

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale
WO 2015/177768 A1

(43) Date de la publication internationale
26 novembre 2015 (26.11.2015) W I P O I P C T

- (51) Classification internationale des brevets :
G01N 11/10 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/IB2015/053785
- (22) Date de dépôt international :
22 mai 2015 (22.05.2015)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
14 54620 22 mai 2014 (22.05.2014) FR
- (71) Déposant : BOW LIMITED [CN/CN]; 19/F. Winning
Center, 48 Wyndham St., Hong Kong (CN).
- (72) Inventeur : TILLY, Alexandre; Calçada de Santo André,
46-3ESQ, P-1 100-497 Lisbonne (PT).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,

HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,
MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues (règle 48.2. h))

(54) Title : A METHOD OF DETERMINING A VISCOSITY INDEX OF A COMPLEX FLUID

(54) Titre : PROCÉDE DE DETERMINATION D'UN INDICE DE VISCOSITE D'UN FLUIDE COMPLEXE

(57) Abstract : The invention relates to a method of determining a viscosity index for a complex fluid flowing in a duct of given geometrical configuration, in which: · the complex fluid presents a given composition and satisfies a proportionality relationship between firstly the flow rate Q of the fluid in the duct and secondly the longitudinal pressure gradient ΔP of the fluid along the duct, under a laminar or a turbulent flow régime; and · the transverse speed profile of the complex fluid in the duct is known for a flow of the complex fluid in the duct that is established, steady, and at constant temperature; the method comprising the following steps: a) establishing a flow of the complex fluid in said duct, with a longitudinal pressure gradient or a flow rate that is imposed, in a flow régime that is laminar or turbulent; b) determining at least one value of the ratio $\Delta P/Q$; and c) deducing the value of a viscosity index I_v in application of the following relationship: $AP/Q=C_{calib}I_v$ where C_{calib} is a constant that is established experimentally, e.g. by experimental calibration with a flow of a fluid of viscosity that is known and constant, such as water, under the same conditions as for the complex fluid.

(57) Abrégé : L'invention concerne un procédé de détermination d'un indice de viscosité pour un fluide complexe s'écoulant dans un conduit de géométrie donnée, dans lequel : - le fluide complexe présente une composition donnée et vérifie une relation de proportionnalité entre d'une part, le débit Q de l'écoulement dans le conduit et d'autre part, le gradient de pression longitudinal ΔP le long de ce conduit, dans un régime laminaire ou turbulent; - le profil transversal de vitesse du fluide complexe dans le conduit, pour un écoulement établi, stationnaire et à température constante de ce fluide complexe dans le conduit est connu, ce procédé comprenant les étapes suivantes : (a) établir un écoulement du fluide complexe dans ledit conduit, à un gradient de pression longitudinal imposé ou à un débit imposé, en régime laminaire ou turbulent; (b) déterminer au moins une valeur du rapport $\Delta P/Q$, (c) en déduire la valeur d'un indice de viscosité I_v selon la relation : $AP/Q=C_{calib}I_v$ où C_{calib} est une constante établie préalablement, par exemple par calibration expérimentale avec un écoulement d'un fluide dont la viscosité est connue et fixe tel que l'eau dans les mêmes conditions que pour le fluide complexe.



WO 2015/177768 A1

PROCEDE DE DETERMINATION D'UN INDICE DE VISCOSITE D'UN FLUIDE COMPLEXE.

L'invention concerne un procédé de détermination d'un indice
5 de viscosité pour un fluide complexe.

Dans le cadre de l'invention, la notion de « fluide complexe » concerne tous les fluides ou tous les liquides non-newtoniens ; c'est-à-dire pour lesquels la viscosité dépend notamment du taux de cisaillement.

Par exemple, un « fluide complexe » tel que défini ci-dessus
10 peut être un fluide présentant au moins deux phases non miscibles, par exemple de type gaz-solide (écoulement granulaire).

Selon un autre exemple, un « fluide complexe » tel que défini ci-dessus peut être un liquide présentant au moins deux phases non miscibles, par exemple de type liquide-liquide (ex. : cas de l'eau et de l'huile ;
15 non miscibles) ou liquide-solide (ex. : cas du sang où les globules rouges, solides, sont dans du plasma, liquide ; autre exemple ; cas de certains pétroles).

Un « fluide complexe » tel que défini ci-dessus n'est cependant pas limité à la présence de deux phases non miscibles.

20 Ainsi, un tel « fluide complexe » peut être formé par une émulsion (liquide-liquide où deux liquides différents sont miscibles ou rendus miscibles) ou une mousse (liquide-gaz où le gaz est dispersé sous forme de bulles dans un liquide).

Un tel « fluide complexe » peut également être un fluide de
25 Bingham (cas de certains pétroles, par exemple). La viscosité d'un tel fluide dépend du taux de cisaillement, en particulier du fait qu'il existe une valeur seuil de ce taux de cisaillement au-delà duquel ce type de fluide se comporte comme un fluide visqueux et en-dessous duquel il se comporte comme un solide.

30 Un tel « fluide complexe » peut aussi être, pour fournir un autre exemple, une solution diluée comme du glycérol dilué dans de l'eau.

Un tel « fluide complexe » peut encore, pour fournir un dernier exemple à titre non limitatif, être un fluide de Casson.

Le sang entre par exemple dans la définition donnée ci-dessus à l'expression « fluide complexe ». il s'agit plus précisément d'un liquide, qui a donc la capacité de s'écouler, dans lequel il existe une phase liquide (plasma, non Newtonien) et une phase solide (globules rouges, qui forment des corps matériels déformables). Le sang change potentiellement d'homogénéité, il subit l'influence de ses composants, et présente notamment des instabilités, des phénomènes d'hystérésis et des différences notables suivant que l'écoulement est contrôlé par la contrainte ou la vitesse dans différents types de géométrie.

De manière générale, il convient de rappeler que la viscosité d'un « fluide complexe » varie en fonction du taux de cisaillement, de la contrainte et des champs de vitesse et de moments dynamique et cinétique dans l'écoulement.

De nombreux procédés et dispositifs ont déjà été proposés pour mesurer la viscosité d'un fluide complexe, en particulier le sang, le pétrole, les émulsions ou encore les fluides de Casson ou de Bingham.

En effet, la viscosité est non seulement une valeur mesurée qui peut intervenir pour calculer l'écoulement dans différentes configurations mais aussi une valeur (comme la viscosité apparente en cellule de Couette) qui permet de caractériser, dans une géométrie particulière, puis représenter, le comportement rhéologique du fluide complexe par des courbes donnant la contrainte de cisaillement en fonction du taux de cisaillement.

Mesurer la viscosité d'un tel fluide complexe permet de mesurer sa résistance à l'écoulement, qui traduit le phénomène de développement d'une couche limite visqueuse (lieu de collisions et friction entre les particules, et les phases en présence) suite au frottement de l'écoulement à la paroi.

Dans le cas du sang, la viscosité est donc un paramètre essentiel pour déterminer le comportement biomécanique du sang et sa capacité à s'écouler dans les différents vaisseaux sanguins, notamment ralenti par les parois des vaisseaux, ce qui freine tout l'écoulement.

Ainsi, il est connu qu'une viscosité importante du sang gêne sa circulation et conduit à la formation d'agrégats et à la détérioration des

parois des vaisseaux, notamment leur abrasion, leur durcissement et occlusion.

Ceci peut avoir des conséquences négatives sur la santé d'un individu, allant de la fatigue jusqu'à des arrêts cardiaques.

5 Par ailleurs, pour établir un diagnostic, les médecins se réfèrent également à des mesures directes de la tension et du pouls. Ces deux mesures renseignent sur l'état général cardiovasculaire, lequel dépend conjointement de la souplesse et de la rugosité des vaisseaux ainsi que de la viscosité du sang et de la résistance cardiaque.

10 Cependant, ces mesures ne permettent pas d'estimer directement la viscosité du sang et d'identifier quantitativement les parts distinctes et respectives de l'état des vaisseaux, du cœur et de la vitesse de l'écoulement dans l'analyse complète du réseau cardiovasculaire. La mesure de viscosité est la clé qui relie ces valeurs.

15 Pour cette raison, il a déjà été proposé d'utiliser des appareils appelés viscosimètres (calibrés par des fluides Newtoniens) pour mesurer la viscosité du sang et plus généralement d'un fluide complexe.

Ainsi, les valeurs de viscosité mesurées en écoulement rotationnel (Couette, cône-plan,...) renseignent sur le comportement rhéoépaississant ou rhéofluïdifiant du fluide complexe tel que le sang.

20 Cependant, ces valeurs ne sont pas nécessairement les mêmes dans d'autres systèmes de mesure, par exemple en écoulement de type Poiseuille dans un tube.

Cela pose une réelle difficulté sur la nature de la mesure qui est effectuée. En effet, pour un fluide pur, pour lequel la viscosité est constante dans tout le fluide, il importe peu de savoir avec quel appareil on réalise la mesure. Quel que soit l'appareil considéré, les résultats concordent parfaitement, car la viscosité mesurée apparente dans la cellule de Couette correspond à la viscosité locale dans les écoulements de type vaisseau.

30 Ce n'est pas ce qui est observé à ce jour avec les mêmes appareils, pour un fluide complexe.

A titre d'exemple, l'article « Blood viscosity : the unifying parameter in cardiovascular disease risk » Ralph E. Holsworth Jr. et al., Vol. 13, No. 1, Spring, 2012 propose deux appareils pour mesurer la viscosité du sang.

5 Le premier appareil est un viscosimètre rotatif comprenant deux disques, l'un étant plat et stationnaire et l'autre présentant une forme de cône et entraîné en rotation à une vitesse déterminée (cône-plan). Un échantillon de sang est placé entre les deux disques et la rotation imposée par un des disques génère une force de cisaillement sur le disque
10 stationnaire. Le gradient de vitesse, supposé linéaire entre les deux disques, peut être estimé et relié à un coefficient de viscosité du sang.

Un appareil de ce type nécessite tout d'abord un gradient de vitesse linéaire entre le cône et le plan et un fluide réparti de manière homogène dans la cellule.

15 Ces conditions ne sont jamais vérifiées ni équivalentes avec le sang s'écoulant dans un vaisseau ou dans une cellule de Couette.

Pour effectuer une mesure de viscosité du sang avec cet appareil, viscosité qui serait équivalente localement, et dans l'écoulement, et dans la cellule de Couette, on suppose que le gradient de vitesse dans la
20 cellule de Couette est linéaire, et que le liquide est homogène, mais ce n'est pas le cas.

