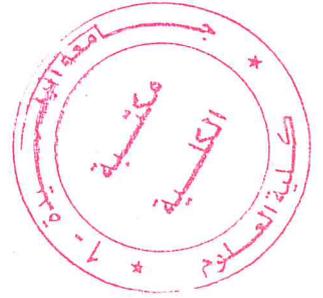


MA-530-99-1

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
جامعة سعد حطب البليدة 1

UNIVERSITE SAAD DAHLEB DE BLIDA 1



كلية العلوم – دائرة الفيزياء

Faculté des Sciences  
Département de Physique  
PROJET DE FIN D'ETUDES POUR L'OBTENTION DU  
DIPLOME MASTER EN PHYSIQUE  
Option : Physique Appliquée aux Microsystèmes

Par : Bilal NOURINE

THÈME

**APPLICATION DE LA DIALYSE  
MEMBRANAIRE POUR LE REIN  
ARTIFICIEL BIOMEMS**

Devant le jury composé de :

Mr. A. AMRANE

MAA USDB 1

Président

Dr. F. HADJ-LARBI

MRB CDTA Alger

Examineur

Dr. A. HASSEIN-BEY

MCB USDB1

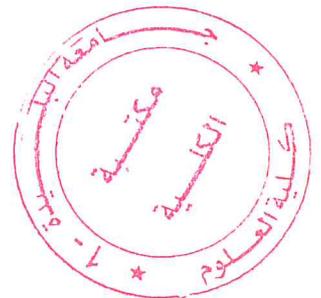
Promoteur

Blida, SEPTEMBRE 2017

MA-530-99-1

## Résumé :

Les reins jouent un rôle important dans notre corps pour réguler l'équilibre de l'eau et des ions inorganiques, et éliminer également les déchets métaboliques et les produits chimiques étrangers du sang. Il maintient le sang propre et équilibré chimiquement. Une fois que sa capacité de régénération et de réparation se détériore et échoue, les gens opteront pour une transplantation de rein biologiquement compatible ou une répétition continue du traitement de dialyse pour survivre. Ainsi, le premier objectif de notre étude est d'analyser les caractéristiques mécaniques de la membrane de filtration avec un filtrage uniforme de nanopores qui devrait pouvoir agir comme canal de pénétration des déchets dans un rein artificiel en imitant la membrane des pores fendus dans notre corps. La membrane de filtration avec une capacité sélective optimale est essentielle pour filtrer les protéines. Des simulations sont basées sur la méthode des éléments finis pour simuler le comportement des membranes nanopores. L'étude vise la faisabilité de la fabrication de la membrane de filtration pour un rein artificiel. L'analyse se fait à l'aide de la simulation Comsol Multiphysics sur différentes géométries de fente.



# ملخص

الكلية تلعب دورا هاما في جسمنا لتنظيم المياه والتوازن أيون غير العضوية، وأيضا إزالة منتجات النفايات الأيضية والمواد الكيميائية الأجنبية من الدم. فإنه يحافظ على الدم نظيفة ومتوازنة كيميائيا. وبمجرد تدهور قدرة تجديدها وإصلاحها وفشلها، فإن الناس إما أن تختار لزراعة الكلية متوافقة بيولوجيا أو تكرار مستمر من العلاج غسيل الكلية في البقاء على قيد الحياة حياتهم. وهكذا، فإن الهدف الأول من دراستنا هو تحليل الخصائص الميكانيكية للغشاء الترشيح مع نانوسلبيات الترشيح موحدة التي ينبغي أن تكون قادرة على العمل كقناة اختراق من النفايات المنتج في الكلية الاصطناعية من خلال محاكاة الغشاء المسام شق في جسمنا. غشاء الترشيح مع القدرة الانتقائية المثلى ضروري لتصفية البروتين. يتم تنفيذ طريقة عنصر النهائية لمحاكاة سلوك الأغشية نانوسلبيات. وتهدف الدراسة إلى التحقيق في جدوى الترشيح غشاء الترشيح ل الكلية الاصطناعية. ويتم التحليل باستخدام كومسول مولتيفيسيكش محاكاة على مختلف الهندسة شق

## ABSTRACT

Kidneys plays an important role in our body to regulate water and inorganic ion balance, and also remove metabolic waste products and foreign chemicals from blood. It keeps the blood clean and chemically balanced. Once its regeneration and repair capability is deteriorated and fail , people will either opt for a biologically compatible kidney transplant or continuous repetition of dialysis treatment in surviving their life. Thus, the first aim of our study is to analyze mechanical characteristic of the filtration membrane with uniform filtration nanoslit that should be able to act as a penetration channel of waste product in an artificial kidney by mimicking the slit pore membrane in our body. Filtration membrane with an optimum selective capability is essential to filter protein. Finit Element Method are carried out to simulate the behavior of nanoslit membranes. The study is aimed to investigate the feasibility of filtration membrane fabrication for an artificial kidney. The analysis is done using Comsol Multiphysics simulation on various slit geometry.

# Remerciements

*Avant toute chose, Je remercie ALLAH, le tout puissant, de nous avoir donné la force et la patience pour achever ce travail qui soulagera des malades dans le monde.*

*Ce travail mémoire de master en physique Appliquée aux Micro Système a été effectué au sein du groupe nano physique du département physique à la faculté des sciences de l'université de Blida1 sous la direction du Dr. Abdelkader HASSEIN-BEY (Responsable du Master et groupe NanoPhysique).*

*Nous adressons nos sincères remerciements à notre encadreur Dr. Abdelkader HASSEIN-BEY, pour la confiance qu'il nous a accordée pour réaliser ce mémoire sous sa direction, nous le remercions aussi pour ses encouragements, sa disponibilité et ses précieux conseils durant l'élaboration du présent travail, vraiment merci.*

*Nous remercions également Mr. A. AMRANE pour l'honneur qu'il nous a fait en présidant le jury de ce mémoire.*

*Nous remercions aussi Dr. F. HADJ-LARBI pour avoir accepté d'examiner et de juger ce travail.*

*Enfin, Nous tenons à remercier tous ceux qui ont collaboré de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail ; Qu'ils acceptent nos humbles remerciements. Nos vifs remerciements vont également à l'ensemble des enseignants du département sciences de physique.*

## Sommaire

INTRODUCTION GENERALE .....	14
CHAPITRE 1 : GENERALITE ET ETAT DE L'ART SUR LES MICROSYSTEMES .	18
1.1 Les microsystemes .....	18
1.1.1 Introduction .....	18
1.1.2 Biomems biologie et technique <i>LOC μTAS</i> .....	19
1.1.3 Principaux objectifs de <i>LoC Systems</i> .....	22
1.1.4 Le MEMS dans l'assistance médicale.....	23
1.1.5 Marché économique enjeux et perspective économique .....	23
1.1.6 L'avenir des MEMS.....	25
1.1.7 Quelque définition autour de l'organe rein et la fonction de dialyse .....	27
CHAPITRE 2 : APPLICATION DE LA DIALYSE MEMBRANAIE POUR LE REIN ARTIFICIEL BIOMEMS.....	32
2.1 Introduction .....	32
2.2 Dialyse .....	32
2.3 Technique de dialyse .....	33
2.3.1 Dialyse péritonéale .....	34
2.3.2 L'hémodialyse, l'hémofiltration .....	36
2.3.3 Equations de diffusion.....	40
2.4 Les techniques séparatives à membranes.....	46
2.4.1 Les membranes .....	46

2.4.2 Les procédés membranaires à gradient de pression .....	48
2.5 Caractérisation des membranes .....	51
2.5.1 Définition du taux de conversion .....	51
2.5.2 Définition de la sélectivité : .....	52
2.6 Structure : .....	54
2.6.1 Membranes denses .....	54
2.6.2 Membranes à charge électrique .....	54
2.6.3 Membranes composites:.....	55
2.6.4 Membranes échangeuses d'ions .....	55
2.7 Les modules.....	56
2.7.1 Les modules tubulaires .....	56
2.7.2 Les modules fibres creuses .....	57
2.7.3 Les modules plans .....	58
2.7.4 Les modules spirales .....	58
2.8 Les Matériaux utilisés.....	59
2.8.1 Les dérivés de cellulose.....	59
2.8.2 Le polypropylène.....	59
2.8.3 Les polysulfones .....	60
2.9 Système à simple passage .....	60
<b>CHAPITRE 3 : CONCEPTION ET MODELISATION.....</b>	<b>63</b>
3.1 Introduction .....	63

3.2 La micro-fluidique.....	63
3.3 Les origines de la microfluidique .....	64
3.4 Microfluidique et écoulements à faibles dimensions .....	65
3.5 Méthode de microfabrication des dispositifs microfluidique .....	66
3.6 Quelques notions d'hydrodynamique .....	68
3.6.1 Ecoulement de Poiseuille.....	68
3.7 Les caractéristiques d'un microécoulement .....	70
3.7.1 La viscosité ( $\eta$ ).....	70
3.7.2 Le nombre de Reynolds.....	71
3.7.3 Mélange et nombre de Péclet $Pe$ .....	73
3.7.4 Ecoulements Laminaire .....	73
3.8 Equations de Navier-Stokes.....	75
3.8.1 Lois de conservation .....	76
3.9 Le maillage.....	78
3.9.1 Simulation d'un écoulement de fluide dans un microcanal.....	78
<b>CHAPITRE 4 : CONCEPTION ET SIMULATION D'EUN MEMBRANE DE</b>	
<b>FILTRATION A NANOPORES .....</b>	<b>84</b>
4.1 introduction .....	84
4.2 Simulation du modèle d'un écoulement dans un microcanal à section	
rectangulaire .....	84

# *Liste des abréviations*

*μ-TAS : Micro-Total-Analysis-System*

ADN: Acide DesoxyriboNucleique

BioMEMS: *Biologic Micro-Electro-Mechanical Systems*

FEM: *Finite Element Method*

FSI: *Fluid-Structure Interaction*

RF-MEMS: *Radio frequency Micro-Electro-Mechanical Systems*

SU8 : Résine Photolithographique Négative

LOC : Lab-On-a-Chip

IRC : Insuffisant rénal chronique

DPCA : Dialyse péritonéale chronique ambulatoire

DPA : Dialyse péritonéale automatisée

FAV : Fistule artériole-veineuse

PTM : Pression transmembranaire

## LISTE DES ILLUSTRATIONS, GRAPHIQUES ET TABLEAUX

Figure 1. 1: Microlaboratoires [5] (a et b (puce à ADN)) et réseau d'aiguilles micro-usinées (c) [6].	20
Figure 1. 2: Du laboratoire à l'échelle de la salle au laboratoire sur puce.....	22
Figure 1. 3: Expansion de la zone d'application du capteur. (Autorisation de conduction MNT) .....	27
Figure 1. 4: schématisation de l'appareil urinaire [17] .....	29
Figure 1. 5: coupe sagittale du rein gauche [18].....	29
Figure 2. 1: Schéma de principe de la dialyse péritonéale [23] .....	34
Figure 2. 2: dialyse péritonéal continue ambulatoire [22].....	35
Figure 2. 3: dialyse péritonéal <i>automatisée</i> [22] .....	35
Figure 2. 4: Principe d'hémodialyse [25].....	36
Figure 2. 5: Diffusion de petites particules suivant leur gradient de concentration à travers la membrane semi-perméable du dialyseur [28].....	36
Figure 2. 6 : les deux principes physicochimique d'échange au cours des techniques d'épuration extrarénale, <b>a</b> diffusion : échange par gradient de concentration, les solutés passent de compartiment le plus vers le moins concentré jusqu'à égalisation des concentrations entre les 2 compartiments ; <b>b</b> , <i>Convection échange par gradient de pression Le solvant entraîne passivement les solutés travers la membrane tant que la pression transmembranaire est maintenue</i> [29] .....	38
Figure 2. 7: le principe de l'adsorption [29] .....	39
Figure 2. 8: le principe de l'osmose (en haut à droit ), et de l'osmose inverse ( en bas à droit ) [29]..	40
Figure 2. 9: sens de diffusion du flux de particule [30].....	41
Figure 2. 10 : circulation extracorporelle eh hémodialyse [33] .....	44
Figure 2. 11: relation entre débit d'ultrafiltration et pression transmembranaire existant en hémodialyse [34].....	45
Figure 2. 12: Hémofiltration en ligne [35].....	46
Figure 2. 13: Schéma du principe du fonctionnement d'une membrane sélective [37].....	47
Figure 2. 14: Les opérations de filtration membranaire selon la taille des pores et des espèces retenues. [36].....	47
Figure 2. 15: seuil de filtration en fonction de méthodes utilisées. [36] .....	48
Figure 2. 16: Principe de l'osmose inverse [38]. .....	49
Figure 2. 17: Principe de l'ultrafiltration [38].....	50
Figure 2. 18 : illustration Microfiltration tangentielle [39]. .....	51
Figure 2. 19: Comparaison entre filtration classique (ou frontale) [39]. .....	52
Figure 2. 20: Caractérisation de la sélectivité d'une membrane d'ultrafiltration[39].....	53
Figure 2. 21 : Description des différents types de membrane [41] .....	56
Figure 2. 22: Module à membrane tubulaire [44].....	57
Figure 2. 23: Modules à fibres creuses [42]. .....	57
Figure 2. 24: Module à membrane plan [46] .....	58
Figure 2. 25: Structure interne d'une membrane à spirale [45] .....	58
Figure 2. 26	
Figure 3. 1: Système à simple passage et plusieurs étages de modules.....	61
Figure 3. 1 : Evolution du nombre de publications relatant de la microfluidique sur web of science entre 1999 et 2012 [47] .....	63
Figure 3. 2: Différents exemples de micro-fluidique. a) veines dans une feuille d'érable, b) puce micro- fluidique fabriquée au L.O.F. Images tirées de [50].....	64

Figure 3. 3: <i>Dimensions caractéristiques des dispositifs microfluidiques</i> [53] .....	65
Figure 3. 4Schéma présentant les différentes étapes d'un processus de photolithographie: [54]. ....	67
Figure 3. 5: Schéma des différentes étapes de fabrication de canaux en PDMS [54]. ....	67
Figure 3. 6: Schéma des étapes de gravures chimiques [54] .....	68
Figure 3. 7: Représentation d'un profil de vitesse parabolique correspondant à l'écoulement de type Poiseuille pouvant être observé dans un microcanal cylindrique. [54] .....	69
Figure 3. 8: Evolution de la position des molécules dans l'écoulement selon si le régime est convectif ou diffusif. [54] .....	70
Figure 3. 9: Profil des vitesses dans un canal cylindrique [57].....	72
Figure 3. 10: Ecoulements laminaires en microfluidique. Le liquide1 est de l'eau et le liquide 2 est de l'eau + agent fluorescent [59] .....	73
Figure 3. 11: Les lignes de courants des particules de fluide écoulement laminaire. ....	74
Figure 3. 12 : (a) pousse-seringue ; (b) modélisation du profil de la vitesse d'écoulement d'un fluide dans un canal microfluidique soumis à a un gradient de pression [67].....	75
Figure 3. 13: La géométrie de la structure du microcanal . ....	80
Figure 3. 14: La géométrie de la structure de la membrane.....	80
Figure 3. 15: Maillage de la structure .....	82
Figure 4. 1: (a) La distribution et le profil du champ (b) le profil de vitesse en fonction de la longueur du microcanal.....	86
Figure 4. 2: Variation de la pression le long du microcanal. ....	87
Figure 4. 3 : Simulation de la déformation mécanique de la membrane sous l'effet de l'écoulement du fluide dans le microcanal. ....	87
Figure 4. 4: (a) le déplacement du membrane sur une surface rectangulaire pour déférant viscosité et vitesse.....	88
Figure 4. 5: Variation de la pression le long du microcanal. ....	90
Figure 4. 7:Déplacement de la membrane das le mic.....	90
Figure 4. 8:Déplacement de la membrane sur une surface rectangulaire pour différent débit .....	91
Figure 4. 9:Membrane micro et nanopore .....	92
Tableau 1. 1: Taille mondiale du marché M3 en 1996 et 2002 pour les types de produits MEMS existants en millions de dollars [13].....	24
Tableau 1. 2: Taille mondiale du marché M3 en 1996 et 2002 pour les nouveaux types de produits MEMS en millions de dollars [13]. ....	24
Tableau 1. 3: Expédition mondiale de produits M3 par secteur d'application pour2000-2004 en millions de dollars américains [13].....	25
Tableau 2. 1: la différence entre la MFT et l'UF .....	51
Tableau 3. 1: Caractéristiques des écoulements visqueux en fonction du nombre di Reynold [58]....	72

# **INTRODUCTION GENERALE**

## INTRODUCTION GENERALE

L'évolution très rapide des technologies engendre des contributions importantes dans divers domaines de compétences tels qu'en chimie, biochimie, biologie, génie de l'environnement, matériaux, mécanique, médecine, physique et autres. Par exemple, L'anémie est une complication commune de l'insuffisance rénale chronique, particulièrement chez les patients dialysés. L'utilisation d'érythropoïétine recombinante humaine a permis de faire baisser sérieusement le pourcentage d'anémies sévères dans la population des dialysés. La correction de l'anémie chez ces patients a amélioré les conditions de vie. Une partie de ces patients sont malheureusement réfractaires à cette thérapeutique, ou nécessitent une élévation importante des doses d'érythropoïétine, et sont donc incapables d'atteindre et de maintenir les valeurs cibles d'hémoglobine. Parmi les adjuvants pharmacologiques étudiés pour essayer d'aider ces patients nonrépondeurs ou hypo-répondeurs à l'érythropoïétine, la carnitine pourrait être une molécule prometteuse. En effet, l'anémie du dialysé n'est pas seulement due au défaut de production d'érythrocytes par manque d'érythropoïétine, mais aussi par une hémolyse supérieure à la normale, due à des érythrocytes fragilisés par une membrane dont la carnitine, en taux plasmatique inférieure chez le dialysé, assure de façon moins efficace le renouvellement des composants lipidiques et phospholipidiques. Une supplémentation en carnitine chez l'hémodialysé devrait en théorie permettre de freiner cette hémolyse, ce qui pourrait permettre une diminution des posologies d'érythropoïétine chez les dialysés chroniques.

Un suivi des volumes hydriques du patient lors des séances de dialyse pourrait permettre d'améliorer la tolérance du patient et l'efficacité des traitements. Il pourrait également aider le néphrologue dans sa mesure du poids de base du patient, c'est-à-dire le poids optimum en fin de séance de dialyse. En effet lors d'une séance de dialyse, 1 à 4 litres d'eau sont retirés du patient, engendrant transferts hydriques entre les différents compartiments, intracellulaires, interstitiels et plasmatiques. Lorsqu'il y a un mauvais transfert ou que le poids de base estimé est trop faible, c'est-à-dire qu'on retire d'eau au patient, il y a des risques de malaise, tels que des chutes de tension ou des crampes durant la séance de dialyse. Lorsque le poids de base est trop élevé, c'est-à-dire qu'on ne retire pas assez d'eau

Au patient, on peut voir apparaître des œdèmes. Plus fréquemment, l'excès d'eau est responsable de l'hypertension.

Le cœur de ces nouvelles technologies est la microfluidique autrement dit, la manipulation contrôlée de microquantités de fluides dans des Canalisations appelées microcanaux de dimensions comprises entre 10 et 500  $\mu\text{m}$ . Par ailleurs, une nouvelle génération de microdispositifs appelés «laboratoires sur puces» ou «LOC» a été développée. Leur fonction essentielle est de pouvoir intégrer sur une même puce toutes les possibilités d'analyse et même de médication que l'on peut trouver dans les laboratoires d'analyses biologiques et d'essais chimiques ou biochimiques. Plusieurs exemples peuvent être cités : puces à ADN, criblage de médicaments, synthèse de protéines, test de vaccin, etc. Les avantages les plus importants de ce type de microdispositifs sont leurs faibles coûts, la possibilité de faire simultanément plusieurs tests avec des délais d'analyse très courts.

Notre travail se résume à la modélisation, simulation par éléments finis et à la conception d'une membrane dans le rein artificiel.

Le premier chapitre a pour objectif de situer notre travail par des généralités sur l'état de l'art des microsystèmes. De part notre centre d'intérêt qui tourne autour de l'utilisation des MEMS dans les applications biologiques BioMEMS (*Biological MicroElectroMechanical System*) et la technologie de fabrication MEMS, nous allons introduire aussi l'activité des laboratoires-sur-puce LOC (*Lab-On-Chip*) et la technique de microanalyse est  $\mu$ -TAS (*Micro-Total-Analysis-System*).

Le second chapitre se divise en deux parties :

- La première partie va traiter les éléments de base les plus importants dans la dialyse et la membrane utilisée dans le rein artificiel.
- La deuxième partie de ce chapitre survolera le concept des membranes nanocomposites utilisé dans les reins artificiels. Après un bref aperçu sur les caractérisations des membranes et les matériaux utilisés dans la production des membranes.

Dans le troisième chapitre, nous allons présenter les conditions et paramètres nécessaires à la simulation des écoulements ou plus exactement le microécoulement dans les microcanaux. Aussi les hypothèses de base pour ce genre de microécoulement sont présentées par les équations de Navier-Stokes. En

effet, nous allons modéliser les microécoulements laminaires d'un fluide Newtonien par la méthode des éléments finis et montrer quelques résultats de simulations.

Le dernier chapitre concerne la présentation de l'étude de la membrane et les résultats de simulation par la méthode des éléments finis (FEM) effectuées dans logiciel *Comsol Multiphysics*.

**CHAPITRE 1:**  
**GENERALITES ET ETAT DE L'ART SUR LES**  
**MICROSYSTEMES**

## CHAPITRE 1 : GENERALITES ET ETAT DE L'ART SUR LES MICROSYSTEMES

### 1.1 Les microsystemes

#### 1.1.1 Introduction

Le terme American MEMS (*Micro Electro Mechanical System*) qui s'est imposé aujourd'hui pour remplacer les « Microsystemes » européens et les « Micromachines » japonaises, englobe un ensemble de composants réalisés sur silicium à l'aide de micro technologies. Les microsystemes ont été développés au début des années 1970 en tant que dérivés de la micro-électronique, leur première commercialisation remonte aux années 1990. Les MEMS sont encore en plein essor. C'est un domaine de recherche relativement récent qui combine l'utilisation des techniques électroniques, informatiques, chimiques, mécaniques, et optiques. On peut définir les micro-système ou les micro-électromécaniques comme des systèmes de petite dimension (plus petites qu'un centimètre cube) et qui accomplissent des fonctions de précision. Ce concept a très rapidement suscité un vif intérêt dans le monde. Ils sont appelés MEMS aux Etats-Unis, Micro-machines au Japon et MST (Micro-système Technologies) en Europe. On utilise en France le terme de micro-système [1].

Les micro-système se composent de capteurs pour acquérir les informations du monde extérieur et d'actionneurs qui réagissent avec le monde extérieur. Très souvent, l'électronique associée est intégrée sur le même substrat pour le traitement de données. Le terme «microsystème» est aussi utilisé pour décrire des systèmes hybrides dont les différents composants sont fabriqués indépendamment (avec différents technologies et différents substrats), ainsi que pour décrire des systèmes monolithiques dont les composants sont fabriqués sur le même substrat. Les capteurs et les actionneurs sont fabriqués sur des microstructures de silicium, tandis que les parties de traitement de signal sont fabriquées avec les processus microélectroniques ordinaires [1].

## 1.1.2 Biomems biologie et technique LOC $\mu$ TAS

### 1.1.2.1 BioMEMS

La technologie MEMS suscite un immense intérêt dans les domaines de la microfluidique et de la biochimie pour les applications à la biologie et la médecine, du fait de la biocompatibilité des matériaux généralement utilisés dans la technologie MEMS et de la très faible taille de ces microsystèmes.

Les BioMEMS présentent un très fort potentiel pour le traitement thérapeutique, la livraison, la manipulation, le diagnostic, l'analyse ou la construction d'entités biologiques et chimiques. Certains des micro- ou nano-outils, mis au point récemment, tirent leurs propriétés remarquables de leur extrême miniaturisation : environ 70 fois plus petit qu'un globule rouge, ils peuvent potentiellement se faufiler partout dans l'organisme, se glisser dans le plus étroit de nos capillaires. Les principales applications dans ce domaine peuvent être regroupées en trois catégories [2].

#### 1. les systèmes d'analyse, de diagnostic et de traitement biomédicaux :

- microcapteurs intelligents (BioChips),
- microlaboratoires (Lab-on-Chip,  $\mu$ TAS),
- biopuces à ADN,

#### 2. l'instrumentation de microchirurgie :

- microscalpels et micropinces,
- endoscopie et imagerie,

#### 3. les systèmes actifs implantables :

- contrôle de paramètres (température, pH, pression sanguine) avec éventuellement injection automatique de médicaments,
- génération de stimulé nerveux (recréer le mouvement de membres handicapés),

- organes artificiels (rétines, prothèses auditives) ou dispositifs hybrides bio/artificiels.

