

Chapitre 1

Diffusion des molécules

1. Mise en évidence du phénomène
2. Loi de Fick-Parcours moyen
3. Diffusion à travers les membranes dialysantes
4. Application à la dialyse extra rénale et péritonéale

I. Introduction

La biophysique est devenue une science primordiale dans notre temps moderne, où on la trouve dans divers domaines biologiques et médicaux. Ces applications se manifestent par le biais de plusieurs phénomènes physiques très importants qui nécessitent une connaissance préalable du domaine.

Le but de ce chapitre est d'offrir un large exposé sur les propriétés et les caractéristiques quantitatives des solutions électrolytiques, le phénomène de diffusion à travers les membranes biologiques.

L'eau libre est répartie dans deux grands compartiments liquidiens :

- **Le Liquide IntraCellulaire (LIC)**, qui est constitué de l'ensemble de l'eau libre contenue dans toutes les cellules de l'organisme ;
- **Le Liquide ExtraCellulaire (LEC)**, qui est composé des compartiments liquidiens suivants : le plasma, la lymphe, le liquide interstitiel et les liquides transcellulaires.

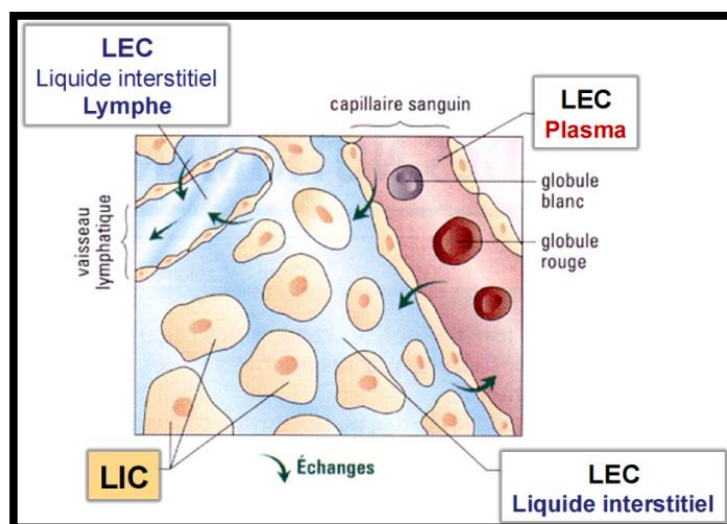


Figure1.1 : les compartiments liquidiens

Les échanges d'eau et de solutés entre les différents compartiments liquidiens de l'organisme, en particulier entre les milieux intra et extra cellulaires, s'effectue à travers des membranes. Ces transports de types passif, passif facilité ou actif dépendent

1. De la nature de la membrane :

Dialysante : perméable aux particules de dimensions inférieure à la section des pores de la membrane.

Semi-perméable, c'est-à-dire perméable à l'eau

Spécifique ou sélective constituée de molécules appelées transporteurs consommant ou non de l'énergie.

2. De la nature de la particule diffusée (neutre ou chargée, micro ou macro molécule).
3. De l'osmolarité des constituants des milieux d'échange.
4. De la pression mécanique ou hydrostatique s'exerçant sur la membrane.

I.1 Mise en évidence expérimentale de la diffusion

On verse une goutte de colorant dans deux flacons remplis d'eau chaude et d'eau froide :