Dans cet appareil de type Couette, la viscosité mesurée, correspondant à une viscosité apparente propre à la cellule de Couette, la plus élevée est rencontrée aux vitesses faibles de rotation du disque et fa
25 viscosité la plus faible aux vitesses élevées. C'est le contraire dans le cas de l'écoulement du sang où les viscosités locales les plus élevées sont rencontrées au centre du vaisseau, là où les vitesses sont les plus élevées et où les viscosités faibles sont rencontrées en proximité de la paroi, là où les vitesses sont les plus faibles.

30 En effet, dans un vaisseau sanguin, les globules rouges ont tendance à se concentrer au centre de l'écoulement et le plasma à proximité des parois du vaisseau. En d'autres termes, si l'on s'intéresse à la viscosité locale dans l'écoulement sanguin prenant place dans un vaisseau, celle-ci est

élevée au centre du vaisseau et plus faible à proximité des parois. Par ailleurs, dans un vaisseau sanguin, la vitesse du sang est plus élevée que la vitesse moyenne au centre du vaisseau et plus faible que la vitesse moyenne à proximité des parois du vaisseau.

5 Cet appareil nécessite aussi de réaliser une pluralité de mesures correspondant à différentes vitesses de rotation du cône afin d'obtenir des taux de cisaillement différents pour lesquels la vitesse du sang et l'organisation du sang entre les deux disques ne sont pas homogènes.

10 En pratique, il est très difficile d'obtenir une mesure fiable de la viscosité du sang car lors d'un test sur un patient, il faut au préalable connaître le taux de cisaillement et la vitesse pour déterminer la viscosité du sang.

15 De plus, même pour une vitesse donnée du cône et donc un taux de cisaillement donné, l'organisation du sang (globules rouges, plasma) entre les deux disques de ce premier appareil n'est pas représentative de son organisation dans un vaisseau sanguin.

20 Cela explique pourquoi les mesures effectuées avec ce premier appareil ne sont pas représentatives d'un écoulement de sang dans un vaisseau sanguin. Expérimentalement, on constate que les mesures traditionnelles de viscosité ne sont plus faites par les médecins, celles-ci ne s'accordant pas avec les mesures de débit des vaisseaux.

25 Une remarque similaire pourrait d'ailleurs être effectuée pour des appareils similaires à l'appareil de type cône-pian, c'est-à-dire basés sur l'hypothèse d'un gradient de vitesse linéaire comme pour tous les appareils de type « Couette » ; utilisés par ailleurs avec du sang.

Cet article divulgue un deuxième appareil consistant en un tube en U qui permet de réaliser en un seul essai des mesures de viscosité dans un tube capillaire donné sur une gamme complète de taux de cisaillement.

30 Un inconvénient de cet appareil est l'accélération verticale et la sédimentation des globules rouges dans la zone en U. Du fait de cette sédimentation, l'écoulement sanguin dans ce tube en U n'est pas homogène ni représentatif d'un écoulement de sang tel qu'il se produit effectivement

dans un vaisseau sanguin. Par ailleurs, la mesure de viscosité est basée sur la formule de Poiseuille pour un fluide homogène avec une couche limite visqueuse de forme parabolique atteignant le centre du canal. Cette approche n'est pas transposable pour des régimes d'écoulement de type
5 « bouchon » dans des canaux de différents diamètres.

En pratique, personne n'utilise aujourd'hui les appareils décrits ci-dessus pour mesurer la viscosité du sang.

il convient donc de retenir que la viscosité d'un fluide complexe dépend de l'organisation, de la friction et des collisions des
10 éléments présents dans le fluide porteur. Elle agit sur la dissipation du frottement pariétal dans un écoulement vasculaire, et elle renseigne sur la qualité de l'écoulement sanguin dans son ensemble.

Par exemple dans le sang, cette organisation n'est pas homogène dans l'ensemble de l'écoulement car les éléments constitutifs du
15 sang se déplacent suivant des gradients de vitesse. De plus, les éléments constitutifs du sang sont susceptibles de se déformer.

Ainsi, les globules rouges migrent vers les zones de vitesse plus rapides et la viscosité locale varie dans l'écoulement.

On peut, à cet égard, se référer au document « Comment les
20 fluides coulent-ils ? » N. Taberlet, Laboratoire de Physique, ENS Lyon, du 11 avril 2011. Ce document précise que le sang est un fluide rhéofluidifiant.

En effet, les composants biologiques que sont les globules rouges jouent un rôle important sur la résistance à l'écoulement, le profil de
25 vitesse et donc le débit, en fonction de leur fraction volumique locale au sein de l'écoulement et globale dans le réseau circulatoire considéré.

Or, on constate que l'orientation et l'organisation des globules rouges est d'autant plus aléatoire que le cisaillement est faible dans un conduit, ce qui peut occasionner la formation d'agrégats. Cependant, lorsque
30 le cisaillement augmente, les globules rouges s'alignent dans le sens de l'écoulement. En pratique, ceci permet de faciliter la circulation sanguine dans des vaisseaux de taille réduite.

Ceci montre qu'avec un fluide complexe, l'organisation microscopique au sein de celui-ci est susceptible de changer dans la section d'écoulement. Ainsi, le profil de vitesse peut évoluer et ce, contrairement au modèle de viscosité classique traditionnellement utilisé en rhéologie des fluides.

La conséquence est que les appareils connus et procédés associés pour déterminer la viscosité d'un fluide pur, employés pour mesurer la viscosité d'un fluide complexe ne sont ni consistants ni équivalents entre eux et ne permettent en réalité pas de déterminer de manière fiable la viscosité d'un tel fluide complexe.

Il convient cependant de noter que certains auteurs ont proposé de définir une viscosité dite « apparente » pour représenter un « fluide complexe », par exemple dans le cas du sang.

C'est le cas dans l'article de Thurston : "*The Viscosity and Viscoelasticity of Blood in Small Diameter Tubes*", *Microvascular research* 11, 133-146 (1976).

Toutefois, cette « viscosité apparente » reste obtenue à partir d'une viscosité du sang qui est prise localement, en l'occurrence à la paroi, en réalisant un développement limité, à la paroi.

Le présupposé à l'approche proposée dans cet article est que le sang est homogène : c'est en effet ce que traduit le développement limité à la paroi.

Or, en réalité, et comme cela a été précisé précédemment, ce n'est pas le cas.

C'est pourquoi cette approche ne permet pas de définir une approche fiable pour déterminer la viscosité du sang dans son ensemble et plus généralement d'un « fluide complexe » tel que défini précédemment.

Un objectif de l'invention est de pallier l'un au moins de ces inconvénients.

Ainsi, l'invention concerne un procédé de détermination d'un indice de viscosité pour un fluide complexe s'écoulant dans un conduit de géométrie donnée, dans lequel :

- le fluide complexe présente une composition donnée et vérifie une relation de proportionnalité entre d'une part, le débit Q de l'écoulement dans le conduit et d'autre part, le gradient de pression longitudinal ΔP le long de ce conduit, dans un régime laminaire ou turbulent ;

5 - le profil transversal de vitesse du fluide complexe dans le conduit, pour un écoulement établi, stationnaire et à température constante de ce fluide complexe dans le conduit est connu,

ce procédé comprenant les étapes suivantes :

(a) établir un écoulement du fluide complexe dans ledit conduit, à un
10 gradient de pression longitudinal imposé ou à un débit imposé, en régime laminaire ou turbulent ;

(b) déterminer au moins une valeur du rapport $\frac{\Delta P}{Q}$,

(c) en déduire la valeur d'un indice de viscosité \hat{l}_v selon la relation :

$$\frac{\Delta P}{Q} = C_{\text{calib}} \cdot I_v$$

où C_{calib} est une constante établie préalablement, par exemple par calibration
15 expérimentale avec un écoulement d'un fluide dont la viscosité est connue et fixe tel que l'eau dans les mêmes conditions que pour le fluide complexe.

Le procédé selon l'invention pourra mettre en œuvre les étapes suivantes, prises seules ou en combinaison :

- dans le cas où l'écoulement du fluide complexe présente un profil
20 transversal de vitesse avec une forme parabolique depuis la paroi du conduit sur une épaisseur L_{fna} et une forme quasiment plate au centre du conduit, l'indice de viscosité I_v fait intervenir le rapport $\frac{v'}{L_{fna}}$ où v' est le coefficient de viscosité du fluide complexe dans la couche limite visqueuse, d'épaisseur L_{fna} ;

25 - l'indice de viscosité I_v est défini par la relation $I_v = \frac{v'}{L_{fna}} \cdot D_h$, où D_h est le diamètre hydraulique du conduit ;

- l'écoulement du fluide complexe à l'étape (a) s'effectue à température constante ;

- l'écoulement du fluide complexe à l'étape (a) est stationnaire ;

30 - l'écoulement du fluide complexe est laminaire ;

- l'écoulement du fluide complexe est turbulent ;
- lors de l'étape (b), on répète plusieurs fois pour différentes valeurs la mesure du gradient de pression longitudinal pour un débit imposé ou on répète plusieurs fois la mesure du débit pour un gradient de pression longitudinal imposé, pour en déduire une valeur moyenne soit du gradient de pression longitudinal lorsque le débit est imposé soit du débit lorsque le gradient de pression longitudinal est imposé ;
- les parois du conduit destinées à être au contact du fluide complexe sont lisses ;
- les parois du conduit destinées à être au contact du fluide complexe sont rugueuses ;
- le conduit est droit ;
- le conduit est non droit
- le conduit présente une singularité, par exemple un coude ou une variation brusque de sa section et/ou une variation continue de sa section sur sa longueur et/ou une courbure, notamment sur toute sa longueur ;
- le conduit présente une longueur L très supérieure à son diamètre hydraulique D_h ;
- l'indice de viscosité μ_v est constant ;
- le fluide complexe comprend au moins deux phases non miscibles ;
- le fluide complexe est du sang.

L'invention sera mieux comprise et d'autres buts, avantages et caractéristiques de celle-ci apparaîtront plus clairement à la lecture de la description qui suit et qui est faite au regard des dessins annexés, sur lesquels :

- la figure 1 représente trois courbes illustrant le gradient de pression ΔP dans un conduit, en fonction du débit Q de l'écoulement, pour de l'eau (0), un premier sang (\square) et un deuxième sang (Δ) ;
- la figure 2 illustre la répartition de la vitesse des globules dans un écoulement de sang dans un conduit de dimensions déterminées ;

- la figure 3 comprend les figures 3a et 3b, c'est une courbe modélisant la vitesse de l'écoulement d'un sang déterminé dans un conduit de dimensions déterminées ;
- la figure 4 représente l'évolution de la viscosité de la couche limite visqueuse, coefficient qui est présent dans l'indice de viscosité défini dans le cadre de l'invention, en fonction du débit, pour le sang 2 de la figure 1 ;
- la figure 5 est un graphique donnant l'évolution du gradient de pression ΔP en fonction du débit Q pour un écoulement d'eau dans un premier tube (○) et dans un deuxième tube (marqueur carré (□)), d'un écoulement de sang dans le premier tube (marqueur triangie (Δ)) et de ce même sang dans le deuxième tube (marqueur linéaire (—)) ;
- la figure 6 représente l'évolution de la viscosité locale ou, selon le cas en cellule de Couette, pour un sang donné, en fonction du taux de cisaillement.