Le domaine du diagnostic biologique et biomédical est le secteur de recherche le plus vaste de la famille des BioMEMS. De nombreux dispositifs se distinguent de manière significative à travers leur topologie, leur technologie et leurs applications. Ces microdispositifs, nommés BioChips, sont utilisés pour la détection et la quantification de cellules, de micro-organismes, de virus, de protéines, d'acides nucléiques, d'ADN et de petites molécules dans un environnement extérieur donné. L'attrait qu'ils suscitent se justifie par la réduction de la taille des capteurs à l'échelle des structures ou éléments à détecter, et qui par conséquent, présentent une sensibilité accrue. La réduction du volume des réactifs grâce à cette miniaturisation permet de réduire leur coût de fonctionnement et d'obtenir des résultats en temps réel [3,4]. Ainsi, les détections optiques, mécaniques et électriques sont à l'heure actuelle les méthodes les plus couramment utilisées [2].

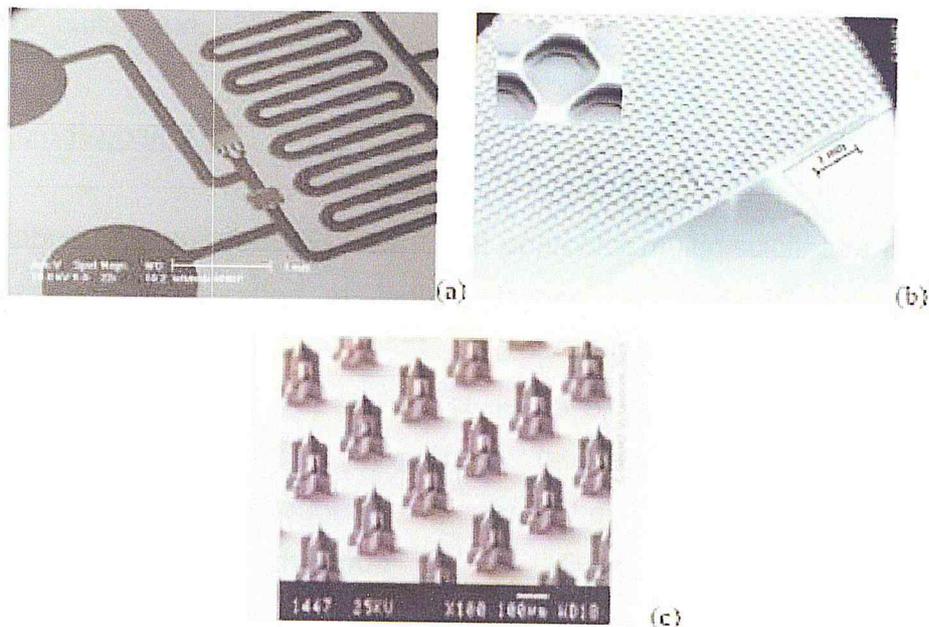


Figure 1. 1: Microlaboratoires [5] (a et b (puce à ADN)) et réseau d'aiguilles micro-usinées (c) [6].

La réduction d'échelle associée aux recherches sur la microfluidique permet de réaliser de véritables microlaboratoires ("lab-on-chip") (cf. Figure1.1 a).

#### 1.1.4 Le MEMS dans l'assistance médicale

Les capteurs MEMS ont récemment émergé comme élément clé de la médecine. Dans ce contexte, les unités de mesure inertielle, composées d'accéléromètres et de gyroscopes) dominent la scène, avec plusieurs domaines d'application.

#### 1.1.5 Marché économique enjeux et perspectives économiques

Les trois études de marché les plus connues sont l'étude sur le Réseau d'excellence en microsystèmes multifonctionnels (NEXUS) (1998), l'étude de la planification du système (CSC) (1999) et l'étude de Battelle (1990) et il existe un écart entre ces études [13,14]. La taille du marché MEMS (M3) dépend de la façon dont le MEMS est défini (M3 est un raccourci pour MEMS, Microsystems et Micromachining et, bien qu'il ne soit pas encore courant, il est utilisé comme référence pour l'ensemble du marché MEMS. Alternativement, des chiffres M3 beaucoup plus importants surviennent si MEMS est examiné au niveau du système ou du sous-système (comme dans le cas de NEXUS). Selon une étude, le marché M3 varie aujourd'hui de 4,2 milliards de dollars à 14,2 milliards de dollars. Une grande partie du marché actuel se concentre sur les têtes de lecture / écriture pour les lecteurs de disque, les capteurs de pression, les têtes d'imprimante à jet d'encre et les accéléromètres. Le tableau 1.1 fournit la taille du marché mondial NEXUS M3 en 1996 et les prévisions pour 2002 pour les types de produits MEMS existants.

Tableau 1. 1: Taille mondiale du marché M3 en 1996 et 2002 pour les types de produits MEMS existants en millions de dollars [13].

Product Types	1996 Units (millions)	\$ (millions)	2002 Units (millions)	\$ (millions)
HDD heads	530	4500	1500	12000
Inkjet print heads	100	4400	500	10000
Heart pacemakers	0.5	1000	0.8	3700
In vitro diagnostics	700	450	4000	2800
Hearing aids	4	1150	7	2000
Pressure sensors	115	600	309	1300
Chemical sensors	100	300	400	800
Infrared imagers	0.01	220	0.4	800
Accelerometers	24	240	90	430
Gyroscopes	6	150	30	360
Magnetoresistive sensors	15	20	60	60
Microspectrometers	0.006	3	0.15	40
<b>TOTAL</b>	<b>1595</b>	<b>\$13,033</b>	<b>6807</b>	<b>\$34,290</b>

Dans le domaine des produits MEMS émergents, le tableau 1.2 fournit La taille du marché mondiale de NEXUS en 1996 et les prévisions pour 2002. Les systèmes de distribution de médicaments (systèmes de microdosage microfluidique), les dispositifs de laboratoire sur puce et les commutateurs optiques MEMS devraient atteindre les segments de marché d'un *milliard* de dollars d'ici 2002.

Tableau 1. 2: Taille mondiale du marché M3 en 1996 et 2002 pour les nouveaux types de produits MEMS en millions de dollars [13].

Product Types	1996 Units (millions)	\$ (millions)	2002 Units (millions)	\$ (millions)
Drug delivery systems	1	10	100	1000
Optical switches	1	50	40	1000
Lab on ship	0	0	100	1000
Magneto optical heads	0.01	1	100	500
Projection valves	0.1	10	1	300
Coil on chip	20	10	600	100
Micro relays		0.1	50	100
Micromotors	0.1	5	2	80
Inclinometers	1	10	20	70
Injection nozzles	10	10	30	30
Anti-collision sensors	0.01	0.5	2	20
Electronic noses	0.001	0.1	0.05	5
<b>TOTAL</b>	<b>33</b>	<b>\$107</b>	<b>1045</b>	<b>\$4,205</b>

Une étude de marché plus récente de NEXUS / Roger Grace Associates, montrée au tableau 1.2, a estimé que le marché M3 atteindrait 14,2 milliards de dollars en 2000, passant à 30,4 milliards de dollars d'ici 2004. Cela correspond à un taux de croissance annuel composé (CAGR) de 21%. Les télécommunications devraient être la principale zone de croissance, composée à la fois de MEMS optiques et de dispositifs RF MEMS.

Tableau 1. 3: Expédition mondiale de produits M3 par secteur d'application pour 2000-2004 en millions de dollars américains [13].

Application Sector	2000	2004	CAGR(%)
IT/Peripheral	\$ 8,700	\$13,400	11.5
Medical/Biochemical	2,400	7,400	32.5
Industrial/Automation	1,190	1,850	11.6
Telecommunications	130	3,650	128.1
Automotive	1,260	2,350	16.9
Environmental Monitoring	520	1,750	35.4
<b>TOTAL</b>	<b>\$14,200</b>	<b>\$30,400</b>	<b>21.0%</b>

#### 1.1.6 L'avenir des MEMS

L'avenir des MEMS est lié aux tendances du marché en général et à la demande accrue de surveiller et de contrôler notre environnement et les équipements et instruments que nous utilisons dans notre vie quotidienne. Cette demande, sans aucun doute, conduit à un besoin plus de capteurs dans les voitures, dans l'équipement industriel et les installations mais aussi, plus de capteurs pour notre intelligence ambiante. Afin d'éviter la nécessité d'une multitude de fils, ces capteurs doivent être autonomes et capables de communiquer sans fil. En conséquence, non seulement plus de capteurs sont nécessaires, mais aussi de petits modules générateurs d'énergie et des composants de transmission sans fil. De toute évidence, le nombre accru d'appareils entraînera une réduction de la taille qui, à son tour, permettra des niveaux d'intégration plus élevés.

Les études montrent également qu'il y a une tendance croissante à consacrer aux soins de santé, en raison du nombre croissant de personnes âgées dans les pays développés et d'une infrastructure médicale et pharmaceutique croissante dans les pays en développement. Il existe également une tendance à transférer les diagnostics du laboratoire central d'analyse à des cabinets chirurgicaux ou des cliniques petites proches des patients. Cela contribue à la demande croissante de dispositifs peu coûteux et abordables pour le diagnostic, en particulier pour le diagnostic des points de soins. De plus, la sécurité nationale revêt une importance accrue liée à la peur croissante des attaques terroristes et des épidémies de maladies infectieuses humaines ou animales. Cela nécessite de petits instruments multi-paramètres pour tester l'air, le sang, l'eau, ou les menaces microbiologiques [15].

Il existe également une tendance à explorer des technologies de production plus souples et plus abordables. Cela sera influencé par la recherche de production dans des appareils typiques à faible coût et à grande surface, comme les cellules solaires, les écrans, les appareils électroniques portables et les appareils de diagnostic jetables. L'introduction des technologies d'impression est l'une des possibilités, les substrats à faible coût comme les plastiques.

A l'heure actuelle, les MEMS représentent un marché de 8 milliards de dollars ; la majorité du chiffre d'affaire est réalisée grâce aux têtes d'impression, aux capteurs de pressions, aux accéléromètres, aux capteurs inertiels et aux gyroscopes [15].

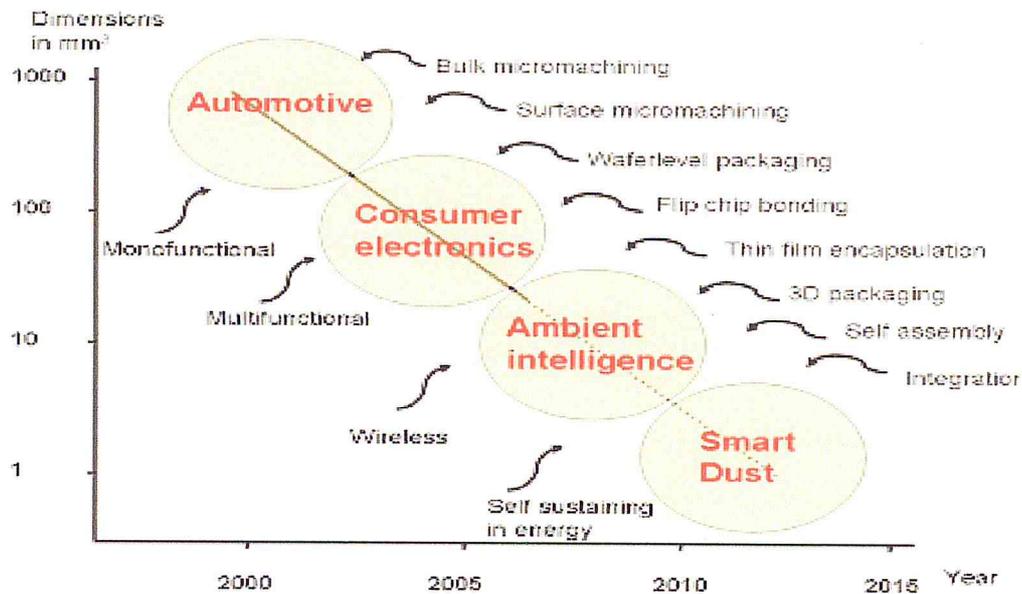


Figure 1.3: Expansion de la zone d'application du capteur. (Autorisation de conduction MNT).

## 1.1.7 Quelques définitions sur l'organe rein et la fonction de dialyse

### 1.1.7.1 Historique

A partir de ses nombreuses expériences de néphrectomies canines, commente une excellente tolérance à la suppression d'un rein et observe que la mort par binéphrectomie n'est pas Immédiate. Grâce à ses expériences, il est alors apparu évident que les reins n'étaient qu'indirectement indispensables à la vie et que leur suppléance était possible. Seules trois méthodes de traitement, aujourd'hui, s'offrent au patient Insuffisant rénal chronique (IRC) en phase terminale : la dialyse péritonéale, l'hémodialyse, et la transplantation rénale.

L'esquisse de ces techniques sera schématisée au fil de ce travail, avec un focus particulier sur l'hémodialyse, méthode à ce jour encore la plus utilisée.

À ses débuts, les résultats proposés par cette procédure, assortie d'une lourde mortalité, étaient peu concluants. Jusque dans les années 1960, l'hémodialyse n'était utilisée que brièvement pour le traitement de l'Insuffisance rénale aiguë (IRA). Le besoin de purifier l'eau de dialyse n'était alors, pas évident. Ce n'est que plus tard, que l'amélioration de la technique permit de soigner efficacement les signes associés

efficacement les signes associés à la maladie. Avec les années 1970 et l'expansion de la technique dans des centres spécialisés, les premiers signes de bactériémie et de réactions pyrogéniques post-dialyse ont été observés. L'exposition chronique de patients dialysés à un dialysat de qualité insuffisante fut responsable de l'apparition de nouveaux maux. La dialyse a amélioré le pronostic et la qualité de vie des patients insuffisants rénaux chroniques (IRC), mais au prix de nouvelles complications.

Les professionnels de santé rattachés au monde de la dialyse se sont appliqués au quotidien à l'amélioration de ces techniques, de manière à en diminuer les répercussions sanitaires potentielles. Notre travail ne portera que sur les fluides pour hémodialyse et leur qualité, puisque leur fabrication est sous la responsabilité seule du pharmacien en charge du traitement de l'eau. A l'inverse des poches de dialysat en dialyse péritonéale qui sont d'origine industrielle garantissant ainsi une reproductible de produits de haute qualité, les liquides de dialyse sont fabriqués nécessitent la mise en place d'un système de qualité pour garantir une sécurité sanitaire optimale.

#### 1.1.7.2 Le rein

Les reins sont des organes vitaux. Leur rôle est de purifier le sang : ils éliminent les déchets qui proviennent du fonctionnement de l'organisme et maintiennent l'équilibre chimique du sang.

Quand les reins ne fonctionnent plus, ces déchets s'accumulent dans le sang et deviennent toxiques.

Situés de chaque côté de la colonne vertébrale, en partie cachés par les dernières côtes, chacun des 2 reins mesure 12 cm de haut sur 6 cm de large, grossièrement de la taille d'un poing avec une forme de haricot. Chaque rein pèse environ 150 grammes. [16].

Ainsi le système urinaire se compose de deux reins, les uretères, la vessie et l'urètre

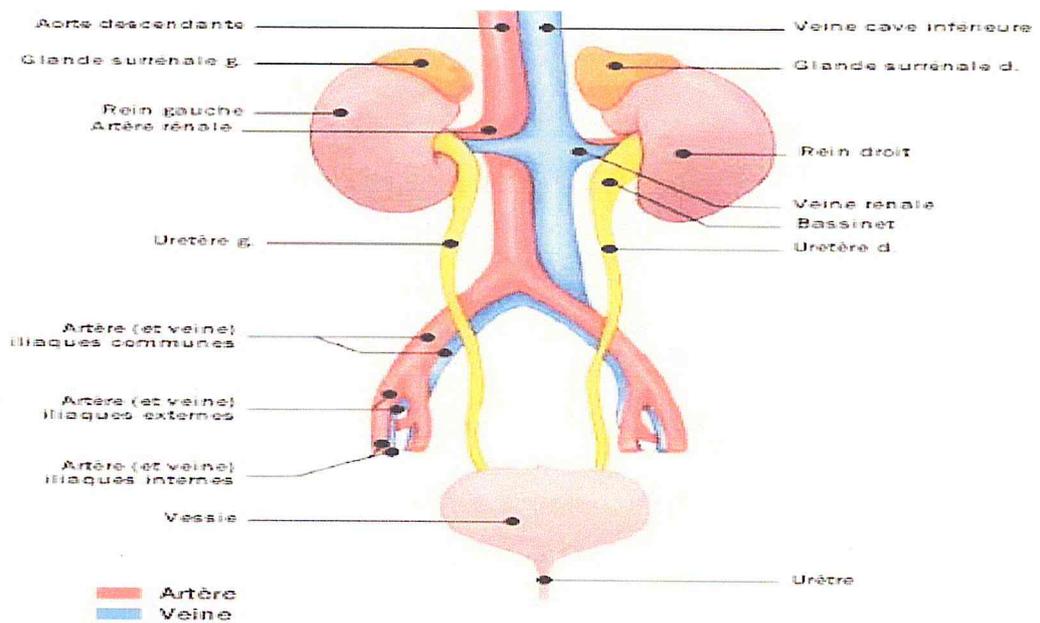


Figure 1. 4: Schématisation de l'appareil urinaire [17].

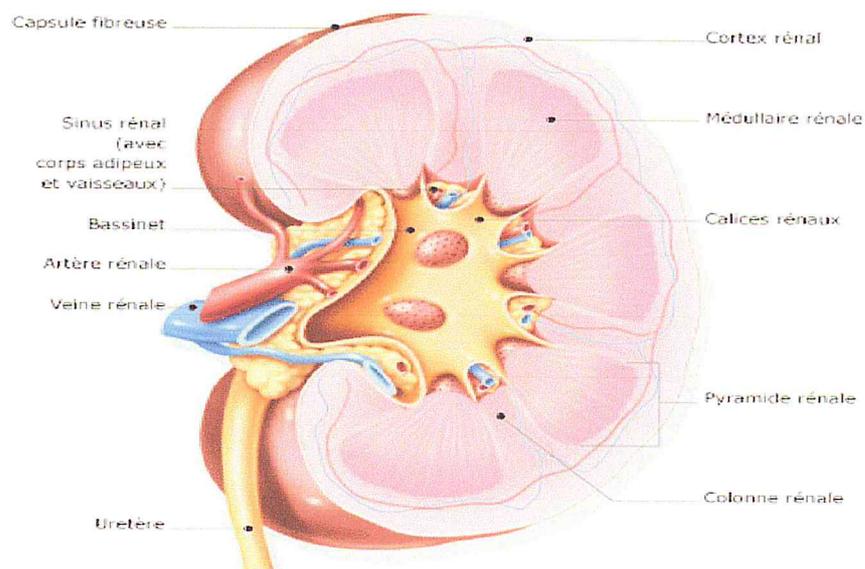


Figure 1. 5: coupe sagittale du rein gauche [18].

Le rein est un organe multifonctionnel. Il a plusieurs rôles :

- l'épuration du sang et l'excrétion urinaire :

- excrétion de nombreux produits de catabolisme (élimination des déchets endogènes)
- excrétion de xénobiotiques (détoxification et élimination des déchets exogènes comme des médicaments),
- rôle d'homéostasie : par le maintien des volumes de fluide et du maintien des équilibres : hydro-électrolytique et acido-basique de l'organisme.
- des fonctions endocrines .
- synthèse d'érythropoïétine .
  - glycoprotéine synthétisée par l'épithélium vasculaire des capillaires péri-tubulaires rénaux (90 %) et par le foie (10 %), qui stimule la prolifération et la différenciation des érythroblastes
- synthèse de rénine :
  - hormone qui participe à la régulation des volumes extracellulaires et de la pression artérielle (place importante dans le système rénine-angiotensine-aldostérone).
  - la rénine est formée au niveau des artérioles afférentes [10].
- fonctions d'hydroxylation de la 25-hydroxy cholécalciférol, en 1,25-dihydroxy cholécalciférol, forme active de la vitamine D .
- Fonctions de métabolisme et de catabolisme :
  - ✓ fonction de néoglucogenèse jusqu'à 20% en cas de jeûne, sous le contrôle de l'insuline et des catécholamines [19].

Le rein est un organe particulièrement fragile, car très perfusé du fait de sa fonction de filtration. Il est donc l'un des premiers (avec le foie) à être exposé de manière importante aux xénobiotiques présents dans le sang. D'autre part, les xénobiotiques peuvent être amenés à former des métabolites toxiques lors de leur élimination, ou à précipiter lors de l'acidification des urines, et diminuer ainsi progressivement ses capacités fonctionnelles [20].

**CHAPITRE 2 :**  
**APPLICATION DE DIALYSE**  
**MEMBRANAIE POUR LE REIN**  
**ARTIFICIEL BIOMEMS.**

## CHAPITRE 2 : APPLICATION DE DIALYSE MEMBRANAIE POUR LE REIN ARTIFICIEL BIOMEMS.

### 2.1 Introduction

Le rein est considéré comme un important acteur dans l'établissement de l'équilibre acido-basique et hémostatique de l'organisme, il est le seul épurateur du sang de ses déchets, et un producteur majeur de différentes hormones , cependant cet organe peut faillir et cesser de fonctionner adéquatement pour entrainer une insuffisance rénale. Cette dernière peut rester silencieuse pendant longtemps pour que ses symptômes apparaissent qu'à un stade terminal où le seul remède sera la dialyse ou la transplantation rénale. il ya 1500 à 3000 nouveaux cas d'insuffisants rénaux chaque année, et il existe actuellement en Algérie 300 centres d'hémodialyse qui traitent environ 18500 cas pour le patient, et l'état ce traitement reste lourd et coûteux (la prise en charge de l'insuffisance rénale représente 2.5% à 3% du budget du ministère de la santé).

## 2.2 Dialyse

La dialyse est le procédé physique par lequel on élimine du sang du patient urémique les substances toxiques qui s'y accumulent à cause de l'insuffisance rénale et qui sont normalement éliminées par le rein.

Le concept fondamental sur lequel se base la dialyse est celui de mettre le sang du patient en contact avec une autre solution dont la composition est bien connue. Cette solution, séparée du sang par une membrane semi-perméable, est dépourvue des substances que l'on veut entièrement éliminer (urée, créatinine, acide urique, phosphore, ...). Elle contient d'autres substances dont la concentration permet de rééquilibrer leur concentration dans le sang jusqu'aux niveaux voulus (sodium, potassium, calcium, magnésium, etc) [21].

## 2.3 Techniques de dialyse

L'insuffisance rénale terminale peut être traitée par plusieurs stratégies thérapeutiques, dont le choix va dépendre de « l'état médical », de la situation « socioprofessionnelle » et du choix du patient [21].

Il existe deux grandes techniques de dialyse, l'une utilisant le péritoine comme membrane dialysant dans le cas de la dialyse péritonéale, l'autre une membrane semi-perméable artificielle perfusée par une circulation sanguine extracorporelle avec un débit sanguin ne dépassant pas 500 mL/mn (généralement 300 mL/mn).

Il est nécessaire de noter que l'hémodialyse est un traitement intermittent, alors que la dialyse péritonéale chronique ambulatoire (DPCA) est une technique qui nécessite d'être permanente en raison d'une capacité d'épuration plus lente.

La plupart du temps, le patient souhaite éloigner sa famille de la maladie en choisissant l'hémodialyse en centre. En effet, en dialyse péritonéale de type DPCA, le rapport à la maladie est différent : elle rapproche le patient considérablement du domicile avec le port constant d'un cathéter et la nécessité de dialyser toutes les quatre heures, sans intervalle de temps libre comme dans l'hémodialyse. De plus, il n'est pas donné à n'importe quel patient de bénéficier de dialyse péritonéale automatisée (DPA), ou d'hémodialyse à domicile. Il est nécessaire d'avoir l'espace disponible pour aménager une chambre spéciale, et d'être autonome.

Il existe deux types de dialyse: l'hémodialyse et la dialyse péritonéale.

### 2.3.1 Dialyse péritonéale

Cette méthode de dialyse est considérée comme plus douce car elle ne nécessite pas de circulation extracorporelle du sang (ce qui évite le besoin d'un traitement anticoagulant), se servant du péritoine comme membrane filtrante. Le dialysat contenu dans une poche remplit l'abdomen du patient, à l'aide d'un cathéter qui est logé jusque dans le cul de sac de Douglas. Le liquide contenu dans la cavité péritonéale après quelques heures est chargé en toxines et en déchets protéiques. Il contiendra également l'excès d'eau qui n'est plus éliminé et sera donc évacuée par le cathéter dans une poche vide. Il faut noter que contrairement à l'hémodialyse, la dialyse péritonéale permet de ralentir le plus souvent, la perte de la diurèse.). Les échanges entre le sang du patient et le dialysat sont principalement basés sur l'osmose et la diffusion, grâce à l'hyperosmolarité de la solution de dialyse [22].

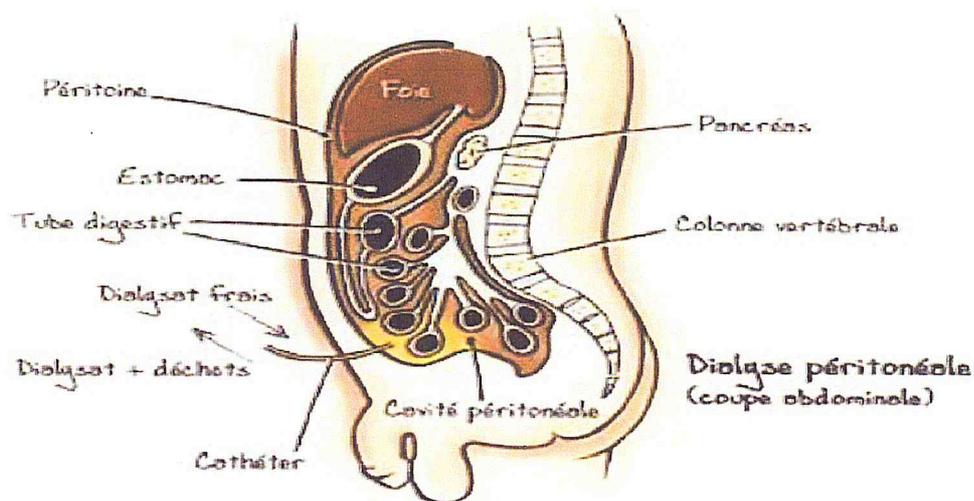


Figure 2. 1: Schéma de principe de la dialyse péritonéale [23].