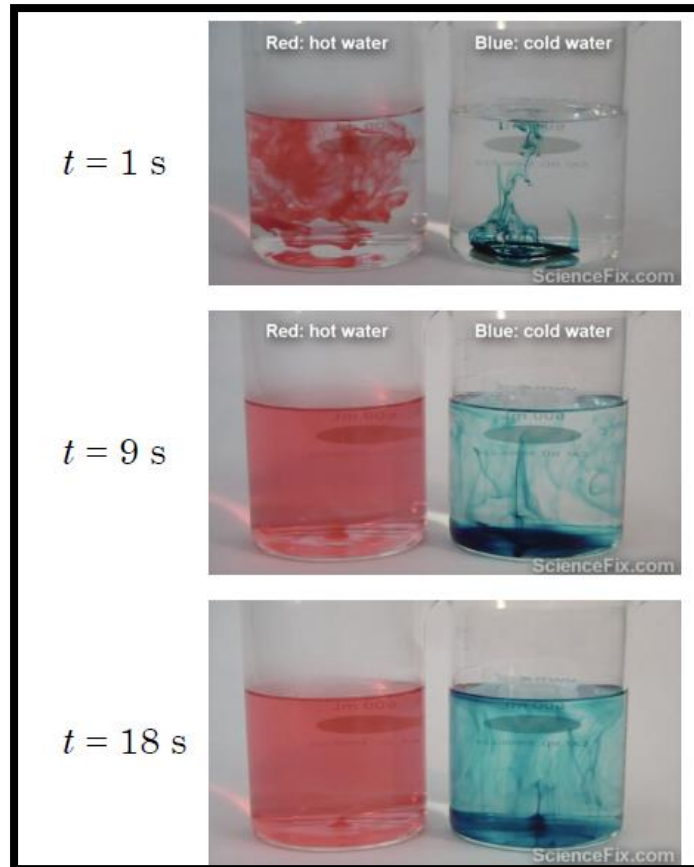


Figure1.2 : Phénomène de la diffusion

La diffusion est un phénomène de transport de particules sans mouvement macroscopique. Ce transport se produit dans un système initialement hors d'équilibre, des régions riches en particules vers les régions pauvres en particules : la diffusion tend à rendre homogènes les concentrations des particules.

On remarque par ailleurs que les processus de diffusion sont plus rapides quand la température est plus élevée. Le moteur de cette diffusion est d'origine microscopique et lié à l'agitation thermique.

II. Loi de fick – Parcours moyen

II.1 Les grands types de déplacements :

II.1.1 La migration : c'est un déplacement caractérisé par :

- L'existence d'une force appliquée sur la molécule, de direction et de sens parfaitement définis.
- Le fait que la molécule puise de son énergie interne l'énergie nécessaire pour se déplacer.

Exemple : la migration électrique : $DDP \rightarrow$ cation se déplace vers le potentiel négatif, l'anion vers le potentiel positif. La force appliquée sur la molécule est la force électrique de coulomb

II.1.2 La convection : c'est un déplacement caractérisé par :

- L'existence d'une force appliquée sur la molécule, de direction et de sens parfaitement définis
- Le fait que l'énergie nécessaire au déplacement de la molécule est apportée par l'extérieur

Exemple : Déplacement lié à une différence de pression : il en est ainsi de la circulation du sang dans les vaisseaux ou l'énergie est apportée par la pompe cardiaque à l'origine d'un gradient de pression hydrostatique arterioveineux.

La convection est plus efficace (rapide) que la diffusion et implique des déplacements à grande échelle (par comparaison à la diffusion).

II.1.3 La diffusion: c'est un déplacement caractérisé par :

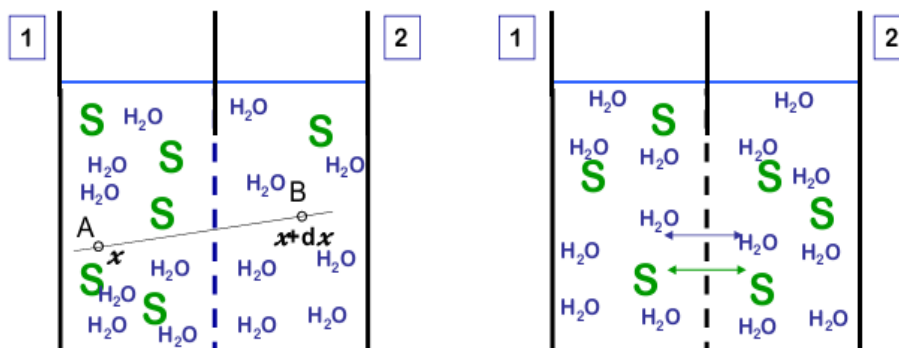
- Absence de force s'exerçant sur la molécule considérée dans une direction et un sens précis
- Le fait que ce déplacement est en rapport avec l'agitation thermique et avec l'existence d'une différence de concentration entre deux points de l'espace (gradient de concentration).

II.2 Définition de la diffusion :

La diffusion est le phénomène de migration libre de molécules parmi d'autres ; ces molécules se répandent de façon homogène dans tout l'espace qui leur est offert.