De façon générale, pour un fluide dont la viscosité est connue et fixe s'écoulant dans un conduit donné à un débit donné, un gradient de pression au sein de cet écoulement, entre deux points le long de ce conduit, s'exprime selon la relation :

$$\Delta P = C \cdot v_{\text{paroi}} \cdot Q \quad (1)$$

où ΔP est le gradient de pression,

v_{paroi} est la viscosité du fluide au niveau de la paroi du conduit,

Q est le débit,

C dépend de la géométrie du conduit et rend compte du coefficient d'aspect de forme et des dimensions du conduit.

L'eau est par exemple un fluide répondant à la relation (1).

Il convient de rappeler que la relation (1) est typiquement obtenue par des critères de similitude. C'est pourquoi, la relation (1) est une relation qui met seulement en évidence les facteurs influençant la valeur du gradient de pression. Aussi, lorsque l'on cherche à déterminer cette différence de pression en s'appuyant sur la relation (1), il convient de rappeler que la constante C est définie en réalité à une constante multiplicative près. En pratique, on détermine C avec une expérimentation. Cependant, dans certains

cas, C peut être déterminé analytiquement. Tous ces aspects sont bien connus de l'homme du métier.

On se réfère maintenant à la figure 1 qui illustre des résultats expérimentaux.

5 Ces résultats expérimentaux ont été obtenus pour un conduit présentant un diamètre hydraulique D_h et une longueur L déterminés. Le conduit est droit et lisse.

Le régime d'écoulement est établi, stationnaire et laminaire.

10 On a mesuré la différence de pression ΔP en amont et en aval de ce conduit (la distance entre l'amont et l'aval de ce conduit correspond donc à la longueur L de ce conduit) et ce, pour différentes valeurs du débit de l'écoulement Q, qui est imposé. Dans le cas d'espèce, le conduit utilisé présente une section rectangulaire de $250\mu\text{m} \times 75\mu\text{m}$, à savoir un diamètre hydraulique D_h d'environ $115\mu\text{m}$ et une longueur L de 3cm.

15 Ces mesures ont été réalisées sur deux types de sang, type 1 et type 2. Les mesures ont été réalisées à une température de 26°C pour le sang 1 et de 22°C pour le sang 2. Les sangs 1 et 2 ont un hématoците d'environ 50%.

20 Ces mesures ont également été réalisées pour l'eau, à la température de 24°C .

La courbe C1 (\square) correspond aux résultats obtenus pour le sang de type 1, la courbe C2 (Δ) correspond aux résultats obtenus pour le sang de type 2 et la courbe C3 (0) correspond aux résultats obtenus pour l'eau.

25 La figure 1 confirme que, pour un fluide dont la viscosité (en théorie avec la formule de Poiseuille comme expérimentalement) est connue et fixe tel que l'eau, le gradient de pression est proportionnel au débit de l'écoulement. On vérifie donc la relation $\frac{\Delta P}{Q} = \text{constante}$, quel que soit le débit du régime d'écoulement considéré, en l'occurrence laminaire. Si l'on reprend
30 la relation (1), on a alors C qui est une constante, et bien entendu, v_{paroi} qui est une constante. Il convient de noter qu'avec un tel fluide dont la viscosité est connue et fixe tel que l'eau, on aboutit à la même valeur en cellule de « Couette ».

La figure 1 montre également que le rapport $\frac{\Delta P}{Q}$ est un coefficient constant pour le sang dans ce conduit, qu'il soit de type 1 ou de type 2, bien que le sang soit un fluide complexe et que leurs viscosités respectives, mesurées en cellule de Couette, présentent une fluctuation de type fluide non Newtonien.

En d'autres termes, ces essais montrent qu'avec le sang, le gradient de pression est proportionnel au débit quel que soit le régime d'écoulement considéré, en l'occurrence laminaire, comme pour un fluide dont la viscosité est constante et fixe tel que l'eau (fluide Newtonien).

Par ailleurs, dans le cadre des essais réalisés, le sang 1 présente un coefficient de viscosité plus faible que le sang 2 (le sang 1 a été testé à une température plus élevée que le sang 2). Il est donc cohérent que la pente de la courbe C2 soit supérieure à celle de la courbe C1, cette dernière étant elle-même supérieure à celle de la courbe C3 correspondant à l'eau.

On se réfère maintenant à la figure 2 qui donne une cartographie des vitesses de l'écoulement d'un sang déterminé, dans un plan transversal (axe y) et longitudinal (axe x) d'un conduit de diamètre hydraulique D_h et de longueur L. Sur cette figure, on note l'existence de différentes zones sur l'épaisseur L_{fna} , ce qui correspond à une augmentation de la valeur de la vitesse, selon y. Au centre du conduit, il existe une zone de vitesse maximale et constante ou quasi-constante.

Dans cet exemple, le diamètre hydraulique D_h de ce conduit est de 160 μm .

La figure 2 illustre donc le profil de vitesse de l'écoulement dans l'épaisseur du conduit (profil transversal).

De façon générale, il apparaît que la vitesse est plus importante dans la partie centrale de l'écoulement que dans la partie extérieure de l'écoulement s'étendant entre la paroi du conduit et la partie centrale de l'écoulement.

Par ailleurs, on sait que les globules rouges du sang sont concentrés dans la partie centrale de l'écoulement, avec un gradient dispersif à partir de la paroi.

On peut notamment à cet égard se référer à l'article « A numerical study of blood flow using mixture theory » de Wei-Tao Wu et al., International Journal of Engineering Science 76 (2014) 56-72.

5 Ce document donne de nombreux résultats expérimentaux qui montrent que les globules rouges ne sont pas uniformément répartis dans l'écoulement. On peut distinguer une partie centrale de l'écoulement avec un pourcentage important de globules rouges et une partie extérieure, entre la paroi et cette partie centrale qui, par contraste, comporte une quantité plus faible de globules rouges.

10 De façon à analyser plus précisément l'écoulement du sang dans un conduit, notamment la couche limite visqueuse, le profil transversal de vitesse des globules dans cet écoulement a été modélisé, comme cela est illustré sur la figure 3a.

Pour cette modélisation, le conduit est un conduit
15 rectangulaire (une autre forme pourrait être envisagée, mais la forme rectangulaire permet de mieux visualiser le profil transversal de vitesse), de diamètre hydraulique $D_h = 160\mu\text{m}$, droit et lisse. Le débit Q est imposé et correspond à une vitesse moyenne U_Q . Le régime d'écoulement est établi, stationnaire et laminaire.

20 Cette modélisation de la vitesse de l'écoulement réel du sang, est représentée en trait plein. Ainsi, la figure 3a donne le profil de vitesse $u(y)$ de l'écoulement de sang en fonction de la localisation y dans la section de la conduite, comptée à partir de la paroi.

25 Cette représentation montre que deux zones distinctes peuvent être identifiées.

Tout d'abord, une partie extérieure s'étend depuis la paroi sur une épaisseur L_{na} , la vitesse de l'écoulement évoluant sensiblement selon une parabole dans cette partie extérieure. Par la suite, cette partie extérieure sera dénommée couche limite visqueuse, d'épaisseur L_{na} . Comme on peut le
30 constater sur cette figure 3a, la couche limite visqueuse est donc la couche sur laquelle le cisaillement prend place, en raison de l'évolution transversale de la vitesse.

Ainsi, on peut considérer que dans cette couche limite visqueuse, le profil de vitesse $u(y)$ évolue sensiblement selon y^2 , y correspondant à la distance par rapport à la paroi du conduit.

En pratique, ceci signifie que, dans cette couche limite visqueuse, l'écoulement du sang se comporte dynamiquement sensiblement comme un fluide newtonien (il est à noter qu'un profil de vitesse parabolique n'est pas nécessairement celui d'un fluide Newtonien).

On rappelle ici que, dans cette couche limite visqueuse, la concentration en globules rouges est graduelle et plus faible.

Cette représentation modélisée montre que l'écoulement comporte également une partie centrale dont l'épaisseur D_{fa} est égale à $D_h - 2L_{na}$.

Dans cette partie centrale, on a un écoulement bouchon tel qu'il est dénommé dans le secteur médical, et le profil de vitesse $u(y)$ de l'écoulement est quasiment plat en comparaison au profil de vitesse dans couche limite visqueuse. Dans cette partie centrale, on peut donc définir une vitesse U_{fa} , quasiment constante. Dans cette partie centrale, le cisaillement est très faible, en particulier au regard de la couche limite dite visqueuse, du fait que le profil de vitesse est plat ou quasiment plat.

On rappelle que les globules rouges sont rassemblés de manière plus concentrée dans cette partie centrale. Or, au centre du conduit, l'écoulement présente une viscosité locale bien plus grande que la viscosité dans la couche limite visqueuse (de plusieurs ordres de grandeur, comme le montre la figure 6 entre le centre et la paroi). On rappelle que la viscosité locale est définie par le rapport entre la contrainte de cisaillement et le taux de cisaillement à une cote y donnée, où y est la distance entre la zone locale considérée à la cote y dans l'écoulement et la paroi, prise selon l'épaisseur du conduit (transversal).

A titre de clarification, la représentation modélisée de la figure 3a est représentée de façon schématique sur la figure 3b. La courbe U_1 correspond au profil de vitesse dans la couche limite visqueuse de l'écoulement, tandis que la courbe U_2 correspond au profil de vitesse dans la partie centrale de l'écoulement. La droite T1 correspond à la pente,

déterminée au niveau de la paroi, du profil de vitesse dans la couche limite visqueuse. La droite T2 correspond au gradient de vitesse, considéré dans l'épaisseur de la couche limite visqueuse, de l'écoulement sanguin.

Dans la mesure où la vitesse $u(y)$ évolue sensiblement selon y^2 dans la couche limite visqueuse, sa dérivée, déterminée au niveau de la paroi, du profil de vitesse de la couche limite visqueuse $\left[\frac{du}{dy}\right]_{y=0}$ évolue suivant un profil sensiblement égal à $2y$. La droite T-1 évolue donc en $2y$.

