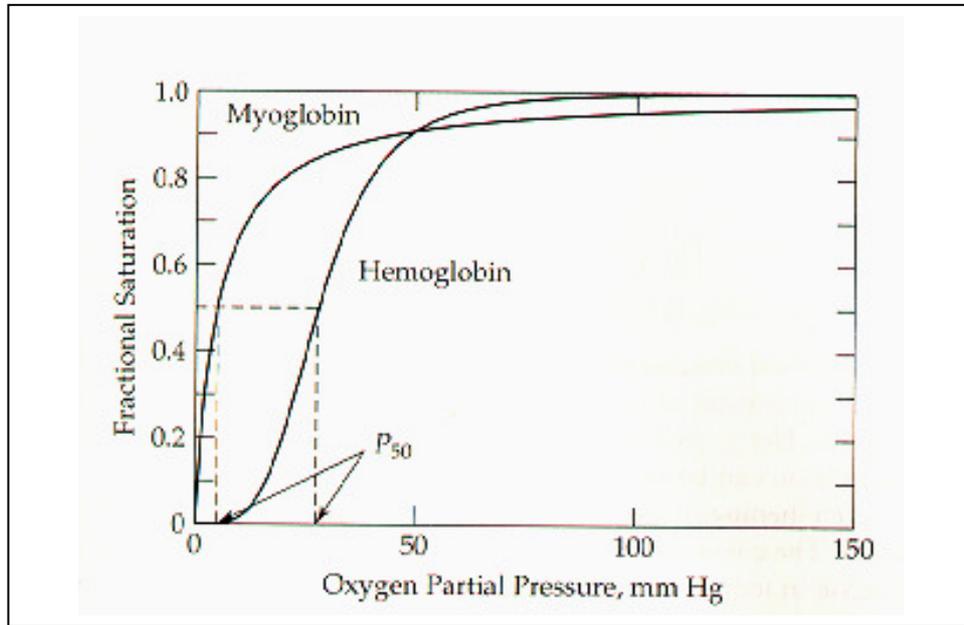
- Par dissolution dans le liquide
Le sang est essentiellement constitué d'eau ou plus exactement de plasma¹. Or l'oxygène est capable de se dissoudre dans le liquide. L'oxygène dissout représente cependant une quantité négligeable pour l'organisme
- Combiné à l'hémoglobine
L'hémoglobine est une protéine capable de fixer quatre molécules d'oxygène. Comprise à l'intérieur de petites particules appelées globules rouges², elle contribue pour près de 98 % du transport sanguin de l'oxygène.

La fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine est contrôlée par une réaction chimique, elle-même limitée par un équilibre thermodynamique : plus il y a d'oxygène dissout dans le sang, plus il y en a de fixé sur l'hémoglobine. Cet équilibre thermodynamique est représenté par une courbe de saturation reliant le pourcentage d'oxygène fixé à l'hémoglobine à la pression partielle en oxygène en phase gazeuse³. Cette courbe de saturation est présentée sur la figure ci-dessous. En présence d'air (c-à-d au niveau des poumons), la pression partielle en oxygène est de 158,6 mm Hg (fraction molaire de 21 %). L'hémoglobine est donc presque totalement saturée en oxygène.

¹ Le plasma représente la phase liquide du sang ; il est principalement constitué d'eau, de sucres, acides aminés et de protéines.

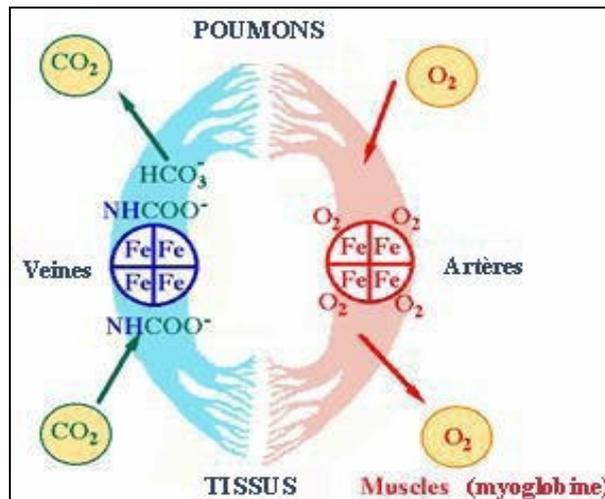
² Le globule rouge ou hématie ou érythrocyte est une cellule riche en hémoglobine et qui assure le transport de l'oxygène.

³ La pression partielle est traditionnellement représentée en mm Hg (760 mm Hg = 101.325 Pa)



Courbes de saturation de l'hémoglobine et de la myoglobine (extrait de *Transport Phenomena in Biological Systems*, Truskey et al., 2004)

Une fois dissout ou combiné à l'hémoglobine, l'oxygène est transporté sur l'entièreté du corps, du poumon vers les tissus et vice-versa par l'intermédiaire de la circulation sanguine. Il s'agit à nouveau d'un processus de transport convectif dont l'importance est fixée par le débit cardiaque. Au repos, ce débit est de 5 litres par minute.



4.1.2. L'échange avec les cellules: un processus de transport diffusionnel

Arrivés à proximité des cellules, les capillaires sanguins ont un diamètre d'environ 10 microns. Ils forment dans l'organisme un réseau de 100 000 kilomètres de long dans lequel le sang reste confiné. Le transport de l'oxygène à travers les parois de ces capillaires est semblable à celui observé au niveau des poumons : la diffusion. Mais cette fois, la région déficitaire en oxygène se situe au niveau des cellules et le transfert de l'oxygène se fait en direction de ces cellules.

Pour diffuser à travers les capillaires, l'oxygène doit se séparer de l'hémoglobine (désaturation) et des globules rouges. L'oxygène se retrouve dans la lymphe interstitielle⁴. La désaturation de l'hémoglobine est contrôlée par les mêmes mécanismes que ceux contrôlant la fixation : une réaction chimique réversible limitée par un équilibre thermodynamique.

Les molécules qui sont restées fixées à l'hémoglobine dans le sang retournent aux poumons par le réseau veineux. La pression partielle en oxygène y est d'environ 40 mm Hg. On voit, sur la courbe de saturation, qu'il y correspond un taux de fixation de l'oxygène d'environ 75 % de la saturation. Le sang veineux contient donc encore 75 % de l'oxygène apporté aux tissus (coefficient d'utilisation de 25 %)