II.2.1 Quantitativement : La diffusion obéit à la loi de FICK :

Flux de diffusion : 1^{ère} loi de FICK



deux points A,B dans une solution

Etat initial

[] inégales: $[S]_1 > [S]_2$

Etat final

[] égales: $[S]_1 = [S]_2$

La force thermodynamique permet le déplacement du soluté dans la direction x

F_x : Force de traction → déplacement: 

$$F_x = -k_B T \frac{dC}{C \cdot dx}$$

Dès qu'il y a traction dans une direction il existe une force de friction (frottement) en sens opposé:

F_f : Force de friction 

$$F_f = f \cdot v$$

v = vitesse
 f = coefficient de friction moléculaire soluté/solvant
 (inverse de mobilité)

A l'équilibre : la somme des forces de traction F_x et de Friction F_f est nulle

$$F_x + F_f = 0 \Rightarrow F_f = -F_x$$


$$\Rightarrow f \cdot v = k_B T \frac{dC}{C dx}$$

$$\Rightarrow C \cdot v = \frac{k_B T}{f} \cdot \frac{dC}{dx}$$

$$\Rightarrow \underbrace{-C \cdot v}_J = - \underbrace{\frac{k_B T}{f}}_D \frac{dC}{dx}$$

Le signe – indique que les molécules se déplacent du plus concentré au moins concentré

II.2.2. 1^{ère} loi de FICK :

$$J = -D \cdot \frac{dC}{dx}$$

J = flux [$\text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$]
 D = coeff. de diffusion du soluté [$\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$]
 C, dC = concentration molaire [$\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$]
 dx = longueur [m]

$$D = \frac{k_B T}{f} \quad [\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}]$$

T = température absolue [$^{\circ}\text{K}$]
 f = coefficient de friction moléculaire soluté/solvant
 k_B = Cte. de BOLTZMANN
 $= R / N_A = 8.314 / 6 \cdot 10^{23} = 1.38 \cdot 10^{-23} \text{ [J} \cdot \text{K}^{-1}\text{]}$
 R = Cte. des gaz parfaits = $8.314 \text{ [J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mole}^{-1}\text{]}$
 N_A = nombre d'AVOGADRO

$$\text{friction : } f = 6\pi\eta r \Rightarrow D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r}$$

II.2.3 Exemples de coefficients de diffusion en milieu aqueux :

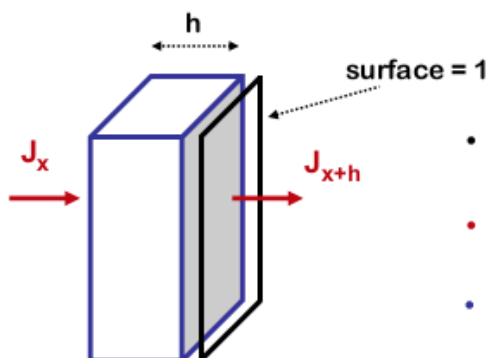
	M.M.	D x 10 ⁻⁵ [cm ² .s ⁻¹]
H ₂	2	5.2
O ₂	32	2.0
NaCl	58.5	1.4
Lactose	342	0.5
Myoglobine	17500	0.1
Hémoglobine	68000	0.06

Exemple: PROTEINE $D=10^{-6} \text{ cm}^2.\text{s}^{-1} \rightarrow 0.2 \text{ } \mu\text{m}/\text{ms} \Rightarrow \text{traverse 1 cellule (10}\mu\text{m) en 50 ms}$

II.2.4 Loi de la diffusion : 2ème loi de FICK

Au cours de la diffusion, la concentration en un point quelconque du système dépend de son abscisse x par rapport à la surface d'échange et du temps t .

Cette concentration $c(x,t)$ est solution de l'équation donnée par la 2^{ème} loi de Fick.



- considérons un élément de volume
- considérons les flux entrant (J_x) et sortant (J_{x+h})
- en sachant que le soluté nécessite un temps dt pour parcourir la distance h

$$C(x,t_0) = C$$

$$C(x, t_0+dt) = C - dC$$

$$J(x+h, t_0+dt) = J + dJ$$

Après un temps dt , il y a un transfert de masse sur une distance h

Loi de conservation de masse : La diminution de la concentration pendant un temps dt doit être égale à l'augmentation du flux sur une distance h

II.2.4.1 Démonstration :

Calculons la quantité de soluté diffus

Rappel: Flux = débit de matière par unité de surface

$$\text{Quantité de soluté diffus} = (\text{Flux entrant} - \text{Flux sortant}) \cdot dt$$

$$Q1 = (J_x - J_{x+h}) dt = - \underbrace{\frac{dJ}{dx}}_{\text{différence "ponctuelle" de flux}} \cdot \underbrace{(\text{surface} \times h)}_{\text{volume}} dt$$

