**SOCIÉTÉ HYDROTECHNIQUE DE FRANCE
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE FILTRATION**

Colloque d'hydrotechnique — 20 et 21 novembre 1985

Transfert de matière et hydrodynamique
dans les procédés de séparation par membranes

**Application des membranes à l'hémodialyse
et à l'oxygénation du sang**

*Application of membranes in hemodialysis
and blood oxygenation*

R. Angleraud

Rhône-Poulenc Recherches
Saint-Fons

M. Cronenberger

Hospal-Centre des opérations techniques
Meyzieu

L'application des membranes au domaine de l'hémodialyse et de l'oxygénation du sang implique non seulement une connaissance des propriétés physiques de ces membranes et une évaluation hémodynamique des transferts de matière, mais aussi une étude spécifique de qualification biologique du ressort de l'industriel et des équipes médicales concernées. On présente la démarche suivie pour la conception d'une membrane particulière d'hémodialyse et d'hémofiltration, et pour l'étude des transferts de matière dans le cas d'un oxygénateur à membrane plane.

The application of membranes in the field of hemodialysis and blood oxygenation, apart from requiring an understanding of the physical properties of such membranes and a hemodynamic evaluation of the transfers of matter, also involves a specific biological qualification study of the competence of the industrialist and medical teams concerned. A description is given of the procedure followed for conceiving a special hemodialysis and hemofiltration membrane and for studying the transfer of matter in the case of a flat membrane oxygenator.

APPLICATION DES MEMBRANES A L'HEMODIALYSE ET A L'OXYGENATION DU SANG.

Le rein et le poumon artificiels sont les deux applications biomédicales essentielles des membranes ayant fait l'objet d'une intense vulgarisation. Tout en procédant à un rappel succinct de généralités nous analyserons plus en détail les implications des contraintes spécifiques à ce domaine, relativement à l'élaboration d'une membrane de rein artificiel et à l'étude des transferts de gaz sans un module d'oxygénation.

1) LES CONTRAINTES SPECIFIQUES : LA BIOCOMPATIBILITE

Il s'agit de traitement de sang humain in-vivo. Les systèmes mis en oeuvre doivent être aptes à la stérilisation et exempts de toute toxicité, cytotoxicité, pyrogénicité et plus généralement de toute interaction avec les mécanismes inflammatoires ou immunologiques. Plus particulièrement les matériaux entrant au contact du sang ne doivent pas provoquer de thrombose, ni interférer avec les mécanismes biologiques (nombre et nature des éléments figurés, dénaturation des protéines...): ils doivent être le plus hémocompatibles possible. Mais le processus de l'hémostase peut aussi être initié par des paramètres hémodynamiques et il faut éviter dans une circulation extra-corporelle les configurations entraînant aussi bien la stagnation que des changements brusques de régime.

2) LE REIN ARTIFICIEL :

Le traitement de l'insuffisance rénale chronique concerne environ 13 000 personnes en FRANCE et 200 000 dans le monde ; il est effectué au rythme de 2 à 3 séances par semaine et de plus en plus à domicile et en centre d'autodialyse.

. Il s'agit de suppléer aux fonctions d'excrétion et de régulation hydrique et électrolytique du rein naturel.

. Le mécanisme mis en oeuvre en hémodialyse est la diffusion à travers une membrane entre le sang chargé en toxines et

le bain de dialyse de composition proche de celle du plasma normal. En hémofiltration c'est la convection assurée par une surpression hydrostatique du sang qui entraîne un flux volumique important d'eau chargée de sels et de toxines (et il est nécessaire de réinjecter une quantité quasiment égale de liquide isotonique stérile et apyrogène).

. Le système se compose d'un circuit sanguin extracorporel, éventuellement d'un circuit dialysat et essentiellement d'un échangeur à membrane plane ou à fibres creuses. Le transfert de matière s'exprime en terme de dialysance et de clairance.

CLAIRANCE =

Quantité transférée du sang au dialysat/Unité de temps

Concentration sanguine à l'entrée du dialyseur

DIALYSANCE =

Quantité transférée/Unité de temps

Différence de concentration entre sang et dialysat à l'entrée

Le calcul des résistances aux échanges du côté bain et sang fait appel aux nombres sans dimension (nombre de SHERWOOD, formule de GRAETZ).