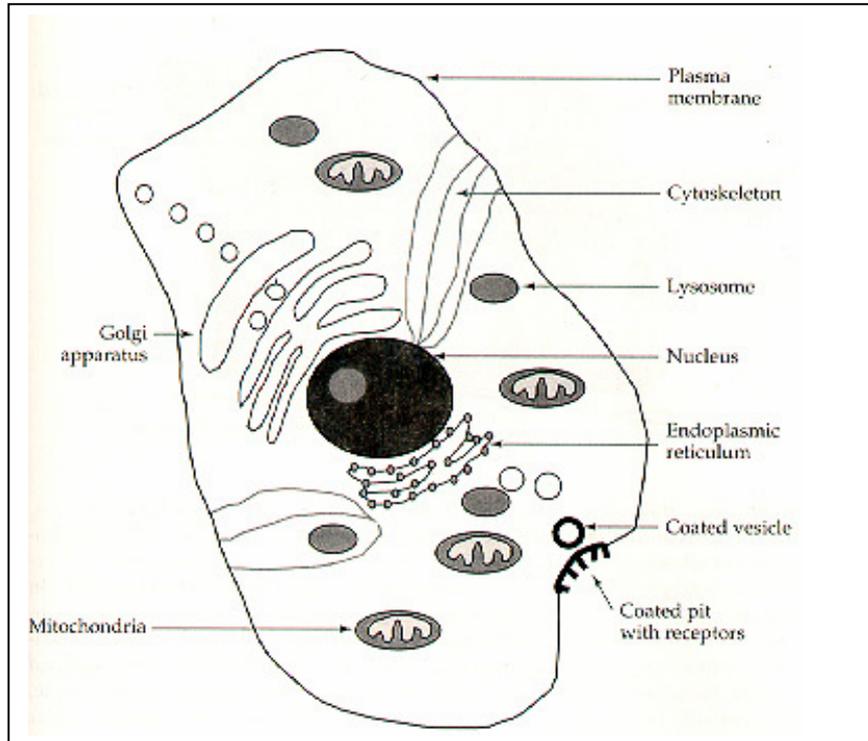
4.1.3. La respiration intracellulaire: un processus de transport diffusionnel

A l'intérieur des cellules l'oxygène se fixe sur une molécule semblable à l'hémoglobine : la myoglobine. La myoglobine a une très forte affinité pour l'oxygène, supérieure à celle de l'hémoglobine (courbe déplacée vers la gauche). Cette protéine va assurer le transport de la membrane cellulaire à la destination finale de l'oxygène : la mitochondrie⁵. Le schéma de la page suivante illustre la configuration d'une cellule eucaryote⁶ de mammifère

⁴ Sous l'effet de la pression, une partie du plasma sort des capillaires, et forme alors le liquide interstitielle (lymphe interstitielle), dans lequel baignent les cellules du corps.

⁵ Les mitochondries sont de petites structures (des organites) qui fournissent l'énergie nécessaire au fonctionnement de la cellule par un ensemble complexe de réactions d'oxydo-réduction.

⁶ Se dit des cellules dont le noyau (qui contient les chromosomes, support du matériel génétique) est séparé du cytoplasme par une enveloppe : la membrane cellulaire



Vue schématique d'une cellule eucaryote de mammifère
(extrait de *Transport Phenomena in Biological Systems*, Truskey et al., 2004)

C'est à ce niveau qu'interviennent les réactions métaboliques menant à la consommation de l'oxygène et au rejet du dioxyde de carbone qui retourne aux poumons par le sang. C'est la phase dite de respiration (intra)cellulaire.

4.2 Caractérisation et importance relative des processus de transport

Ainsi qu'évoqué au point précédent, il y principalement deux types de processus par lesquels les molécules peuvent être transportées dans un système biologique : la diffusion et la convection. La diffusion résulte du mouvement aléatoire des molécules provoqué par le transfert d'énergie associé aux collisions. La convection est un mécanisme de transport résultant du mouvement d'ensemble (la circulation) du fluide.

Nous allons chercher à analyser les mécanismes physiques ou physico-chimiques à la base de ces processus ainsi qu'à évaluer leur capacité de transport (les « débits ») respective.

4.2.1. La diffusion dans un milieu homogène

Les collisions entre molécules ont lieu à une très grande fréquence : des milliards de fois par seconde. Chaque collision et le transfert d'énergie qui en résulte modifient de manière aléatoire les mouvements relatifs des molécules les unes par rapport aux autres. L'addition de tous ces mouvements relatifs se traduit macroscopiquement par le phénomène de diffusion. En dépit de ce caractère aléatoire, il en résulte un mouvement d'ensemble des molécules qui se traduit par la dispersion ou la migration de ces molécules sans aucune autre action que l'énergie thermique.

Une conséquence macroscopique de ces mouvements aléatoire est le mouvement d'ensemble des molécules des zones les plus concentrées vers les zones les moins concentrées. Ce mouvement d'ensemble rapporté à l'unité de surface et à l'unité de temps est représenté par le flux de diffusion J .

Adolf Fick⁷ a observé expérimentalement que ce flux est proportionnel au gradient de concentration, ce qui l'a conduit à proposer de le représenter de la manière suivante :⁸

⁷ Adolf Fick (1829-1901), Médecin physiologiste allemand.

⁸ Cette équation est appelée la 1^{ère} équation de Fick.

$$J = -D_m \frac{\partial C}{\partial X}$$

C représente la concentration de l'espèce moléculaire concernée (mol m^{-3}),
 X la coordonnée spatiale selon laquelle on suit le mouvement de dispersion (m).

J est le flux de diffusion ($\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$).

Le paramètre de proportionnalité D_m est appelé le coefficient de diffusion moléculaire ($\text{m}^2 \text{s}^{-1}$).

C'est ce coefficient de diffusion qui détermine la rapidité avec laquelle les molécules peuvent se déplacer sous l'effet de la diffusion.

Le phénomène de diffusion peut être aisément visualisé en injectant avec une seringue une petite goutte de colorant dans un liquide, par exemple de l'eau. Au départ, les molécules de colorant restent confinées près de l'endroit d'injection. Puis, progressivement, les limites de la zone colorée deviennent de plus en plus floues et de plus en plus distante. Un profil de coloration (donc de concentration) apparaît.

On peut définir le front de diffusion comme étant la profondeur d où l'on a une concentration fixée (par exemple $1/10^{\text{ème}}$ de la concentration initiale). En se basant sur la 1^{ère} équation de Fick, on peut montrer que le front de diffusion avance selon une loi proportionnelle à la racine carrée du temps :

$$d \approx \sqrt{D_m t} \quad \text{ou} \quad t \approx d^2 / D_m$$

Le front de diffusion fournit une information sur l'échelle spatiale sur laquelle la molécule concernée peut être transportée. Cette distance est d'autant plus grande que le coefficient de diffusion D_m est élevé.

L'importance du coefficient de diffusion dépend du fluide et du milieu à travers lesquels le processus de diffusion se développe : un gaz, un liquide ou un milieu poreux (membrane perméable). Quelques exemples sont donnés au tableau I

Tableau I
Différentes valeurs du coefficient de diffusion moléculaire D_m
dans les gaz, les liquides et les matériaux poreux.

Milieux homogènes	Coefficient de diffusion ($\text{m}^2 \text{s}^{-1}$)
Gaz	$1 \times 10^{-5} - 4 \times 10^{-5}$
Petites molécules dans un liquide (eau)	$1 \times 10^{-9} - 1 \times 10^{-10}$
Protéines dans un liquide (eau)	$1 \times 10^{-11} - 7 \times 10^{-11}$

Milieux hétérogènes	

Lipides dans les membranes lipidiques ⁹	1×10^{-13}
Protéines dans les membranes lipidiques	$1 \times 10^{-16} - 1 \times 10^{-14}$

Le coefficient de diffusion est plus élevé dans un gaz que dans un liquide en raison des plus faibles interactions à l'échelle moléculaire. Dans un liquide, il est d'autant plus élevé que la masse moléculaire (et la taille) de la molécule est faible.