Calculons la quantité de soluté diffus par une deuxième méthode

Rappel: concentration = quantité de substance par unité de volume

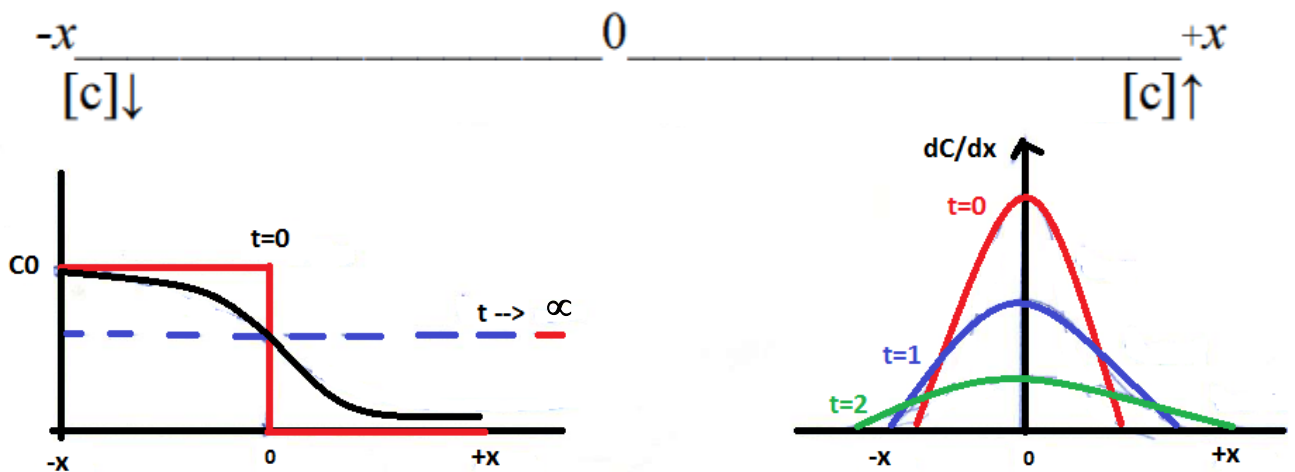
$$\text{Quantité de soluté diffus} = (\text{Concentration finale} - \text{Concentration initiale}) \cdot \text{volume}$$

- Concentration finale = $C_{x,t+dt}$
- Concentration initiale = $C_{x,t}$

$$Q2 = (C_{x,t+dt} - C_{x,t}) (\text{surface} \times h) = \frac{dC}{dt} (\text{surface} \times h) dt$$

$$Q2 = Q1 \Rightarrow \frac{dC}{dt} (\text{surface} \times h) dt = - \frac{dJ}{dx} (\text{surface} \times h) dt$$

2ème loi de FICK	$\frac{dC}{dt} = - \frac{dJ}{dx}$
1ère loi de Fick: $J = - D \cdot \frac{dC}{dx} \Rightarrow$	$\frac{dC}{dt} = D \frac{d^2C}{dx^2}$



Le soluté diffuse du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré, jusqu'à égalité des concentrations de part et d'autre de la membrane.

Le gradient de concentration, d'abord localisé en $x=0$, est représenté par une famille de courbes quasi gaussiennes, qui s'aplatissent progressivement jusqu'à atteindre zéro lorsque la densité est uniforme. Les courbes ci contre représentent le gradient de concentration en fonction de x à divers instants t .

II.2.4.2 Solution de la 2^{ème} Loi de Fick:

- Si la concentration est indépendante du temps (cas de la variation de la concentration à l'intérieur du pore) :

$$\frac{\delta C}{\delta t} = 0 \text{ donc } C = f(x)$$

Est une fonction linéaire : **c'est l'état stationnaire**

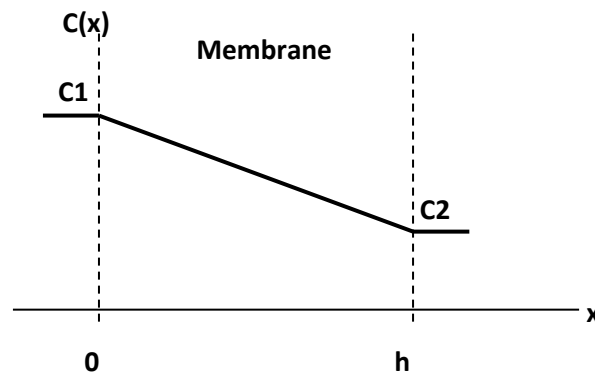
- Considérons maintenant le cas d'une épuration extrarénale :

Le soluté étudié est l'urée, de concentration C_u dans le sang.