3) CONCEPTION D'UNE MEMBRANE DE REIN ARTIFICIEL :

L'intégration des contraintes biomédicales sera illustrée par la description d'une démarche industrielle commencée il y a une quinzaine d'années particulière au développement d'une membrane d'hémodialyse ou de filtration mais qui implique une méthodologie probablement extrapolable au développement d'autres matériaux à usage biomédical.

3-1. LES CARACTERISTIQUES VISEES - LE CAHIER DES CHARGES

Le cahier des charges pouvait se résumer à :

- Une perméabilité à l'eau assez élevée (autorisant une polyvalence hémodialyseur-hémofiltre).

- Une perméabilité aux métabolites tels que : initialement l'urée et la créatinine puis, suite à l'hypothèse de BABB et SCRIBNER des "moyennes molécules" (1971), une perméabilité à des solutés de masse moléculaire nettement plus élevée tout en restant imperméable aux protéines du sang.

- Des propriétés mécaniques suffisantes pour la mise en oeuvre industrielle et l'utilisation thérapeutique envisagée.

- Une résistance à au moins un procédé de stérilisation.

- Une bonne compatibilité avec le sang.

En outre on visait pour des raisons évidentes des performances globales supérieures à celles des membranes disponibles alors.

3- 2. LES IDEES DIRECTRICES POUR ACCEDER A CES CARACTERISTIQUES

Ces idées sont à resituer dans le contexte des connaissances des années 1965-70.

Pour les propriétés mécaniques et l'aptitude à la stérilisation -

Caractéristiques probablement les plus faciles d'accès - l'expérience de notre société dans le domaine des macromolécules autorisait à envisager leur emploi pour une membrane. Les polyacrylonitriles en particulier étaient intéressants pour leur bonne résistance à la dégradation (oxydante et sous rayonnement).

En ce qui concerne la perméabilité à l'eau et aux solutés, nous avions moins d'expérience. Toutefois les idées directrices résultèrent d'approches à la fois empiriques et théoriques.

. Démarches empiriques et analogiques par le rapprochement par exemple, des problèmes de perméabilité et des problèmes d'affinité tinctoriale de certaines fibres

textiles (dont nous avons l'expérience) le point commun étant de conférer une certaine hydrophilie au matériau, ce que nous savions réaliser par l'introduction de sites ioniques.

. Approches plus théoriques des relations structure de la membrane/nature du polymère/perméabilité, à partir :

- de l'analyse des phénomènes de transfert de masse qui avait déjà conduit à des modèles mécanistiques (par exemple théorie de la diffusion restreinte dans un milieu poreux - PAPPENHEIMER et RENKIN 1954 - ACKERS 1962) ou à des modèles phénoménologiques (lois de FICK-POISEUILLE-DARCY généralisées dans l'application aux membranes de la thermodynamique des processus irréversibles, SPIEGLER (1957 - HELFFERICH 1956 - KATCHALSKY)

- D'études initiées dans nos laboratoires relatives à l'influence de la nature du polymère sur la perméabilité (domaine dans lequel il y avait et il y a toujours peu de littérature). C'est ainsi que l'on a par exemple entrepris une étude sur l'état d'organisation de l'eau ("eau libre" ou "eau liée") dans divers copolymères de polyacrylonitrile et que l'on a pu préciser les relations entre les transferts convectifs ou diffusifs et la teneur en eau libre indépendamment de la teneur en eau liée qui elle, est fonction de la nature du matériau.

Hormis le phénomène d'inhibition de l'adhésion plaquettaire sur les matériaux anioniques on ne disposait à l'époque d'aucune idée directrice relative à l'hémocompatibilité. Le processus a donc été de vérifier à posteriori, par des tests adaptés le bon comportement du matériau retenu ; simultanément une étude était lancée au laboratoire pour améliorer la compréhension des phénomènes impliqués dans ce domaine difficile (travaux de Mr. PUSINERI).

3- 3. LES SOLUTIONS RETENUES

La conjonction de ces diverses idées directrices a conduit au terme d'une

sérieuse étude préliminaire à sélectionner un polymère, un procédé de laboratoire puis industriel.

. Le polymère : C'est un copolymère comportant une partie hydrophobe (l'acrylonitrile) et une partie hydrophile (le méthylsulfonate de sodium), qui a fait l'objet d'un procédé de préparation original.