Le processus de diffusion est rapide et, donc, efficace sur de courtes distances. Par exemple, la taille d'une cellule est de l'ordre de $10 \mu\text{m}$ ($1 \times 10^{-5} \text{ m}$). Le coefficient de diffusion d'une protéine dans le liquide intracellulaire est de l'ordre de $1 \times 10^{-11} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$. L'équation précédente nous montre que la protéine peut parcourir une distance de l'ordre de $5 \mu\text{m}$ ($5 \times 10^{-6} \text{ m}$, la moitié de la taille de la cellule) en 2,5 secondes. Le temps qui serait nécessaire à cette même protéine pour diffuser à l'intérieur d'un tissu de seulement 2 mm ($2 \times 10^{-3} \text{ m}$) d'épaisseur serait de 27,7 heures.

⁹ Les lipides, communément appelés graisses, sont les constituants essentiels des membranes puisqu'ils séparent les compartiments aqueux des organismes.

4.2.2 La diffusion membranaire

Dans le cas de structures hétérogènes complexes telles que les tissus et membranes, le processus de diffusion moléculaire peut être considérablement affecté par les interactions entre la matrice poreuse et les molécules. Plusieurs cas peuvent apparaître :

La diffusion passive

Cette diffusion répond aux mêmes lois physiques déjà énoncées en regard de la diffusion de molécules solubles dans un milieu homogène. Le transfert se fait selon le gradient de concentration. La 1^{ère} loi de Fick peut toujours être utilisée en remplaçant le coefficient de diffusion moléculaire en milieu homogène D_m par un coefficient de diffusion effectif D_{eff} .

$$J = -D_{eff} \frac{\partial C}{\partial X}$$

Ce coefficient peut être de plusieurs ordres de grandeurs inférieur à sa valeur en milieu homogène (voir valeurs sur le tableau I)¹⁰. Ce type de diffusion est appelée passive car elle ne requiert pas d'apport énergétique complémentaire provenant du métabolisme¹¹.

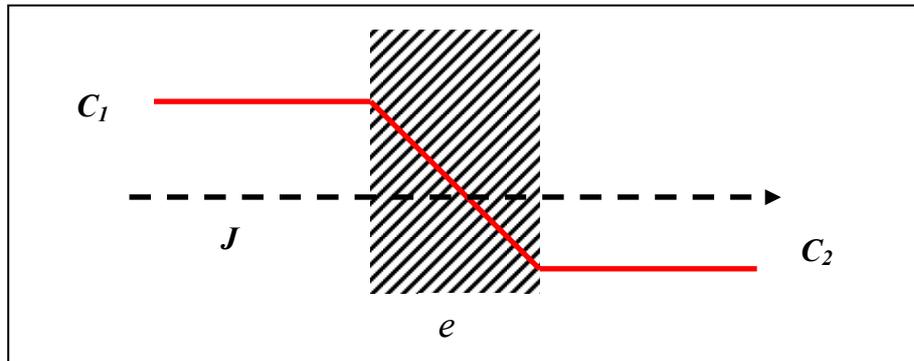
L'expression précédente peut être approximée dans le cas d'un phénomène évoluant lentement au cours du temps (ou dans le cas d'un phénomène strictement stationnaire) en l'intégrant sur l'épaisseur e du milieu poreux ou de la membrane :

$$J = -D_{eff} \frac{C_2 - C_1}{e} = \frac{D_{eff}}{e} (C_1 - C_2) = K (C_1 - C_2)$$

¹⁰ Dans le cas d'ions, on doit utiliser le gradient électrochimique, un gradient qui combine l'influence de la force électrique (potentiel de membrane) et celle de la force chimique (gradient de concentration).

¹¹ Le métabolisme désigne l'ensemble des réactions chimiques qui se déroulent dans un organisme vivant ainsi que les échanges d'énergie qui les accompagnent.

C_1 et C_2 représentent les concentrations de part et d'autre de la membrane. K représente le coefficient de transfert ($m.s^{-1}$), c-à-d l'inverse d'une résistance.



On rencontre deux cas qui, tous deux, font partie de la diffusion passive :

- la diffusion simple

Ce type de diffusion n'est possible que si la molécule est suffisamment petite pour passer dans des pores. La valeur du coefficient K (ou du coefficient de diffusion effectif D_{eff}) résulte de l'encombrement stérique de la structure poreuse par les molécules de solutés, c.-à-d., essentiellement le rapport entre le diamètre moléculaire et celui des pores de la membrane.

Le transport de l'oxygène et du gaz carbonique (CO_2) au travers d'une membrane est un exemple de transport par diffusion simple.

- la diffusion facilitée

Beaucoup de molécules polaires et d'ions ne peuvent travers la membrane plasmique¹² en raison de sa forte teneur en lipides. Ils arrivent néanmoins à diffuser à travers cette membrane suivant leur gradient de concentration, en se liant à des protéines de transport disséminées dans la membrane. On appelle ce phénomène la diffusion facilitée. En dépit de l'intervention d'une protéine de transport, on considère la diffusion facilitée comme un mode de transport passif, car le soluté suit son gradient de concentration et ne requiert pas d'apport énergétique complémentaire.

¹² La membrane plasmique constitue l'interface entre la cellule et son milieu.

La diffusion facilitée est évidemment très dépendante des interactions avec les protéines de transport et à leur disponibilité (phénomène de saturation).

La diffusion active

Il existe des protéines de transport qui peuvent surmonter la force exprimée par le gradient de concentration du soluté et le porter du côté de la membrane où il est le moins concentré vers le côté où il est le plus concentré. Pour pousser une substance à travers une membrane à l'encontre de la force résultante du gradient de concentration, la cellule doit dépenser de l'énergie métabolique. Par conséquent, cette forme de transport membranaire s'appelle transport actif.

Les cellules requièrent souvent l'entrée ou la sortie de grosses molécules qui ne peuvent passer par des pompes protéiques. Ce sont les processus d'endocytose¹³ et d'exocytose qui permettent ce type de passage. Ces processus de transport ont lieu quand une partie de la membrane entoure complètement une particule ou une grosse molécule et la fait pénétrer dans une cellule. Cette transformation de la membrane se déroule en plusieurs étapes : au départ, il y a adsorption spécifique de la particule sur les protéines et sur les glycoprotéines de la membrane plasmique, puis pénétration avec l'invagination de la membrane et vacuolisation de la membrane et enfin, le détachement et la migration de la vacuole vers l'intérieur de la cellule.

Ces mécanismes de diffusion active sont relativement moins contrôlés par la loi de Fick mais beaucoup plus par les mécanismes d'interactions « chimiques » entre les molécules ou particules et la membrane.