1/ A l'intérieur des pores de la membrane dialysante

Entre $x=0$ et $x=h$, l'écoulement des particules est quasiment en régime stationnaire. Dans ce cas $C(x)$ est une fonction affine sur l'épaisseur h de la membrane, passant de $C(0)=C_1$ à $C(h)=C_2$.

$$C(x) = C_1 + \frac{x}{h} (C_2 - C_1) \quad \forall x \in [0, h]$$



2/ de part et d'autre de la membrane dialysante : D'un côté, le sang a une concentration uréique $C_1=C_u$ et de l'autre passe de l'eau exempte d'urée, donc $C_2=0$.

Le gradient de concentration uréique étant uniforme sur l'épaisseur h de la membrane, on a :

$$\frac{\delta C}{\delta x} = \frac{C_2 - C_1}{h} = -\frac{C_u}{h}$$

ET

$$\frac{dn_u}{dt} = -V_e \frac{dC_u}{dt} = D.S. \frac{C_u}{h}$$

Où $n_u = C_u \cdot V_e$ est le nombre de moles d'urée présentes dans le volume V_e d'eau totale du patient. V_e est supposé constant lors de l'opération.

L'équation de diffusion entraîne alors une évolution exponentiellement décroissante de $C_u(t)$:

$$\frac{dC_u}{dt} = -\frac{D \cdot S}{V_e \cdot h} \cdot C_u$$

$$C_u(t) = C_u(0) \cdot e^{\frac{-DSt}{V_e \cdot h}}$$

On définit la **constante d'épuration** par :

$$\frac{1}{\tau} = \frac{D \cdot S}{V_e \cdot h}$$

Exercice :

Un dispositif de rein artificiel a une surface de diffusion $S=1\text{m}^2$, la longueur moyenne des pores est $h=50\mu\text{m}$; le coefficient de diffusion de l'urée est $D=10^{-5}\text{cm}^2/\text{s}$.

1/ quel est le débit initial d'urée soustraite à un malade ayant une urémie de 5 g/l.

2/on suppose que la concentration en urée reste négligeable dans les liquides de dialyse au cours du temps. Le volume V à épurer est la somme des volumes plasmatique, extra et intracellulaire, qu'on admettra égal à 50 litres. Dans ces conditions, l'urémie diminue à partir de sa concentration initiale C_0 suivant une loi exponentielle : $C = C_0 e^{-kt}$, Avec $k = \frac{DS}{Vh}$

Calculer la constante d'épuration k

3/Au bout de combien de temps la concentration de l'urée sanguine aura-t-elle été ramenée à sa valeur normale 0.25g/l ?

III. Application de la diffusion :

III.1 L'épuration extra-rénale (EER):

Le rôle d'un rein est **l'échange des molécules** solubles avec l'extérieur : certains ions sont **réabsorbés ou excrétés** (Na^+) et d'autres molécules du produit de catabolisme comme l'urée, la créatinine sont **éliminées**.

Lors d'insuffisance rénale grave, cette fonction devient insuffisante et il faut la remplacer.

Une des techniques d'épuration sanguine pour éliminer des substances **toxiques endogènes** produites (en cas d'insuffisance rénale) ou **exogènes** (en cas d'intoxication) est la **diffusion** de molécules du plasma à travers une membrane vers un bain liquide extérieur.

En présence d'un **gradient de concentration**, certaines molécules diffusent quand leur perméabilité n'est pas nulle. Ce triage, basé sur **la loi de fick**, constitue une **dialyse**.

La membrane est la paroi fine d'un long serpentín branché entre une artère et une veine et plongé dans un bain permettant de régler les valeurs des gradients de concentration pour fixer l'importance et la nature de l'élimination. En effet, la diffusion ne peut avoir lieu que si la concentration interne des déchets à éliminer (urée) est supérieure à la concentration externe du dialysat.