On distingue deux méthodes de dialyse :

- la dialyse péritonéale continue ambulatoire ou (DPCA), technique manuelle où le patient doit être autonome pour assurer le remplissage et la vidange du péritoine. Cette technique se fait tout au long de la journée. Après chaque remplissage de l'abdomen, le patient est libre pour quatre à six heures.

- la dialyse péritonéale automatisée ou (DPA), au cours de laquelle un appareil s'occupe d'injecter et de drainer les liquides tout au long de la nuit. Le patient ne doit se faire dialyser que la nuit [22].

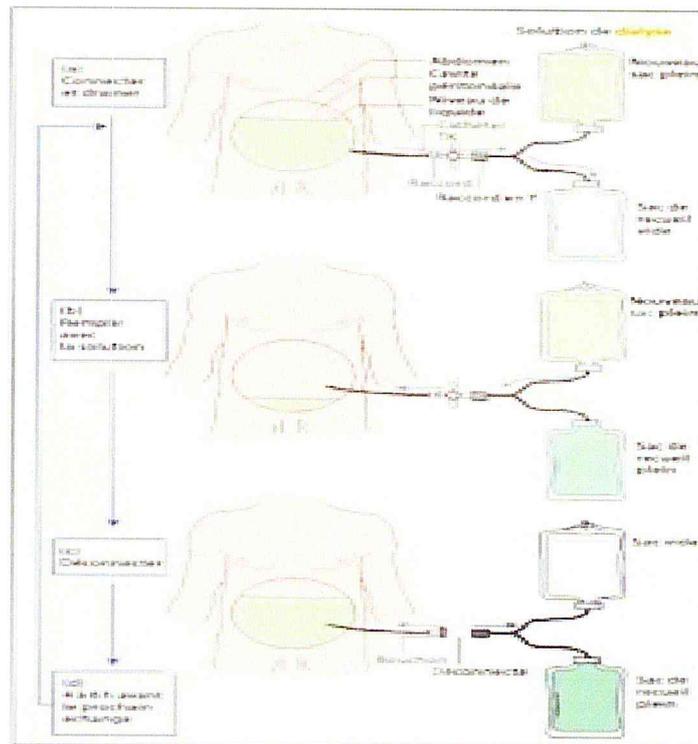


Figure 2. 2: Dialyse péritonéale continue ambulatoire [22].

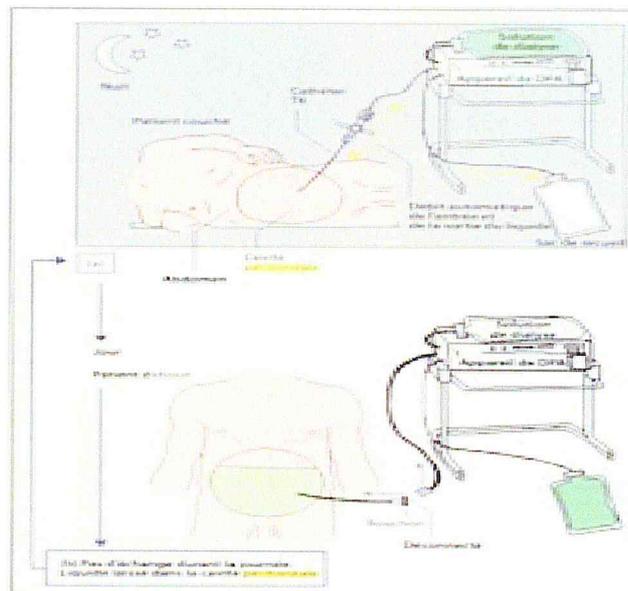


Figure 2. 3: Dialyse péritonéale automatisée [22].

### 2.3.2 L'hémodialyse, l'hémofiltration

L'hémodialyse consiste à nettoyer le sang des déchets et du surplus de liquides que les reins ne peuvent filtrer et éliminer. L'hémodialyse avec la technique EER (épuraison extra rénale) est la plus employée dans le monde. Il s'agit de l'épuration du sang par le rein artificiel encore appelé dialyseur ou filtre de dialyse (fig: 2. 4) [24].

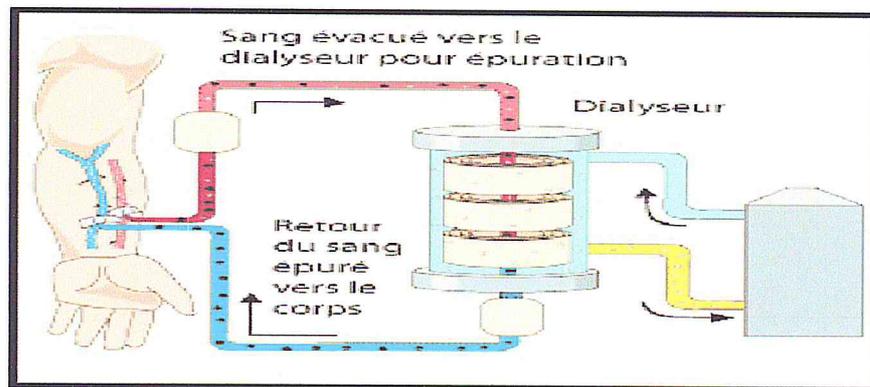


Figure 2. 4: Principe d'hémodialyse [25].

Une circulation extracorporelle (cela nécessite à une fistule artériovineuse) sous la dépendance de pompe à sang et un module de contrôle des paramètres par les alarmes de sécurité. Le sang est mis au contact du dialysat au travers d'une membrane. Les échanges se font par gradient de concentration (fig : 2. 5) [26].

Le sang doit être hépariné pour éviter la coagulation du circuit extracorporel. Pour que l'épuration soit efficace, sang et dialysat contenus dans le dialyseur doivent être renouvelés rapidement. Habituellement, un malade est dialysé trois fois par semaine, chaque séance durant 4 à 6 h. L'épuration est donc intermittente [27].

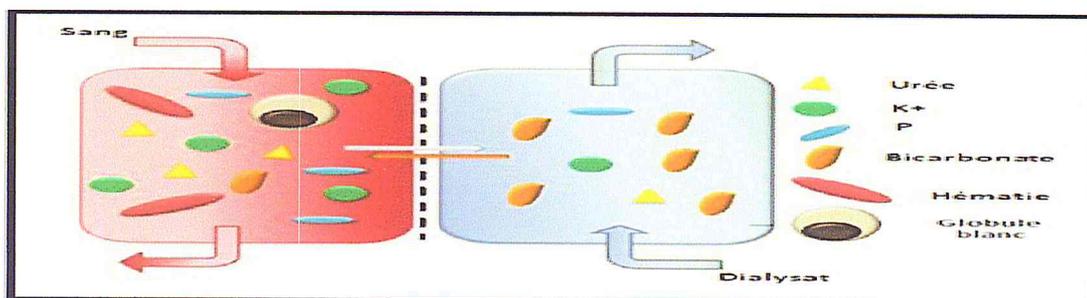


Figure 2. 5: Diffusion de petites particules suivant leur gradient de concentration à travers la membrane semi-perméable du dialyseur [28].

### 2.3.2.1 Mécanisme de transfert

- PHENOMENE DE CONVECTION

Le transfert par convection est un transfert simultané du solvant et d'une fraction des solutés qu'il contient sous l'effet d'une différence de pression hydrostatique. Il peut s'opérer soit du compartiment sanguin vers le dialysat, soit du dialysat vers le sang (rétrofiltration) [29].

Le phénomène de diffusion, lui, répond à la Loi de Newton :

$$\dot{Q} = \alpha A (T_s - T_\infty)$$

- $\alpha$  : le coefficient d'échange convectif ( $\text{W m}^{-2}\text{K}^{-1}$ )
- $T_s$  : la température de la surface considérée
- $T_\infty$  : la température du fluide « au large » (suffisamment loin de la surface)
- $\alpha$  dépend de l'état de surface, de la vitesse du fluide, et d'autres facteurs,

- PHENOMENE DE DIFFUSION

Le transfert par diffusion est un transport passif de solutés du sang vers le dialysat au travers de la membrane de dialyse, sans passage de solvant. Le transfert inverse, du dialysat vers le sang, est désigné sous le terme de rétrodiffusion. Le débit du transfert diffusif dépend de 3 facteurs

- le coefficient de diffusion du soluté dans le sang, la membrane de dialyse et le dialysat, qui détermine la vitesse de passage.
- la surface effective de la membrane.
- la différence de concentration de part et d'autre de la membrane [29].

La diffusion repose donc sur la probabilité qu'une molécule rencontre et traverse un pore de sa taille. Evidemment, plus ce soluté est petit, et plus sa concentration est importante, plus il aura de chance d'être transporté au travers la membrane.

Le phénomène de diffusion, lui, répond à la Loi de Fick :

$$\frac{dm}{dt} = -D \cdot \frac{dc}{dx} \cdot S$$

- désigne le flux diffusif de matière, masse diffusant en fonction du temps (Kg/s)
- désigne le gradient de concentration en fonction de la distance de diffusion (dx), ou « gradient de concentration pondérale » (Kg/m<sup>4</sup>)
- **D** est le coefficient de diffusion (m<sup>2</sup>/s)
- **S** désigne la surface d'échange (m<sup>1</sup>)

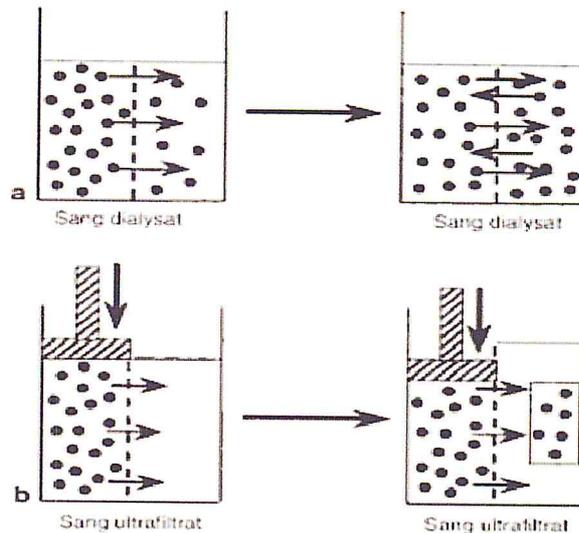


Figure 2. 1 : les deux principes physicochimiques d'échange au cours des techniques d'épuration extrarénale, a diffusion : échange par gradient de concentration, les solutés passent de compartiment le plus vers le moins concentré jusqu'à égalisation des concentrations entre les 2 compartiments ; b, Convection échange par gradient de pression Le solvant entraîne passivement les solutés travers la membrane tant que la pression transmembranaire est maintenue [29].

- PHENOMENE D'ADSORPTION

L'adsorption est un phénomène passif mettant en jeu un adsorbant et une substance adsorbée. L'adsorbant est un composé insoluble, comme les membranes de dialyse hydrophobes. Les substances habituellement adsorbées sont de nature protéique : avec l'albumine, la fibrine, la  $\beta$ 2-microglobuline, des cytokines et des fragments du complément activés. L'homocystéine, qui est fortement liée aux protéines, peut également se retrouver adsorbée par les membranes.

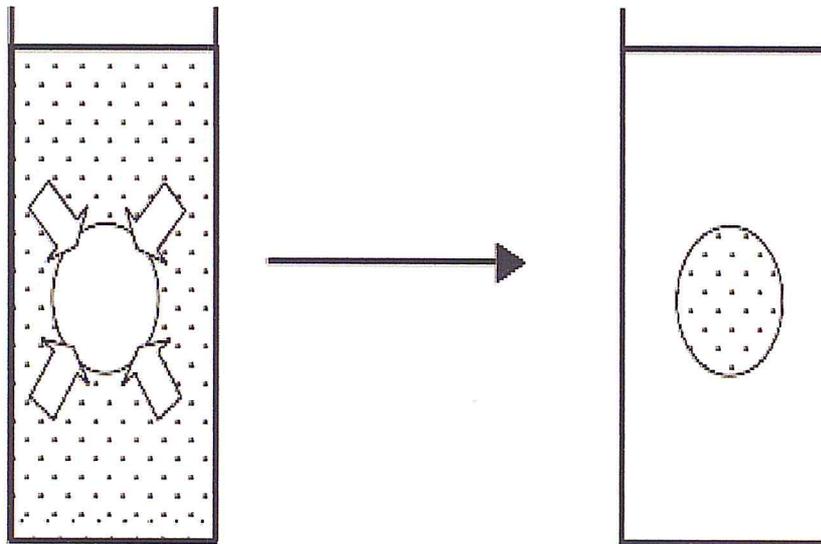


Figure 2. 7: Le principe de l'adsorption [29]

- PHENOMENE D'OSMOSE

L'osmose concerne, elle, le flux de solvant emporté par diffusion : on aura un passage d'eau allant du milieu le moins concentré vers le plus concentré. Le transfert d'eau va s'effectuer sous l'effet d'une différence de pression osmotique.

Ce phénomène est réversible en appliquant une pression dépassant la pression osmotique sur le compartiment contenant le liquide le plus concentré. Le passage de l'eau se fera du compartiment le plus concentré vers le moins concentré. Afin d'obtenir des débits efficaces, il faut que la pression appliquée  $P$  soit au moins égale à deux fois la pression osmotique  $\pi$ .

$$u = C.R.T$$

- $C$  la concentration molaire volumique du soluté ( $\text{mol.m}^{-3}$ )
- $R$ , la constante des gaz parfaits ( $8,32 \text{ KJ.mo l}^{-1}\text{k}^{-1}$ )
- $T$ , la température en degrés Kelvin (K)

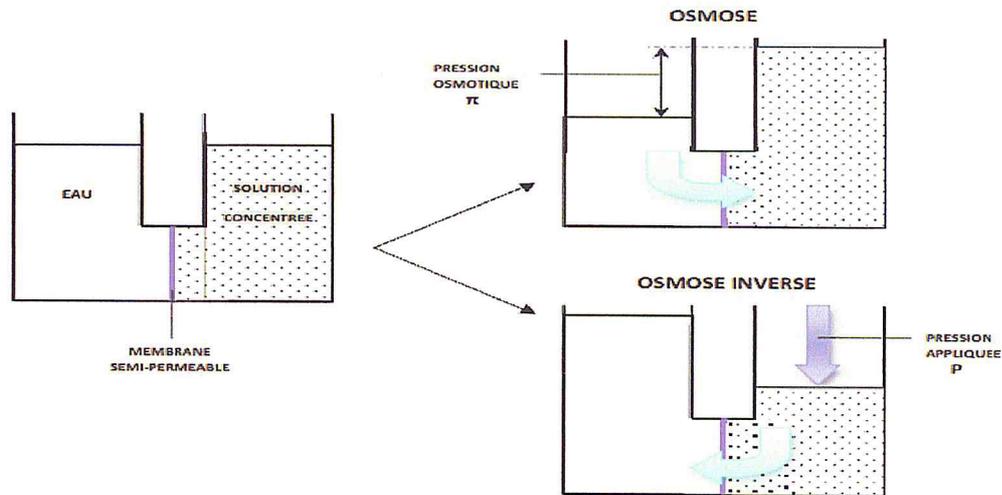


Figure 2. 8: le principe de l'osmose (en haut à droite), et de l'osmose inverse ( en bas à droite ) [29].

### 2.3.3 Equations de diffusion

#### 2.3.3.1 Première équation de Fick

La première loi de Fick constitue l'équation fondamentale de diffusion de molécules. Elle s'applique aussi bien aux gaz, qu'aux liquides ou aux solides. Considérons le flux de particules d'une certaine espèce, les particules peuvent être des molécules, des atomes, des défauts ponctuels, des électrons libres ou des trous électroniques, etc Soit  $C(x, t)$  leur concentration, exprimée en nombre de particules ou d'atomes par unité de volume.

On définit le flux de diffusion  $F$  comme la quantité de matière (particules) qui traverse par seconde l'unité d'aire d'une surface normale au mouvement de transfert étudié.  $F$  est aussi appelé la densité de courant de particules.

En présence d'un gradient de concentration, on admet qu'il s'établit un flux de particules (un écoulement de particules) dans le sens descendant le gradient, et que ce flux est proportionnel au gradient correspondant :

$$F = -D \frac{\partial C}{\partial x} = -D \text{ g r a d } C \quad (2.1)$$

Où  $D$  est appelé coefficient de diffusion ou diffusivité .il est généralement exprimé en  $\text{cm}^2/\text{s}$  ou  $\text{m}^2/\text{s}$ .

C est la concentration de particules exprimée en atomes/ $m^3$  ou atomes/ $cm^3$ .  
 Le signe négatif indique que le flux diffusant de la région ayant une forte concentration de particules à la moins forte (Figure 2.8).

La relation (1) est connue sous le nom de première équation de Fick. Elle se généralise à trois dimensions

$$F = -\left(D_x \frac{\partial C}{\partial x} + D_y \frac{\partial C}{\partial y} + D_z \frac{\partial C}{\partial z}\right) \quad (2.2)$$

Si D est une constante quelle que soit la direction dans l'espace (milieu isotrope), on peut écrire:

$$F = -D \left( \frac{\partial C}{\partial x} + \frac{\partial C}{\partial y} + \frac{\partial C}{\partial z} \right) \quad (2.3)$$

$$F = -D \cdot \nabla C \quad (2.4)$$

$\nabla$  : est l'opérateur gradient.

La loi de Fick affirme alors qu'il y a proportionnalité entre le gradient de concentration et le flux de diffusion.

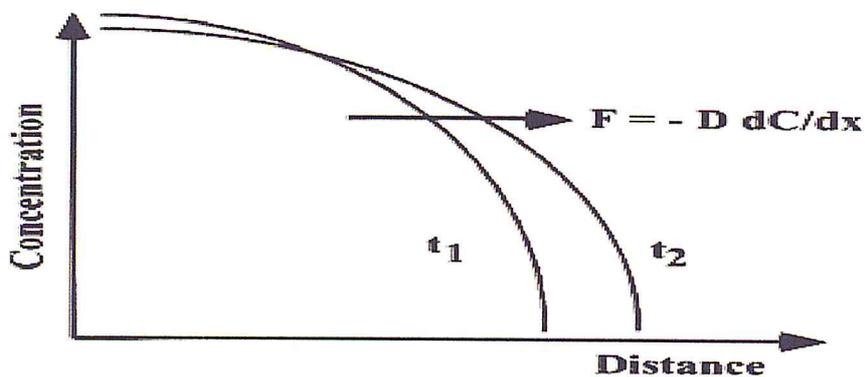


Figure 2. 9: Sens de diffusion du flux de particule [30].

### 2.3.3.2 Deuxième équation de Fick

Aussi appelée «équation de la diffusion», la seconde équation de Fick exprime en tout point  $x$  la variation temporelle de la concentration  $C(x, t)$  en fonction de sa variation spatiale au voisinage de ce point.

La première équation de Fick (2.1) est utilisée en *régime permanent* seulement, c'est à dire lorsque le flux de particules ne dépend pas du temps.

La deuxième loi de Fick exprime non plus un régime permanent de diffusion, mais un régime transitoire où l'on suppose  $\frac{\partial C}{\partial t} \neq 0$ . La variation de la concentration en fonction du temps est alors définie par la relation :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial F}{\partial x} \quad (2.5)$$

La deuxième équation de Fick décrit comment le changement dans la concentration dans un élément de volume est déterminé par le changement (variation) dans le flux entrant et le flux sortant dans le volume (Figure 2. 8).

En combinant les équations (2.1) et (2.5), on obtient :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} D \frac{\partial C}{\partial x} \quad (2.6)$$

L'équation générale de la diffusion (ou deuxième équation de Fick), la relation (6), est une équation aux dérivées partielles du second ordre de type parabolique, qui caractérise un processus irréversible. Elle intervient ainsi dès que l'on s'intéresse à la diffusion en tant que processus spatio-temporel. Cette équation est pratiquement impossible à résoudre analytiquement. Par contre si  $D$  est indépendant de la concentration, elle se simplifie notablement. L'équation (2.6) s'écrit alors :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \cdot \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (2.7)$$

C'est la seule forme de la deuxième loi de Fick qui peut être analytiquement résolue. On pourra considérer un nombre fini de solutions. L'équation (2.7) admet des solutions analytiques qui expriment la forme du profil de diffusion  $C(x, t)$  et permet de calculer le coefficient de diffusion  $D$  à partir de profils expérimentaux. [30]

- Solution de l'équation de diffusion (ou Seconde équation de Fick).
- Diffusion à partir d'une source d'impureté limitée :

Un exemple de diffusion à partir d'une source d'impureté limitée est fourni par la diffusion à partir d'une couche finie.

### 2.3.2.2 Les techniques d'hémodialyse

- HEMODIALYSE CONVENTIONNELLE

Le transfert des solutés en hémodialyse conventionnelle est basé majoritairement sur le phénomène de diffusion, alors que, en réponse à l'ultrafiltration, le sodium et l'eau se déplacent selon un mode essentiellement convectif [31].

Cette technique d'épuration fait appel à une circulation sanguine extracorporelle. Le sang du patient sera prélevé au niveau d'une voie d'abord ; le plus souvent, il s'agit d'une fistule artériole-veineuse (FAV) : anastomose entre une veine et l'artère radiale de l'avant-bras, le but de celle-ci étant d'augmenter le débit veineux, et de faciliter la ponction.

Pour qu'une dialyse soit efficace, elle requiert un débit sanguin d'au moins 400 à 500 mL/min au niveau du point de ponction (ce qui permet d'obtenir un débit sanguin de 300 à 400 mL/min dans le circuit extracorporel), d'où la nécessité d'utiliser une veine « à haut débit », facile d'accès : les FAV [32].

Puis, le sang circulera au sein de lignes pour être distribué aux pompes qui vont l'envoyer dans le dialyseur.

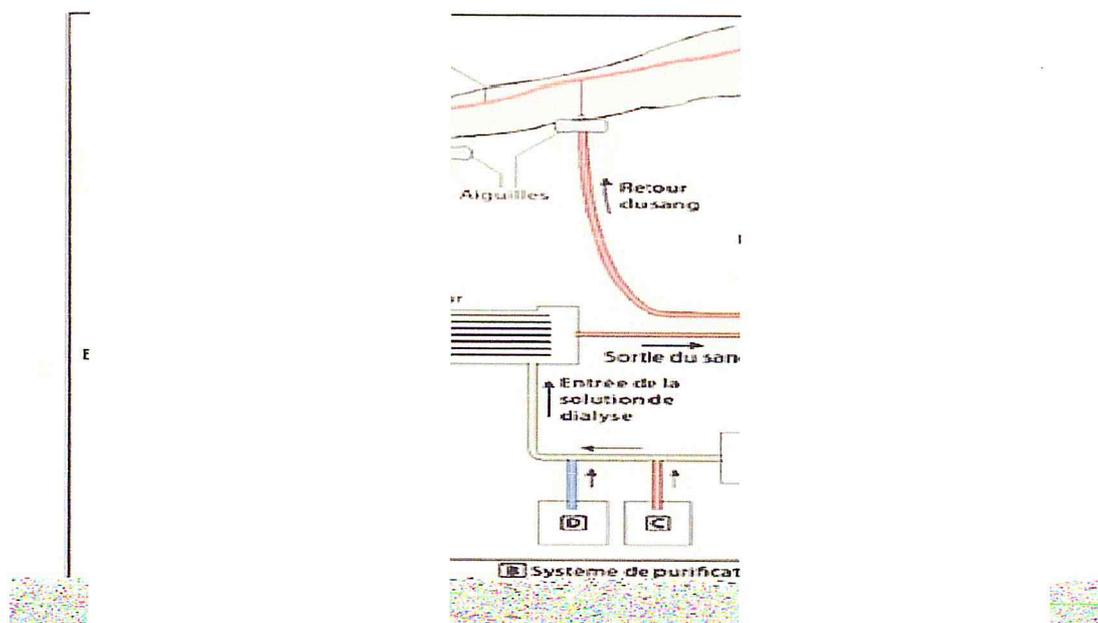


Figure 2.10 : Circulation extracorporelle en hémodialyse [33].

La circulation sanguine, l'épuration, ainsi que la perte liquidienne du sang sont assurées par le moniteur-générateur d'hémodialyse. Il produit de façon extemporanée et continue le dialysat (et / ou le liquide de substitution).

Le rythme des pompes conduira à un débit régulier du sang du patient, qui sera transporté dans le dialyseur. Dialyseur qui grâce à sa membrane semi-perméable va purifier le sang des toxines urémiques et réguler les désordres hydroélectrolytiques, phosphocalciques et acido-basiques, à la manière des reins humains. La création d'un gradient de pression hydrostatique entre le sang du malade et le liquide de dialyse permettra d'assurer l'élimination du surplus en eau du patient.