. Le procédé : Ce copolymère permettait d'obtenir un film à partir d'une solution dans le diméthylformamide ; lequel film traité thermiquement dans l'eau sous pression (110 à 160°C) conduisait à des membranes de perméabilité et de propriétés mécaniques variant en fonction de la teneur en sites ioniques et de la température de traitement.

Les premiers contrôles d'hémostase globale ayant montré que cette membrane était compatible avec l'utilisation envisagée, il restait à industrialiser le procédé.

. Industrialisation : La mise sous forme de film ne posait pas de problème majeur, par contre un traitement aqueux en continu à une température supérieure à 100° C était difficilement industrialisable. Des études pilotes ont alors montré qu'il était possible d'atteindre l'objectif en combinant un traitement mécanique (étirage) à un traitement thermique aqueux à une température inférieure à 100°C.

Ce procédé conduisait à une membrane dont les propriétés autorisaient l'utilisation aussi bien en hémodialyse qu'en hémofiltration. Des études ultérieures ont montré que cette membrane a un bon comportement vis-à-vis de la leucopénie l'activation du complément et l'activation plaquettaire.

La fabrication de cette membrane doit évidemment satisfaire à certaines contraintes pour maintenir la qualité du produit :

- Contrôles physicochimiques attestant la constance du polymère.

- Conformité de la mise en oeuvre du procédé aux "règles de bonne fabrication (Good Manufacturing Practices) -

Par exemple filtration soignée de l'air de l'atelier pour limiter la contamination particulaire ("salle blanche").

- Enfin après stérilisation de l'ensemble membrane/module (aux rayons γ ou l'E.T.O.* avec dans ce dernier cas contrôle de la désorption à un niveau conforme aux normes officielles), soumission à des tests de qualifications.

3- 4. LES CRITERES DE QUALIFICATION

Leur objet est de vérifier l'aptitude à l'utilisation au contact du sang humain. On effectue pour cela une série de tests plus ou moins élaborés. Certains sont des tests de routine et sont effectués systématiquement ; d'autres sont réalisés une fois pour toute sur un produit bien défini par ailleurs (critères physico-chimiques).

- Tests banaux inspirés des pharmacopées concernant les matériaux destinés à contenir des médicaments liquides injectables. Ce sont des tests physico-chimiques sur éluats à partir de divers solvants (la pharmacopée américaine, USP 20 - la plus élaborée - préconise 4 solvants : sérum physiologique - Ethanol dilué - huile de coton - polyéthylène glycol liquide. Sur ces éluats on effectue les divers tests suivants :

- Recherches de polluants (métaux divers substances oxydantes ou réductrices, variation du pH, spectre U.V.)

- Tests toxicologiques (toxicité globale sur la souris, réaction locale et implant musculaire sur le lapin, pyrogénécité, hémolyse)

- Des tests plus élaborés (cytotoxicité mutagenécité sur bactéries, sensibilisation sur cobaye, carcinogénécité)

- Des tests d'hémostase plus spécifiques (thrombogénécité in vivo, activation du complément, adhésivité cellulaire).

- Enfin des études physiopathologiques réalisées sur animal in-vivo (chien ou mouton) : par exemple l'étude de l'altération des fonctions cardio-vasculaire

* Oxyde d'Ethylène

et respiratoire ainsi que d'autres constantes physiologiques pendant la C.E.C.

Il faut noter que tous ces essais ne furent pas réalisés d'emblée : et ne sont pas tous exigibles pour l'enregistrement.

4) L'OXYGENATEUR A MEMBRANE EN CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Le développement spectaculaire de la chirurgie à coeur ouvert au cours des trente dernières années n'a été rendu possible que par la mise en place avant chaque intervention d'un by-pass cardio-pulmonaire complet en circulation extracorporelle (cœur-poumon artificiel).

Afin de situer l'importance de cette activité, rappelons qu'environ 20 000 opérations à coeur ouvert sont effectuées chaque année en FRANCE et près de 400 000 dans le monde.

Notre propos, après un bref rappel du principe de la circulation extracorporelle (C.E.C) chirurgicale, est de fournir quelques données sur la conception d'un oxygénateur à membrane utilisable en C.E.C et sur les conditions de sa fabrication industrielle.