Quant au gradient de vitesse dans la couche limite visqueuse, représenté par la droite T2, il évolue en $2y$ aussi. Plus précisément, dans l'épaisseur $L_{f_{na}}$ de la couche limite visqueuse, la vitesse $u(y)$ du sang évolue de la valeur nulle, soit $u(0) = 0$ jusqu'à la valeur U_{fa} , soit $u(L_{f_{na}}) = U_{fa}$.

Or, dans cet écoulement sanguin, on peut exprimer la contrainte de cisaillement à la paroi τ_{paroi} en fonction du coefficient de viscosité dans la couche limite visqueuse v' et le taux de cisaillement à la paroi, σ_{paroi} , selon :

$$\tau_{paroi} = v' \cdot \sigma_{paroi} \quad (2)$$

Or, de manière classique, σ_{paroi} est égal à $\left[\frac{du}{dy}\right]_{y=0}$.

A ce stade, il convient de préciser à quoi correspond, sur le plan physique, le coefficient de viscosité v' dans la couche limite visqueuse.

Dans la mesure où le sang n'est pas homogène dans la couche limite visqueuse s'étendant entre la paroi et la partie centrale de l'écoulement, et puisque cette couche limite visqueuse est induite par la dissipation visqueuse des effets de la paroi, la viscosité locale du sang est variable dans l'épaisseur de cette couche limite visqueuse. La viscosité locale est définie à la cote y (cf. figure 6) par le rapport entre la contrainte de cisaillement locale, à savoir à la cote y , sur le taux de cisaillement local, à savoir à la cote y .

En d'autres termes, et contrairement à un fluide dans lequel la viscosité est fixe et connue, ce qui signifie que la viscosité locale correspond à la viscosité dans l'ensemble du fluide, la viscosité locale du sang est variable et indéterminée. Dans le sang, lequel n'est pas homogène au sein même de

son écoulement, la viscosité locale ne peut pas représenter correctement la viscosité du sang dans son ensemble.

Pour cette raison, on fait intervenir un coefficient de viscosité ν' qui est associé à la couche limite visqueuse de l'écoulement sanguin, dans l'ensemble de l'épaisseur de cette couche limite visqueuse.

Ainsi, sur l'épaisseur de la couche limite visqueuse, la contrainte de cisaillement à la paroi (τ_{paroi}) est alors sensiblement égale à :

$$\tau_{\text{paroi}} \cong 2 \cdot \frac{\nu' \cdot v'}{L_{\text{fna}}} \quad (3)$$

Il est alors possible d'exprimer le gradient de pression, pris entre deux points séparés par la longueur L du conduit, en fonction des différentes grandeurs qui ont été utilisées précédemment.

En effet, de façon connue, le gradient de pression peut s'exprimer par la relation suivante :

$$\Delta P = \tau_{\text{paroi}} \frac{4L}{D_h} \quad (4)$$

En combinant les relations (2), (3) et (4), ΔP peut donc s'exprimer selon la relation :

$$\Delta P = \nu' \cdot 8 \left(\frac{L}{L_{\text{fna}} \cdot D_h} \right) \cdot U_{\text{fa}} \quad (5)$$

Il convient maintenant de déterminer l'expression de la vitesse dans la partie centrale de l'écoulement, soit U_{fa} , en fonction notamment du débit de l'écoulement Q et de l'épaisseur L_{fna} de la couche limite.

Dans la mesure où le débit Q est conservé dans le conduit, la vitesse $u(y)$ est intégrée par section, dans la couche limite et dans la partie centrale de l'écoulement.

En d'autres termes, le débit Q dans l'écoulement correspond aux surfaces des deux courbes U_1 et U_2 .

Ainsi, Q peut être estimé par la relation suivante (à une constante multiplicative près) :

$$Q \geq \frac{2}{3} U_{\text{fa}} D_{\text{fna}}^2 + U_{\text{fa}} D_h^2 \quad (6)$$

30

où :

U_{fa} correspond à la vitesse dans la partie centrale de l'écoulement,

D_{hfa} correspond au diamètre hydraulique concerné par la partie centrale de l'écoulement, et

D_{hfa} correspond au diamètre hydraulique concerné par la couche limite visqueuse.

5 Par ailleurs, D_{hfa} peut s'exprimer par la relation :

$$D_{hfa} = D_h - 2L_{fna} \quad (7)$$

De plus, D_{hfa} s'exprime par la relation :

$$D_{hfa}^2 = D_h^2 - D_{hfa}^2 \quad (8)$$

10 En combinant les relations (6), (7) et (8), U_{fa} peut s'exprimer par la relation :

$$U_{fa} \cong \frac{Q}{D_h^2 \times \left(1 + \frac{4L_{fna}}{3D_h} \left(-1 + \frac{L_{fna}}{D_h} \right) \right)} \quad (9)$$

En combinant les relations (5) et (9), le gradient de pression peut alors s'exprimer par la relation ;

$$\Delta P \cong \left[v' \cdot \left\{ \frac{8L}{D_h^3 L_{fna}} \times \left\{ \frac{1}{1 + \frac{4L_{fna}}{3D_h} \left(-1 + \frac{L_{fna}}{D_h} \right)} \right\} \right\} \right] \cdot Q \quad (10)$$

15 Il convient maintenant d'apprécier les ordres de grandeur des différents termes du rapport $\Delta P/Q$ de la relation (10) où seules l'épaisseur L_{fna} et la viscosité v' dans la couche limite visqueuse varient.

En pratique, l'épaisseur variable L_{fna} de la couche limite est nécessairement strictement comprise entre 0 et $\frac{D_h}{2}$. On en déduit que le terme

20 $\frac{1}{1 + \frac{4L_{fna}}{3D_h} \left(-1 + \frac{L_{fna}}{D_h} \right)}$, dénommé C' , est compris entre 1 et 1,5.

Par ailleurs, le terme $\frac{8L}{D_h^3 L_{fna}}$ dénommé C'' est très élevé, par exemple supérieur à 10^{15} . En effet, pour L et D_h donnés, C'' présente un minimum lorsque L_{fna} est proche de $D_h/2$. Dans ce dernier cas, C'' vaut $\frac{16L}{D_h^4}$ qui est très élevé compte tenu des valeurs de D_h . Ceci est également le cas lorsque le diamètre hydraulique D_h est très inférieur à L , le modèle utilisé pour les mesures consistant en effet en des tubes lisses de grande longueur par rapport à leur diamètre. Typiquement, C'' est supérieur à 10^{15} .

Les variations de C peuvent donc être négligées par rapport à celles de C'' .

On peut donc exprimer le gradient de pression par la relation :

$$\Delta P \cong v' \cdot \left\{ \frac{8L}{D_h^3 L_{fna}} \right\} \cdot Q \quad (11)$$

En d'autres termes, le gradient de pression peut s'exprimer
5 par la relation :

$$\Delta P \cong c_{fg} \cdot \left\{ \frac{v'}{L_{fna}} \cdot D_h \right\} \cdot Q \quad (12)$$

où :

C_{fg} est une constante qui dépend des dimensions du conduit puisqu'elle dépend de la forme géométrique, de L et de D_h .

10 Si l'on réalise une identification entre les relations (11) et (12), on peut exprimer c_{fg} sous la forme $c_{fg} = \frac{8L}{D_h^4}$.

Pour autant, il faut rappeler que tous les développements réalisés à l'appui des relations (2) à (12) dans le cas d'un écoulement sanguin s'appuient sur des critères de similitudes et ce, de manière analogue à la
15 relation (1).

En pratique, lorsque l'on cherche à déterminer le gradient de pression, il faut donc noter que la relation (12) est valable à une constante multiplicative près.

Pour obtenir une relation exacte, il convient donc d'écrire la
20 relation (12) sous la forme suivante :

$$\Delta P = C_{calib} \cdot \left\{ \frac{v'}{L_{fna}} \cdot D_h \right\} \cdot Q \quad (13)$$

Où C_{calib} correspond à c_{fg} à une constante multiplicative près.

La constante multiplicative n'étant pas nécessairement
25 connue, C_{calib} n'est pas non plus nécessairement connue.

Pour déterminer la valeur de C_{calib} , on effectue avantageusement un calibrage expérimental préalable avec un fluide dont la viscosité est fixe et connue tel que l'eau dans les mêmes conditions expérimentales. L'analogie est possible car le modèle est consistant dans la
30 mesure où il a été constaté que le profil de vitesse du sang évolue en y^2 dans

la couche limite visqueuse, allant jusqu'à la ligne centrale de l'écoulement de l'écoulement pour un fluide de viscosité fixe et connue tel que l'eau.

En effet, si l'on reprend les résultats expérimentaux de la figure 1, il a été constaté que la constante à prendre en compte, dans la relation (1) pour l'eau et dans la relation (13) pour le sang, est la même, toutes choses égales par ailleurs. Plus précisément, à faible débit où la migration des globules n'est que très peu influencée par le gradient de vitesse transversal suivant y , le profil de vitesse du sang, comme celui de l'eau, fluide Newtonien, rejoint le centre du conduit. Aux débits plus élevés, cette constante ne change pas, même si la couche limite visqueuse et la viscosité associée évoluent. Ainsi, du point de vue de la similitude (phénoménologie), cette constante est, pour un conduit de géométrie donnée la même pour le sang que pour tout fluide en général.

Ainsi, lorsque l'on compare la relation (13) aux résultats expérimentaux obtenus pour un sang donné sur la figure 1, on note que la quantité $\frac{v'}{L_{fna}} * D_h$ est une valeur constante puisque d'une part, le rapport $\frac{\Delta P}{Q}$ est constant et C_{caii_b} est également une constante.

Dans la suite de la description, on dénomme indice de viscosité (I_v), $I_v = \frac{v'}{L_{fna}} * D_h$. On note que cet indice de viscosité I_v , représentatif de la viscosité dans la couche limite visqueuse de l'écoulement sanguin, est constant, du fait de la relation de proportionnalité entre le débit et le gradient de pression longitudinal, sur toute la gamme de débit du régime laminaire considéré ici. La constance de l'indice I_v est obtenue pour toute la gamme de débit considérée.

Il convient de noter que dire que cet indice de viscosité est représentatif de la viscosité, dans la couche limite visqueuse, de l'écoulement sanguin, revient à dire que cet indice de viscosité est représentatif de la viscosité de l'écoulement sanguin dans son ensemble : il s'agit donc bien d'un indice de viscosité du sang. En effet, la forme parabolique du profil de vitesse dans la couche limite visqueuse est une forme réelle, qui prend nécessairement en compte l'interaction de cette couche, d'épaisseur L_{fna} , au

sein de laquelle le cisaillement prend place, avec la partie centrale de l'écoulement sanguin (bouchon).