L'amélioration de la qualité de la dialyse peut se faire en modifiant certains paramètres :

-Augmentation des durées et fréquences de la dialyse

- Durée : de 6 à 8 heures
- Fréquence : quotidienne
- Modifier ces paramètres serait parfait, mais plus difficile à mettre en œuvre sur les plans logistiques et économiques. La durée habituelle est d'environ 12 à 15 heures par semaine, soit 3 séances de 4 à 5 heures par semaine [33].

- Augmentation de la performance de la dialyse
- La pression transmembranaire et le débit d'ultrafiltration sont proportionnels l'un à l'autre. Une solution aqueuse suit une relation linéaire, quant au sang, à débit constant, il suit une relation logarithmique. A un certain débit d'ultrafiltration, une couche protéique va commencer à tapisser la membrane de dialyse et ainsi réduire les échanges. C'est ce qui se traduit sur le graphique suivant par une asymptote horizontale pour une pression transmembranaire (PTM) supérieure à 300 mmHg.

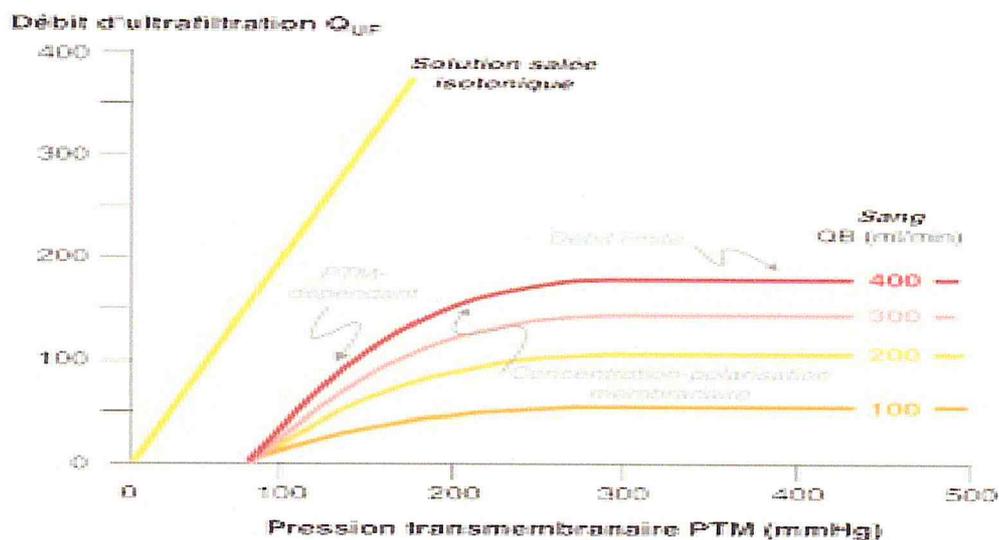


Figure 2. 11: Relation entre débit d'ultrafiltration et pression transmembranaire existant en hémodialyse [34].

- L'augmentation du débit sanguin (de 400 à 500 ml/mn) permettrait d'augmenter le débit d'ultrafiltration. Cela permet aussi d'améliorer la perméabilité hydraulique de la membrane en augmentant les forces de cisaillement et de friction, diminuant ainsi la couche protéique se formant à la surface de la membrane [34].
- Augmenter la tolérance hémodynamique
  - Utiliser un bain de dialyse à concentration en sodium élevée (148-160mmol/L).

- Diminuer la température du dialysat à 35\* C. Ce refroidissement peut cependant se révéler douloureux pour le patient.

- Étaler la restitution de la perte de poids liquidienne par convection sur l'ensemble de la séance à l'aide d'un contacteur d'ultrafiltration et en adaptant la post-dilution ou l'hémodialyseur donc l'outil à l'interface entre le patient et l'appareillage d'hémodialyse.

### 2.3.2.3 Hémodiafiltration (HDF)

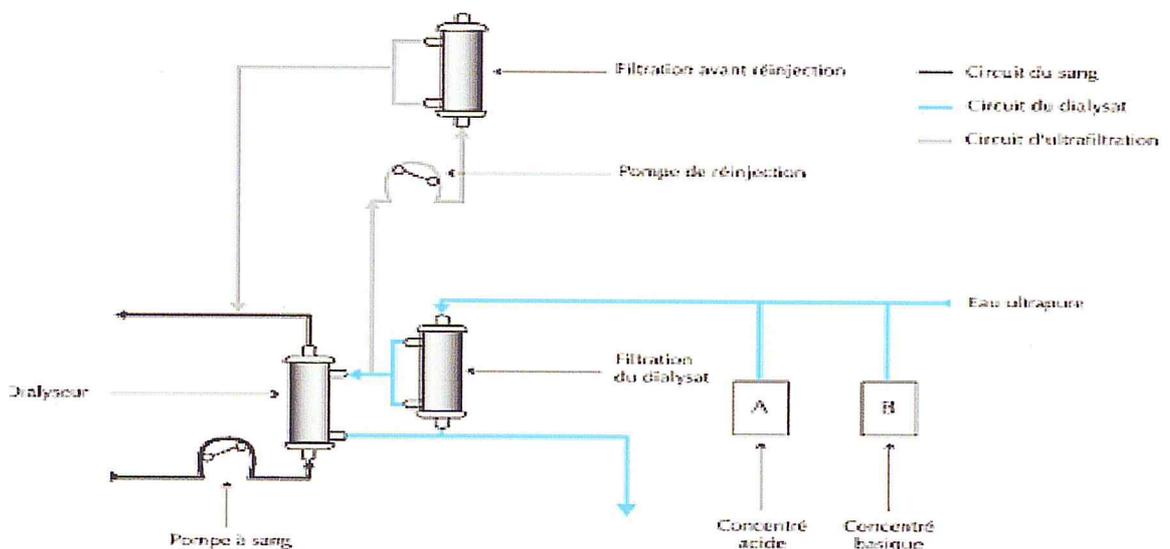


Figure 2. 12: Hémodiafiltration en ligne [35].

Phénomène mixte de diffusion /convection, il combine en effet les avantages de l'hémodialyse et de l'hémofiltration, assurant ainsi une extraction efficace des déchets de petite taille par diffusion, et ceux plus lourds par convection. L'hémodiafiltration requiert à la fois un dialysat et un liquide de réinjection produit à partir du dialysat, afin de rendre cette technique économiquement viable. Cette technique « en ligne » nécessite une double ultrafiltration du dialysat [35].

## 2.4 Les techniques séparatives à membranes

### 2.4.1 Les membranes

La membrane est une barrière permselective qui va réduire le transfert d'un soluté par rapport à un autre (le plus souvent d'un ou des solutés par rapport à l'eau). Dans le cas de la filtration membranaire, la membrane est une structure

poreuse avec des pores de l'ordre de 0,1 à 10  $\mu\text{m}$  pour la microfiltration, 10 nm à 1  $\mu\text{m}$  pour l'ultrafiltration, quelques nm pour la nano filtration et une structure dense pour l'osmose inverse. Le seuil de coupure est défini par la masse molaire du soluté le plus petit retenu à 90 % [36].

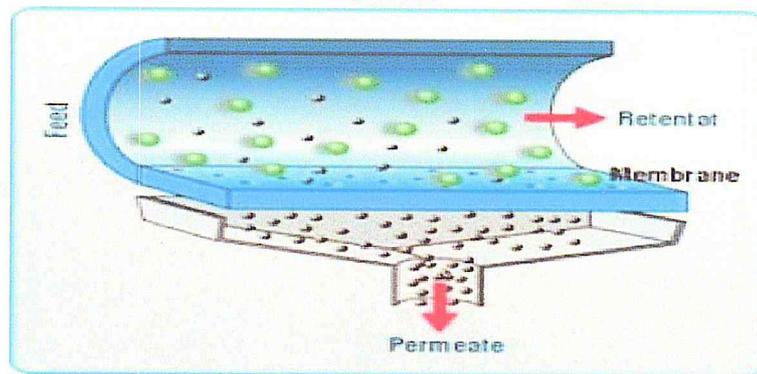


Figure 2. 13: Schéma du principe du fonctionnement d'une membrane sélective [37].

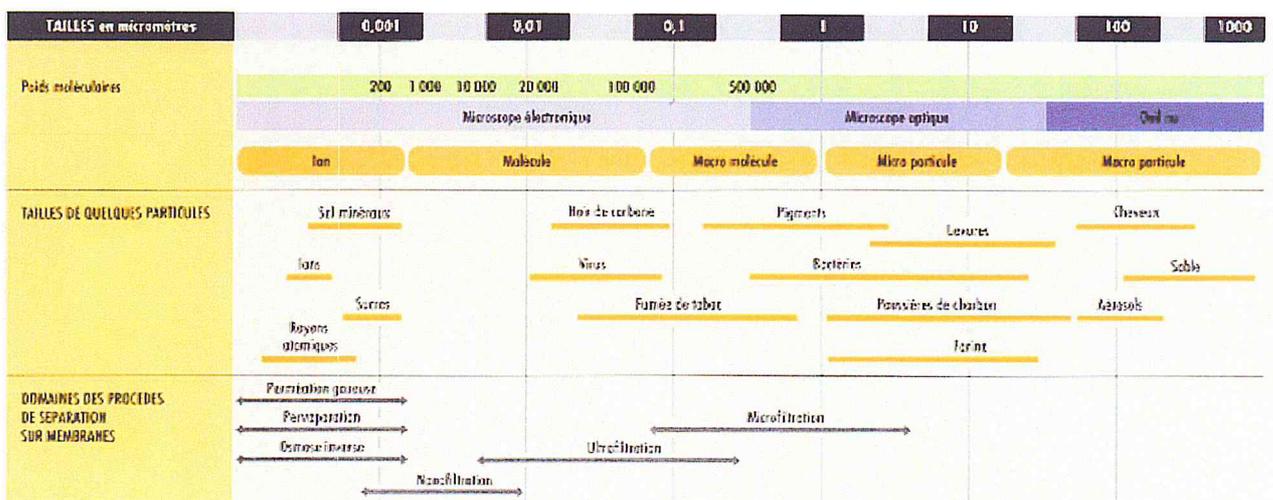


Figure 2. 14: Les opérations de filtration membranaire selon la taille des pores et des espèces retenues [36].

Les filtres ont pour but d'enlever les impuretés de taille supérieure à la taille des pores. Plusieurs catégories de filtres existent, classés par la taille minimale de particules pouvant être retenues, La taille des molécules au-dessus de laquelle la membrane filtrante se retrouve entièrement Imperméable est appelée «seuil de coupure de la membrane».

Les filtres à sable ou à anthracite effectuent une première filtration grossière. Ils épurent ainsi l'eau des particules les plus grosses, Ils sont utilisés en prétraitement pour enlever les grosses particules pouvant colmater les autres systèmes filtrant en aval.

Les micro filtres permettent de retenir des molécules de taille intermédiaire, avec un seuil de coupure de 10 à 0.1 $\mu$ m. Ils permettent d'éliminer ainsi la plupart des bactéries pathogènes de taille minimale : les kystes de protozoaires (e. g. giardia, Cryptosporidium), et les molécules de taille moyenne (i. e. colloïdes et émulsions) n'ayant pas été éliminées par le pré-filtre à sable.

Les ultrafiltres sont des membranes microporeuses avec des pores de 0.1  $\mu$ m minimum, permettant d'exclure des macromolécules organiques et les virus. Ce genre de filtre n'est utilisé en dialyse que pour produire des liquides de dialyse ultra pure et ne sont pas utilisés en prétraitement.



Figure 2. 15: Seuil de filtration en fonction de méthodes utilisées [36].

## 2.4.2 Les procédés membranaires à gradient de pression

### 2.4.2.1 Osmose inverse (OI)

Le phénomène d'osmose est un phénomène qui tend à équilibrer la concentration en solutés de part et d'autre d'une membrane semi-perméable et est un phénomène naturel courant, notamment à travers les membranes cellulaires.

La membrane semi-perméable laissera passer le solvant (le soluté ne passe pas) pour équilibrer la concentration. La différence de concentration crée une pression appelée «Pression osmotique». Pour inverser le passage du solvant et augmenter la différence de concentration, il faut appliquer une pression supérieure à la pression osmotique. La pression osmotique  $\pi$  est d'autant plus importante que la concentration est élevée et que la masse molaire est faible.

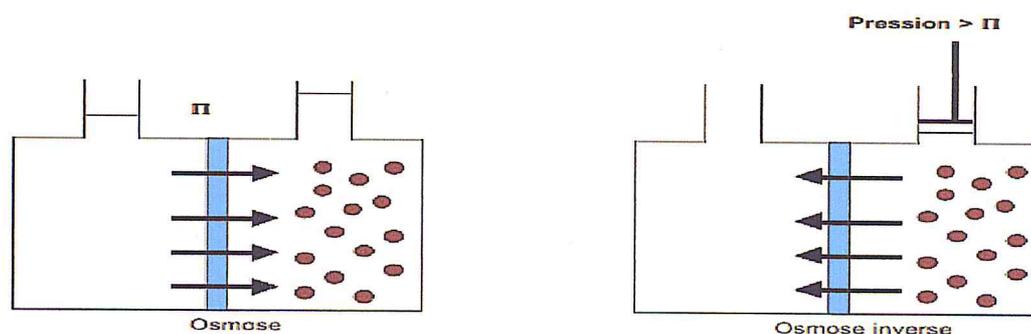


Figure 2. 16: Principe de l'osmose inverse [38].

#### 2.4.2.2 Nanofiltration (NF)

Cette technique se situe entre l'osmose inverse et l'ultrafiltration. Elle permet la séparation de composants ayant une taille en solution voisine de celle du nanomètre (soit 10 Å) d'où son nom. Les sels ionisés monovalents et les composés organiques non ionisés de masse molaire inférieure à environ 200 - 250 g/mol ne sont pas retenus par ce type de membrane. Les sels ionisés multivalents (calcium, magnésium, aluminium, sulfates...) et les composés organiques non ionisés de masse molaire supérieure à environ 250 g/mol sont, par contre, fortement retenus [39].

#### 2.4.2.3 Ultrafiltration (UF)

L'ultrafiltration utilise des membranes microporeuses dont les diamètres de pores sont compris entre 1 et 100 nm. De telles membranes laissent passer les petites molécules (eau, sels) et arrêtent les molécules de masse molaire élevée (polymères, protéines, colloïdes).

Pour cette raison, cette technique est utilisée pour l'élimination de macro solutés présents dans les effluents ou dans l'eau à usage domestique, industriel (électronique) ou médical [39].

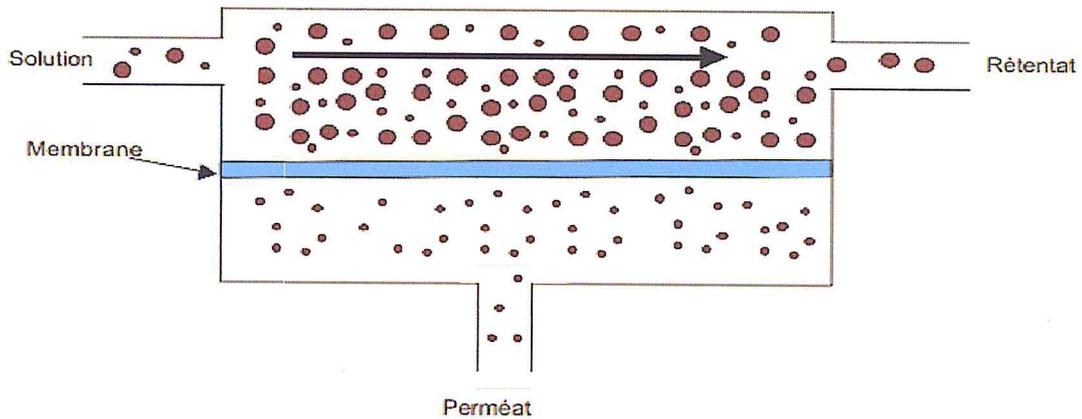
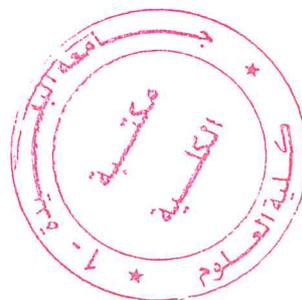


Figure 2. 17: Principe de l'ultrafiltration [38]

#### 2.4.2.4 Microfiltration tangentielle :

Ce procédé de séparation solide-liquide met en œuvre des membranes dont les diamètres de pores sont compris entre 0,1 et 10 $\mu$ m. Il permet donc la rétention des particules en suspension, des bactéries et indirectement des colloïdes et de certains ions après fixation de ces derniers sur des plus grosses particules obtenues par complexations, précipitation ou floculation. La filtration tangentielle se distingue de la filtration frontale par le fait que le fluide à traiter circule parallèlement à la membrane filtrante et non perpendiculairement [39].



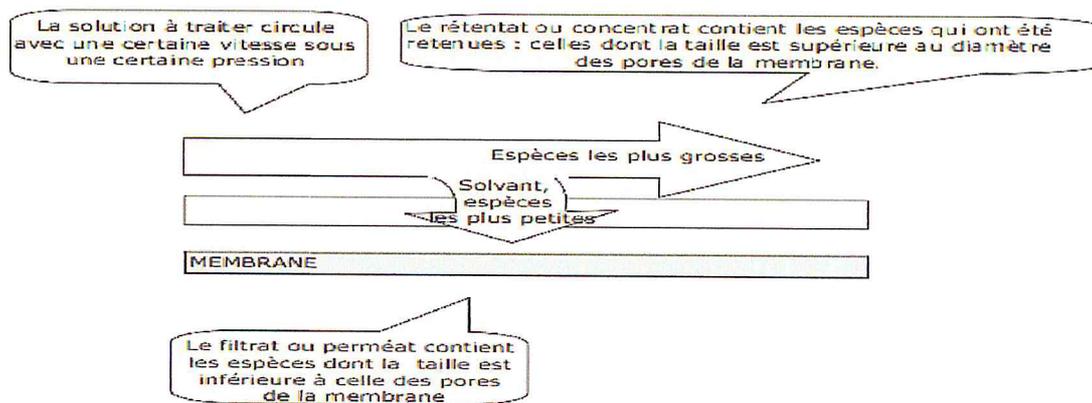


Figure 2. 18 : Illustration microfiltration tangentielle [39].

Tableau 2. 1: La différence entre la MFT et l'UF

La MFT		L'UF
1 et 0,1 mm	retient des particules de tailles comprises	0,1 et 0,005 mm
Les matières en suspension, les colloïdes, les bactéries	c'est-à-dire essentiellement	les matières en suspension, les colloïdes, les bactéries mais aussi les macromolécules et les virus
1 à 3 bars	les pressions appliquées sont de l'ordre de :	1 à 5 bars
Quelques centaines de l / (h.m_ de membrane)	les flux de perméation sont de l'ordre de :	100 à 200 l / (h.m_ de membrane)
Organiques ou inorganiques	les membranes sont :	organiques ou inorganiques
Plans, tubulaires, spiralés	les modules sont :	plans, tubulaires, spiralés, fibres creuses

## 2.5 Caractérisation des membranes

Le taux de conversion et la sélectivité des membranes sont les deux grandes notions qui permettent de caractériser les membranes.

### 2.5.1 Définition du taux de conversion

Dans le cas des techniques à membrane, l'écoulement du fluide à filtrer peut être continu et tangentiel (cf. figure2.19).

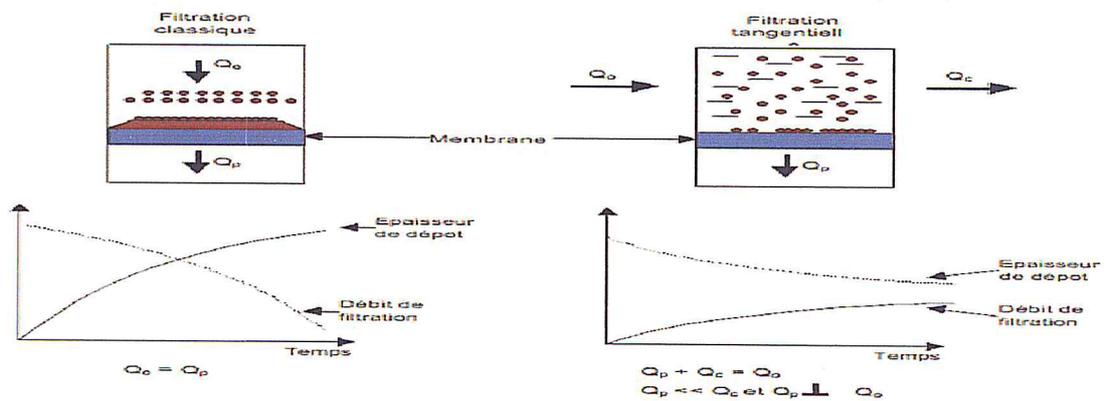


Figure 2. 19: Comparaison entre filtration classique et filtration tangentielle [39].

La solution à traiter (débit  $Q_0$ ) se divise au niveau de la membrane en deux parties de concentrations différentes :

- une partie qui passe à travers la membrane ou perméat (débit  $Q_p$ )
- une partie qui ne passe pas à travers la membrane, appelée concentrât ou retentât (débit  $Q_c$ ), et qui contient les molécules ou particules retenues par la membrane.

La fraction de débit du liquide qui traverse la membrane est appelée taux de conversion de L'opération de séparation:

$$Y = \frac{Q_p}{Q_0} \quad (2.8)$$

### 2.5.2 Définition de la sélectivité :

La sélectivité d'une membrane est, en général, définie par le taux de rejet «TR» (appelé aussi «taux de rétention») de l'espèce (sel, macromolécule, particule) que la membrane est censée retenir:

$$TR = \frac{c_0 - c_p}{c_0} = 1 - \frac{c_p}{c_0} \quad (2.9)$$

Avec  $c_0$ = concentration de l'espèce à retenir dans la solution.

$c_p$ = concentration de la même espèce dans le perméat.

Dans le cas de l'osmose inverse, le soluté de référence est souvent le chlorure de sodium (NaCl), la déminéralisation des eaux étant l'application la plus importante. Certaines membranes développées pour le dessalement de l'eau de mer ont un taux de rejet au chlorure de sodium de 99 % environ. D'autres, développées pour le dessalement des eaux saumâtres, présentent un taux de rejet au NaCl de 96%, dans le cas de l'ultrafiltration, l'efficacité de la membrane est, en général, caractérisée par le seuil de coupure. Il s'agit de la masse molaire (g/mol) correspondant à une rétention pratiquement totale (90 % le plus souvent) d'une macromolécule déterminée.

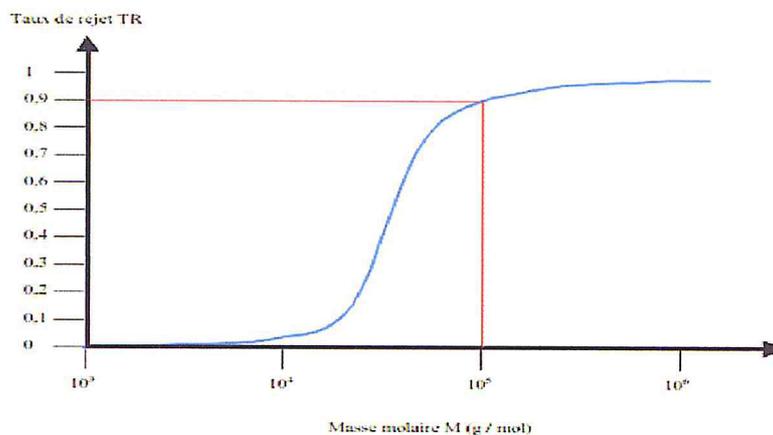


Figure 2. 20: Caractérisation de la sélectivité d'une membrane d'ultrafiltration [39].

Cette notion de seuil de coupure n'a pas de sens dans le cas de l'osmose inverse. En effet, dans ce cas, des entités chimiques de même taille peuvent avoir, dans les mêmes conditions opératoires, des taux de rejets très différents. De même, cette notion n'a pas de sens en microfiltration malgré une certaine analogie sur le plan des mécanismes, les espèces retenues (micro-organismes, boues) ne pouvant être définies ni par une masse molaire ni par une taille en dehors d'un diamètre apparent ou équivalent.

Dans le cas de la microfiltration tangentielle, la sélectivité de la membrane est caractérisée, en général, par son diamètre de pore (0,45  $\mu\text{m}$ ) par exemple.

## 2.6 Structure

La structure des matériaux permet de distinguer trois types des membranes isotropes, elles ont des propriétés structurelles constantes sur toute leur épaisseur [40].

- les membranes anisotropes, leur structure composite varie de la surface de la membrane vers l'intérieur.
- les membranes liquides.
- Selon la nature des matériaux constitutifs des membranes, on parle également de :
  - ✓ Membranes organiques
  - ✓ Membranes minérales ou inorganiques
  - ✓ Membranes composites
  - ✓ Membranes échangeuses d'ions

### 2.6.1 Membranes denses

Cette membrane consiste en un film dense à travers lequel le perméat est transporté par diffusion sous l'effet d'une force de pression, de concentration ou de gradient de potentiel électrique. La séparation des composés d'un mélange est directement reliée à leur diffusivité et leur solubilité à travers la membrane. Ainsi, une membrane dense peut séparer des composés de taille voisine si leur solubilité (concentration dans la membrane) diffère.