5) CONCEPTION D'UN OXYGENATEUR A MEMBRANE 5- 1. CAHIER DES CHARGES

Le sang est le plus souvent prélevé dans les veines caves supérieure et inférieure, conduit par gravité vers un réservoir veineux, puis vers un ensemble échangeur thermique-oxygénateur et réinjecté au patient au niveau de la crosse de l'aorte. L'oxygénateur doit remplir deux fonctions importantes pour transformer le sang veineux en sang artificiel : apporter l'oxygène nécessaire à la saturation de l'hémoglobine et retirer le gaz carbonique. Si l'on se réfère aux données physiologiques on remarque que, dans la traversée du poumon naturel, un litre de sang veineux normal (hémoglobine 140 g/l) s'enrichit de 50 mld'O₂ et s'appauvrit de 41 ml de CO₂.

Les poumons d'un "adulte moyen" sont perfusés avec environ 5 l/min de sang et assurent donc un transfert de 250 ml/min

d'O₂ et de 205 ml/min de CO₂.

Ce transfert est effectué à travers la membrane alvéolaire développant une surface estimée à 70 m², sous des différences de pressions partielles inférieures à 50 mm Hg pour l'O₂ et 10 mm Hg pour le CO₂.

- Le cahier des charges d'un oxygénateur à membrane est donc d'assurer des transferts équivalents avec une surface d'échange bien moindre mais avec des différences de pressions partielles augmentées au maximum en utilisant comme gaz de ventilation de l'O₂ pur.

- D'autres caractéristiques sont nécessaires :

- Possibilité d'oxygéner un débit sang de l'ordre de 6 l/min
- Perte de charge "sang" modérée
- Volume de remplissage faible
- Hémocompatibilité satisfaisante du circuit sang

- Notons que les oxygénateurs à membrane présents aujourd'hui sur le marché appartiennent à deux types principaux :

- Oxygénateurs à membrane plane
- Oxygénateurs à fibres creuses

- Etant donnée leur meilleure hémocompatibilité, ces appareils se substituent peu à peu aux oxygénateurs à bulles qui ont été historiquement, les premiers utilisés en circulation extracorporelle et représentent encore la majorité des cas d'utilisation.

- Nous limiterons notre étude aux oxygénateurs à membrane plane, étant entendu cependant que les échanges gazeux des deux types d'oxygénateurs obéissent aux mêmes lois physiques de transfert.

5- 2. TRANSFERT DES GAZ RESPIRATOIRES AU NIVEAU DE L'OXYGENATEUR

Les transferts gazeux sont proportionnels aux différences de pressions partielles ΔP de part et d'autre de la membrane.

$$\text{Transfert} = \frac{1}{R} \Delta P$$

R est la résistance totale au transfert (inverse d'une perméabilité)

$$R = R_M + R_S$$

où R_M est la résistance de la membrane définie par les propriétés de perméabilité aux gaz considérés et R_S est une résistance caractérisant la vitesse de diffusion du gaz considéré dans le sang et sa vitesse de combinaison avec les éléments du sang (oxyhémoglobine ou bicarbonate)

La valeur de R_S dépend de l'hémodynamique c'est-à-dire de la géométrie de l'oxygénateur et particulièrement du support de la membrane.

Transfert d'oxygène

- La différence de P_{O_2} transmembranaire est de l'ordre de 650 mm Hg puisque d'un côté de la membrane circule l'oxygène le plus souvent saturé en vapeur d'eau ($P_{H_2O} = 47$ mm Hg) et de l'autre côté un sang veino-artériel ($P_{O_2} = 70$ mm Hg). Cette différence importante de P_{O_2} rend le transfert d' O_2 plus dépendant de R_S que de R_M .

En effet l'oxygène qui traverse la membrane a tendance à saturer d'abord l'hémoglobine présente au voisinage de la membrane. Il se forme une couche limite de sang saturé, d'épaisseur croissante dans le sens de l'écoulement, où la P_{O_2} est élevée et la diffusion de l'oxygène est lente. Cette couche constitue alors un frein au transfert.

Transfert de CO_2

Pour transférer une quantité de CO_2 à peu près égale, on ne dispose plus que d'une différence de P_{CO_2} 20 fois plus faible puisque la P_{CO_2} moyenne dans le sang est de 40 mm Hg et la P_{CO_2} moyenne côté gaz de 10 mm Hg le CO_2 étant plus soluble dans l'eau la résistance R_S est faible, mais compte tenu de la faible différence de CO_2 , le transfert dépend surtout de R_M c'est-à-dire des propriétés de perméabilité de la membrane.