4.2.3 La filtration membranaire ou dialyse

Le mécanisme de diffusion à travers une membrane peut être mis en œuvre pour séparer les différents constituants du fluide selon leur taille. Dès que la taille des molécules ou particules (colloïdales) atteint et dépasse celle des pores de la membrane, elles ne passent plus à travers la membrane. On

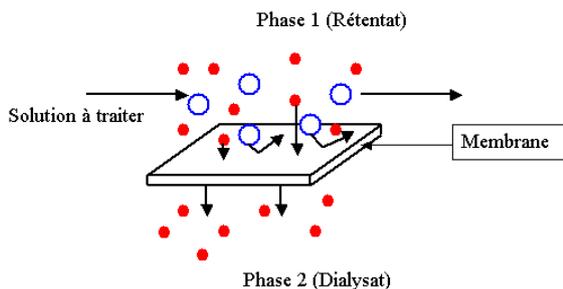
¹³ Termes issus du grec *endon* (dedans), *exo* (hors de) et *kutos* (cellule).

parle alors de diffusion membranaire différenciée ou de filtration membranaire ou encore de dialyse. La dialyse permet de séparer des macromolécules (en fonction de leur taille) à des fins d'analyse, de purification ou de préparation. Dans le domaine du génie biomédical, ce terme est plus particulièrement utilisé pour désigner le mécanisme d'épuration du sang au niveau des reins¹⁴ ou au niveau d'un appareillage extracorporel de purification du sang : le rein artificiel¹⁵. Ce mécanisme de dialyse rénale permet, entre autres, l'évacuation dans les urines de sous-produits du métabolisme humain tels que l'urée¹⁶

La dialyse est régie par le flux diffusionnel transmembranaire qui obéit à la loi de Fick dont l'approximation linéaire peut toujours être représentée par la loi :

$$J = K (C_1 - C_2)$$

dans laquelle le coefficient K dépend de la structure de la molécule et de la taille des pores de la membrane.



¹⁴ . L'unité structurelle et fonctionnelle assurant cette séparation au niveau du rein est le néphron. Chaque rein humain compte environ un million de néphrons.

¹⁵ Voir plus loin : les organes artificiels

¹⁶ L'urée est un composé organique de formule chimique CON_2H_4

4.2.4. La convection

La convection est un mouvement d'ensemble d'un fluide (gaz ou liquide) sous l'action d'une force (la gravité ou une différence de pression). Le transport convectif est régi par la mécanique des fluides¹⁷.

Dans les organismes vivants, on distingue deux grandes familles de processus de transport convectif : le transport dans les canaux et le transport dans les tissus.

Le transport dans les canaux

C'est le cas de la ventilation pulmonaire (voir ci-dessus). Les contractions du diaphragme et des muscles costaux créent des dépressions et surpressions qui provoquent l'entrée (inspiration) et la sortie (expiration) d'air par la trachée.

C'est aussi le cas de la circulation sanguine (voir ci-dessus) dans les veines et artères. Sous l'action d'impulsions électrique, le muscle cardiaque se contracte et éjecte le sang vers les poumons et l'aorte. Le nombre de contractions observées par minute correspond au rythme cardiaque.

L'écoulement en canalisation est régi, d'une part, par l'effort appliqué (différence de pression) et, d'autre part, par les frottements visqueux entre le fluide et la paroi de la canalisation. La viscosité du fluide joue un rôle prépondérant puisque c'est elle qui détermine l'importance des frottements.

L'importance des frottements visqueux est caractérisée par le nombre Reynolds¹⁸. Le nombre de Reynolds représente le rapport entre forces d'inertie et forces visqueuses. Les forces visqueuses tendent à ralentir le fluide tandis que les forces d'inertie contribuent à maintenir le fluide en mouvement

$$\text{Re} = \frac{\rho u L}{\mu}$$

¹⁷ Voir le cours MECA0011-1 « Eléments de Mécanique des Fluides ».

¹⁸ Osborne Reynolds (1842-1912) est un ingénieur irlandais qui fit d'importantes contributions à l'hydrodynamique et à la dynamique des fluides.

ρ représente la densité du fluide (kg.m^{-3}), μ la viscosité dynamique (Pa.s), u la vitesse (m.s^{-1}) et L une dimension caractéristique, par exemple, le diamètre de la canalisation.

L'importance des forces d'inertie est déterminée par la vitesse du fluide tandis que celle des forces visqueuses est déterminée par la viscosité. L'importance relative de ces deux forces est également déterminée l'échelle à laquelle se passent les frottements visqueux, caractérisée par la dimension L . Par exemple, pour un poisson d'une longueur de 0.5 m, se déplaçant dans l'eau à une vitesse relativement faible de 0.01 m.s^{-1} , le nombre Reynolds est d'environ 5000. Pour une cellule sanguine avec un diamètre de $10 \mu\text{m}$ (10^{-5} m) se déplaçant à la même vitesse de 0.01 m.s^{-1} , le nombre de Reynolds ne vaudra plus que 0.1.

L'importance relative des forces d'inerties et des forces visqueuses détermine le régime hydrodynamique¹⁹ :

$\text{Re} < 2400$: le régime d'écoulement est laminaire

$2400 < \text{Re} < 4000$: le régime d'écoulement est intermédiaire ou de transition

$\text{Re} > 4000$: le régime d'écoulement est turbulent

Vaisseau	Diamètre (m)	Vitesse (m s^{-1})	Re	Régime
Aortes	2.5×10^{-2}	0,40	$2,8 \times 10^3$	Trans.
Artères	4×10^{-2}	0,10 – 0,40	$1,1 \times 10^3 - 4,4 \times 10^3$	
Veine cave	3×10^{-2}	0,05 – 0,20	$4,1 \times 10^2 - 1,7 \times 10^3$	Laminaire
Veines	5×10^{-3}	0,003 – 0,05	4,1 – 70	
Capillaires	8×10^{-6}	< 0.001	< 0,002	
Veinules	2×10^{-5}	< 0.003	< 0,017	
Artérioles	3×10^{-5}	0.001 – 0,10	0,08 – 0,8	

¹⁹ Voir le cours MECA0011-1 « Eléments de Mécanique des Fluides ».

Nous considérerons par la suite le seul cas de l'écoulement laminaire. C'est le cas de l'écoulement du sang dans les vaisseaux de petit diamètre, du système veineux et du système artériel). C'est aussi dans ces petits vaisseaux que se trouvent les principales résistances au transport.

Dans ces conditions, l'écoulement est régi par la loi de Poiseuille²⁰. Cette loi est le pendant de la loi d'Ohm pour la circulation de l'électricité (c-à-d : $I = U/R_{OHM}$).

$$u = \Delta P \frac{r^2}{8 \mu L} = \frac{\Delta P}{R}$$

$$R = \frac{8 \mu L}{r^2}$$

La résistance R (Pa.s.m⁻¹) à l'écoulement est proportionnelle à :

- la viscosité du fluide μ (Pa.s)
- la longueur du vaisseau L (m), à
- l'inverse du carré de son rayon r (m)

Fluide	Viscosité (Pa.s)
Gaz	$1 \times 10^{-5} - 2 \times 10^{-5}$
Eau 20 °C	1×10^{-3}
Eau 37 °C	0.7×10^{-3}
Plasma 37 °C	1.4×10^{-3}
Sang 37 °C	$4 \times 10^{-3} - 10 \times 10^{-3}$
Huile d'olive	$8 \times 10^{-2} - 10 \times 10^{-2}$
Glycérine	1 - 2

La viscosité peut varier considérablement d'un fluide à l'autre. Les gaz ont une viscosité beaucoup plus faibles que celle des liquides. La viscosité des

²⁰ Jean-Louis Marie Poiseuille (1797-1869), Médecin Physiologiste et Physicien français.

liquides peut elle-même est très variable. Le tableau suivant en donne quelques ordres de grandeurs.

La loi de Poiseuille ne s'applique malheureusement que de manière assez approximative à la circulation du sang. Il y a à cela deux raisons.