Cet indice de viscosité pourrait être exprimé autrement, par exemple sous la forme $\frac{v'}{L_{fna}}$. Sous cette forme, il n'en resterait pas moins qu'il dépendrait tout autant du diamètre hydraulique du conduit, car une épaisseur de couche limite visqueuse dépend de la taille du conduit.

Cet indice de viscosité I_V permet donc de caractériser de façon conforme et fiable l'écoulement du sang dans un conduit de dimensions déterminées, en rendant compte à la fois de la composition de ce sang et de son interaction avec le conduit dans lequel il s'écoule.

En pratique, pour un conduit donné, on constate donc que le coefficient de viscosité v' dans la couche limite visqueuse et l'épaisseur de couche limite visqueuse L_{fna} varient et se compensent mutuellement en fonction du débit. Cela maintient la résistance en pression proportionnelle au débit, conformément aux résultats expérimentaux de la figure 1 fournis pour du sang.

Ceci peut être vérifié aisément.

La figure 4 représente, pour le sang 2, l'évolution du coefficient de viscosité v' dans la couche limite visqueuse, en fonction du débit Q . Les conditions d'obtention de la figure 4 sont celles de la courbe C2 de la figure 1. Aussi, le coefficient de viscosité v' dans la couche limite visqueuse est déterminé à partir du débit Q imposé, du ΔP mesuré et des relations (2) à (4).

Sur cette figure 4, on observe que, lorsque le débit Q augmente, le coefficient de viscosité dans la couche limite visqueuse diminue. Le comportement est donc rhéofluidifiant. Cependant, comme le montre la courbe C2 de la figure 1, le rapport $\Delta P/Q$ est constant, ce qui signifie que, lorsque le débit augmente l'épaisseur L_{fna} de la couche limite visqueuse diminue bien dans des proportions comparables à la diminution du coefficient de viscosité. Ceci révèle une consistance phénoménologique de cet indice de viscosité.

Sur cette figure 4, on relève qu'au-delà d'un débit seuil ou d'une valeur seuil de la vitesse (vitesse élevée), le coefficient de viscosité de la couche limite visqueuse est quasi-constant. En conséquence, au-delà de ce débit seuil, l'épaisseur $L_{f_{na}}$ de la couche limite visqueuse atteint une valeur minimum.

Au contraire, à débit imposé faible, le coefficient de viscosité dans la couche limite visqueuse est élevé, ce qui indique qu'il existe une contrainte de cisaillement minimum pour initier l'écoulement (on parle de viscosité seuil).

Dans d'autres conditions non présentées ici, par exemple dans le cas d'une modification du diamètre hydraulique du conduit, on pourrait constater un effet rhéoépaississant.

Dans le cas du sang, on comprend que l'indice de viscosité I_v va pouvoir contribuer à l'établissement d'un diagnostic. La méthode présente les caractéristiques nécessaires pour établir des comparaisons dans un cadre strict utilisable par les différentes méthodes de diagnostic ou de paramétrisation. En effet, les mesures sont reproductibles, calibrées une seule fois et donc comparables avec différents appareils et échantillons. Ce n'est pas le cas avec les dispositifs de l'art antérieur, notamment avec les dispositifs de type « Couette » pour lesquels il convient de réaliser une calibration, pour une large gamme de viscosités et pour un même échantillon.

Ainsi, dans le cadre de l'invention, pour un patient donné, des conclusions pourront être tirées des variations de cet indice dans le temps (les mesures peuvent être fréquentes dans la mesure où le volume nécessaire est faible, par exemple de 5mL).

Par ailleurs, pour un patient donné, la valeur de l'indice de viscosité, obtenue à un temps donné, pourra être comparée à des valeurs de référence pour en tirer des conclusions sur l'évolution de l'état de santé du patient.

De plus, pour différents patients dont le sang est caractérisé de manière paramétrique fiable, des comparaisons pourront être faites pour étudier l'influence de médicaments, d'activités, de fractions de composants

du sang et ainsi normaliser les analyses de viscosité sanguine en vue d'établir un biomarqueur pour les diagnostics.

Dans la description qui précède, nous avons présenté des résultats expérimentaux et un profil transversal de vitesse modélisé en lien avec ces résultats pour lesquels le régime d'écoulement du sang est établi, stationnaire et laminaire ; le sang a une composition donnée (hématocrite et hémogramme complet) et s'écoule à une température constante à un débit imposé et ; le conduit est droit avec des parois lisses et présente un diamètre hydraulique D_h donné.

Certaines de ces conditions ne sont pas essentielles pour aboutir à la relation (13) et définir ainsi un indice de viscosité I_v constant, comme cela est expliqué dans la suite de la description.

Ainsi, s'il convient de connaître le profil de vitesse dans la couche limite visqueuse et donc son épaisseur, le fait de savoir si le profil est plat ou quasi-plat au centre n'est pas en soi essentiel. En effet, la relation (6) pourrait être exprimée autrement, par exemple en référence à une vitesse moyenne débitante U_Q (connue puisque le débit Q imposé est connu et la section de la conduite aussi), pour aboutir à la même relation (13).

Ainsi, la forme de la section du conduit n'a pas d'importance pour aboutir à la relation (13) et être capable de réaliser une comparaison du comportement du sang par rapport au comportement d'un fluide tel que l'eau dans les mêmes conditions et notamment dans le même conduit.

D'ailleurs, sur le plan géométrique, la relation (13) ne fait intervenir qu'une longueur L de conduit et surtout un diamètre hydraulique D_h qui peut représenter différentes formes de sections d'un conduit.

En outre, ceci est confirmé par les résultats de la figure 5.

La figure 5 illustre d'autres essais qui ont été réalisés pour deux tubes différents, le tube 1 présentant un diamètre de $20 \mu\text{m}$ et le tube 2 un diamètre de $40 \mu\text{m}$. Ces valeurs de diamètre correspondent au diamètre hydraulique D_h .

Par ailleurs, dans les deux cas, la longueur L du tube est de 23 cm ($D_h \ll L$).

Ces tubes 1 et 2 sont des tubes en verre hématocompatible et sont droits et lisses.

Le régime d'écoulement est établi, stationnaire et laminaire.

Les expériences ont été faites sur un type de sang dont l'hématocrite est d'environ 50% et sur de l'eau.

Le sang ou, selon le cas, l'eau, est introduit dans le tube à l'aide d'un pousse-seringue à débit imposé.

Les mesures sont réalisées à température constante, par exemple 37°C, d'autres valeurs peuvent être retenues.

Avant que la mesure ne soit réalisée, il est souhaitable de maintenir le sang à la température de mesure avec un anticoagulant non invasif et un agitateur, pour éviter notamment la formation d'agrégats. Il convient de noter que l'anticoagulant ne change pas la rhéologie dynamique du sang en écoulement droit. Il ne modifie donc pas le coefficient de viscosité dans la couche limite visqueuse, ni la taille de l'écoulement bouchon.

Dans les essais rapportés à la figure 5, des mesures de gradient de pression ΔP sont réalisées pour différents débits Q .

La figure 5 fait apparaître que les courbes G_1 (\square) et G_2 (0) correspondant à un écoulement d'eau respectivement dans un tube de section circulaire, de diamètre de 40 μm , et de 24 μm , sont bien des droites qui passent par zéro.

Le coefficient de corrélation pour la courbe G_1 a pour valeur $R^2=0,9997$ tandis qu'il est égal à 1 pour la courbe G_2 .

Les deux courbes G_1 et G_2 sont des droites, dans la mesure où l'eau est un fluide newtonien.

Les courbes G_3 ($—$) et G_4 (Δ) correspondent aux résultats obtenus pour un sang s'écoulant dans un tube de 40 μm , respectivement 24 μm .

Ces courbes G_3 et G_4 sont également des droites.

Le coefficient de corrélation pour ces deux courbes est respectivement de $R^2=0,9997$ et $R^2=0,999$.

Ces deux droites G_3 et G_4 confirment les résultats indiqués à la figure 1.

Ainsi, pour le sang le rapport $\frac{\Delta P}{Q}$ est constant, pour le tube de 40 $\mu\eta$ et pour le tube de 24 $\mu\eta$. Toutefois, le rapport $\frac{\Delta P}{Q}$ n'est pas le même selon le diamètre hydraulique du tube.

Si \mathfrak{s} critère de similitude de la relation (1) est la géométrie et donc la constante de géométrie, en section rectangulaire, et, circulaire, lv est bien conservé, pour l'eau comme pour le sang (typiquement à 1% près).

Ceci confirme que l'indice de viscosité lv défini précédemment permet de caractériser l'écoulement du sang, et donc d'évaluer de manière reproductible la qualité biomécanique du sang dans un canal droit.

Dans le cadre de l'invention, le sang n'étant pas homogène, l'indice de viscosité intègre la dispersion des globules rouges (suivant un gradient) et la viscosité du plasma dans l'épaisseur de la couche limite.

Contrairement au cas in vivo de parois de vaisseaux déformables, ayant des rugosités biologiques propres et un régime de pression puisé par le coeur, l'utilisation de conduits ou tubes lisses, droits et de diamètre hydraulique constant dans un écoulement d'un sang donné à température constante qui est établi, stationnaire et laminaire est un modèle volontairement simplifié pour extraire un indice de viscosité exclusif à ce sang. Avantageusement, le procédé selon l'invention sera mis en œuvre dans ces conditions.

De cette manière, la mise en œuvre de ce procédé pourra compléter l'étude fine de l'écoulement réel par l'analyse distincte de la paroi et des conditions aux limites de pression et vitesse dans les vaisseaux sanguins.

Il convient de noter que dans le corps humain, près de 70% de l'écoulement sanguin est à régime établi, stationnaire et laminaire dans des canaux de diamètre de l'ordre de 150 microns. Cette donnée importante renforce la précision sur la valeur de l'indice de viscosité, mesuré avec un tel régime même si, in vivo le sang est puisé au niveau du cœur ou subit une activité sthénique.

A ce stade, nous pouvons cependant noter que la relation (13) serait également valable en régime turbulent, à condition de mesurer

exactement la valeur de la constante $C_{ca\text{lib}}$. La détermination de $C_{ca\text{iib}}$ peut s'effectuer avec un calibrage dans des conditions identiques avec un fluide tel que l'eau, comme expliqué précédemment. Pour le sang, un régime turbulent ne sera en pratique rencontré que très rarement sauf si l'on s'intéresse précisément à l'abrasion des valves ou des vaisseaux qui conduisent le sang à vitesse très rapide, comme notamment près du cœur où le cisaillement à la paroi est très élevé. Mais, cette remarque est importante pour d'autres fluides complexes que le sang. En régime turbulent, le rapport $\Delta P/Q$ sera généralement différent du cas en régime laminaire, toutes choses égales par ailleurs, mais restera constant sur toute la gamme de débit considéré dans ce régime turbulent.