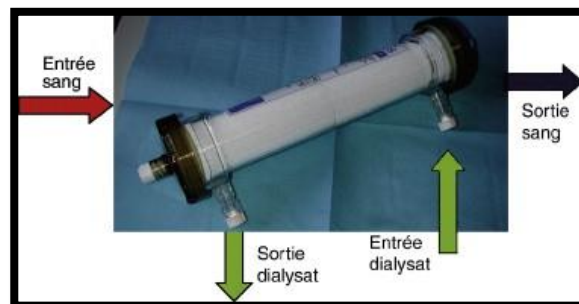


Figure 1.3 :La membrane dialysante

Un module d'échange entre le milieu intérieur et le milieu extérieur (hémodialyseur), et une solution électrolytique vectrice des échanges. La séance de dialyse est assurée par un appareil de dialyse. Le moniteur générateur d'hémodialyse a en fait des fonctions multiples :

- il produit de façon continue et extemporanée une solution électrolytique d'échange (dialysat et/ou liquide de substitution) ;
- il assure la circulation sanguine extracorporelle ;
- il contrôle, monitorise et sécurise le bon déroulement de la séance programmée ;

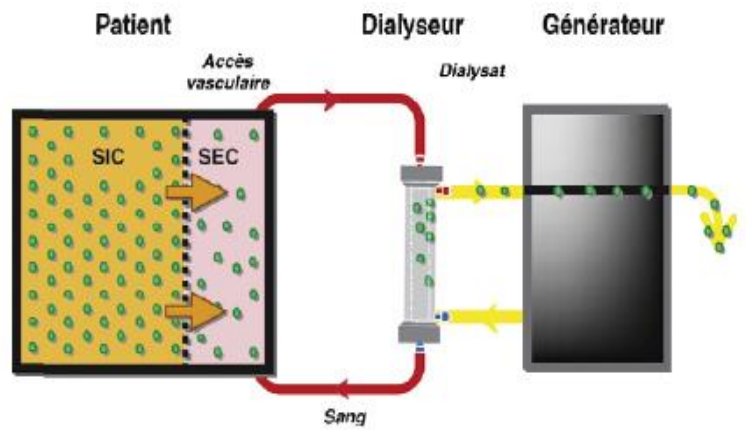
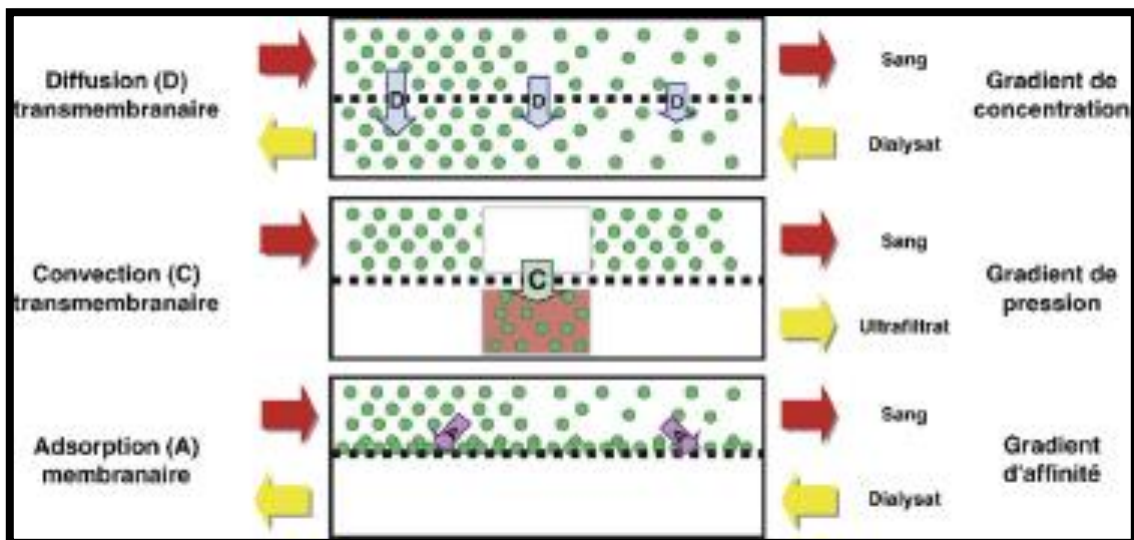


Figure 1.3 :Moniteur-générateur d'hémodialyse

Flux de solutés

Les flux de solutés dans un dialyseur dépendent de phénomènes physiques élémentaires de type diffusif, convectif et adsorptif.