- Le sang n'est pas un fluide homogène. Il contient des petites particules en suspension, les globules rouges ou hématocries, dont la teneur²¹ et la déformabilité²² vont affecter le comportement rhéologique du sang. La déformation (l'allongement) des globules rouges sous l'effet d'un champ de vitesse va entraîner une diminution de la viscosité du sang. On dit que le sang a un comportement « non-Newtonien », rhéofluidifiant.
- Les parois des vaisseaux sanguins ne sont pas rigides. Ils possèdent une élasticité et une inertie qui leur est propre. L'expérience montre que cette élasticité ne change pas qualitativement l'écoulement au sein des vaisseaux. Elle modifie cependant les phénomènes transitoires associés à l'écoulement (propagation de l'onde artérielle²³).

L'étude des conséquences du comportement non-Newtonien du sang et de l'élasticité des vaisseaux sur la circulation sanguine est couverte par l'hémodynamique²⁴

Le transport dans les tissus

Les tissus biologiques sont composés d'eau, de cellules et d'une matrice extracellulaire : un réseau interconnecté de protéines et de protéoglycanes²⁵. C'est cette matrice qui apporte la rigidité structurelle au tissu. Il forme un matériau poreux dans lequel l'eau peut circuler sous l'effet d'un gradient de pression comme pour la circulation dans les

²¹ L'hématocrite *Ht* représente le volume occupé par les globules rouges par rapport à la quantité de sang total (globules rouges plus plasma) : il s'exprime en pourcentage. Il est d'env. 45 % chez l'homme adulte.

²² En rigidifiant les globules rouges au moyen de drogues, comme le glutaralhéhyde, on constate que la viscosité apparente du sang augmente considérablement.

²³ L'onde artérielle résulte de l'éjection systolique (contraction du ventricule) qui expulse le sang et dilate transitoirement le système artériel

²⁴ Science qui étudie les caractéristiques physiques de la circulation sanguine, la pression, la vitesse, le débit du sang dans le système cardiovasculaire.

²⁵ Le protéoglycane est une combinaison de protéines et de glucides (polysaccharides).

vaisseaux sanguins évoqués ci-dessus. En raison de la très faible taille des pores de ce matériau poreux, la dimension caractéristique L à introduire dans le nombre Reynolds est très petite et l'on se trouve toujours dans les conditions d'écoulement laminaire ($Re \ll 1$).

La circulation dans le tissu est décrite par une loi semblable à celle de Poiseuille, la loi de Darcy²⁶

$$u = \Delta P \frac{\mu e}{\alpha} = \frac{\Delta P}{R}$$

$$R = \frac{\mu e}{\alpha}$$

La résistance R (Pa.s.m⁻¹) à l'écoulement est proportionnelle à :

- la viscosité du fluide μ (Pa.s),
- l'épaisseur e du tissu (m),
- l'inverse du coefficient de perméabilité α (m²).

4.2.4. Comparaison diffusion-convection

L'importance relative de la diffusion et de la convection varie beaucoup avec l'échelle spatiale à laquelle ces deux processus de transport se déroulent. Ces échelles couvrent huit ordres de grandeurs, depuis 10⁻⁸ m (taille de molécules telles que les protéines) jusqu'à 10⁰ m (taille du corps humain). Les conclusions que l'on pourra tirer vont donc varier fortement selon que l'on considère l'une ou l'autre des échelles reprises ci-dessous.

Objet	Echelle (m)
Protéines	10 ⁻⁸
Cellules	10 ⁻⁶ - 10 ⁻⁵
Vaisseaux capillaires	10 ⁻⁴
Organes	10 ⁻¹
Corps humain	10 ⁰

La comparaison entre diffusion et convection peut être réalisée en évaluant les temps caractéristiques des deux processus :

²⁶ Henry Darcy (1803 - 1858), Hydraulicien français.

- le temps de diffusion, t_D , représenté par L^2/D_m (voir ci-dessus), et
- le temps de convection, t_C , représenté par L/u ²⁷

Le rapport entre ces deux temps caractéristique est défini comme étant le nombre de Péclet Pe (adimensionnel) :

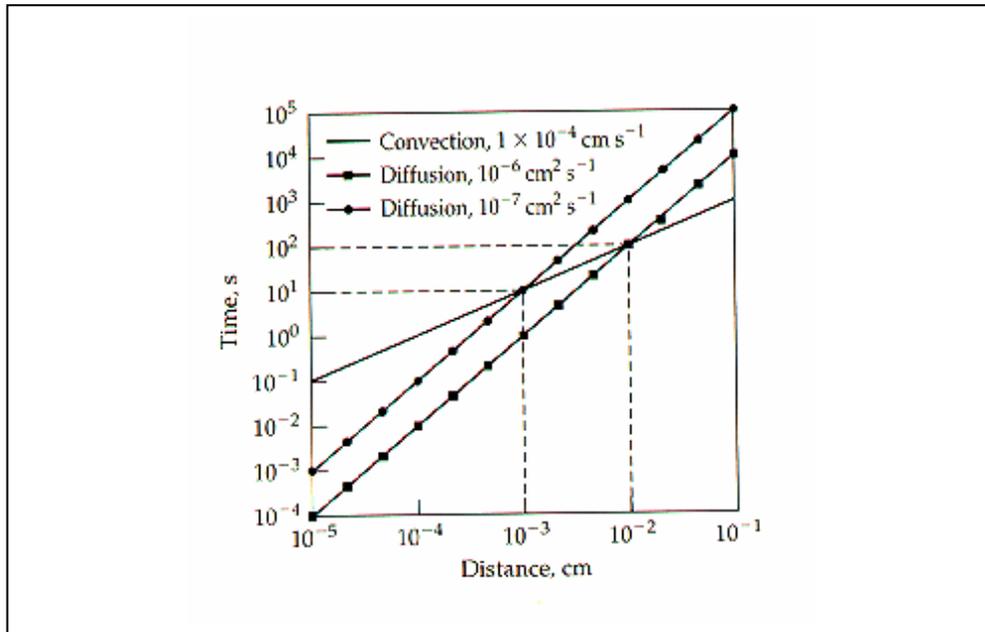
$$Pe = \frac{t_D}{t_C} = \frac{L^2/D_m}{L/u} = \frac{u L}{D_m}$$

Lorsque le nombre de Péclet est largement inférieur à l'unité, la diffusion est nettement plus rapide que la convection : le temps caractéristique de diffusion est largement inférieur à celui de la convection. Inversement, lorsque le nombre de Péclet est très grand, la convection est le processus de transport prédominant.

La définition du nombre de Péclet montre très clairement que l'importance relative des deux mécanismes de transport est directement liée à l'échelle L sur laquelle ces transports doivent se réaliser. Le graphique suivant montre l'évolution, en échelle log-log, des deux temps caractéristiques avec cette échelle. Le temps caractéristique de diffusion, t_D , évolue comme le carré de la distance tandis que le temps caractéristique de convection, t_C , évolue linéairement avec cette distance. Les deux courbes vont se couper à une distance L dépendant de la vitesse u et du coefficient de diffusion D_m .