5- 3. CHOIX D'UNE MEMBRANE

Une membrane d'échange gaz-liquide est caractérisée, indépendamment de ses propriétés mécaniques et de biocompatibilité, par sa perméabilité aux gaz et son hydrophobicité.

. Perméabilité aux gaz

Nous distinguons deux familles de membrane suivant le type d'écoulement des gaz qui les traversent :

a) les membranes homogènes pleines ou à peau continue, se présentent sous forme d'un film continu de polymère à travers lequel le transfert de gaz s'effectue par dissolution puis diffusion du gaz dans le polymère et desorption du gaz hors du polymère.

Ces membranes présentent l'inconvénient d'une trop forte sélectivité. Ainsi dans le cas d'une membrane à peau continue silicone, le rapport des perméabilités CO_2/O_2 est de l'ordre de 12.

b) Les membranes microporeuses

généralement en polypropylène ou en silicone sont les plus utilisées.

On peut modéliser ce type de membrane comme un lit de capillaires de diamètre d de longueur l égale à l'épaisseur de la membrane, noyés dans un matériau homogène et imperméable aux gaz.

Suivant le diamètre de ces pores, on peut distinguer deux régimes d'écoulement des gaz :

- Ecoulement moléculaire de KNUDSEN si

$$d \leq 0,1 \text{ micron}$$

Le débit de gaz par unité de surface est

$$Q = K \cdot \frac{d}{l} \cdot \frac{1}{\sqrt{M}} \cdot \Delta p$$

ou K dépend de la température, du nombre de pores par unité de surface et M est la masse moléculaire du gaz. Ainsi le rapport des débits d' O_2 et de CO_2 est, pour un même Δp

$$\frac{Q_{O_2}}{Q_{CO_2}} = \frac{\sqrt{M_{CO_2}}}{\sqrt{M_{O_2}}} = 1,17$$

- Ecoulement forcé de POISEUILLE si
 $d > 0,1$ micron

$$Q = K \cdot \frac{d^2}{1} \cdot \frac{1}{\mu} \cdot \Delta p \cdot \bar{p}$$

μ étant la viscosité du gaz et $\bar{p}$ la moyenne des pressions de part et d'autre de la membrane. La sélectivité dépend de la seule viscosité des gaz.

$$\frac{Q_{O_2}}{Q_{CO_2}} = \frac{\mu_{CO_2}}{\mu_{O_2}} = \frac{1,5 \cdot 10^{-5} P_o}{2,05 \cdot 10^{-5} P_o} = 0,73$$

$$Q_{CO_2} \mu_{O_2} \quad 2,05 \cdot 10^{-5} P_o$$

La sélectivité aux gaz des membranes microporeuses est donc très faible, comparée à celle des membranes homogènes continues, et de plus le débit de gaz pour un même Δp est considérablement plus élevé pour une membrane microporeuse.

TYPE DE MEMBRANE	DEBIT CO_2 . ml/min.m ² pour $\Delta p_{CO_2} = 30$ mm Hg
HOMOGENE SILICONE 25 MICRONS	25
MICROPOREUSE SILICONE RPP3*	1.000 à 10.000
MICROPOREUSE POLY- PROPYLENE CELGARD** 2400 SL	> 35.000

*RHONE- POULENC ** *CELANESE

HYDROPHOBICITE

La membrane doit être imperméable aux liquides pour les pressions de fonctionnement. On définit "le point de goutte" comme la pression hydrostatique de pénétration du plasma dans la membrane. Dans le cas des membranes microporeuses, ce point de goutte correspond à la pression nécessaire pour vaincre la pression capillaire négative.

$$P_g = \frac{2 \gamma_L}{r}$$

γ_L = tension superficielle du liquide

r = rayon équivalent du pore.

La mesure du point de goutte consiste à observer l'apparition d'une goutte d'eau sur une face de la membrane lorsqu'on applique une pression hydrostatique croissante sur l'autre face.