Dans une membrane dense, lorsque les pores se réduisent aux espaces libres situés entre les chaînes de polymères, leur taille est voisine de celles des molécules organiques simples ou des ions hydratés. L'effet tamis devient donc négligeable.

### 2.6.2 Membranes à charge électrique

Ces membranes peuvent être denses ou poreuses. Les parois des pores sont chargées d'ions positifs ou négatifs. Les membranes chargées positivement favorisent le passage de cations, celles chargées négativement favorisent le passage d'anions. La séparation avec des membranes chargées est donc basée

principalement sur la répulsion d'ions de même charge, mais aussi par la taille des pores. La séparation est contrôlée par la charge et la concentration des ions. Par exemple, les ions monovalents sont plus difficilement retenus que les ions bivalents et, dans les solutions à force ioniques élevées, la sélectivité diminue. On rencontre ce type de membranes principalement en électrodialyse, mais aussi en osmose inverse.

### 2.6.3 Membranes composites:

Ce type de membrane est une structure asymétrique dont la peau est beaucoup plus fine que celle des membranes classiques non composites et par une superposition de plusieurs couches différenciées soit par leur nature chimique, soit par leur état physique. Elles peuvent être organiques (superposition de polymères organiques différents), organo-minérales ou minérales (association de carbone ou d'alumine comme support et de métaux tels la zircone, l'alumine et le titane).

### 2.6.4 Membranes échangeuses d'ions

Elles fonctionnent sur le principe du rejet d'ions grâce à leur charge, Les techniques d'électrodialyse, la dialyse et l'électro-dé ionisation font appel à cette technologie, Leur principal domaine d'application actuel est le dessalement de l'eau et le traitement des effluents des installations de protection et de décoration des métaux.

Les différents types de membranes décrits ci-dessus sont présentés à la Figure 2.21.

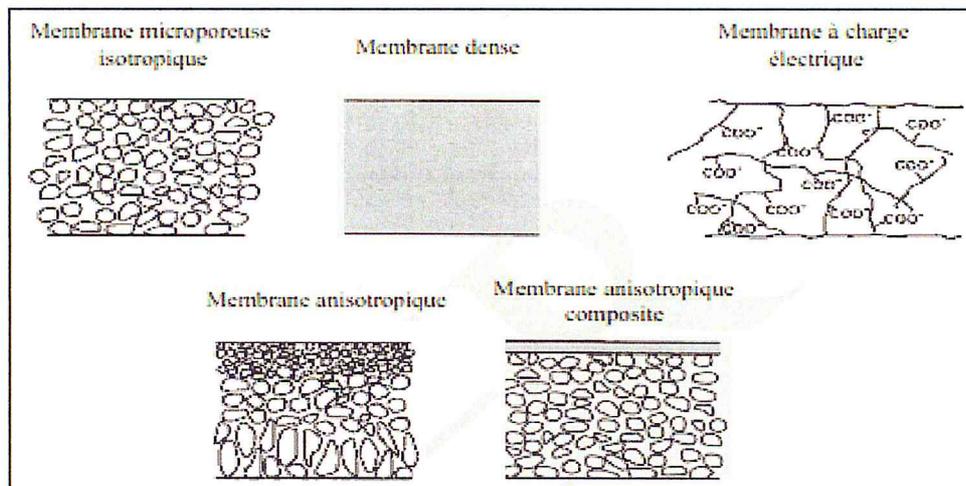


Figure 2. 21 : Description des différents types de membrane [41].

## 2.5 Les modules

4 grands types de modules sont commercialisés :

- Les modules tubulaires
- Les modules fibres creuses
- Les modules plans
- Les modules spiraux

### 2.5.1 Les modules tubulaires

Un module tubulaire contient plusieurs tubes qui peuvent être en série ou en parallèle. L'eau à traiter circule à l'intérieur des tubes et le perméat est recueilli à l'extérieur des tubes. Les tubes constituent des canaux d'écoulement tangentiel. C'est le seul type de module qui peut être nettoyé mécaniquement avec un système de balles de mousse qui raclent les parois des tubes, l'écoulement à l'intérieur des tubes est turbulent comme le montre la Fig. 2.22 [42,43].

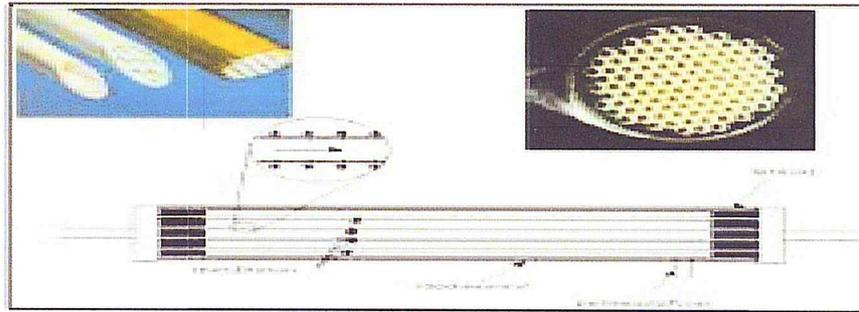


Figure 2. 22: Module à membrane tubulaire [44].

### 2.5.2 Les modules fibres creuses

Les fibres creuses sont assemblées en parallèle suivant deux configurations :

- Configuration Fig 2.23 a: comme c'est le cas pour les modules tubulaires, l'eau à traiter circule à l'intérieur des fibres et le perméat est récupéré à l'extérieur des fibres. Il y a écoulement tangentiel canalisé à l'intérieur des fibres.
- Configuration Fig 2.23 b et c: l'eau circule à l'extérieur des fibres et le perméat est récupéré à l'intérieur des fibres. L'écoulement entre les fibres est libre.

Dans les deux cas, les membranes sont assemblées en faisceaux et leurs extrémités sont noyées dans des bouchons de colle qui isolent le perméat de l'eau à traiter [45]. Un module industriel peut-être constitué de dizaines de milliers de fibres. Les fibres creuses supportent des rétrolavages. L'écoulement à l'intérieur des fibres creuses est, selon toutes probabilités, laminaire [43].

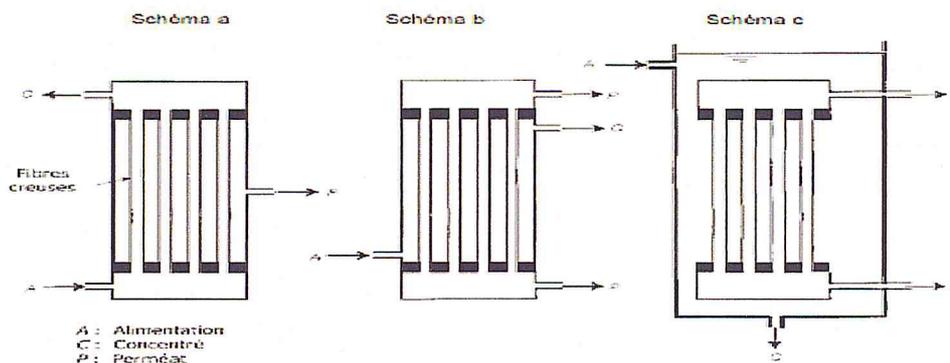


Figure 2. 23: Modules à fibres creuses [42].

### 2.5.3 Les modules plans

Les modules plans sont les plus anciens et les plus simples : les membranes sont empilées en mille-feuilles séparées par des cadres intermédiaires qui assurent la circulation des fluides.

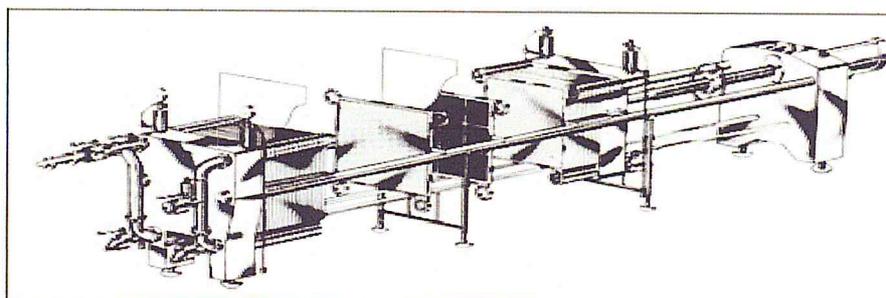


Figure 2. 24: Module à membrane plane [46].

### 2.5.4 Les modules spiraux

Au sein des modules spiraux, une membrane plane est enroulée sur elle-même autour d'un tube poreux qui recueille le filtrat. On obtient ainsi un cylindre multi-couches où le perméat s'écoule selon un chemin spiralé vers le tube poreux tandis que l'alimentation circule axialement dans les canaux.

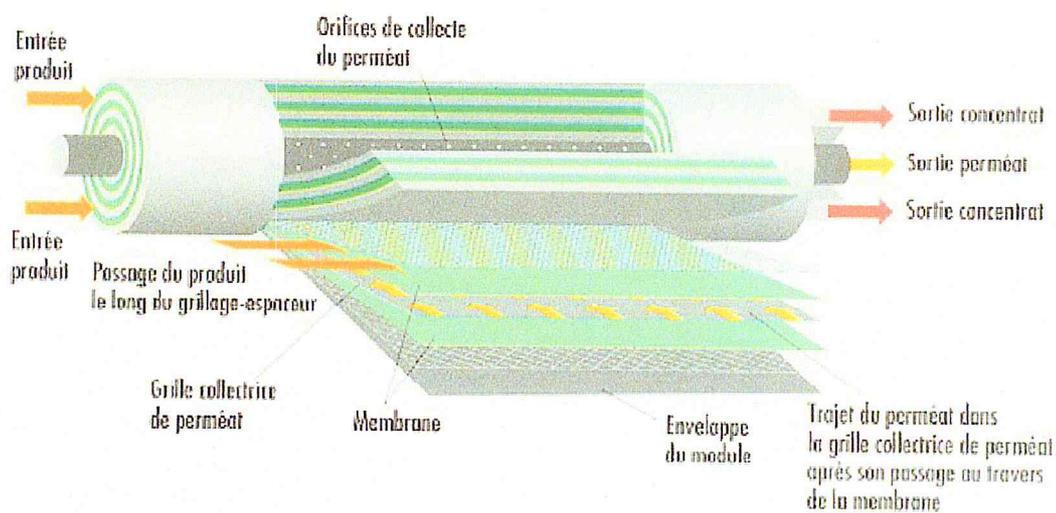


Figure 2. 25: Structure interne d'une membrane à spirale [45].

## 2.6 Les matériaux utilisés

Les matériaux utilisés sont de nature organique ou minérale :

- Organiques : Membranes peu chères mais faiblement résistantes (elles représentent aujourd'hui 90 % des membranes d'ultrafiltration et de microfiltration)
- Inorganiques (minérales): Très résistantes mais chères.

Les matériaux doivent avoir une résistance chimique, thermique et mécanique en accord avec le procédé et le fluide utilisé. La résistance mécanique dépend du matériau mais aussi de la structure de la membrane et de sa géométrie.

### 2.6.1 Les dérivés de cellulose

Les dérivés de cellulose sont utilisés pour la fabrication des membranes asymétriques d'ultrafiltration, de nanofiltration et d'osmose inverse. Sous l'effet de fortes pressions, ils ont tendance à se compacter entraînant une diminution irréversible de la perméabilité. Ce phénomène ne se produit pas en ultrafiltration où les pressions sont faibles. Ces matériaux présentent une forte hydrophilicité garantissant une faible tendance au colmatage.

Leur stabilité chimique est réduite. Les pH opératoires doivent rester dans une gamme allant de 4 à 6,5 et la température doit rester inférieure à 40°C pour éviter l'hydrolyse du matériau.

Les dérivés de cellulose supportent une exposition continue à de faibles concentrations de chlore. Il ne faut donc pas hésiter à pratiquer une chloration avant membrane qui évitera leur dégradation complète par les micro-organismes [45].

### 2.6.2 Le polypropylène

Le polypropylène est utilisé pour la fabrication de membranes de microfiltration. Il s'agit d'un matériau élastique qui résiste bien, sur le plan mécanique, aux rétrolavages. Le caractère hydrophobe de ce matériau le rend assez sensible au colmatage. Il présente une bonne stabilité chimique dans une large gamme de pH mais peut être détruit par le chlore dont l'usage est donc proscrit [45].

### 2.6.3 Les polysulfones

Les polysulfones sont utilisés pour la fabrication de membranes d'ultrafiltration. Ils peuvent être utilisés tel quel ou servir de support à une couche fine de séparation au sein des membranes composites de nanofiltration ou d'osmose inverse. Les propriétés mécaniques de ce matériau ainsi que sa résistance chimique sont excellentes (résistance à une large gamme de pH et à une exposition continue au chlore). En revanche, le caractère hydrophobe des polysulfones les rendent sensible au colmatage par adsorption des molécules organiques [45].

### 2.7 Système à simple passage :

Dans les systèmes à simple passage, la solution d'alimentation passe une seule fois dans chaque module sans recirculation. Ainsi, le volume de solution à traiter diminue d'une fraction correspondant au perméat éliminé dans chaque module. De ce fait, les étages successifs présentent des surfaces de membrane de plus en plus faibles comme illustré dans la Figure 2.26. Dans cette configuration, la vitesse de circulation du fluide à travers chaque étage reste constante. Par contre, il se produit une importante chute de pression entre chaque étage. Le facteur de concentration obtenu, c'est-à-dire le rapport entre le volume initial traité et le volume final de rétentat, est déterminé par la configuration de l'installation et non par la pression appliquée. En particulier, le nombre d'étages et le nombre de modules par étage doivent être calculés en fonction des performances de chaque module vis-à-vis du fluide à traiter.

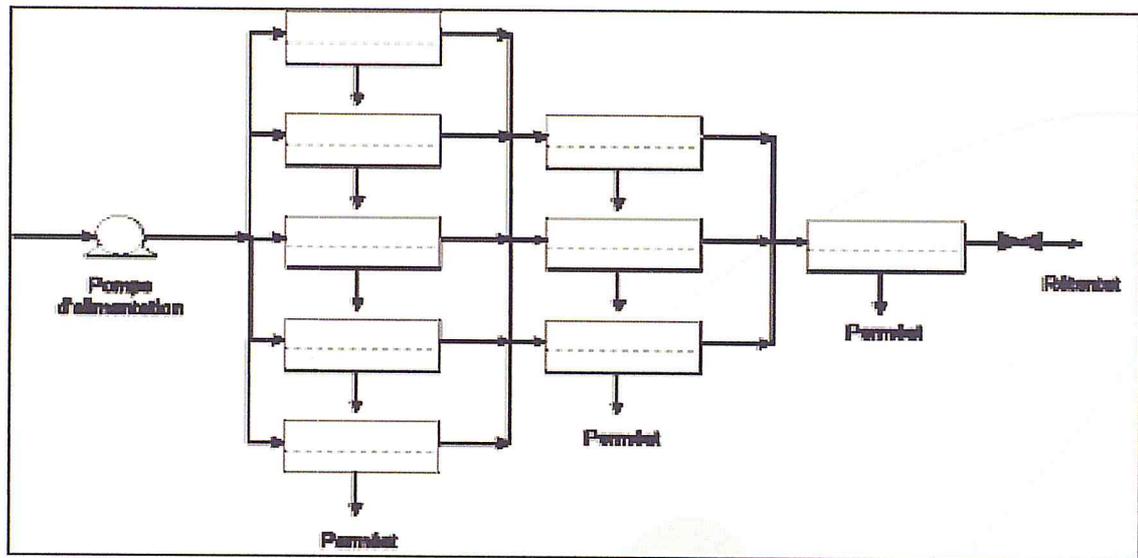


Figure 2. 26: Système à simple passage et plusieurs étages de modules.

# CHAPITRE 3 :

## CONCEPTION ET SIMULATION

## CHAPITRE 3 : CONCEPTION ET SIMULATION

### 3.1 Introduction

La microfluidique est la science qui étudie les écoulements des fluides dans des canaux dont au moins une dimension est micrométrique. Elle inclut aussi les différentes techniques de fabrication de dispositifs.

La microfluidique tire une part de son origine dans les technologies de la microélectronique. En effet, la démarche de miniaturisation a pris naissance au travers des composants électroniques et notamment des transistors qui depuis leur création en 1947 par les chercheurs John Bardeen, William Shockley et Walter Brattain, n'ont cessé de diminuer en taille. Cette course vers la miniaturisation s'est appuyée sur les techniques de fabrication par photolithographie qui sont aujourd'hui maîtrisées.

Les années 80 ont vu apparaître un nouveau type de dispositifs appelé MEMS (Micro Electro Mechanical Systems) combinant plusieurs disciplines telles que l'électronique, la mécanique, la chimie, l'optique... permettant la création de nouvelles fonctions miniaturisées. Les MEMS sont de nos jours très utilisés et sont présents partout autour de nous, que ce soit dans les têtes d'imprimantes ou pour les accéléromètres présents dans tous les Smartphones, l'objectif à depuis était d'élargir le champ d'application des MEMS au domaine du vivant et de la biologie, la science des écoulements des fluides a fait son entrée dans les dispositifs. Le début de la microfluidique se situe autour des années 1990 avec les premières applications pour la chromatographie [47].

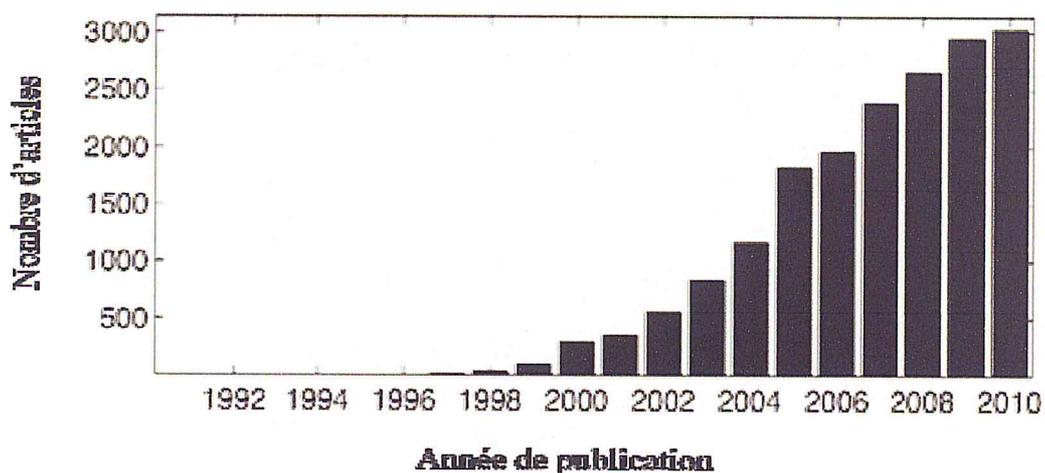


Figure 3. 1 : Evolution du nombre de publications relatant de la microfluidique sur web of science entre 1999 et 2012 [47].

### 3.2 La micro-fluidique :

La microfluidique peut être définie de différentes manières. En 2003, Tabeling [48] définit comme une discipline portant sur les écoulements de fluides simples ou complexes, mono ou multiphasiques dans des microsystèmes artificiels, c'est-à-dire fabriqués à l'aide de nouvelles technologies. Selon George Whitesides [49] (2006), la microfluidique est la science et la technologie qui manipulent de petites quantités de fluide ( $10^{-9}$  à  $10^{-18}$  L) dans des canaux ayant des dimensions de plusieurs dizaines de microns. Cette définition fait bien apparaître les différents aspects de cette science. Il s'agit de manipuler des petits volumes de liquides et d'étudier leur comportement à l'échelle micrométrique. Un ensemble de systèmes microfluidiques naturels existent aussi, on peut citer les capillaires sanguins ou le transport de la sève dans les plantes représenté sur la figure 3.2, On peut définir plus largement la microfluidique, ou l'art de manipuler de petits volumes à l'échelle micrométrique, comme la science et la technologie étudiant le transport de fluides dans des canaux de dimensions de l'ordre du micromètre. Aujourd'hui, cette science en plein essor s'est ramifiée en plusieurs branches, touchant aussi bien la mécanique des fluides que la biologie ou la chimie.

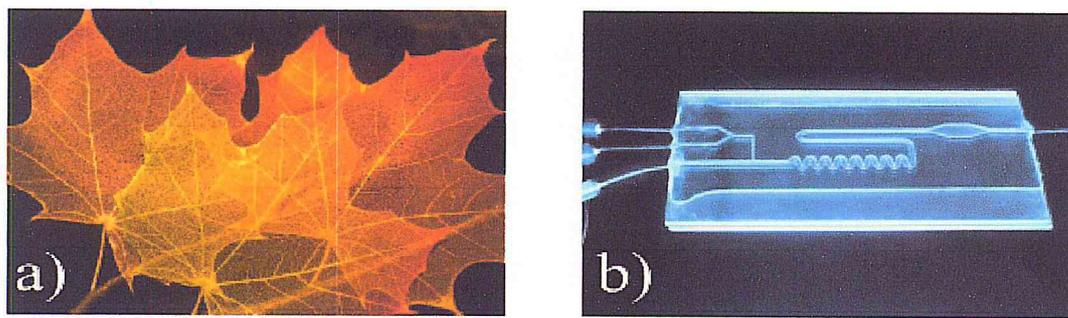


Figure 3. 2: Différents exemples de micro-fluidique. a) veines dans une feuille d'érable, b) puce micro- fluidique fabriquée au L.O.F. Images tirées de [50].

### 3.3 Les origines de la microfluidique

La microfluidique est un domaine de recherche en pleine expansion depuis une dizaine d'années et elle a connu un essor important dans les années 2000. La figure 3.1 illustre l'évolution du nombre annuel important de publications scientifiques éditées chaque année selon la base de données Web of Sciences.

La commercialisation des premiers microsystèmes microfluidiques a démarré dans les années 70. En 1978, [51] a développé un microsystème de réfrigération qui permet d'atteindre 80 K en quelques minutes avec un cycle de Joule-Thomson, les échanges thermiques étant grandement accrus grâce à la miniaturisation. En 1979, le premier système de chromatographie miniaturisé a été réalisé pour séparer des hydrocarbures en phase gazeuse [52]. Ce système possédait plusieurs fonctions comme une vanne pneumatique et un capteur de débit, mais il a fallu attendre le début des années 2000 pour qu'émerge réellement le développement de la microfluidique.

### 3.4 Microfluidique et écoulements à faibles dimensions

Les écoulements en microfluidique ne peuvent pas être modélisés de la même manière que les écoulements classiques en raison des dimensions mises en jeu qui sont de l'ordre du micromètre. Avant d'énoncer les différentes lois et équations qui gouvernent les fluides, il paraît utile de définir ce qu'est un fluide.

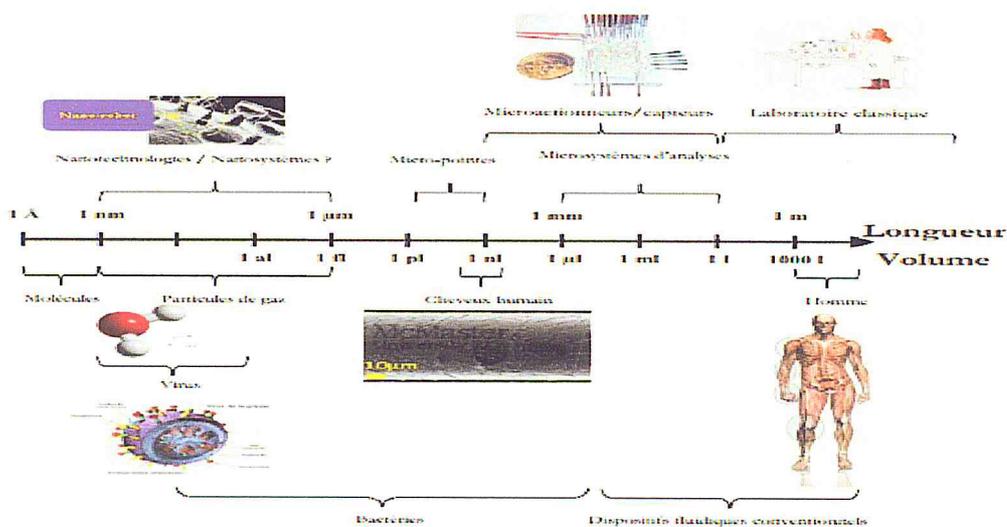


Figure 3. 3: Dimensions caractéristiques des dispositifs microfluidiques [53].

- Notion de fluide

Un fluide est une substance déformable sans forme propre, qui change donc de forme sous l'action d'une force externe qui lui est appliquée. Les liquides sont généralement considérés comme non compressibles, ils occupent des volumes

bien définis et présentent une surface propre. Tandis que les gaz se dilatent jusqu'à occuper tout le volume offert et par conséquent, ils sont très compressibles.

### 3.5 Méthode de microfabrication des dispositifs microfluidiques

La fabrication du dispositif est la première étape essentielle à toute expérience microfluidique. Plusieurs solutions technologiques sont possibles en fonction des propriétés recherchées pour l'application visée.

La photolithographie est une technique issue de la microélectronique. C'est souvent la solution choisie pour la fabrication d'un système microfluidique. Cette technique permet d'obtenir des moules ou de graver chimiquement des canaux sur un substrat, e.g. plaque de verre ou de silicium. Deux types de résines peuvent être utilisés en fonction de l'utilisation du dépôt. Dans le cas d'une résine dite positive, la partie soumise à un rayonnement sera dégradée. Lors de l'utilisation d'une résine négative, les parties irradiées seront réticulées.