Le graphique ci-dessous correspond à de situations rencontrées à l'échelle de quelques dizaines à centaines de μm : celle des vaisseaux capillaires. Sur ce graphique, la vitesse de convection u est supposée être de $1\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ ($10^{-4}\text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ ou $10^{-6}\text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$). Les valeurs de coefficients de diffusion repris sur ce graphique correspondent à des petites molécules : $10^{-6}\text{ cm}^2\cdot\text{s}^{-1}$ ($10^{-10}\text{ m}^2\cdot\text{s}^{-1}$) et à des protéines $10^{-7}\text{ cm}^2\cdot\text{s}^{-1}$ ($10^{-11}\text{ m}^2\cdot\text{s}^{-1}$). Pour des protéines, la diffusion est un processus efficace sur des distances de l'ordre de 10^{-3} cm ($10\ \mu\text{m}$ ou 10^{-5} m). Ces distances correspondent approximativement à la taille d'une cellule. Pour de petites molécules telles que l'oxygène, la diffusion est efficace jusqu'à des distances de l'ordre de 10^{-2} cm ($100\ \mu\text{m}$ ou 10^{-4} m). Cette distance est proche de l'espace inter-capillaire dans beaucoup de tissus.

²⁷ Le temps nécessaire pour parcourir la distance L à la vitesse u



Temps de diffusion et de convection (extrait de *Transport Phenomena in Biological Systems*, Truskey et al., 2004)

Sur de plus grandes échelles spatiales (par exemple de l'ordre du mètre), c'est nettement le processus de transport par convection qui est le plus performant. On atteint des temps de transport de l'ordre de quelques dizaines de secondes voire moins/ C'est largement suffisant pour la plupart des fonctions physiologiques. Le mouvement du corps nécessite des temps de réponse nettement plus courts que ce qui peut être atteint par convection (a fortiori par diffusion). C'est la raison pour laquelle le système nerveux utilise la conduction électrique de signaux à des vitesses aussi élevée que 500 m.s^{-1} ²⁸.

²⁸ Ce transfert électrique repose aussi sur un transfert membranaire de matière : ce sont des ions (chargés électriquement) qui sont impliqués dans ce transfert.

4.3 Les organes artificiels et l'ingénierie tissulaire

Grâce aux récents progrès réalisés en biologie, en médecine et en ingénierie, la possibilité que le corps humain puisse être réparé aussi facilement qu'une automobile ne relève plus du domaine de la science-fiction.

Depuis les années 60, divers appareils ont été développés dans le but d'assurer les fonctions de, et donc de remplacer, divers organes du corps. On parle alors d'organes artificiels. Ils peuvent être utilisés durant une opération ou un séjour en soins intensifs (par exemple : les appareils d'assistance respiratoire) ou pour assister un organe déficient (par exemple : le rein artificiel).

Trois voies peuvent être envisagées :

- l'utilisation d'appareils entièrement artificiels reproduisant tout ou partie des fonctions de l'organe déficient : c'est le cas de la dialyse rénale.
- La culture en environnement contrôlé (*in vitro*)²⁹ et la reconstruction du tissu déficient suivis de son implantation ultérieure dans le corps humain.
- Le maintien en vie des cellules de l'organe déficient dans un appareil externe, leur permettant de reproduire les fonctions de cet organe : on parle alors d'organes bioartificiels.

Nous analyserons successivement le rôle des mécanismes de transport dans chacune de ces trois voies.

4.3.1 La dialyse rénale

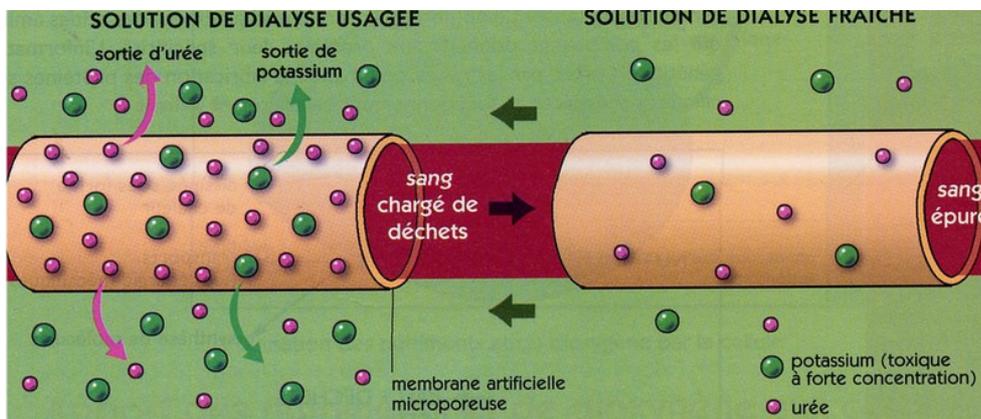
Les reins ont un rôle d'épuration et de filtration dans notre corps. Ils éliminent dans les urines les déchets azotés ; l'excès d'eau et certains sels (tels que le potassium) dont l'excès peut être toxique. Ils régulent donc le volume, la composition et le pH du sang. L'insuffisance rénale peut être traitée par dialyse. Ils existent deux techniques de dialyse :

²⁹ Lorsque des cellules sont placées hors de leur environnement normal, et sont maintenues en vie, on parle de culture *in vitro*. Le terme *in vitro* rappelle le fait que ces cellules sont entourées par du matériel de laboratoire qui était originellement en verre.

l'hémodialyse (filtration extra corporelle) et la dialyse péritonéale (filtration intra corporelle).

Nous ne considérerons ici que l'hémodialyse³⁰. L'hémodialyse est une opération qui consiste à faire circuler le sang provenant des artères dans un appareil externe appelé *dialyseur* (ou « rein artificiel »). Le dialyseur a deux compartiments, séparés par une mince membrane poreuse à travers laquelle s'opère le transfert des composés à évacuer tels les composés azotés. Le sang circule d'un côté de cette membrane. Le fluide placé de l'autre côté de la membrane est appelé *dialysat*. Les membranes le plus souvent utilisées sont constituées de fibres creuses polymériques : en cellulose, polysulfone ou polyamide. Ces membranes ont un diamètre de l'ordre de 100 à 200 μm et une très faible épaisseur (quelques μm) pour maximiser le flux de transfert. Elles permettent le passage de petites et moyennes molécules (déchets azotés, sels) jusqu'à une masse moléculaire de ~ 500 mais s'opposent au passage des macromolécules (par exemple, l'albumine).