Par ailleurs, la relation (13) serait également valable avec un conduit aux parois rugueuses, à condition, encore une fois, de mesurer exactement la valeur de la constante $C_{ca\text{iib}}$. La détermination de $C_{ca\text{iib}}$ peut s'effectuer avec un calibrage dans des conditions identiques, notamment avec un conduit identique, avec un fluide tel que l'eau. En variante, on pourra utiliser, pour le fluide tel que l'eau, un conduit aux parois lisses pour vérifier la loi de proportionnalité, un correctif étant ensuite apporté pour prendre en compte l'effet de la rugosité, selon des lois connues de l'homme du métier.

En outre, la relation (13) serait également valable dans un conduit non droit.

Ainsi, le conduit peut être courbé, notamment sur toute sa longueur et/ou peut présenter une singularité, comme un coude ou une variation brusque de sa section, et/ou présenter une variation continue de sa section sur sa longueur. Ces aspects ne concernent que la géométrie et peuvent donc être pris en compte dans la constante de calibration $C_{ca\text{iib}}$. Comme dans les cas précédents, la détermination de $C_{ca\text{iib}}$ peut s'effectuer avec un calibrage dans des conditions identiques, notamment avec un conduit identique, avec un fluide tel que l'eau. En variante, on pourra utiliser, pour le fluide tel que l'eau, un conduit droit pour vérifier la loi de proportionnalité, un correctif étant ensuite apporté pour prendre en compte le fait que la géométrie du conduit n'est pas droite, selon des lois connues de l'homme du métier.

En particulier, les lois connues de l'homme du métier sur les aspects « paroi rugueuse » ou « conduit non droit » peuvent être identifiés dans I.E. Idel'cik, *Mémento des pertes de charges : Coefficients de pertes de charge singulières et de pertes de charge par frottement*, Eyrolles, 5 novembre 1986, 3^e éd., 504 pages.

Le procédé décrit précédemment a été présenté avec un conduit dans lequel le débit est imposé et un gradient de pression longitudinal est mesuré.

Pour la mise en œuvre de ce procédé, il faut cependant 10 remarquer qu'on pourrait très bien imposer un gradient de pression longitudinal et mesurer le débit. Dans ce cas, il convient alors d'imposer une différence de pression seuil, entre l'amont et l'aval du conduit, pour initier l'écoulement. En effet, le coefficient de viscosité dans la couche limite visqueuse étant compensé par l'épaisseur de cette couche limite visqueuse 15 (laquelle présente nécessairement une valeur maximale par le diamètre du canal), le taux de cisaillement doit avoir une valeur seuil pour initier l'écoulement. Cela implique également l'existence d'une vitesse minimum dans l'écoulement.

En pratique, une telle mesure peut être intéressante sur un 20 patient car elle peut permettre de mettre en évidence une viscosité du sang trop élevée ou une insuffisance cardiaque.

Que l'on impose le débit Q ou le gradient de pression longitudinal ΔP le long de ce conduit n'a donc pas d'importance sur l'établissement de la relation (13). La valeur de la constante c_{caib} peut 25 cependant différer selon qu'on travaille à débit imposé ou à gradient de pression imposé, notamment à cause des phénomènes d'hystérésis expérimentaux et d'irréversibilité de la loi.

Il convient également de revenir sur les notions d'écoulement sanguin à température constante et stationnaire. Ces deux conditions sont 30 importantes pour définir le rapport $\Delta P/Q$. Par exemple, à débit imposé, on effectue plusieurs mesures de ΔP pour plusieurs débits imposés à température constante pour établir la relation de linéarité (cf. figure 1 ou

figure 5). On peut alors en déduire la valeur constante de l'indice de viscosité η_v dans la gamme de débit considérée.

Cependant, à l'utilisation, on peut avoir intérêt à mesurer l'évolution de cet indice de viscosité η_v dans le temps, en faisant varier le débit et/ou la température au cours du temps. La connaissance préalable de l'indice de viscosité pour un débit constant et/ou une température constante permet d'avoir une référence fiable.

A titre d'exemple, on peut ainsi envisager d'avoir accès à l'influence de la température corporelle sur l'évolution de l'indice de viscosité du sang d'un patient. Dans ce cas, la connaissance de ce même indice à la température de 37°C, conformément au procédé décrit précédemment, permet d'avoir une référence fiable.

Enfin, afin de bien mettre en évidence l'intérêt de l'invention, on a représenté sur la figure 6, l'évolution de la viscosité locale et de la viscosité établie par un appareil de type Couette pour un sang donné, en fonction du taux de cisaillement.

Dans les deux cas, le sang considéré est le sang de type 1 (température de 26°C). Pour la détermination de la viscosité locale, les conditions d'expérimentation sont celles décrites à l'appui de la figure 1.

Sur cette figure 6, on note différents aspects.

Tout d'abord, on rappelle que, pour un écoulement sanguin dans un vaisseau, un taux de cisaillement élevé correspond à une vitesse faible, et une viscosité faible, que l'on trouve dans la zone de proximité de paroi appauvrie en globules rouges. Au contraire, un taux de cisaillement faible correspond à une vitesse élevée, et une viscosité élevée, que l'on trouve dans la zone située au centre du vaisseau riche en globules rouges.

Or, dans le cas de la cellule de Couette, c'est tout le contraire qui se passe concernant la variabilité de la viscosité par rapport à la vitesse. Les taux de cisaillement élevés correspondent à des vitesses de rotation du disque élevées et produisent une mesure de viscosité apparente faible alors que les taux de cisaillement faible sont générés par des vitesses de rotation du disque plus faibles, produisant une mesure de viscosité apparente élevée.

La détermination de la viscosité du sang en cellule de Couette n'est donc clairement pas représentative de l'écoulement du sang dans un vaisseau.

De plus, il convient encore de rappeler qu'une mesure de viscosité de Couette est basée sur un gradient de vitesse linéaire entre les deux disques. Ce n'est pas non plus représentatif de la réalité d'un écoulement sanguin dans un vaisseau.

Quant à la mesure de viscosité locale, on voit bien qu'elle évolue dans des proportions très importantes en fonction de la distance à la paroi. Cette approche n'est donc pas plus représentative pour représenter la viscosité du sang dans son ensemble.

Enfin, la comparaison des deux courbes de cette figure 6 met bien en évidence que, pour un même sang, on obtient des mesures de viscosité totalement différentes.

Dans le cadre de l'invention, l'indice de viscosité est au contraire un paramètre pertinent pour le sang et ce, tant pour l'analyse des problèmes de défaut d'homogénéité du sang que pour sa cinématique d'écoulement.

La description ci-dessus a été réalisée plus spécialement pour du sang. Le sang est un fluide complexe généralement associé au type liquide-solide (plasma-globules rouges, en l'occurrence déformables), mais pouvant également comprendre des gaz dissous.

Toutefois, il convient de noter que l'invention peut concerner d'autres fluides complexes que le sang, entrant dans la définition de l'expression « fluide complexe » fournie précédemment.

Ainsi, et pour fournir d'autres exemples à titre non limitatif, le fluide complexe concerné peut être du pétrole, en particulier chargé de boues et/ou de sable.

Pour ces fluides complexes autres que le sang, il conviendra alors de vérifier qu'il existe bien (1) une proportionnalité entre le gradient de pression longitudinal le long du conduit droit et le débit du fluide complexe dans ce conduit, et (2) de connaître le profil de vitesse transversal de ce fluide complexe, au moins dans l'épaisseur de la couche limite visqueuse.

Ce profil de vitesse peut être déterminé par une modélisation ou par voie expérimentale. La connaissance de ce profil permet aussi de connaître l'épaisseur de cette couche limite visqueuse.

5 Ensuite, on peut tout à fait établir une relation du type de la relation (13) pour ce fluide complexe, faisant donc intervenir un indice de viscosité, par exemple constant, qui ne sera pas nécessairement le même que celui de la relation (13) mais qui pourra caractériser, de manière sûre, la viscosité de ce fluide complexe. Bien entendu, comme cela a été expliqué de façon détaillée dans le cas particulier du sang, des conditions
10 supplémentaires relatives au régime d'écoulement (laminaire ou turbulent, établi, stationnaire ou non), au type de fluide complexe (composition) et à la nature des parois du tube droit en contact avec ce fluide complexe (lisse ou rugueux) sont à prendre en compte. Là également, que le débit soit imposé ou que le gradient de pression longitudinal soit imposé n'a pas d'importance
15 pour être en mesure de définir un indice de viscosité représentatif.

REVENDEICATIONS

1. Procédé de détermination d'un indice de viscosité pour un fluide complexe s'écoulant dans un conduit de géométrie donnée, dans lequel :

- le fluide complexe présente une composition donnée et vérifie une relation de proportionnalité entre d'une part, le débit Q de l'écoulement dans le conduit et d'autre part, le gradient de pression longitudinal ΔP le long de ce conduit, dans un régime laminaire ou turbulent ;
- le profil transversal de vitesse du fluide complexe dans le conduit, pour un écoulement établi, stationnaire et à température constante de ce fluide complexe dans le conduit est connu,

ce procédé comprenant les étapes suivantes :

- (a) établir un écoulement du fluide complexe dans ledit conduit, à un gradient de pression longitudinal imposé ou à un débit imposé, en régime laminaire ou turbulent ;
- (b) déterminer au moins une valeur du rapport $\frac{\Delta P}{Q}$,
- (c) en déduire la valeur d'un indice de viscosité I_v selon la relation :

$$\frac{\Delta P}{Q} = C_{\text{calib}} \cdot I_v$$

où C_{calib} est une constante établie préalablement, par exemple par calibration expérimentale avec un écoulement d'un fluide dont la viscosité est connue et fixe tel que l'eau dans les mêmes conditions que pour le fluide complexe.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que, dans le cas où l'écoulement du fluide complexe présente un profil transversal de vitesse avec une forme parabolique depuis la paroi du conduit sur une épaisseur $L_{f_{na}}$ et une forme quasiment plate au centre du conduit, l'indice de viscosité I_v fait intervenir le rapport $\frac{v'}{L_{f_{na}}}$ où v' est le coefficient de viscosité du fluide complexe dans la couche limite visqueuse, d'épaisseur $L_{f_{na}}$.

3. Procédé selon la revendication précédente, dans lequel l'indice de viscosité I_v est défini par la relation $I_v = \frac{v'}{L f n a} * D_h$, où D_h est le diamètre hydraulique du conduit.

5 4. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel l'écoulement du fluide complexe à l'étape (a) s'effectue à température constante.

10 5. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel l'écoulement du fluide complexe à l'étape (a) est stationnaire.

6. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel l'écoulement du fluide complexe est laminaire.