Nous présentées dans la figure 3.4 suivante, les différentes étapes de photolithographie. Tout d'abord, afin d'améliorer le mouillage de la résine, le substrat est préalablement déshydraté. La résine photosensible peut alors être déposée à l'aide d'une tournette (spin coating). La vitesse de rotation permet de contrôler l'épaisseur du film déposé en fonction de la viscosité de la résine. Par exemple, avec une résine SU8 :3010 ayant une viscosité de 340 cSt, une vitesse de rotation de 3000 rpm pendant 30 secondes incluant une accélération : 300 rpm/s permettent d'obtenir un film de 10 micromètres d'épaisseur. L'étape suivante consiste à chauffer pour évaporer les solvants de la résine. Un aligneur permet ensuite d'irradier sélectivement la résine par rayonnements UV au travers d'un masque optique. La réticulation peut être accélérée en posant le substrat sur une plaque chauffante. Les parties dégradées (cas de la résine positive) ou non réticulées (cas de la résine négative) sont éliminées lors du développement. On dispose à cet instant de l'empreinte du masque sous forme de creux (cas de la résine positive) ou de bosses (cas de la résine négative).

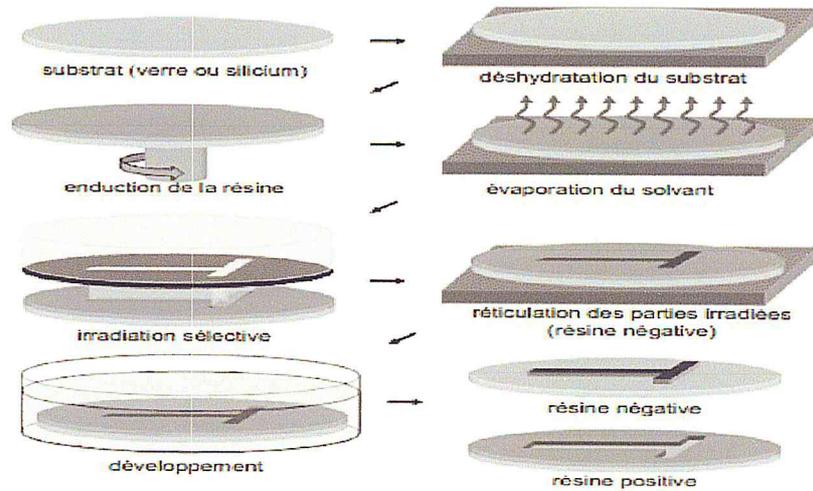


Figure 3. 4: Schéma présentant les différentes étapes d'un processus de photolithographie [54].

Une fois la photolithographie effectuée, l'un des procédés les plus utilisés consiste à utiliser le moule pour y verser un mélange de polydiméthylsiloxane (PDMS) liquide et d'un réticulant. Le mélange est alors chauffé à 65 °C pour être réticulé. L'élastomère ainsi obtenu peut être découpé et percé pour donner accès aux canaux. Le polydiméthylsiloxane (PDMS) et son substrat de verre sont oxydés par un plasma ou de l'ozone. Les surfaces activées sont ensuite mises en contact afin d'obtenir un collage irréversible. Ce collage peut être renforcé en plaçant le dispositif une nuit à l'étuve. Les différentes étapes de ce processus sont résumées dans la figure 3.5.

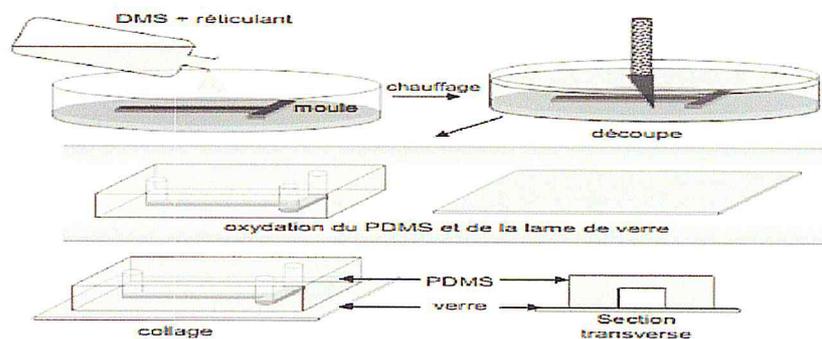


Figure 3. 5: Schéma des différentes étapes de fabrication de canaux en PDMS [54].

La gravure chimique du verre ou du silicium est une autre solution très répandue en microfabrication. Elle est présentée schématiquement dans le cas du verre dans la figure 3.6, Elle permet d'obtenir des dispositifs verre-verre ou verre-silicium ayant une plus forte résistance à la température, à la pression ainsi qu'aux solvants et réactifs chimiques que les dispositifs verre PDMS.

Dans le cas du verre, une lame sélectivement recouverte d'une résine positive par photolithographie peut être gravée chimiquement par immersion dans un bain d'acide fluorhydrique. L'acide s'attaque aux parties non protégées par la résine. On retire ensuite la résine pour révéler la lame gravée. La vitesse de gravure étant constante, la profondeur des canaux est contrôlée selon le temps d'immersion et la concentration en acide du bain. Après rinçage du substrat gravé, un collage est effectué sur une seconde lame en verre ou en silicium, respectivement par chauffage au-delà de la T<sub>g</sub> (température de transition vitreuse) du verre ou par collage anodique.

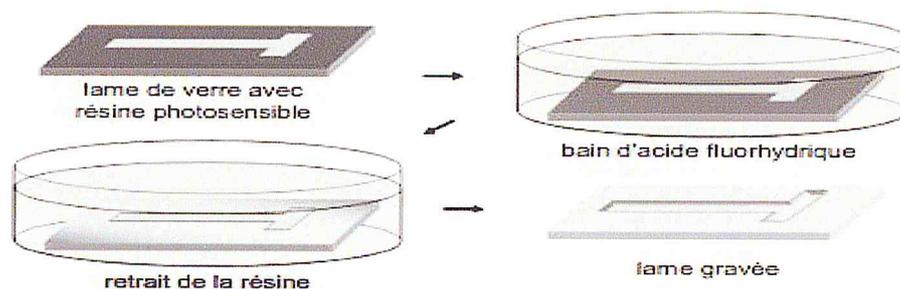


Figure 3. 1: Schéma des étapes de gravures chimiques [54].

### 3.6 Quelques notions d'hydrodynamique

#### 3.6.1 Ecoulement de Poiseuille

Découverte indépendamment en 1844 par le médecin et physicien français Jean-Louis Marie Poiseuille et par l'ingénieur hydraulicien Prussien Gotthilf Hagen, la loi de Hagen-Poiseuille décrit l'écoulement laminaire d'un liquide dans une conduite cylindrique. Cette loi fut la première à dépasser la notion de vitesse moyenne d'un écoulement. D'une manière générale, la loi de Poiseuille établie une relation entre la différence de pression  $\Delta P$  (Pa) mesurée aux extrémités d'un canal de longueur  $L$ (m) et de rayon  $R$ (m) lors de l'écoulement d'un fluide de viscosité dynamique  $\eta$  (Pa.s) à un débit  $Q$ ( $m^3 \cdot s^{-1}$ ). Cette relation vérifiée expérimentalement s'écrit :

$$\Delta P = \frac{8\eta QL}{\pi R^4} \quad (3.1)$$

Lorsqu'un liquide s'écoule dans un tube cylindrique de rayon submillimétrique, la

pression ne varie pas dans l'épaisseur de l'écoulement. Dans ces conditions, l'écoulement s'organise selon un champ de vitesse parabolique comme celui présenté dans la figure 3.7. Dans ce cas, la vitesse est nulle aux parois en raison des forces de frottement, est maximale au centre du cylindre. [55].

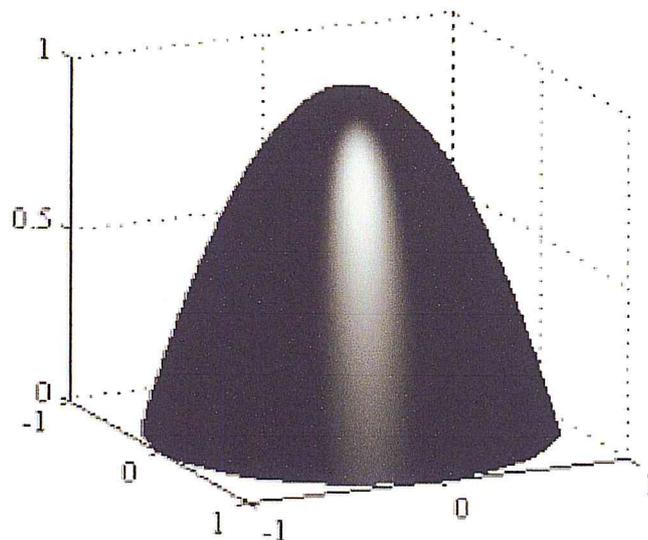


Figure 3. 7: Représentation d'un profil de vitesse parabolique correspondant à l'écoulement de type Poiseuille pouvant être observé dans un microcanal cylindrique [54].

La vitesse maximale,  $v_{max}$  au centre du tube est fonction du gradient de pression aux bornes du capillaire, de la viscosité du fluide et du rayon du canal. A partir de cette vitesse maximale, l'équation ci-dessous permet de donner la vitesse du fluide s'écoulant à une distance  $r$  du centre du cylindre.

$$V(r) = v_{max} \left(1 - \frac{r^2}{R^2}\right) \quad (3.2)$$

La forme parabolique du champ de vitesse a pour conséquence la dispersion des molécules le long de l'écoulement. On a donc une distribution du temps de séjour des molécules selon leur position dans la section du canal.

Cependant, le champ de vitesse n'est pas le seul responsable du transport de la matière. L'agitation thermique entraîne la diffusion par le mouvement Brownien des particules, qui permet d'homogénéiser la dispersion pour des temps supérieurs au temps de diffusion sur la hauteur du canal, ce temps de diffusion est défini par :

$$t_{di} = \frac{d^2}{2D} \quad (3.3)$$

où  $d$  est le diamètre du tube, et  $D$  le coefficient de diffusion ( $m^2 \cdot s^{-1}$ )

Si à un temps initial  $t_0 = 0$  s, on considère un plan transversal dans un capillaire, l'ensemble des molécules le constituant sera convectif et diffusé selon 2 cas distincts visibles dans la figure 3.8.

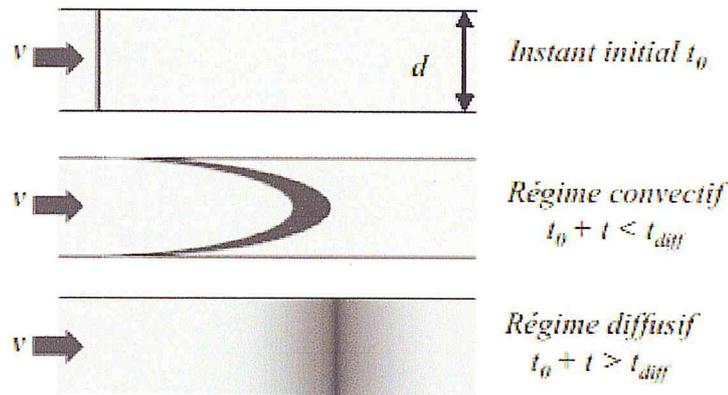


Figure 3. 8: Evolution de la position des molécules dans l'écoulement selon que le régime est convectif ou diffusif [54].

Un écoulement est dit « rapide » lorsque pour un temps  $t$ ,  $t_0 + t$  est inférieur au temps de diffusion. La diffusion n'a pas le temps de s'effectuer et les molécules seront disposées le long de la parabole symbolisant l'écoulement. Ce régime est qualifié de convectif. Au contraire, dans le cas d'un écoulement très lent, ce temps devient supérieur au temps de diffusion. Le régime est alors diffusif. La diffusion a lieu dans toutes les directions de l'espace, y compris dans la direction Longitudinale du tube. Dans ce cas, les molécules qui ont diffusé le long de la hauteur du canal ont parcouru l'ensemble des champs de vitesse. Chaque molécule a donc eu une même vitesse moyenne. Dans ce régime diffusif, les molécules avancent donc à la vitesse moyenne de l'écoulement tout en diffusant aussi dans le sens du champ de vitesse. Entre ces deux cas, un régime intermédiaire peut être observé.

### 3.7 Les caractéristiques d'un microécoulement

#### 3.7.1 La viscosité ( $\mu$ )

La viscosité est une grandeur qui caractérise les frottements internes du fluide, autrement dit sa capacité à s'écouler; lorsqu'elle augmente, la capacité du fluide à

s'écouler diminue. La viscosité tend généralement à diminuer lorsque la température augmente. Elle mesure l'attachement des molécules les unes aux autres, et donc la résistance à un corps qui traverserait le liquide.

### 3.7.2 Le nombre de Reynolds

En mécanique des fluides, la nature d'un écoulement, et en particulier la distinction entre écoulement laminaire et turbulent, est évaluée à l'aide du nombre de Reynolds  $Re$ , nombre adimensionnel donnant une estimation de l'importance relative entre les forces d'inertie et les forces visqueuses. L'inertie du fluide est liée à l'énergie cinétique du fluide, tandis que les forces de frottement visqueux du fluide sur les parois sont liées à la viscosité et à la vitesse de l'écoulement du fluide dans la conduite. Le rapport entre ces deux contributions permet d'estimer l'importance relative de ces forces, et nous obtenons :

$$Re = \frac{\rho l u}{\eta} \quad (3.4)$$

Avec  $\rho$  la masse volumique du liquide ( $\text{kg.m}^{-3}$ ),  $U$  la vitesse moyenne du liquide ( $\text{m. s}^{-1}$ ),  $l$  une dimension caractéristique de la géométrie de l'écoulement (m) et  $\eta$  la viscosité (Pa.s).

Dans le cas de la formation de gouttes dans un circuit microfluidique, la dimension caractéristique correspondra au diamètre, à la hauteur ou à la largeur du microcanal considéré. Le domaine de la microfluidique correspond en général à des écoulements caractérisés par des nombres de Reynolds inférieurs à 1, pour lesquels les forces de viscosité dominent par rapport aux forces d'inertie. Tant que le nombre de Reynolds reste inférieur à environ 2000, l'écoulement du fluide est laminaire. Le fluide s'écoule en couches parallèles, mais avec des vitesses différentes comme le montre la figure 3.9. Les molécules se trouvant au centre du fluide ont une vitesse maximale, alors que les molécules se trouvant au niveau des parois sont immobiles [56].

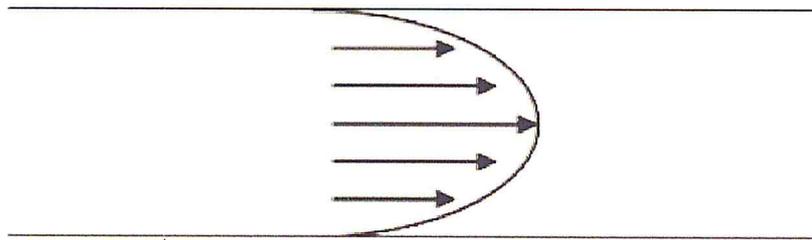
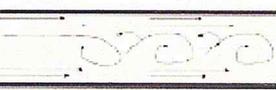
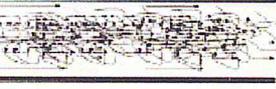


Figure 3. 9: Profil des vitesses dans un canal cylindrique [57].

Tableau 3. 1: Caractéristiques des écoulements visqueux en fonction du nombre de Reynold [58].

Nombre de Reynolds	Type d'écoulement	Écoulement d'un fluide visqueux dans une conduite	Visualisation de l'écoulement
$Re < 2000$	Laminaire		
$2000 < Re < 3000$	Transitionnel		
$Re \geq 3000$	Turbulent		

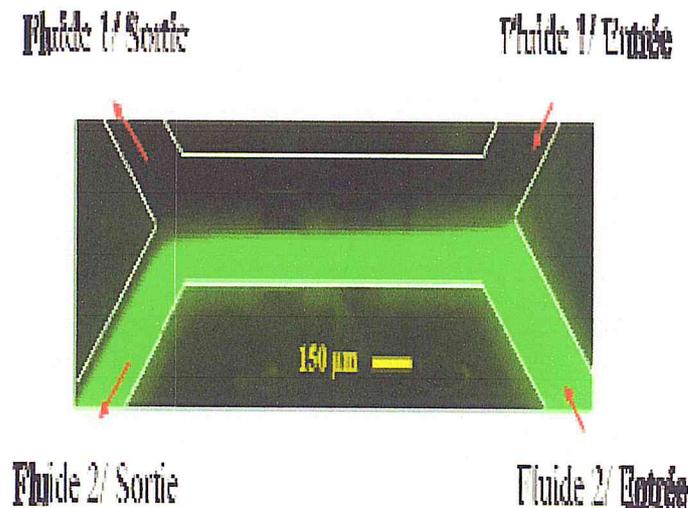


Figure 3. 10: Ecoulements laminaires en microfluidique. Le liquide 1 est de l'eau et le liquide 2 est de l'eau + agent fluorescent [59].

La figure 3.10 illustre parfaitement cette propriété, puisque le liquide 1 ne pénètre absolument pas dans la zone où se situe le liquide 2, et ceci tout le long de la canalisation.

### 3.7.3 Mélange et nombre de Péclet $P_e$

Le nombre adimensionnel de Péclet rend compte de l'importance des termes d'advection vis-à-vis des termes de diffusion qui sont les deux formes de transport présentes dans un écoulement; en d'autres termes, le nombre de Péclet rend compte de l'influence de l'écoulement par rapport à la diffusion moléculaire [60].

$$P_e = \frac{UL}{D} \quad (3.5)$$

Avec D le coefficient de diffusion ( $m^2 s^{-1}$ ).

### 3.7.4 Ecoulements Laminaire

L'écoulement d'un fluide dans un microcanal est généralement laminaire. Ainsi l'ensemble des lignes des courants des particules de fluide (ou couches) se déplacent dans une direction bien définie dans un microcanal (figure 3.11). Donc ces lignes de courant ne s'entremêlent pas. Ainsi, le long d'un microcanal l'écoulement

est uni axial et parallèle aux parois. Les écoulements sont alors laminaires sans aucune turbulence [15-16].

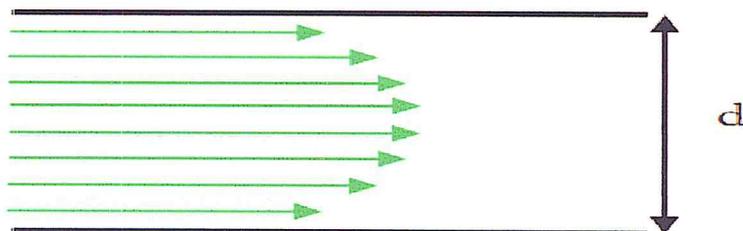


Figure 3. 11: Les lignes de courants des particules de fluide en écoulement laminaire.

La nature laminaire des écoulements peut être avantageuse dans plusieurs applications microfluidiques. Par exemple, dans les systèmes de séparation électrophorétique basés sur les phénomènes de dispersion ou dans les dispositifs de séparation axés sur les phénomènes de diffusion comme les filtres en H [63. 62]. Il peut être aussi un inconvénient majeur comme dans les processus où le mélange est nécessaire. En effet, des réactions chimiques sont générées dans les microréacteurs, et afin d'augmenter la cinétique réactionnelle, un écoulement turbulent est nécessaire pour augmenter le mélange entre les espèces chimiques [64].

#### Application d'un gradient de pression

Parmi toutes les méthodes pour déplacer un fluide, l'application d'un gradient de pression est certainement celle qui semble la plus utilisée [65.66]. Le dispositif le plus utilisé est le pousse-seringue, illustré sur la figure 3.12(a). Il permet de contrôler les flux, à de faibles valeurs de débit, en jouant sur la vitesse d'un moteur qui appuie sur le piston d'une seringue connectée au canal par des tubes flexibles. L'écoulement qui en résulte présente un profil de vitesse parabolique, tel que représenté sur la figure 3.12 (b). La vitesse d'écoulement aux parois est, dans la majorité des cas, considérée comme nulle. Face à l'avantage de la simplicité, cette solution présente quelques inconvénients : la difficulté de trouver une source d'actionnement fluide fiable et ne présentant pas de pulsation à des débits aussi faibles, de l'ordre de quelques  $\mu\text{L}/\text{min}$ . Ce système est donc adapté aux

canaux de section proche de  $0,1 \text{ mm}^2$ , ce qui permet d'éviter de trop fortes pertes de charges. Un système précis de contrôle de pression permettant de palier les inconvénients rencontrés avec le pousse-seringue est apparu courant 2003-2004 [21] et commercialisé par la société Fluigent.

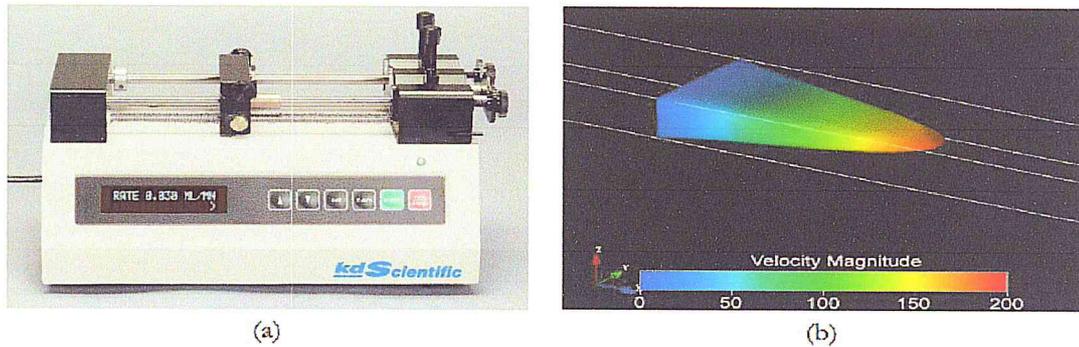


Figure 3. 12 : (a) pousse-seringue ; (b) modélisation du profil de la vitesse d'écoulement d'un fluide dans un canal microfluidique soumis à un gradient de pression [67].

### 3.8 Equations de Navier-Stokes

En mécanique des fluides, les équations de Navier-Stokes sont des équations aux dérivées partielles non linéaires qui décrivent le mouvement des fluides newtoniens (donc des gaz et de la majeure partie des liquides) [68]. La résolution de ces équations modélisant un fluide comme un milieu continu à une seule phase est difficile. La cohérence mathématique de ces équations non linéaires n'est pas démontrée. Mais elles permettent souvent, par une résolution approchée, de proposer une modélisation de nombreux phénomènes, comme les courants océaniques et des mouvements des masses d'air de l'atmosphère pour les météorologistes, le comportement des gratte-ciel ou des ponts sous l'action du vent pour les architectes et ingénieurs, ou encore celui des avions, trains ou voitures à grande vitesse pour leurs bureaux d'études concepteurs, mais aussi le trivial écoulement de l'eau dans un tuyau et de nombreux autres phénomènes d'écoulement de divers fluides.

### 3.8.1 Lois de conservation

#### 3.8.1.1 Formulation différentielle

Il existe bien des formes des équations de Navier-Stokes. Nous n'en présenterons que quelques unes. Ces formes dépendent aussi des notations utilisées. Ainsi, il existe plusieurs façons équivalentes d'exprimer les équations de conservation en termes d'opérateurs différentiels. La formulation différentielle générale de ces équations est :

- Équation de continuité (ou équation du bilan de la masse) :

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \vec{\nabla} \cdot (\rho \vec{v}) = 0 \quad (3.6)$$

- Équation du bilan de la quantité de mouvement :

$$\frac{\partial \rho \vec{v}}{\partial t} + \vec{\nabla} \cdot (\rho \vec{v} \vec{v}) = -\vec{\nabla} p + \vec{\nabla} \cdot \bar{\tau} + \rho \vec{f} \quad (3.7)$$

- Équation du bilan de l'énergie :

$$\frac{\partial (\rho e)}{\partial t} + \vec{\nabla} \cdot [(\rho e + p) \vec{v}] = \vec{\nabla} \cdot (\bar{\tau} \cdot \vec{v}) + \rho \vec{f} \cdot \vec{v} - \vec{\nabla} \cdot (\vec{q}) + r \quad (3.8)$$

Dans ces équations :

- $t$  représente le temps (unité Système International (SI) : s).
- $\rho$  désigne la masse volumique du fluide (unité SI :  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$ ).
- $\vec{v} = (v_1, v_2, v_3)$  désigne la vitesse eulérienne d'une particule fluide (unité SI :  $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$ );
- $p$  désigne la pression (unité SI : Pa).
- $\bar{\tau}(\tau_{ij})_{ij}$  est le tenseur des contraintes visqueuses (unité SI : Pa).
- $\vec{f}$  désigne la résultante des forces massiques s'exerçant dans le fluide (unité SI :  $\text{N} \cdot \text{kg}^{-1}$ ).
- $e$  est l'énergie totale par unité de masse (unité SI :  $\text{J} \cdot \text{kg}^{-1}$ ).
- $\vec{q}$  est le flux de chaleur perdu par conduction thermique (unité SI :  $\text{J} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ ).

- $r$  représente la perte de chaleur volumique due au rayonnement (unité SI  $\text{J}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$ ).