Ainsi, pour la membrane RPP3 le point de goutte $P_g = 1,5 \times 10^5$ N/m²

5- 4. ETUDE DE L'HEMODYNAMIQUE

Les membranes microporeuses ont permis de rendre négligeable la résistance aux transferts gazeux R_M qui incombent à la membrane pour l' O_2 et même le CO_2 .

- L'étude de l'hémodynamique a pour but de diminuer la résistance R_S aux transferts.

Nous limiterons cette étude à l' O_2 car son coefficient de diffusion apparent dans le sang (liaison avec Hb) est beaucoup plus faible que pour le CO_2 .

5- 4.1. - NATURE HYDRODYNAMIQUE DU SANG

Le sang est une suspension de particules de formes diverses (globules rouges et globules blancs) dans une solution complexe de sels et de non électrolytes (plasma).

Du fait de son hétérogénéité, il peut se comporter soit comme un fluide newtonien pour de forts cisaillements (> 100 sec.⁻¹) soit au contraire comme un fluide non newtonien pour de faibles cisaillements. Les débits sanguins dans les modules considérés sont suffisamment élevés pour que le sang soit newtonien, mais assez petits pour que l'écoulement ne soit jamais turbulent. Dans les canaux limités par 2 plans, on suppose donc les profils de vitesse paraboliques.

5- 4.2. - SOLUBILITE DES GAZ DANS LE SANG

La fraction volumique de gaz physiquement dissous est proportionnelle à la pression partielle p du gaz au-dessus de la solution (Loi de Henry).

$$\frac{\text{Volume dissous}}{\text{Volume total}} = \frac{\alpha p}{760} \text{ avec } p \text{ en mmHg}$$

Pour l'oxygène dans le sang à 37°C

$$\alpha = 2,3 \cdot 10^{-2}$$

et pour CO₂ $\alpha = 2,8 \cdot 10^{-2}$

5- 4.3. - TRANSFERT D'OXYGÈNE DANS LE SANG

a) Généralités

L'oxygène se dissout physiquement dans le sang, mais la plus grande partie est en équilibre sous forme de composé avec l'hémoglobine

Une mole d'hémoglobine (P.M. 67000) peut fixer 4 moles d'oxygène. Un gramme d'hémoglobine peut donc fixer 1,34 ml d'O₂.

La quantité d'hémoglobine combinée avec l'oxygène est fonction de la pression partielle d'O₂ du plasma.

Dans le sang normal (135 g.Hb/l) saturé d'oxygène sous 760 mmHg

- la fraction volumique d'O₂ dissous est 0,02
- la fraction volumique d'O₂ combiné est 0,18
- La fraction volumique d'O₂ total est 0,20

La courbe de dissociation de l'hémoglobine (relation entre le % de saturation et la pression partielle d'O₂ plasmatique) est donnée ci-après

COURBE DE DISSOCIATION d'Hb O₂

Elle dépend de la température et du pH (effet BOHR).

b) Approche théorique

Le sang en contact avec la membrane est progressivement oxygéné, formant une couche saturée que l'on appelle "couche limite" alors que la partie centrale qui n'a pas été en contact avec l'oxygène forme le "corps veineux". Il est nécessaire pour l'élaboration d'un modèle mathématique de faire un certain nombre d'hypothèses simplificatrices.

- On considère le sang comme homogène incompressible, et se comportant comme un fluide newtonien.

- L'écoulement est laminaire et le profil de vitesse parabolique (vitesse nulle à la paroi).

- Le transport de O₂ dû à la diffusion axiale est négligeable vis-à-vis du transport dû à l'écoulement du sang. Seule la diffusion radiale est prise en compte.

- Les concentrations d'oxygène dissous (O_2^*) et d'oxygène lié à l'hémoglobine (O_2) sont constantes dans le corps veineux V, c'est-à-dire la zone centrale du film où le sang n'a pas été en contact avec l'oxygène.

- Dans la couche oxygénée, on considère : - la concentration d'oxygène lié comme constante et égale à la concentration à la paroi (O_2)_p.

- que le gradient de pression partielle de l'oxygène dissous est constant.

Les principales hypothèses sont résumées sur la figure suivante :

Le long des parois se développe une couche limite de diffusion d'épaisseur $\delta = \delta(x)$.

On admet que le sang est saturé dans la couche limite et que le débit d'oxygène dissous est négligeable vis à vis du débit d'oxygène lié.