Le sang circule à l'intérieur des fibres. Le schéma ci-dessous illustre les mécanismes d'échange entre le sang et le dialysat : le sang s'appauvrit en composés azotés (par exemple l'urée) et en sels (par exemple le potassium)

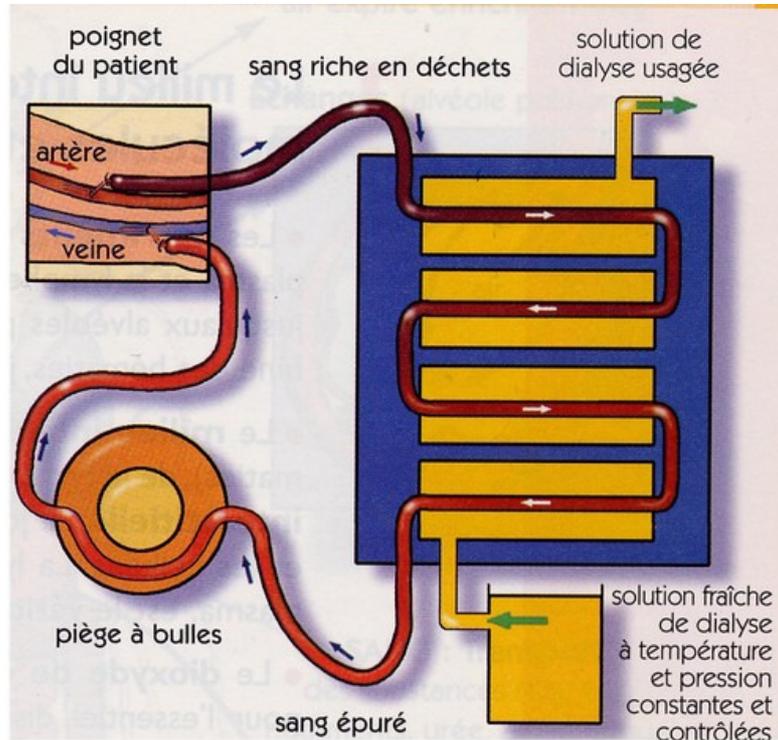


Voir site : http://www.ac-grenoble.fr/cam/idd/site_5e4/rein%20/lereinart.html

Le sang épuré est ensuite réintroduit dans le système circulatoire veineux tandis que le dialysat (ou solution de dialyse) usagé est évacué. Le sang et

³⁰ Le mot « hémodialyse » signifie « épuration du sang ».

le dialysat circulent le plus souvent à contre-courant comme illustré très schématiquement sur la figure ci-dessous.



Il existe en fait deux types de dialyseurs qui se différencient par le (les) moyen(s) mis en œuvre pour assurer le transfert à travers la membrane.

- Le flux transmembranaire est dû à une différence de concentrations maintenue de part et d'autre de la membrane. C'est la méthode la plus ancienne. Le flux est contrôlé par un processus diffusif transmembranaire qui obéit à la loi de Fick dont l'approximation linéaire est représentée par la loi :

$$J = K (C_1 - C_2) = \frac{D_{eff}}{e} (C_1 - C_2)$$

« Le coefficient de transfert K ($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$) dépend du type de molécule considéré : il diminue fortement lorsque la masse moléculaire augmente. Il

sera donc beaucoup plus élevé pour l'urée (108 Daltons³¹) que pour l'albumine (~ 65.000 – 70.0000 Daltons) ainsi qu'illustré sur le tableau suivant pour une épaisseur de membrane de 20 µm »

Molécule	Masse moléculaire (Daltons)	Coeff. diffusion eff. (m ² .s ⁻¹) ³²	K (m.s ⁻¹)
Urée	108	1,14 × 10 ⁻¹⁰	5,7 × 10 ⁻⁶
Albumine	66.458	1,26 × 10 ⁻¹⁵	6,3 × 10 ⁻¹¹

- Le flux transmembranaire est accrû par la création d'un différentiel de pression ΔP au niveau de la membrane. Le procédé porte alors le nom d'hémofiltration. Cette différence de pression, appelé aussi pression transmembranaire, crée un flux convectif qui permet d'accroître le transport de l'eau du sang vers le dialysat. Ce flux convectif est représenté par la loi de Darcy³³

$$u = \Delta P \frac{\alpha}{\mu e} = \frac{\Delta P}{R}$$

Les plus petites molécules telles que l'urée, qui peuvent traverser la membrane, sont également transportée par ce flux convectif, qui vient s'ajouter au flux diffusionnel décrit ci-dessus.

La pression transmembranaire moyenne ΔP appliquée à la membrane peut être déterminée par :

$$\Delta P = \frac{P_{IN} + P_{OUT}}{2} - P_{DIAL}$$

³¹ La masse moléculaire s'exprime en Daltons. Un Dalton représente la masse d'un atome d'hydrogène. Cette unité de masse atomique (u.m.a.) équivaut au douzième de la masse d'un atome de carbone 12. 1

³² Ces valeurs représentent le coefficient de diffusion effectif incluant les interactions molécules-membrane.

³³ Voir présentation du processus de convection

- P_{IN} : pression d'entrée (ou pression artérielle)
- P_{OUT} : pression de sortie
- P_{DIAL} : pression dialysat

:

Cette pression transmembranaire est généralement de l'ordre de 15 – 60 kPa.

La résistance R de la membrane est définie par :

$$R = \frac{\mu e}{\alpha}$$

Elle dépend donc de la viscosité du liquide μ , de l'épaisseur e de la membrane et de sa perméabilité α . Selon les matériaux utilisés, elle varie entre $1,0 \times 10^{10}$ et $5,0 \times 10^{10}$ Pa.s.m⁻¹.³⁴ La membrane d'hémofiltration est légèrement plus mince (5 – 10 μ m) que celle d'hémodialyse mais est entourée d'une membrane dont la taille des pores est plus élevée (résistance négligeable) assurant une plus grande rigidité à l'ensemble.

4.3.2 L'ingénierie tissulaire

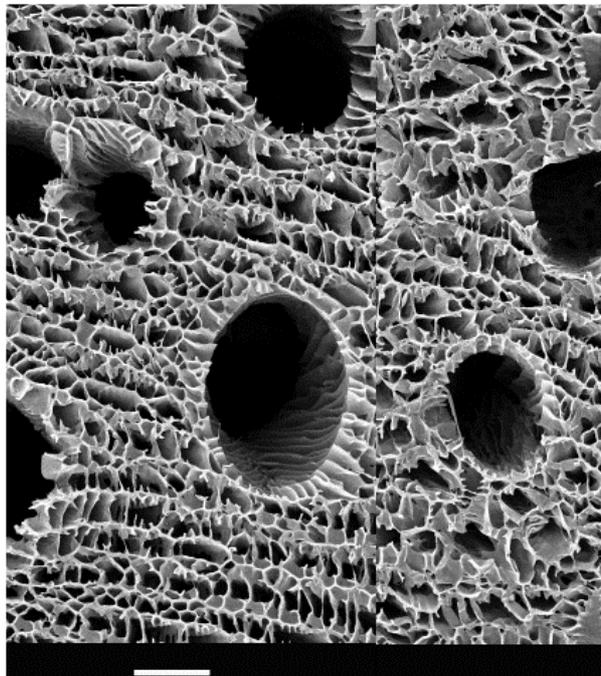
L'ingénierie tissulaire peut se définir comme l'ensemble des techniques et des méthodes permettant de développer des substituts biologiques en vue de restaurer, maintenir ou améliorer les fonctions des tissus. Différentes stratégies peuvent être employées pour faire croître les tissus de façon contrôlée. La méthode qui est de plus en plus employée actuellement et qui semble la plus prometteuse est celle de la croissance de cellules dans un biomatériau poreux³⁵ («échafaudage») servant de structure tridimensionnelle «guidant» la production d'une matrice extracellulaire fonctionnelle (bio-induction).. Les cellules ont en effet besoin de signaux et de guides extérieurs pour former des tissus ou des organes

³⁴ Cette résistance est souvent exprimée sous une forme inverse ($1/R$), exprimée en ml.m⁻².h⁻¹ (mmHg)⁻¹.