15 7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, dans lequel l'écoulement du fluide complexe est turbulent.

20 8. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que, lors de l'étape (b), on répète plusieurs fois pour différentes valeurs la mesure du gradient de pression longitudinal pour un débit imposé ou on répète plusieurs fois la mesure du débit pour un gradient de pression longitudinal imposé, pour en déduire une valeur moyenne soit du gradient de pression longitudinal lorsque le débit est imposé soit du débit lorsque le gradient de pression longitudinal est imposé.

25 9. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel les parois du conduit destinées à être au contact du fluide complexe sont lisses.

30 10. Procédé selon l'une des revendications 1 à 8, dans lequel les parois du conduit destinées à être au contact du fluide complexe sont rugueuses.

11. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel le conduit est droit.

5 12. Procédé selon l'une des revendications 1 à 10, dans lequel le conduit est non droit.

13. Procédé selon la revendication précédente, dans lequel le conduit présente :

- 10 - une singularité, par exemple un coude ou une variation brusque de sa section, et/ou
- une variation continue de sa section sur sa longueur ; et/ou
- une courbure, notamment sur toute sa longueur.

14. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel le conduit présente une longueur L très supérieure à son diamètre hydraulique D_h .

15 15. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel l'indice de viscosité ν est constant.

20

16. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel le fluide complexe comprend au moins deux phases non miscibles.

17. Procédé selon l'une des revendications précédentes, 25 caractérisé en ce que le fluide complexe est du sang.

Fig. 1

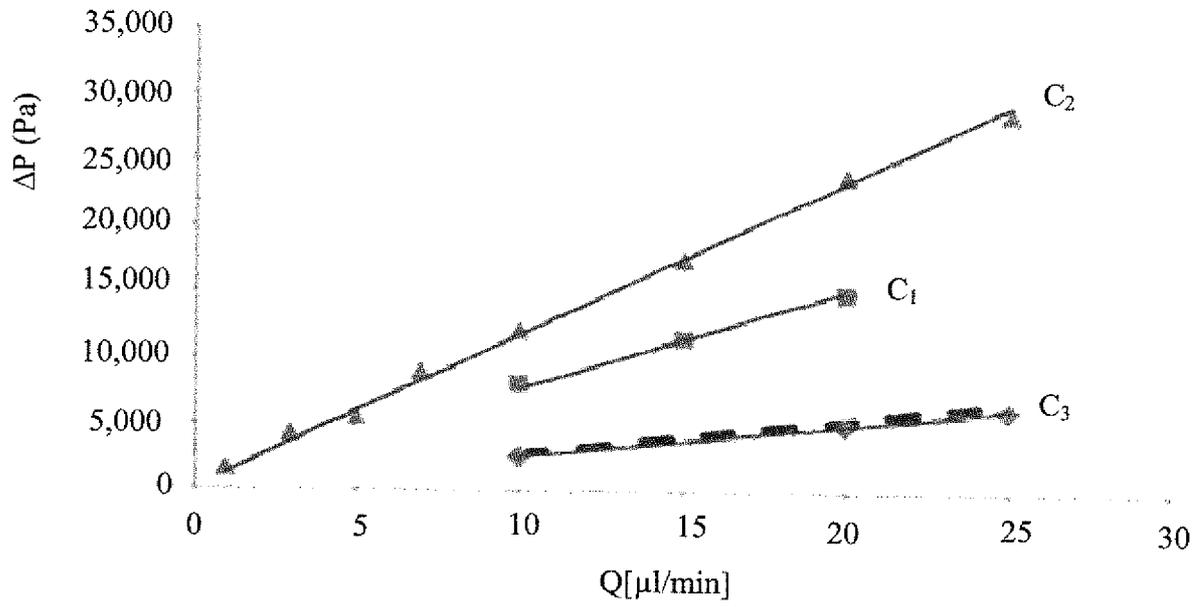
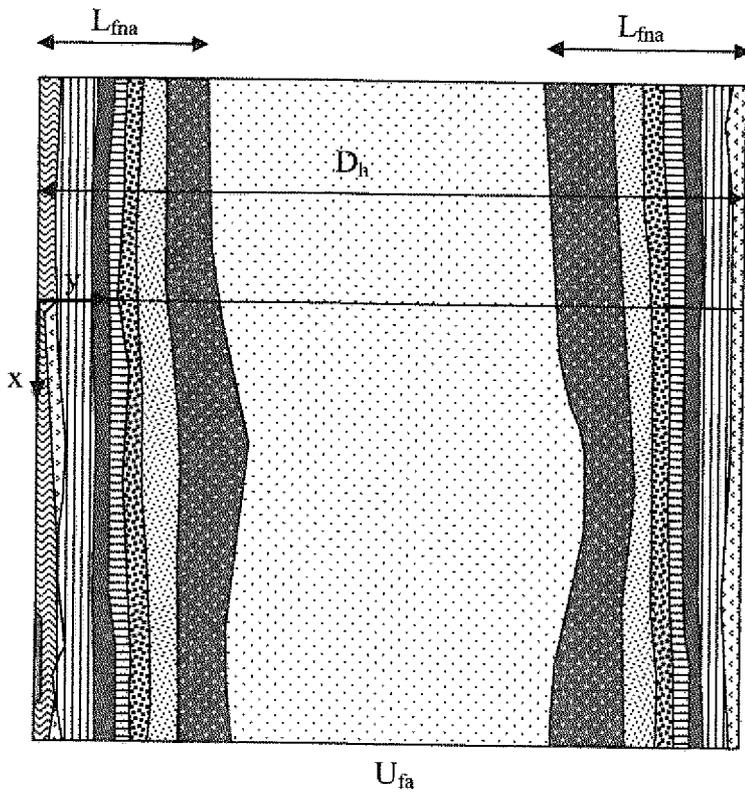


Fig. 2



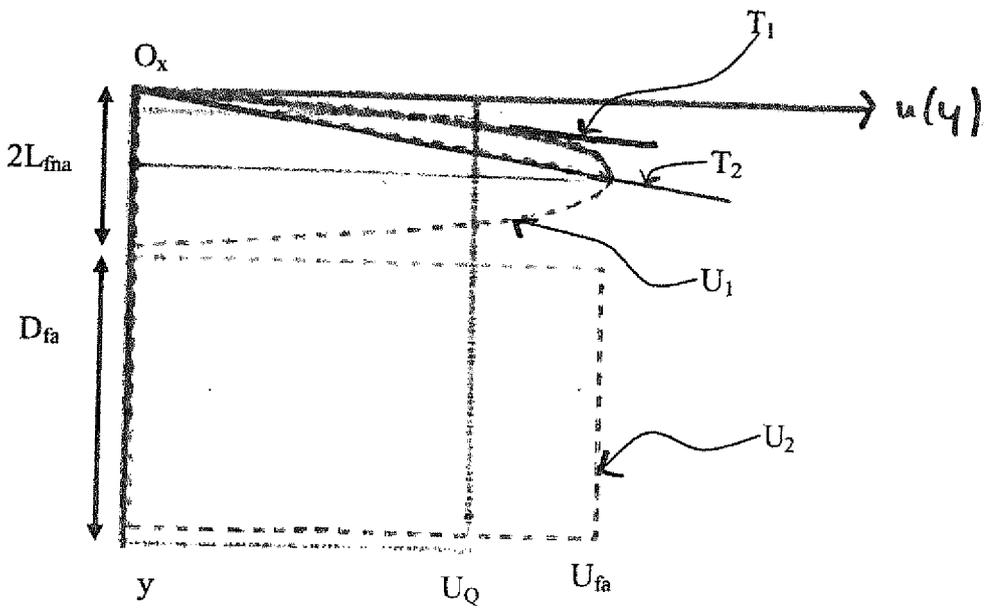
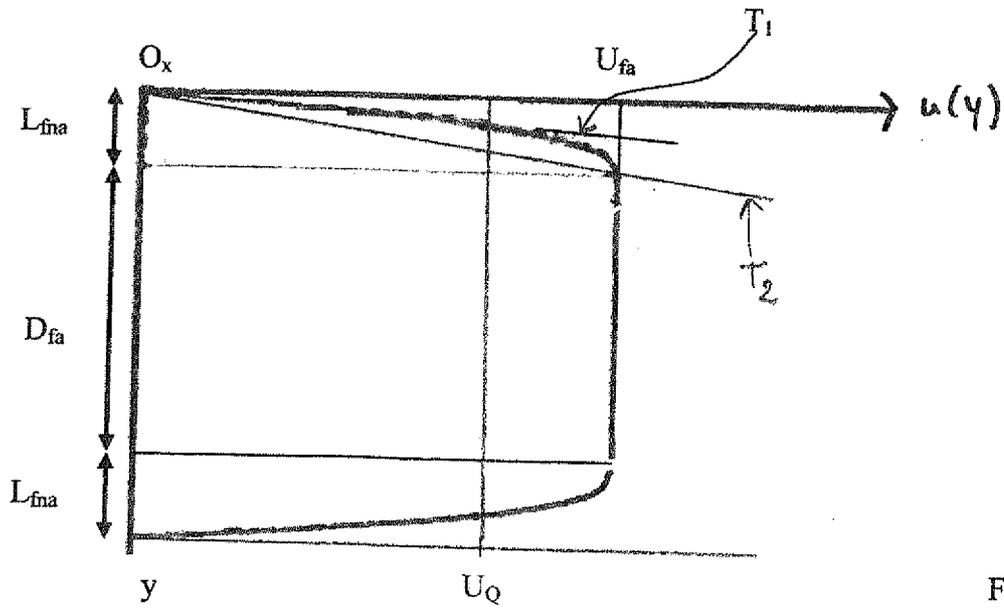