On écrit que la variation de débit d'oxygène entre les abscisses x et $x + dx$ est égale au débit d'oxygène transféré à travers la membrane entre x et $x + dx$.

Le calcul conduit à la relation :

$$\frac{(2\delta)^3}{d} - \frac{3}{8} \frac{(2\delta)^4}{d} = 4 \frac{(O_2)_p - (O_2)_i}{(O_2)_p - (O_2)_i} \cdot \frac{D_{O_2} x}{d^2 \bar{u}} \quad (1)$$

ou $\bar{u}$ est la vitesse moyenne du sang

On introduit un groupement G

$$G_{O_2} = \frac{(O_2)_p - (O_2)_i}{(O_2)_p - (O_2)_i} \cdot \frac{d^2 \bar{u}}{D_{O_2} x}$$

G_{O_2} peut se mettre sous la forme d'un produit de 4 nombres sans dimension :

a) un nombre de "concentration" C :

$$C_{O_2} = \frac{(O_2)_p - (O_2)_i}{(O_2)_p - (O_2)_i}$$

Sa valeur dépend de la concentration en O_2 du sang à l'entrée dans la zone d'échange et de la pression partielle d'oxygène à la paroi. Il se calcule à partir de la courbe de dissociation de l'oxygène.

b) Un nombre de REYNOLDS qui caractérise l'écoulement :

$$R_e = \frac{\bar{u} d}{\nu}$$

c) Un nombre de SCHMIDT :

$$SC_{O_2} = \frac{\nu}{D_{O_2}}$$

qui relie la viscosité du sang au coefficient de diffusion de l'oxygène.

d) Un facteur de forme qui est l'allongement du canal : $A = \frac{x}{d}$ ainsi :

$$G_{O_2} = C R_e S_C \frac{1}{A} \quad (3)$$

On appelle régime critique le régime pour lequel les couches limites se rejoignent juste à la sortie du canal ; il est obtenu pour $\frac{2\delta}{d} = 1$

C'est à dire d'après l'équation (1), pour

$$(G_{O_2})_C = 6,4 \quad (4)$$

Il lui correspond une vitesse moyenne critique $\bar{u}_C$

$$\bar{u}_C = \frac{(O_2^*)_p - (O_2^*)_i}{(O_2)_p - (O_2)_i} \frac{D_{O_2}}{d^2} x_C (G_{O_2}) \quad (5)$$

Au régime critique, le débit d'oxygène est :

$$(Q_{O_2})_C = \bar{u}_C \frac{1}{2} d \left([O_2]_p - [O_2]_i \right)$$

D'où en remarquant que la surface totale d'échange $S = l x_C$

$$(Q_{O_2})_C = S \cdot \left([O_2^*]_p - [O_2^*]_i \right) \cdot \frac{D_{O_2}}{d} \cdot \frac{(G_{O_2})}{2} \quad (6)$$

Ce transfert d' O_2 est d'autant plus grand que la pression partielle de O_2 est plus élevée à la paroi et que l'épaisseur du film sang est petite.

On cherchera à faire fonctionner le module au voisinage de ce régime critique pour l'oxygène.

Autrement dit, les valeurs de l et d , pour L donné, seront déterminées de telle sorte que les deux couches limites se rejoignent à la sortie de l'oxygénateur, lorsque le débit de sang est égal au débit caractéristique, en supposant un sang normal.

Pour des débits de sang supérieurs, les couches limites ne se rejoindront pas et le sang à la sortie ne sera pas totalement saturé.

Inversement, pour des débits de sang inférieurs, les couches limites se seront rejointes avant la sortie et non seulement le sang sera saturé, mais la p_{O_2} sera trop élevée et il faudra alors agir sur la composition du mélange O_2 + air.

Des contraintes de choix supplémentaires devront également être introduites, pour tenir compte du volume sang de l'oxygénateur et de la perte de charge "sang" admissibles.

5- 5. - ETUDE DU SUPPORT DE LA MEMBRANE

Plusieurs modes de réalisation peuvent être envisagés selon que l'on désire maintenir un film sanguin plan continu ou au contraire rompre les couches limites pour améliorer l'échange.

5- 5.1. - FILM PLAN OU PSEUDO-PLAN

Des plaques à rainures parallèles avec butées de maintien permettent d'obtenir un tel film.