³⁵ On appelle biomatériau un matériau synthétique (minéral ou organique) destiné à interagir avec le système biologique avec lequel il sera en contact.

tridimensionnels et fonctionnels. Des résultats prometteurs ont déjà été obtenus en synthèse d'os, de cartilages, de vaisseaux sanguins, ...

Les phénomènes de transport jouent un rôle déterminant en ingénierie tissulaire. Ce sont eux qui vont contrôler et limiter la prolifération des cellules au sein du biomatériau. La texture du biomatériau doit répondre à des exigences assez contraignantes. Il doit posséder une porosité³⁶ élevée et une taille des pores facilitant l'ensemencement cellulaire³⁷, la prolifération de ces cellules et la diffusion des nutriments en son sein. La figure suivante représente une photographie obtenue par microscopie électronique d'une coupe dans un matériau polymérique poreux pouvant être utilisé en régénération de cellules nerveuses.



Extrait de S. Blacher et al., *Colloids and Surfaces* (2001)

³⁶ Fraction de volume accessible aux cellules et aux nutriments

³⁷ Les cellules utilisées sont des cellules souches, capables de produire, par divisions successives, des cellules spécialisées dans des registres différents.

On y observe très clairement une double porosité :

- Des pores cylindriques de grandes dimensions ($\sim 100 \mu\text{m}$) permettant la croissance des cellules et leur infiltration au sein de la matrice poreuse.
- Des pores plus petits ($\sim 10 \mu\text{m}$) et de forme plus complexe permettant la diffusion des nutriments au sein de la matrice poreuse et leur mise en contact avec les cellules en cours de croissance.

Le biomatériau doit également être biodégradable : il doit pouvoir être progressivement absorbé par les tissus environnants pour éviter une intervention chirurgicale ultérieure. La cinétique de dégradation doit être soigneusement contrôlée. Elle doit en effet coïncider le plus possible avec la formation du tissu de remplacement. Durant cette phase de croissance cellulaire, le biomatériau doit avoir la rigidité mécanique nécessaire pour protéger le tissu en croissance jusqu'à ce qu'il puisse acquérir sa propre rigidité mécanique.

4.3.3 Les organes bioartificiels

Les appareils artificiels (ou organes artificiels) tels que les appareils de dialyse rénale évoqués ci-dessus se révèle souvent incapables d'assurer l'entièreté des fonctions de l'organe naturel déficient. Ce type de machine assure en général une fonction de filtration ou de purification mais ne peut imiter les fonctions métaboliques d'organes aussi complexes que le rein ou le foie. D'où l'idée de confier la tâche aux cellules naturelles elles-mêmes, selon une organisation aussi proche que possible de celle que l'on connaît *in vivo*³⁸.

Cette organisation favorable à l'activité des cellules naturelles est reproduite dans un appareil extracorporel (bioartificiel) appelé bioréacteur³⁹. Les cellules y sont continuellement approvisionnées en oxygène et en nutriments et débarrassées des déchets. Les paramètres de

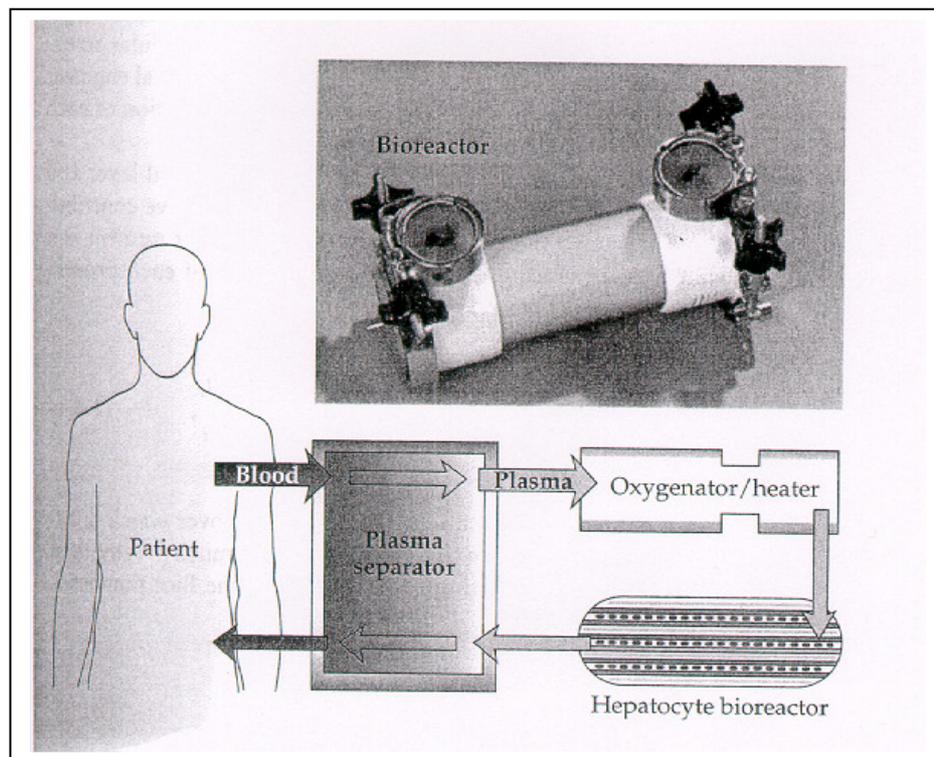
³⁸. Se réfère aux processus biologiques qui ont lieu dans un organisme vivant ou dans une cellule vivante sous des conditions normales.

³⁹ Le bioréacteur est un terme générique pour désigner l'appareil dans lequel on crée un environnement favorable à l'activité de systèmes vivants : micro-organisme (bactéries, levures,...), cellules végétales ou animales (ou humaines)

culture, tels que le pH, la température et les contraintes mécaniques, sont constamment contrôlés.

Comme dans le cas d'un organe artificiel (voir dialyse), le sang provenant des artères est introduit dans le bioréacteur et mis en contact avec les cellules cultivées (voir l'illustration sur la figure suivante). Le sang et ces cellules doivent cependant être séparés par une membrane d'immunsolation. Cette séparation évite ou limite le risque de rejet immunitaire.

Plusieurs configurations de membrane peuvent être envisagées en fonction du type de bioréacteur utilisé. La figure suivante représente un système de foie artificiel. Il comprend un bioréacteur à fibres membranaires creuses. Les cellules humaines (ici des cellules du foie ou hépatocyte) tapissent la paroi interne de fibres creuses. Plusieurs milliers de fibres sont utilisées dans un seul appareil.



Foie bioartificiel (extrait de *Transport Phenomena in Biological Systems*, Truskey et al., 2004)

4.3 Les sources bibliographiques

1. Transport Phenomena in Biological Systems
G.A. Truskey, F. Yuan, D.F. Katz,
Paerson Prentice Hill, Upper Saddle River, NJ (2004).
2. Basic Transport Phenomena in Biomedical Engineering
R.L. Fournier
Taylor & Francis, Philadelphia, PA (1998)
3. Transport Phenomena
R.B. Bird, W.E. Stewart, E.N. Lightfoot
J. Wiley, New York, 2nd edition (2002)
4. Chemical Engineering Fundamentals in Biological Systems
Multimedia Modules
S. M. Montgomery, J. J. Linderman, D. J. Mooney, M. A. Burns, H.Y.
Wang, H.S. Fogler
Multimedia Educational Laboratory, Chemical Engineering
Department, University of Michigan