Fig. 4

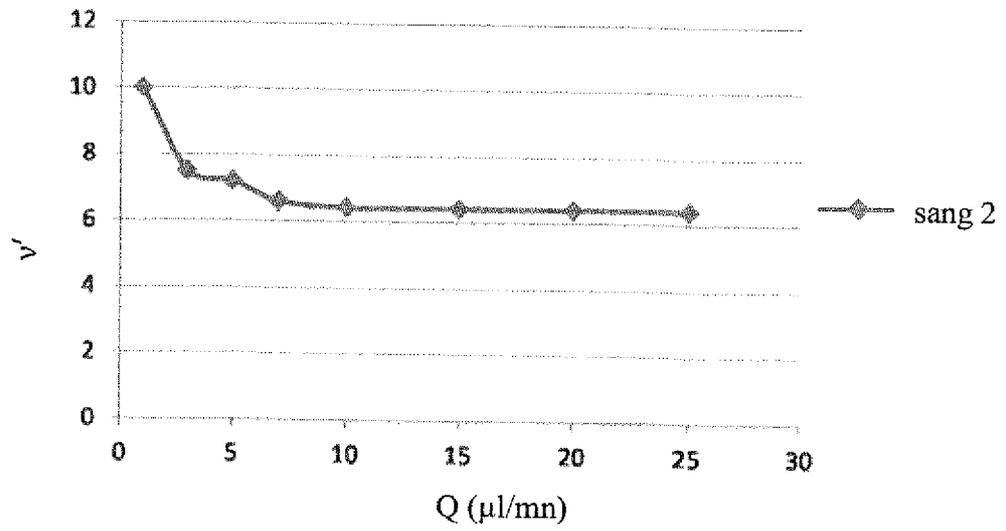


Fig. 5

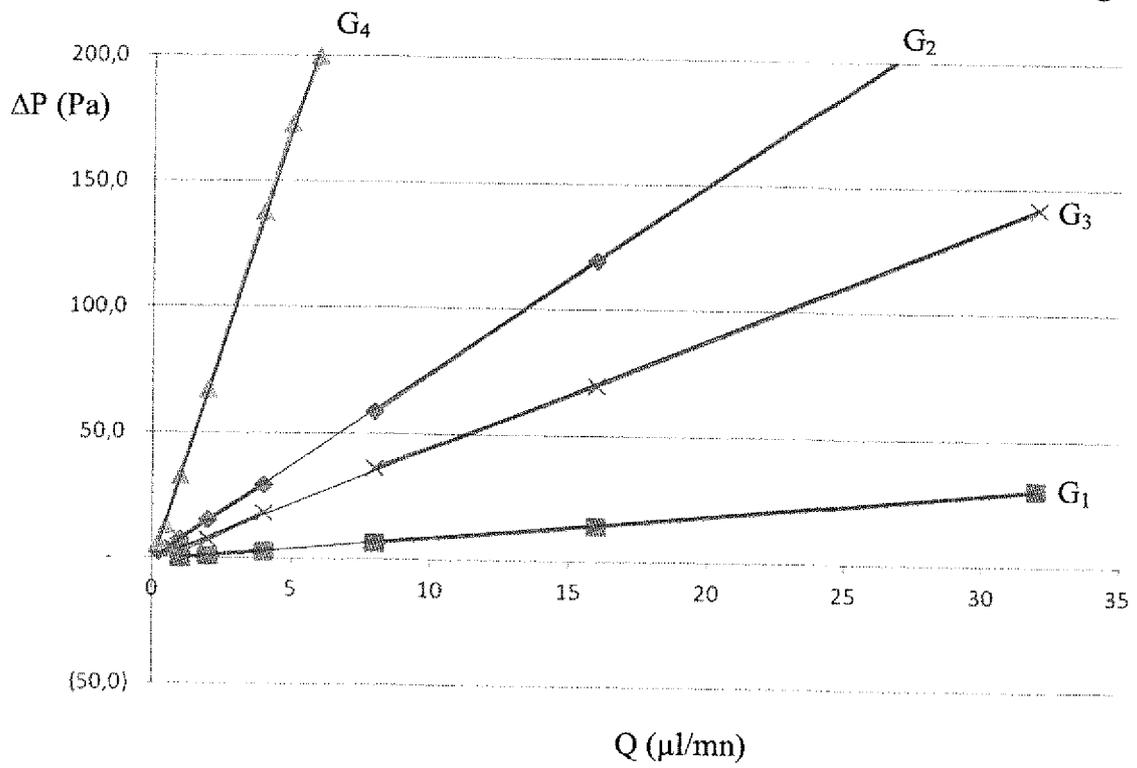
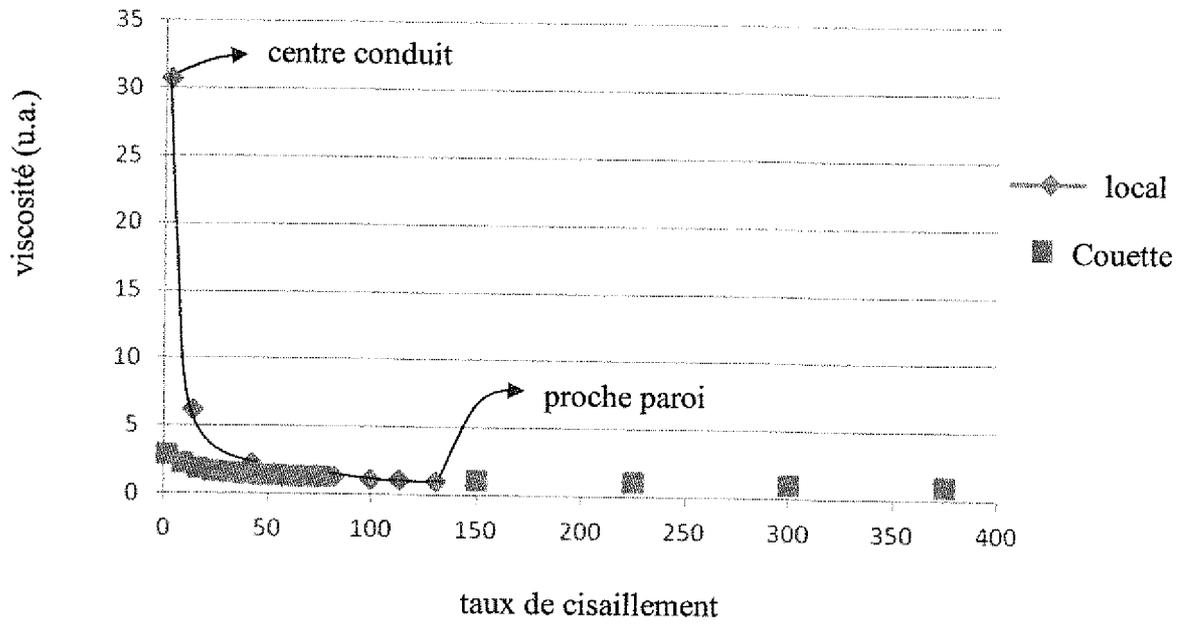


Fig. 6



RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/IB2015/053785

<p>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</p> <p>G01N 11/10(2006.01);</p> <p>Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB</p>																
<p>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ</p> <p>Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)</p> <p>G01N 11/-; G01N 33/-; B01D 19/-; B01D 15/-</p> <p>Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche</p> <p>Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)</p> <p>WPI, EPODOC, CNPAT, CNTXT:iluid+, BOW LIMITED, viscos+, rat+, viscosity, press+, duct+, index?, flow, gradient+, determ+</p>																
<p>C. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Catégorie*</th> <th>Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents</th> <th>n° des revendications visées</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>US 5877409 A (MOBIL OIL CORP.) 02 Mars 1999 (02.03. 1999) revendications 1-6</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 4884577 A (MERRILL, E. W.) 05 Décembre 1989 (05. 12.1 989) description</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2001099771 A (KANEGAFUCHI CHEMICAL IND.) 13 Avril 2001 (13.04.2001) description, paragraphes 001 9-0025</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>DE 102010053817 A1 (BAUSCH ANDREAS ET AL.) 14 Juin 2012 (14.06.201 2) description, paragraphes 0031 -0061</td> <td>1-17</td> </tr> </tbody> </table>		Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	n° des revendications visées	A	US 5877409 A (MOBIL OIL CORP.) 02 Mars 1999 (02.03. 1999) revendications 1-6	1-17	A	US 4884577 A (MERRILL, E. W.) 05 Décembre 1989 (05. 12.1 989) description	1-17	A	JP 2001099771 A (KANEGAFUCHI CHEMICAL IND.) 13 Avril 2001 (13.04.2001) description, paragraphes 001 9-0025	1-17	A	DE 102010053817 A1 (BAUSCH ANDREAS ET AL.) 14 Juin 2012 (14.06.201 2) description, paragraphes 0031 -0061	1-17
Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	n° des revendications visées														
A	US 5877409 A (MOBIL OIL CORP.) 02 Mars 1999 (02.03. 1999) revendications 1-6	1-17														
A	US 4884577 A (MERRILL, E. W.) 05 Décembre 1989 (05. 12.1 989) description	1-17														
A	JP 2001099771 A (KANEGAFUCHI CHEMICAL IND.) 13 Avril 2001 (13.04.2001) description, paragraphes 001 9-0025	1-17														
A	DE 102010053817 A1 (BAUSCH ANDREAS ET AL.) 14 Juin 2012 (14.06.201 2) description, paragraphes 0031 -0061	1-17														
<p><input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents. <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe.</p>																
<p>* Catégories spéciales de documents cités :</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, n'étant pas considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" demande ou brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais après la date de priorité revendiquée</p> <p>"T" document ultérieur public après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de lateclinique pertinent, mais cité pour permettre de comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p>																
<p>Date à laquelle la recherche a été effectivement achevée</p> <p align="center">7 Septembre 2015</p>	<p>Date d'expédition du rapport de recherche</p> <p align="center">23 Septembre 2015</p>															
<p>STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE P.R.CHINA 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451</p>	<p>Fonctionnaire autorisé</p> <p align="center">WU,Ruobing</p> <p>n° de téléphone (86-10)82245351</p>															

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/IB2015/053785

US	5877409	A	02 March 1999	Aucun
us	4884577	A	05 December 1989	Aucun
JP	2001099771	A	13 April 2001	Aucun
DE	102010053817	A1	14 June 2012	Aucun

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2015/053785

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 11/10(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification System followed by classification symbols)

G01N 11/-; G01N 33/-; B01D 19/-; B01D 15/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNPAT, CNTXT:fmid+, BOW LIMITED, viscos+, rat+, viscosity, press+, duct+, index?, flow, gradient!-, determ+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5877409 A (MOBIL OIL CORP.) 02 March 1999 (1999-03-02) claims 1-6	1-17
A	US 4884577 A (MERRILL, E. W.) 05 December 1989 (1989-12-05) description	1-17
A	JP 2001099771 A (KANEGAFUCHI CHEMICAL IND.) 13 April 2001 (2001-04-13) description, paragraphs 0019-0025	1-17
A	DE 102010053817 A1 (BAUSCH ANDREAS ET AL.) 14 June 2012 (2012-06-14) description, paragraphs 0031-0061	1-17

I Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Spécial catégories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

07 September 2015

Date of mailing of the international search report

23 September 2015

Name and mailing address of the ISA/CN

**STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE
P.R.CHINA**
6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

WU,Ruobing

Téléphone No. (86-10)82245351

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/IB2015/053785

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
US 5877409 A	02 March 1999	None	
US 4884577 A	05 December 1989	None	
JP 2001099771 A	13 April 2001	None	
DE 102010053817 A1	14 June 2012	None	