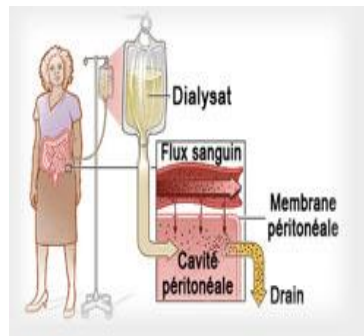


La performance d'un hémodialyseur est mesurée par le volume théorique complètement épuré en une seconde et appelé **clairance Q** souvent exprimée en **ml/min**

$$Q = \frac{\text{masse éliminée par seconde (kg/s)}}{\text{concentration sanguine (kg/m}^3\text{)}}$$

III.2-Dialyse péritonéale

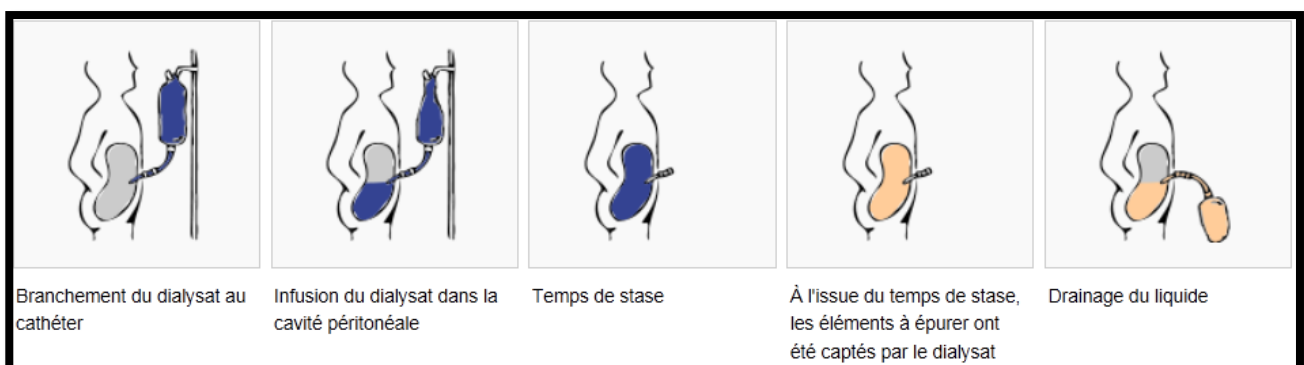
Comment fonctionne la dialyse péritonéale ?



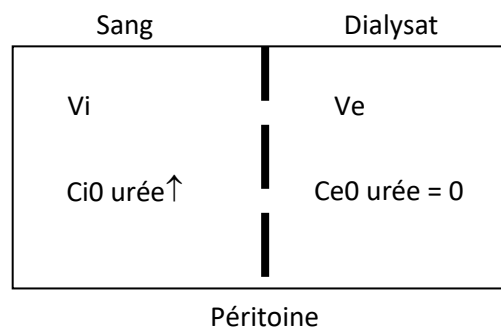
Notre abdomen est constitué d'une cavité péritonéale tapissée d'une fine membrane, le péritoine. Cette membrane recouvre aussi les intestins et d'autres organes internes. En **dialyse péritonéale**, on fait pénétrer un dialysat dans la cavité péritonéale par un cathéter implanté en permanence.

L'excès d'eau et les déchets passent du sang dans le dialysat à travers le péritoine. Le dialysat est ensuite drainé hors de l'organisme pour être jeté. Dans la plupart des cas, ce traitement peut être effectué sans l'aide d'une autre personne, à la maison ou au travail.

Une fois le liquide infusé, débute la phase de stase. Pendant cette phase, les échanges ont lieu entre le plasma sanguin et le dialysat au sein de la cavité durant un laps de temps défini. À l'issue de cette période, le liquide contenant les déchets est drainé par le cathéter.



III.2.1 Equations de la Dialyse péritonéale



- Volume corporel : V_i ayant une concentration initiale C_{i0} d'urée
- Dialysat de volume V_e injecté dans la cavité péritonéale avec une concentration d'urée $C_e=0$

A T=0 :

L'urée diffuse de V_i vers V_e car $C_{i0} > C_e0 \rightarrow$ un flux de diffusion de V_i vers V_e contre le gradient

A T quelconque :

N moles d'urée ont traversé le péritoine, la C_i change

$$C_i = C_{i0} - N/V_i = C_{i0} - C$$

$$C_e = N/V_e = C \cdot V_i/V_e$$

$$C_e > C \quad \text{car } V_e < V_i$$

$$\frac{\Delta C}{\Delta x} = \frac{C_i - C_e}{\Delta x} = \frac{(C_{i0} - C) - (C \frac{V_i}{V_e})}{\Delta x}$$

$$\frac{\Delta C}{\Delta x} = \frac{(C_{i0}) - C(\frac{V_i + V_e}{V_e})}{\Delta x} > 0$$