Etant donné que la géométrie des membranes ne sera pas tout-à-fait plane, le nombre G_{O_2} sera différent de 6,4 et devra être déterminé expérimentalement.

5- 5.2. - RUPTURE DES COUCHES LIMITES

Diverses possibilités se présentent :

- Utilisation de plaques supports à rainures croisées - C'est le cas des OXYGENATEURS HOSPAL Type M4 et OXPAL 10/20
- Insertion à l'intérieur du film sanguin, entre les deux membranes, d'un intercalaire du type grille en matériau synthétique, c'est le cas des oxygénateurs SHILEY, COBE et TRAVENOL.
- Création d'un régime d'écoulement pulsé permettant d'obtenir des flux secondaires perpendiculaires au sens de l'écoulement.

6 - PROBLEMES GENERAUX DE DEVELOPPEMENT INDUSTRIEL

Nous évoquons ci-après les principaux problèmes rencontrés dans la réalisation industrielle d'un hémodialyseur ou d'un oxygénateur à membrane.

6- 1. - LE PRODUIT ET LE PROCEDE DE FABRICATION QUI LUI EST ASSOCIE -

La conception de l'objet doit tenir compte à la fois :

- Du niveau des performances requis, ce qui implique des essais préliminaires in-vitro sur prototypes.
- Du caractère esthétique de l'objet.
- De son intégration éventuelle dans un ensemble fonctionnel.
- D'un encombrement global et d'un poids acceptables.
- Et également de conditions de fabrication permettant dans la mesure du possible une automatisation du procédé.

6- 2. - L'INDUSTRIALISATION

- Outre l'obligation de fabriquer l'objet en "salle blanche", diverses contraintes pèsent sur ce type de fabrication :
 - Contrôle des matières premières selon les normes du CODEX
 - Contrôles dimensionnels et d'aspect des composants
 - Contrôle de fin de fabrication dans les conditions de propreté requises
 - Stérilisation généralement à l'oxyde d'éthylène ou au rayonnement gamma et contrôles correspondants (efficacité - stérilité - pyrogènes teneur résiduelle en oxyde d'éthylène).
 - Contrôles fonctionnels sur échantillons du lot stérilisé.

6 - 3. - LES CRITERES DE QUALIFICATION

Avant d'engager la procédure d'enregistrement dans les différents pays où le produit sera commercialisé, différentes phases de qualification doivent être franchies :

- Contrôle des matériaux selon la pharmacopée du pays considéré
- Contrôle global du produit selon les normes en vigueur - Cette norme inclut à la fois des contrôles fonctionnels et biologiques.

7 - CONCLUSIONS

Nous avons vu que la conception d'un échangeur bio-médical du type hémodialyseur ou oxygénateur implique d'une part la connaissance des propriétés physiques et biologiques, et d'autre part une évaluation de l'hémodynamique de l'échange confirmée par des essais sur prototypes de la structure-support choisie.

Au-delà de cette approche, le développement industriel va nécessiter une étude technique produit-procédé et une analyse de la valeur visant à la production dans les meilleures conditions de prix de revient et de qualité.

Nous devons souligner l'importance particulière des aspects biologiques d'un tel développement : d'une part l'industriel doit assurer un ensemble de tests préalables à toute utilisation clinique - d'autre part, les équipes médicales concernées prennent en charge plus spécialement l'étude des aspects cliniques de la C.E.C et l'appréciation comparée des matériels correspondants.

Toutes ces actions concourent ainsi, à une meilleure maîtrise des techniques de C.E.C et de leurs implications au service des patients.

Discussion

Président : M. G.M. LESPINARD

En réponse à M. NEEL, M. ANGLERAUD explique que l'élimination naturelle de l'héparine n'est pas suffisante mais qu'on la neutralise par la protamine. Générer l'héparine au niveau de la membrane aurait un effet positif sur l'interface concernée : des recherches sont en cours sur le sujet, on souhaiterait fixer l'héparine sur les zones les plus génératrices de perturbation.

M. LESPINARD s'inquiète de savoir si les cartouches de filtration sont bien toujours à usage unique. C'est en effet le cas du principe, mais tous les utilisateurs ne respectent pas cette consigne d'hygiène (le prix d'une cartouche étant d'environ 250 FF). Le nettoyage ne concerne que l'appareil lui-même et vise à enlever principalement la glycérine.