### 3.8.1.2 Fluide Newtonien, hypothèse Stokes

En première approximation et pour de nombreux fluides usuels comme l'eau et l'air, le tenseur des contraintes visqueuses est proportionnel à la partie symétrique du tenseur des taux de déformation (hypothèse du fluide newtonien)

$$\bar{\tau} = \mu \left[ (\nabla \otimes \vec{v}) + (\vec{\nabla} \otimes \vec{v})^t \right] + \mu (\vec{\nabla} \cdot \vec{v}) \bar{I} \quad (3.9)$$

- L'opérateur  $\otimes$  désigne le produit tensoriel

Le flux de chaleur est proportionnel au gradient de la température (loi de Fourier), c'est-à-dire :

$$\vec{q} = -\lambda \vec{\nabla} T \quad (3.10)$$

Où :

- $\mu$  désigne la viscosité dynamique du fluide (unité SI : Pa·s).
- $\mu'$  désigne la seconde viscosité du fluide (unité SI : Pa·s).
- $\bar{I}$  désigne la tenseur unité.
- $\lambda$  désigne la conductivité thermique du fluide (unité SI :  $\text{W}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{m}^{-1}$ ).
- $T$  désigne la température (unité SI : K).

Les viscosités dynamiques et de volume sont supposées constantes. L'ensemble des fluides pour lesquels cette hypothèse est vérifiée sont appelés «fluides newtoniens». On lui adjoint généralement l'hypothèse de Stokes :

$$3\mu' + 2\mu = 0 \quad (3.11)$$

Compte tenu de l'expression du tenseur des contraintes visqueuses, l'équation de quantité de mouvement se met alors sous la forme :

$$\rho \left[ \frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + (\vec{v} \cdot \vec{\nabla}) \vec{v} \right] = -\vec{\nabla} p + \mu \left[ \nabla^2 \vec{v} + \frac{1}{3} \vec{\nabla} (\vec{\nabla} \cdot \vec{v}) \right] + \rho \vec{f} \quad (3.12)$$

L'hypothèse de Stokes est vraie pour les gaz monoatomiques. Elle constitue une bonne approximation pour des fluides simples comme l'eau et l'air [69].

A contrario, de nombreux fluides complexes, tels que les polymères, les hydrocarbures lourds, le miel, ou encore la pâte de dentifrice, ne vérifient pas l'hypothèse du fluide newtonien. On recourt alors à d'autres lois de comportement visqueux, dites «non newtoniennes» (par exemple la loi du fluide de Bingham). La science qui étudie les relations entre contrainte et déformation pour de tels fluides est la rhéologie.

### 3.9 Le maillage

Le maillage est une opération de génération d'une grille 2D de l'image par définition d'une partition, en éléments polygonaux, basée sur des caractéristiques homogènes pour la représentation réduite des données de cette image. Le but de cette opération est que l'image approchée par cette représentation soit la plus fidèle possible à l'image originale. Les sommets des polygones sont appelés nœuds qui sont reliés entre eux par des arcs.

En général, les difficultés rencontrées au cours de la génération d'une grille sont de deux types :

- la création de l'ensemble des nœuds (position et nombre).
- La création de la partition (le type de découpage).

#### 3.9.1 Simulation d'un écoulement de fluide dans un microcanal

Les microcanaux, ayant un diamètre hydraulique moins de 1mm, sont les éléments de base qui peuvent constituer les systèmes microfluidiques. L'étude des microécoulements de fluide dans ces microcanaux est importante pour la recherche et le développement de ces microdispositifs. Les microcanaux de section rectangulaire sont largement utilisés afin d'améliorer le transfert de chaleur, l'efficacité du mélange de fluide et le contrôle de la direction de son écoulement, etc... Par conséquent, la compréhension fondamentale des caractéristiques telles

que la distribution de vitesse et la chute de pression d'écoulement sont essentielles dans le processus de la conception et le contrôle des dispositifs microfluidiques [70].

Une simulation 3D par la méthode des éléments finis, en utilisant le logiciel Comsol Multiphysics, a été utilisée pour l'étude des effets des paramètres géométriques, des propriétés de fluides ainsi que l'influence de la différence de pression et le coefficient de frottement sur le comportement de fluide aux niveaux des parois [71].

### 3.9.1.1 Définition du modèle

Nous avons utilisé le logiciel Comsol Multiphysics (version 4.3a) .Les différentes étapes que nous avons suivies pour effectuer la simulation 3D sont listées comme suit :

- Dans cette étape, nous avons ajouté la physique de fluide (structure interaction) (fsi) dans le domaine de l'écoulement de fluide.
- Géométrie du microcanal : La géométrie que nous proposons présente le bloc assimilé à un fluide ayant la forme d'un parallélépipède (figure 3.12). Ces dimensions sont :  $585\mu\text{m} \times 778\mu\text{m} \times 2000\mu\text{m}$ , correspondants aux dimensions de microcanal. De plus, pour la simplification des calculs, la modélisation de l'entrée de la sortie a été simplifiée.
- Géométrie de la membrane : La géométrie que nous proposons présente le bloc assimilé à un fluide de forme parallélépipède (figure 3.12). Ces dimensions sont :  $585\mu\text{m} \times 778\mu\text{m}$
- Géométrie de nanoslit: La géométrie que nous proposons présente le bloc assimilé à un fluide de forme parallélépipède (figure 3.12). Ces dimensions sont variées de :  $(6 - 40 \mu\text{m} \times 60\mu\text{m})$  à  $(6 - 60\mu\text{m} \times 100\mu\text{m})$ .

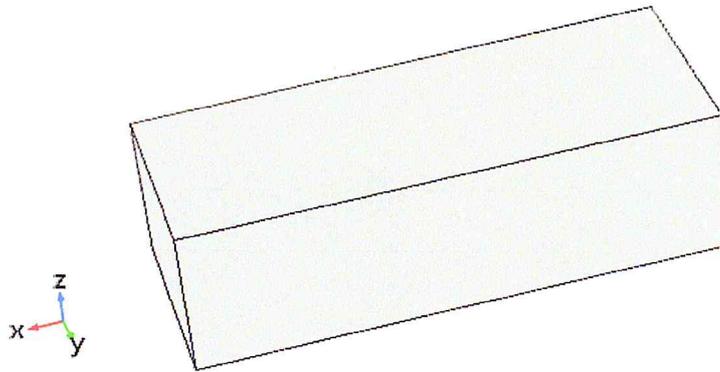


Figure 3. 13: La géométrie de la structure du microcanal .

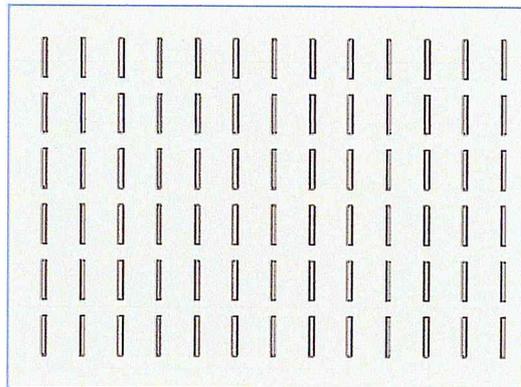


Figure 3. 14: La géométrie de la structure de la membrane.

#### Définition du matériau

- Le fluide utilisé dans cette simulation est supposé l'eau, avec une masse volumique  $\rho = 1000 \text{ kg.m}^{-3}$  et la viscosité dynamique  $\eta = 0.001 \text{ Pa.s}$ . Cette étape consiste à désigner à chaque volume géométrique constituant la structure, le matériau créé dans la section du matériau.

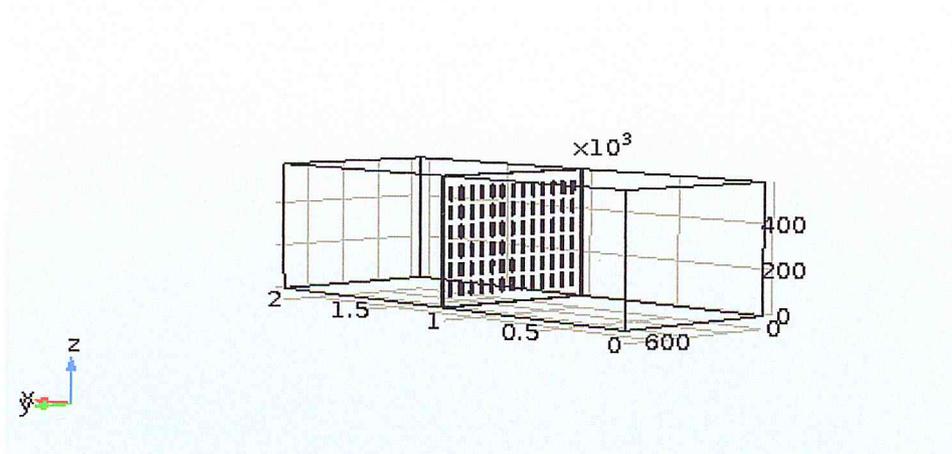


Figure 3.15: La géométrie de la structure de la membrane nanopore dans microcanal.

- Le matériau utilisé dans la membrane est supposé le silicium nitride ( $Si_3N_4$ )
- Conditions aux limites : Afin de simuler le comportement réel de la structure, les conditions aux frontières imposées doivent reproduire l'environnement où se trouve la structure durant son fonctionnement. Nous supposons la condition de non glissement au niveau des parois. A l'entrée du microcanal, nous donnons une vitesse moyenne  $u_{moy}$  qui dépend de la vitesse d'entrée  $U$ , le temps  $t$  et  $\tau$ . La vitesse moyenne est donnée par l'expression :

$$U = \frac{D_v}{H_y H_z} \quad (3.13)$$

- Avec  $D_v$  est le débit volumique,  $H_y$  et  $H_z$  sont respectivement la largeur et l'épaisseur du microcanal. Nous supposons ainsi que la pression est nulle au niveau de la sortie du microcanal.

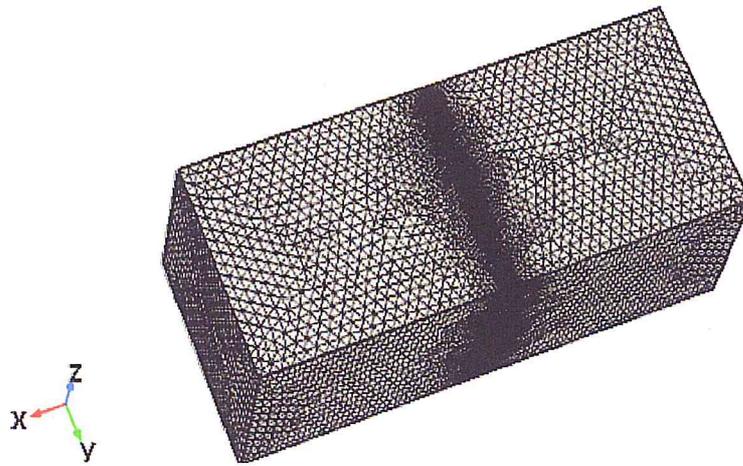


Figure 1.16: Maillage de la structure.

**CHAPITRE 4 :**

**CONCEPTION ET SIMULATION**

**D'UNE MEMBRANE DE**

**FILTRATION A NANOPORES**

## CHAPITRE 4 : CONCEPTION ET SIMULATION D'UNE MEMBRANE DE FILTRATION A NANOPORES

### 4.1 Introduction

Le corps humain possède deux reins. Toutefois, un seul rein peut suffire à l'accomplissement des fonctions d'épuration et d'élimination.

Ils ont la taille d'un poing, la forme d'un haricot et sont de couleur bordeaux. Les reins sont fixés sous les côtes de part et d'autre de la colonne vertébrale, Ils sont en liaison avec l'artère rénale, par laquelle arrive le sang à filtrer.

Dans les reins naturelles, trois couches de membrane impliquées pendant le processus de filtration le pore de la cellule endothéliale glomérulaire, lame basale du glomérule et membrane fendue entre pédicelles; qui ont leurs propres fonctions en termes de filtrage de sang, les cellules endothéliales glomérulaires empêchent la filtration des cellules sanguines et des plaquettes en raison de leur pore (dimensions de 70 ~ 100 nm de diamètre). La lame basale du glomérule empêchera la filtration de protéines plasmatiques plus importantes. La membrane fendue entre les pédicelles (avec la taille des pores de 6 ~ 7 nm) empêcher la filtration de taille moyenne des protéines. Ainsi, il ne permettra le passage qu'aux molécules de diamètre plus petit que sa taille de pore. En alternative à la transplantation rénale, la fonction des de natif les reins peut être remplacée par un instrument biomédical tel que la machine de dialyse. À l'heure actuelle, les membranes de filtration disponibles dans le commerce La machine de dialyse est généralement constituée matériaux de organiques ou inorganique tels que le polymère, l'acétate de cellulose, la fibre de verre et polytétrafluoroéthylène (PTFE). Ces membranes ont des pores non uniformisés avec une grande distribution des pores. Cette dispersion des tailles des pores conduit à une fonction de filtration non optimale, car certains éléments nutritifs comme les solutés qui devraient être conservés dans le sang, pourraient être retenus dans les pores, qui sont ensuite excrétés dans l'urine. Ainsi, le premier but dans ce chapitre est d'analyser la mécanique caractéristique de la membrane de filtration avec filtration uniforme à nanopores qui devrait pouvoir agir comme un canal de pénétration de déchets de produit dans un rein artificiel en imitant le pore fendu (membrane dans notre corps).

Pour la membrane de filtration, un optimum de la capacité sélective est essentiel pour filtrer les protéines.

#### 4.2 Simulation du modèle d'un écoulement dans un microcanal à section rectangulaire :

Nous avons effectué Une simulation 3D par la méthode des éléments finis, en utilisant le logiciel Comsol Multiphysics. La figure 4.1 nous montre l'amplitude de la vitesse en fonction de la longueur du microcanal. Nous remarquons que la vitesse de l'écoulement est nulle sur les parois et maximale au milieu du microcanal, avec un profil parabolique. La figure 4.2 montre que la pression diminue lorsqu'on se déplace dans le même sens que l'écoulement correspondant à une perte de charge standard le long d'un écoulement.

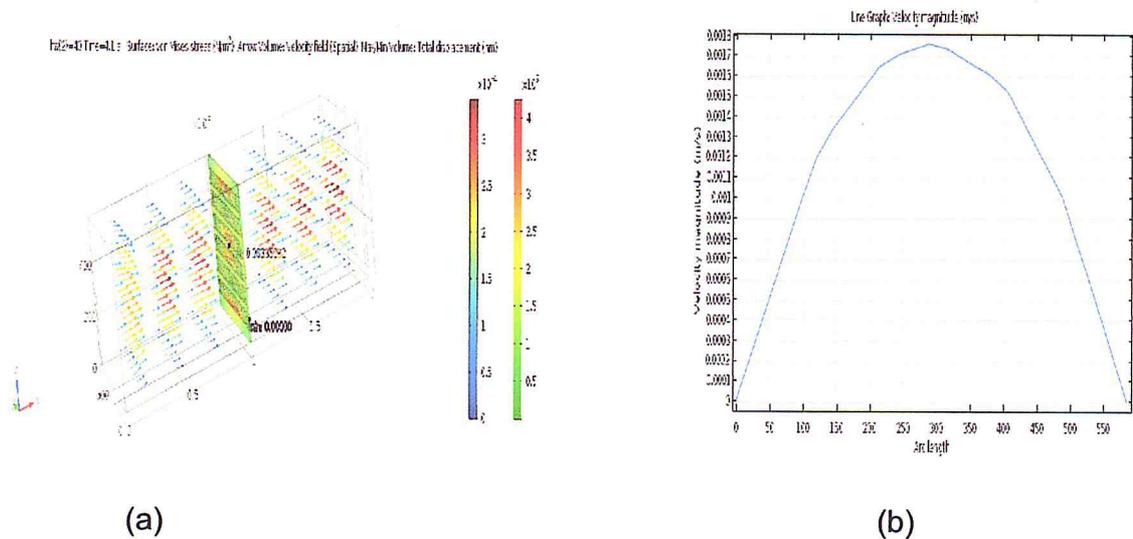


Figure 4. 1: (a) La distribution et le profil du champ (b) le profil de vitesse en fonction de la longueur du microcanal.

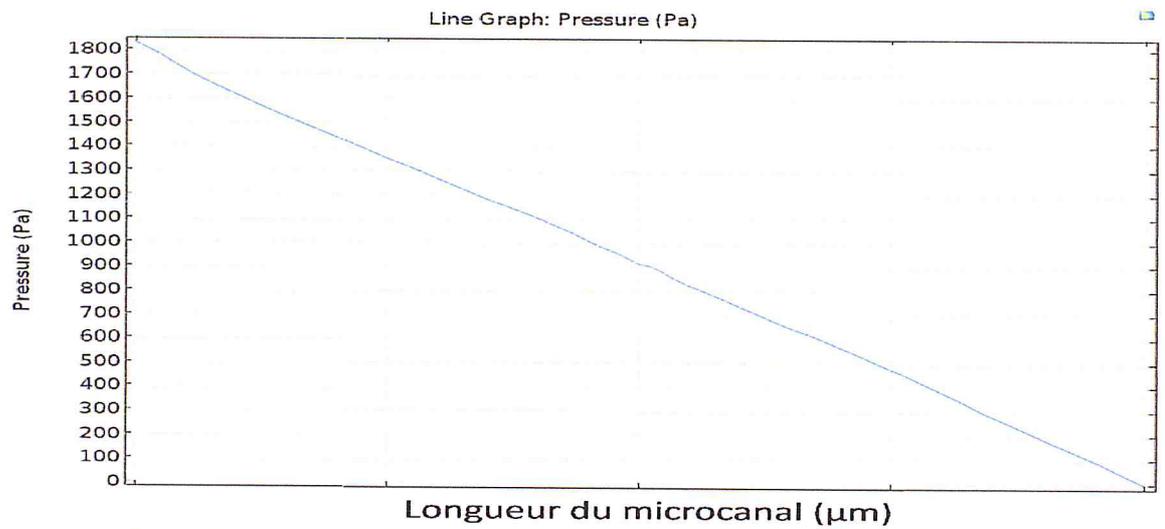


Figure 4. 2: Variation de la pression le long du microcanal.

#### 4.3 Etude de la variation de la pression sous l'effet de la membrane dans le microcanal

Le profil de pression le long du microcanal se maintient constamment à 7500 Pa jusqu'à ce que l'écoulement touche la membrane, la pression s'annule au centre du canal à cause de la membrane. Cette dernière joue le rôle d'un obstacle causant un étranglement sur l'écoulement des fluides dans le microcanal. Les particules du fluide de petite taille passent à travers le petit trou, alors que les particules de grande taille restent collées dans la membrane et causent une déformation de la membrane.

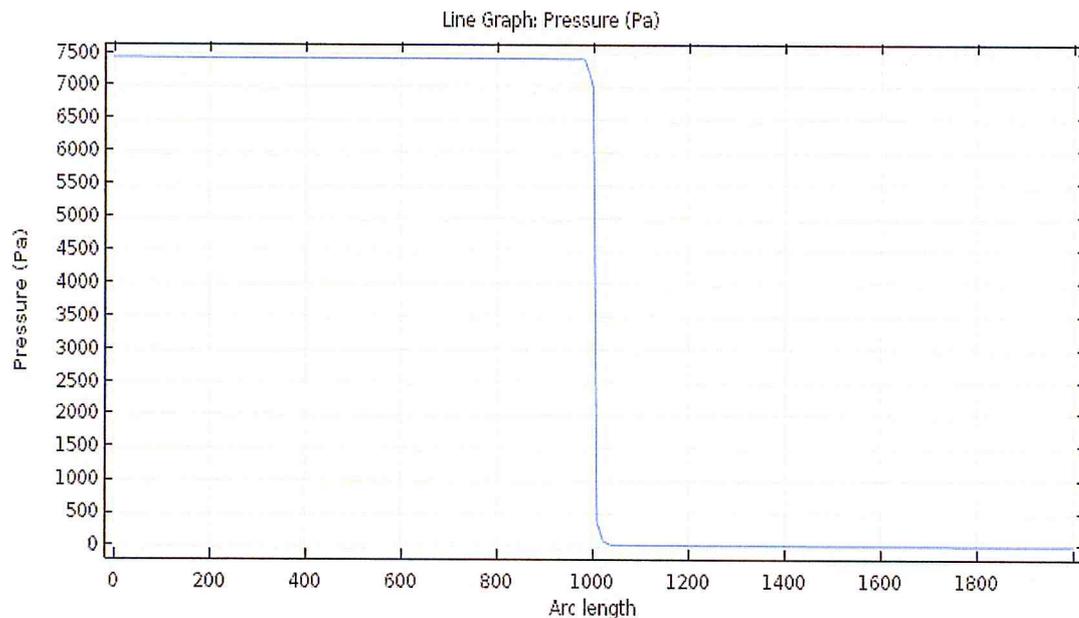
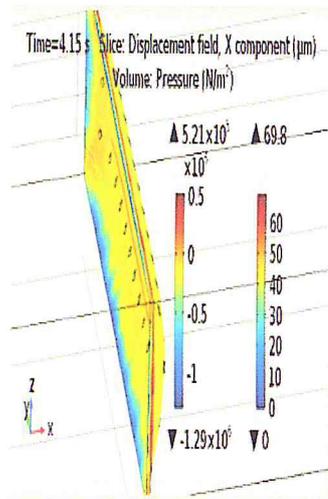


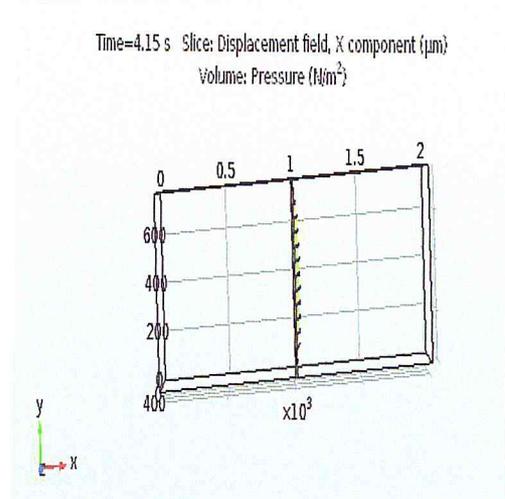
Figure 4.3 Pression en fonction de la longueur du microcanal en présence de la membrane.

#### 4.4 : Simulation de l'interaction d'un fluide avec une membrane placée dans un microcanal

La dynamique de fluide dans un microcanal décrit l'écoulement du fluide le long du microcanal suivant sa géométrie supposée en générale fixe. Ce microécoulement est uniaxial et parallèle aux parois. Une des caractéristiques les plus importantes du fluide est la valeur de la viscosité. La figure 4.4 montre la déformation mécanique de la membrane sous l'effet de la force exercée par les particules du fluide (la pression d'écoulement) qui est plus grande dans le centre de la membrane.



(a)



(b)

Figure 4. 4 : Simulation de la déformation mécanique de la membrane sous l'effet de l'écoulement du fluide dans le microcanal.

#### 4.4.1 Etude de la déformation d'une membrane de filtration à nanopores

Les réseaux nanopores adaptés dans le présent cas possèdent en moyenne un diamètre de 100 nm. La déviation totale et la contrainte de Von Mises associées au cas d'une membrane sans pores ont été prises comme référence. Comme montré sur la figure 4.5 et la figure 4.6, la déviation totale et la contrainte de Von Mises est comme devrait augmenter lorsque les réseaux de filtration susmentionnés nanopore existe dans la membrane; par rapport à ceux sans fente.

La déviation totale et la contrainte de Von Mises sont proportionnellement a augmenté avec l'augmentation de la pression appliquée de 10 mmHg jusqu'à 55 mmHg par pas de 5 mmHg. En outre, lorsqu'il est appliqué la pression est augmentée, la déviation totale et le contrainte Von Mises est réduit avec l'augmentation de la taille de nanopores.

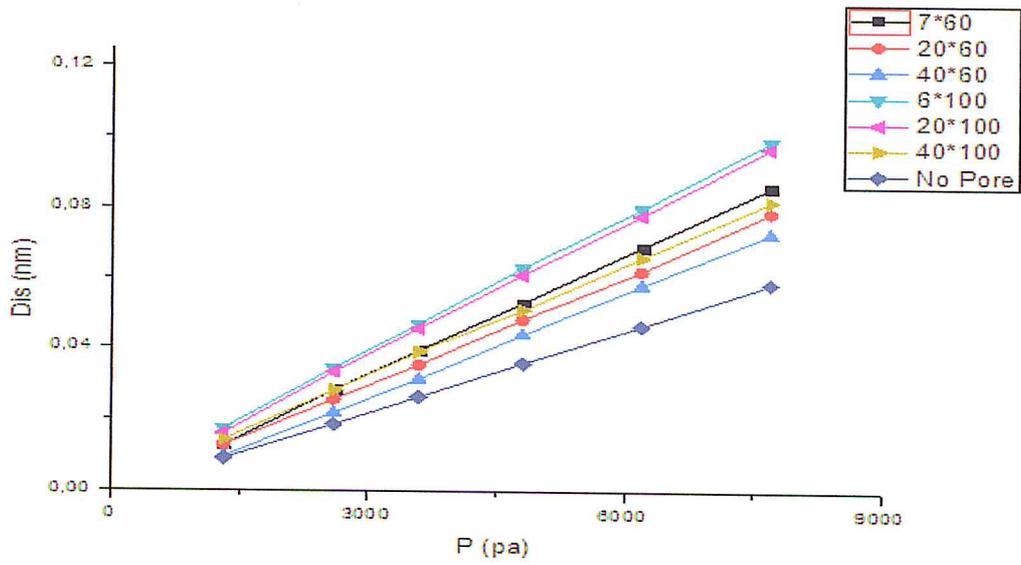


Figure 4. 5: Déflexion total de la membrane en fonction de la pression pour différents nombres et diamètres des trous.