La quantité d'urée dans le sang égale à $C_i \cdot V_i$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{d(C_i \cdot V_i)}{dt} = -V_i \frac{dC_i}{dt} = -V_i \frac{d}{dt}(C_{i0} - C) = V_i \frac{dC}{dt}$$

$$\frac{dm}{dt} = V_i \frac{dC}{dt} > 0$$

V_i reste constant car seule l'urée diffuse

Pendant une variation dt et selon la première loi de fick :

$$\frac{dm}{dt} = Vi \frac{dC}{dt} = D.S. \frac{Ci_0 - C \left(\frac{Vi + Ve}{Ve} \right)}{dx}$$

Rappel :

$$\int \frac{1}{1 - 4x} dx = \frac{-1}{4} \ln(1 - 4x)$$

Donc

$$\int_0^C \frac{dC}{Ci_0 - C \left(\frac{Vi + Ve}{Ve} \right)} = \frac{DS}{Vi \cdot dx} \int_0^t dt$$

$$-\frac{Ve}{Vi + Ve} \ln \left(\frac{Ci_0 - C \left(\frac{Vi + Ve}{Ve} \right)}{Ci_0} \right) = \frac{D.S.t}{Vi \cdot dx}$$

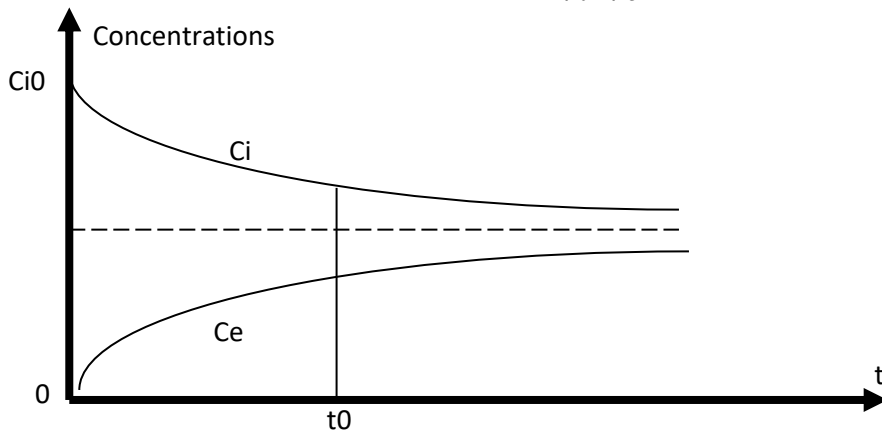
$$Ci_0 - C \left(\frac{Vi + Ve}{Ve} \right) = Ci_0 \cdot \exp \left(-\frac{D.S.t}{Vi \cdot dx} \left(\frac{Vi + Ve}{Ve} \right) \right)$$

$$C(t) = \left(Ci_0 \frac{Ve}{Vi + Ve} \right) (1 - e^{-\alpha t}) \quad / \alpha = \frac{D.S.}{Vi \cdot dx} \left(\frac{Vi + Ve}{Ve} \right)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} Ci(t) = Ci_0 - C = Ci_0 - \left(Ci_0 \frac{Ve}{Vi + Ve} \right) (1 - e^{-\alpha t}) \\ Ce(t) = C \cdot \frac{Vi}{Ve} = \left(Ci_0 \frac{Vi}{Vi + Ve} \right) (1 - e^{-\alpha t}) \end{array} \right.$$

Si $t \rightarrow \infty$

$$Ci = Ce = Ci_0 \frac{Vi}{Vi + Ve} = Cf$$



A $t=0$ la quantité d'urée dans le sang est $C_{i0}V_i$

A $t=\infty$ $C_f = \text{cste}$

La quantité d'urée conservée est $C_f(V_i+V_e)$

$$C_{i0}V_i = C_f(V_i+V_e)$$

$$C_f = C_{i0} \frac{V_i}{V_i+V_e}$$

$$C_1 = C_{i0} \frac{V_i}{V_i+V_e}$$

$$C_2 = C_1 \frac{V_i}{V_i+V_e} = C_{i0} \left(\frac{V_i}{V_i+V_e} \right)^2 \rightarrow$$

$$C_\infty = C_{i0} \left(\frac{V_i}{V_i+V_e} \right)^\infty$$