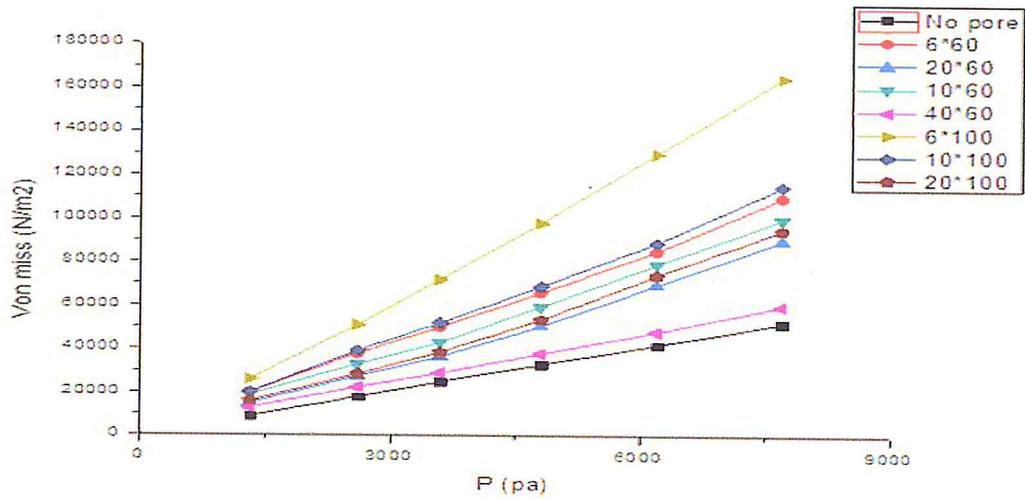


Fig. 4.6 Contrainte de Von Mises exercée sur la paroi en fonction de la pression pour différents nombres et diamètres de pores

#### 4.4.2 Etude de la déformation d'une membrane dans le microcanal

Nous sommes arrivés à ce que la déflexion de la membrane est causée par l'effet de l'écoulement à travers sa viscosité sur la surface latérale de la membrane la déformation est plus importante au centre de la membrane. La Figure 4.8 montre la déformation de la membrane pour différentes valeurs d'écoulement. Lorsque plus les valeurs de débit d'écoulement n'augmentent la déviation de la membrane.

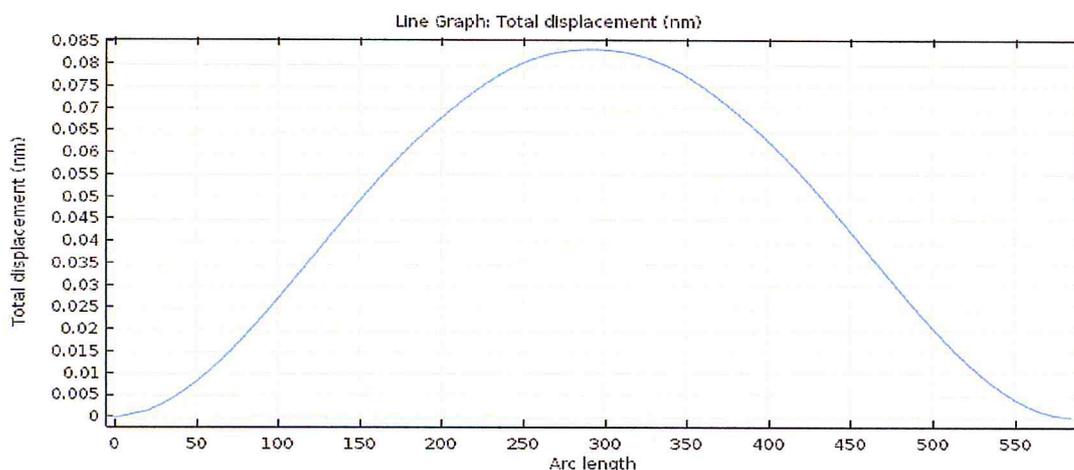


Figure : 4.7 Déplacement de la membrane dans le micro canal.

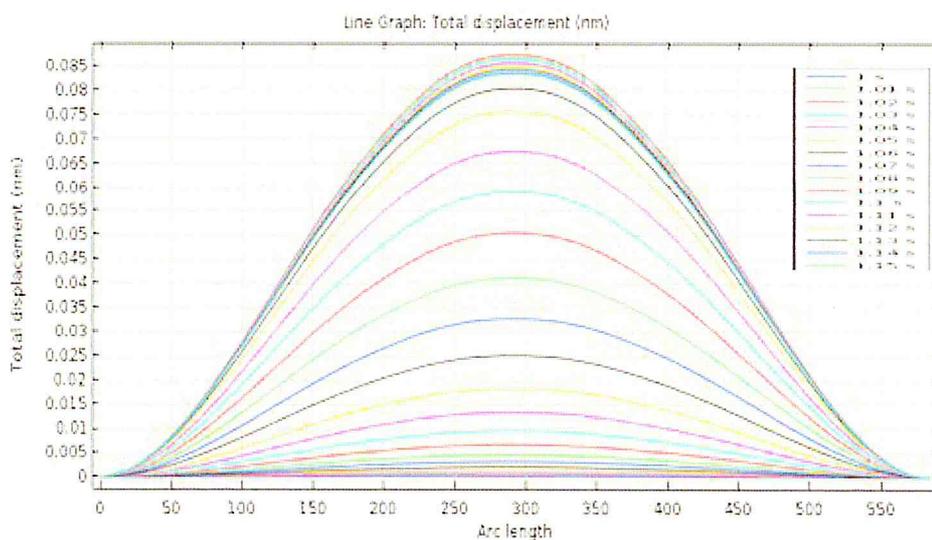


Figure 4.8: Déplacement de la membrane sur une surface rectangulaire pour différents débits.

#### 4.6 Proposition d'une membrane micro et nano filtration

A partir des résultats précédents, nous avons voulu proposer une nouvelle membrane qui permet de filtrer le sang dans la dialyse. Dans la Figure 4.9 La membrane est constituée de micropores, qui bloquent les grandes molécules de grande taille de sang comme des protéines, tandis que les nanopores fonctionnent en bloquant les petites molécules telles que le sodium, le potassium et le magnésium dont le corps a besoin et permet le passage de déchets finis tels que l'acide urique, l'urée et la créatinine.

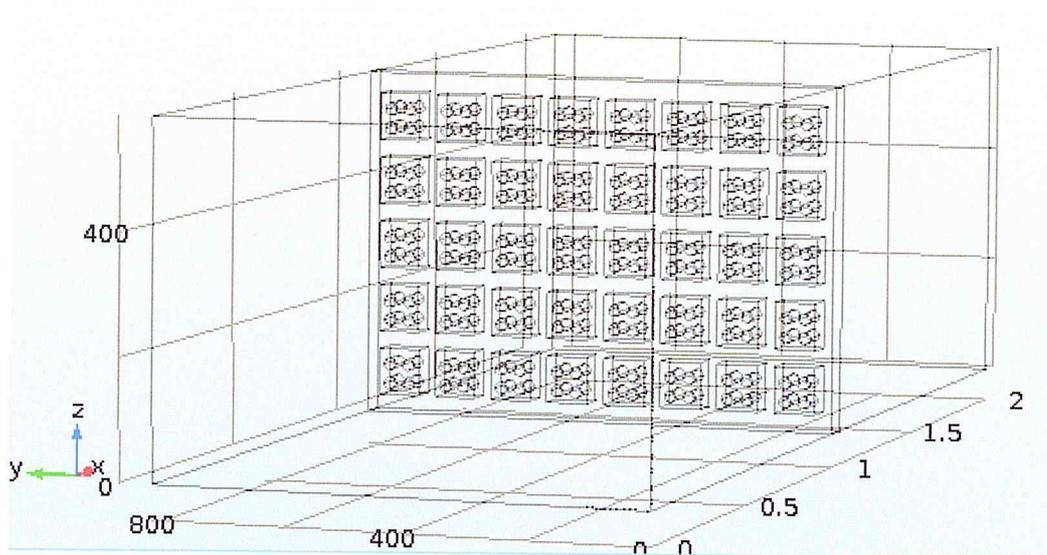


Figure 4.9 : Membrane micro et nanopores.

## Conclusion

Les caractéristiques mécaniques de la membrane de filtration à nanopores ont été analysées en utilisant une analyse par éléments finis où des pressions ont été appliquées pour imiter le processus de filtration du sang chez le rein de l'homme. Sans pression différentielle, la membrane est extrêmement plate et a une pression maximale de 55 mmHg la membrane se déforme élastiquement. Une augmentation de la pression entraînera également la déformation de la membrane et la contrainte de Von Mises augmente pour une membrane plus mince, mais à presque même valeur pour ceux qui ont une pression appliquée inférieure que plus épaisse la membrane présente une meilleure robustesse de la membrane. Lorsque l'épaisseur de la membrane de 100 ~ 400 nm. Les variations de la déformée maximale et de la contrainte de Von Mises change rapidement mais montre une réduction lorsque l'épaisseur de la membrane de filtration est augmenté. Comme l'épaisseur de la membrane de filtration du rein est de 100 nm, une épaisseur similaire à celle-ci est souhaitable et donc 200 nm. Le choix de la dimension de la fente est très important aussi bien sur la tenue mécanique que sur l'opération de dialyse. La membrane de filtration pourra filtrer de façon sélective les protéines de taille moyenne dans le sang. Pour conclure, la déformation et la contrainte maximale de la membrane de filtration sont influencés par la pression appliquée, l'épaisseur de la membrane et la dimension de fente. La continuité de ce travail et analyse du comportement de la membrane de filtration en corrélation avec la dimension des fentes pourrait donner des résultats encourageants sur la possibilité d'utiliser une membrane de filtration dans un rein artificiel avec une tenue au temps intéressante pour l'implantation de ce dernier dans le corps humain.

## Conclusion générale

Dans ce travail, nous avons étudié les processus de filtration effectués dans le flux continu dans le cadre du traitement de purification du sang pour les patients souffrant d'insuffisance rénale plus précisément, Votre attention s'est portée sur l'amélioration de la compréhension de la filtration sanguine et les facteurs physiques qui affectent la membrane filtrante en particulier.

Dans un premier temps, on a eu pour objectif d'identifier les nanopores, responsables de la filtration et leur effet sur la qualité de la filtration et sa capacité à résister au flux de liquide. Il s'agit de trouver une réponse à un besoin de miniaturisation, d'intégration avancée et de biocompatibilité nécessaire pour les systèmes microfluidiques axées autour des applications biologiques et médicales (*BioMEMS et LOC*).

Dans ce mémoire, nous avons abordé divers aspects de la membrane touchant à la simulation et la conception d'une membrane, l'étude de l'effet de la pression et Von Mises, ainsi que l'effet des dimensions nanopores sur le comportement de filtration dans la membrane afin de simuler le rein naturelle de l'homme et sa facilité d'utilisation. Les caractéristiques mécaniques de la membrane de filtration nanoslits ont été analysées en utilisant une analyse par éléments finis des pressions a été appliquées pour imiter le processus de filtration du sang au niveau du rein chez l'homme. Sans pression différentielle, la membrane est extrêmement plate et à une pression maximale de 55 mm Hg, la membrane se déforme élastiquement. Nos simulations ont été faites sur une épaisseur de la membrane de filtration de 100 nm analogue à celle du rein. Une taille de pore optimale d'au moins 10 nm devrait être nécessaire. Pour conclure, concernant la membrane de filtration, la déformation et contrainte de Von mises sont influencés par la pression appliquée, l'épaisseur de la membrane et la dimension de fente. Basé sur l'analyse des résultats, il est possible d'utiliser une membrane de filtration plus épaisse aussi longtemps, le résultat de l'analyse sera pris en considération pour la fabrication de la filtration membrane dans le rein artificiel.

## Références

1. M. Marzencki, S. Basrour, B. Charlot, « Conception de micro générateurs piézoélectriques intégrés pour systèmes sur puce autonomes », Laboratoire TIMA projet VIBES (vibration Energy Scavenging).
2. R. BASHIR "BioMEMS: state-of-the-art in detection, opportunities and prospects". Advanced Drug Delivery Reviews, Volume 56, n°11, 22 September 2004, pp. 1565-1586.
3. L.J. KRICKA "Microchips, microarrays, biochips and nanochips: personal laboratories for the 21st century", Clinica ChimicaActa, May 2001, vol.307, n°1-2
4. B. WEIGL, R.L. BARDELL, C.R. CABRERA "Lab-on-a-chip for drug development", Advanced Drug Delivery Reviews, February 2003, vol.55, pp. 349-377.,  
pp. 219-223.
5. CEA LETI: LABORATOIRE D'ELECTRONIQUE DE TECHNOLOGIE DE L'INFORMATION <http://www-leti.cea.fr>
6. DEBIOTECH <http://www.debiotech.com>.
7. C.D. Chin, V. Linder, S.K. Sia, Lab-on-a-chip devices for global health: Past studies and future opportunities. Lab Chip 5(1), 41–57 (2007) -  
A. Chow, Lab-on-a-chip: Opportunities for chemical engineering. AIChE J 48(8), 1590–1595 (2002)
8. R.S. Tuan, C.W. Lo, Developmental Biology Protocols: Methods in Molecular Biology, vol. I (Human Press Inc., Totowa, New Jersey, 2000)– J.R. Harris, J. Graham, D. Rickwood, Cell Biology Protocols(Wiely, West Sussex, England, 2006)
9. A.J. Tüds, G.A.J. Besselink, R.B.M. Schasfoort, Trends in miniaturized total analysis systems for point-of-care testing in clinical chemistry. Lab Chip 1(2), 83–95 (2001).

10. B.L. Ziober, M.G. Mauk, E.M. Falls, Z. Chen, A.F. Ziober, H.H. Bau, Lab-on-a-chip for oral cancer screening and diagnosis. *Head Neck* 30(1), 111–121 (2008).
11. W.P. Guo, X.M. Ma, Y. Zeng, Clinical laboratories on a chip for human immunodeficiency virus assay. 27th Annual International Conference of IEEE-EMBS, Shanghai, China, 17–18 Jan 2005
12. D. Yang, L. Song, Y. Liu, R. Zhao, L. Ma, Y. Shao, X. Jiang, A fast, high throughput, and low-cost microfluidic bioassays for detecting HIV. Proceedings of the 5th International Conference on Information Technology and Application in Biomedicine, Shenzhen, China, 30–31 May 2008
13. NEXUS (The Network of Excellence in Multifunctional Microsystems) Task Force, Market Analysis for Microsystems: 1996-2002, 1998, <http://www.nexus-emsto.com>
14. System Planning Corporation (SPC), MicroElectromechanical Systems (MEMS): An SPC Study, 1994., Battelle Institute, Micromechanics, Battelle Institute, Frankfurt am Main, 1992
15. Emerging Markets for Microfluidic Applications, Yole Developpement, June 2007
16. wikipedia
17. « Illustration: Schématisation de l'appareil urinaire ». [En ligne]. Disponible sur: <http://bllingue.icsvegudelturiG.es/reinl.jpg>. [Consulte le. 15-mars-2013]
18. Sanofi Aventis France, « Illustration: Image de la coupe sagittale du rein gauche ». [En ligne]. Disponible sur [http://aventuresmedicalesdesilvianelemenn.blogs.letelegramme.com/media/01/0X/4917100\\_82.jpg](http://aventuresmedicalesdesilvianelemenn.blogs.letelegramme.com/media/01/0X/4917100_82.jpg). [Consulté le: 15-mars-2013].
19. Boudon, C; Leverage, X.; Erny, P.; Hasselman, M, *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Paris; Berlin: Springer, SFNEP, 2001.

20. G. Dirheimer; E. Creppy; F. Sichel, « Mécanismes et manifestations de l'action toxique au niveau rénal », in in Toxicologie, sciences mathématiques, physiques et chimiques, vol. 1, 4 vol.. Malmaison: Éd. Wolters Kluwer, 2007, p. 79-95.

## CHAPITRE 2

[21] N.K.Mann, M. Touam, P.Jungers. L'hémodialyse de suppléance 2003, 1-5;131-138

[22] P.H. Maxwell , S. Pradel, et M. Rouprêt, Néphrologie. Bruxells :De Boeck, 2009.

[23] (<http://www.soc-nephrologie.org/pages/fourchette/14.html>)

[24] BRANGER Bernard, DESCHODT Gerard, OULES Raymond., RAMPERZ Pierre:Vivre en dialyse. SIMEP Paris. 1989. Page : 10

[25] PEGOURIE Stephane : Principe d'hémodialyse Certification Professionnelle, Université de Technologie de Compiègne UTC 2012

[26] MAURIZI-BALZAN Jocelyne et ZAOUI Philippe : Insuffisance rénale chronique. Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble.2004 .Page : 253.

<http://www.upicardie.fr/~beaucham/duue/decaux/decaux.htm> en octobre 2002)

[27] LEMEUR Yann., LAGARDE Christian, CHARMES Jean-Pierre, BENEVENT Daniel, LEROUXROBERT Claude: L'insuffisance rénale chronique de diagnostique à la dialyse. Initiative santé.1998. Page : 29, 32, 48, 56, 58,77-80,116

[28] KISSLING Sébastien : Articles thématiques : néphrologie.2009.

[29] NK Man, P. Jungers, Principes physico-chimiques de la dialyse, juillet 2007  
<http://www.nephrohus.org/s/spip.php?article333>

- [30] P. G. Shcwmon, "Diffusion in solids", Me Graw-Hill, New York, 1973.
- [31] S. Geysens, « CIRCULAIRE N°DHOS/E4/AFSSAPS/DGS/2007/52 », CIRCULAIRE N°DHOS/E4/AFSSAPS/DGS/2007/52, sept. 2007.
- [32] S. Beot, H. Boccaccini, C. Bazin, T. Cao Huu, J. Mathias, E. Kermarrec, A. Martin Bertaux, P.-A. Ganne, O. Bruot, et D. Regent, «Les abords vasculaires de dialyse- De l'Imagerie à la Thérapeutique ».
- [33] P. H. Maxwell, S. Pradel, et M. Rouprêt, *Néphrologie*. Bruxelles: De Boeck, 2009.
- [34] B. Canaud, « Principes et modalités d'application de l'hémodialyse au traitement de l'insuffisance rénale chronique », *Néphrologie & Thérapeutique*, vol, 5, n° 3, p. 218-238, 2009.
- [35] T. Petitclerc, « Hémodialyse: principes généraux et modalités de traitement », *MT Médecine Thérapeutique*, vol. 4, n° 7, p. 557-566, sept-1998
- [36] Techniques de l'ingénieur - Techniques séparatives à membranes - Considérations théoriques, J2790, A.Maurel & Osmose inverse et ultrafiltration - II Technologie et applications, J 2796, A. Maurel
- [37] Ailing  
<http://www.aNenQ.fr/Wcrossflow.asDx> (page consultée le 28 mai 2008)
- [38] MAUREL A (1993), Techniques séparatives à membranes : osmose inverse, nanofiltration, ultrafiltration, microfiltration tangentielle – Considérations théoriques, in *Techniques de l'Ingénieur*, p.p. 1-24.
- [39] (Source : Site Internet EVARISTE serveur du ministère chargé de l'industrie consacré à l'innovation industrielle et technologique, <http://www.evariste.org>, consulté en octobre 2002):

- [40] BAKER R.W. (2004). Membrane Technology and Applications. John Wiley & Sons. USA. 538 p.
- [41] BOUCHARD C, KOUADIO P., ELLIS D. RAHNI M. et LEBRUN R. (2000). Les procédés à membrane et leurs applications en production d'eau potable. Vecteur Environnement,33(4 ),28-38
- [42] APTEL, P., BUCKLEY, C. A. (1996) Categories of membrane operations, chapitre 2 du livre Water Treatment Membrane Processes, AWWA-Research Foundation, Lyonnaise des Eaux, Water Research Commission of South Africa, McGraw-Hill, New York, NY
- [43] Lentech Water & Luchtbehandellng  *Holding B.V.*  
<http://www.jentech.com/fr/ais/membranes-tuoulares.htm> (page consultée le 28 mai 2008)
- [44] BUISSON H., LEBEAU T., LELIEVRE C., HERREMANS L. (1998) Les membranes : point sur les évolutions d'un outil incontournable en production d'eau potable, L'eau, l'industrie, les nuisances, pp42-47.
- [45] Laboratoire de génie des procédés microbiologique et alimentaires de l'Université de Bourgogne  
<http://www.u-bourgogne.fr/GPM/Enseignement/TPFiltration2007.htm> (page consultée le 28 mai 2008)
- [46] <http://www.sofrance.com/fr/index.html> ,consulté en octobre 1992)
- [47] A. Manz. N. Graber. H. M. Widmer. Sensors and Actuators B Chemical, I (1990) 244
- [48] P Tabeling, Ed. Berlin. Paris (2003)
- [49] G.M. Whitesides ,Nature, 442 (2006) 368.
- [50] <http://fr.wikipedia.org/>, et <http://www.lof.cnrs.fr/>.

[51] W. A. Linie, Review of Scientific Instruments, 55(5) (1984) 661. - W. A. Linie. Physica B C, 110(1-3) (1982) 2001.

[52] J. H. Terry, S. C. Jerman and J. B. Angell. Trans. Electron. Devices, 26 (1979) 1880.

[53] Nguyen T N T and Wereley S T 2002 Fundamentals and applications of microfluidics: Artech House Publishers)

[54] Guillot Ecoulement de fluides immiscibles dans un canal submillimétrique : stabilité et application à la rhéologie Thèse de l'Université Bordeaux 1(2006)

[55] Batchelor An introduction to fluid dynamics Cambridge Mathematical Library(2000)

[56] A. Lallemand, Ecoulement des fluides-Dynamique des fluides réel, Techniques de l'ingénieur, Be8157, 2000.

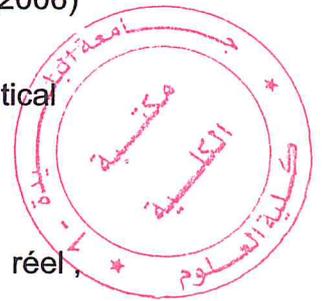
[57] C. Rosenfeld, Les systèmes microfluidiques: des nouveaux outils en génie de lapolymérisation. Application à la synthèse de polymères et copolymères à blocs . Université Louis Pasteur, Strasbourg, Thèse de Doctorat, 2007.

[58] O. Ducloux, Thèse de Doctorat. Université de Lille 1(2006).

[59] R. Fulcrand. Thèse de Doctorat, Université Paul-sabatier toulouse III (2009).

[60] T. M. Squires and S.R. Quake. Reviews of modern physics, 77 (2005) 977.

[61] Brody J. P., Yager P., "Diffusion-based extraction in a microfabricated device", Sensors and Actuators A: Physical, vol. 58, n°.1, (1997), 13-18.



[62] Hatch A., Kamholz A. E., Hawkins K. R., Munson M. S., Schilling E. A., Weigl B. H., Yager P., "A rapid diffusion immunoassay in a t-sensor", *Nature Biotechnology*, vol. 19, n°. 5, (2001), 461-465.

[63] Reynolds O., "An Experimental Investigation of the Circumstances Which Determine Whether the Motion of Water Shall Be Direct or Sinuous, and of the Law of Resistance in Parallel Channels", *Philosophical Transactions : Royal Society*, vol. 174, (1883), 935-982.

[64] Garcia C., "Biosensing for the analysis of raw milk", PhD Thesis, University of Bremen, Germany, (July 2014).

[65] Lanning L M, Ford R M and Long T 2008 Bacterial chemotaxis transverse to axial flow in a microfluidic channel *Biotechnology and Bioengineering* 100 653-63

[66] Kim J H S, Marafie A, Jia X Y, Zoval J V and Madou M J 2006 Characterization of DNA hybridization kinetics in a microfluidic flow channel *Sensors and Actuators B-Chemical* 113 281-9

[67] Fütterer C, Minc N, Bormuth V, Codarbox J H, Laval P, Rossier J and Viovy J L 2004 Injection and flow control system for microchannels *Lab on a Chip* 4 351-6

[68] Claude Louis Marie Henri Navier, *Mémoire de l'Académie Royale des Sciences*, Paris, Vol. 6, p. 389-416, 1823

[69] Joseph Oakland Hirschfelder, Charles Francis Curtiss et Robert Byron Bird, *Molecular Theory of Gases and Liquids*, John Wiley and Sons, 1966 (ISBN 978-0-471-40065-3)

[70] Gaudet M., "Conception, réalisation et caractérisation des microcanaux pour les applications microfluidiques", Thèse doctorat, Université des sciences et technologies de Lille 1, France, (Novembre 2006).

[71] Cheng L.L., "Simulation of fluid flow and fluid-structure interactions in microdevices", B.S. Thesis, Department of Mechanical Engineering, National University of Singapore, Singapore, (2007).

