

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 02

HEMORHEOLOGIE : FONDAMENTAUX, PHYSIOLOGIE,
EXPLORATION ET APPLICATIONS PATHOLOGIQUES
REVUE DE LA LITTERATURE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Carine MUNEZERO
Née le 20 Juin 1986 à Kabezi

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Hémorhéologie – Viscosité sanguine – Viscosité plasmatique –
Agrégation érythrocytaire – Déformabilité érythrocytaire.

JURY

Mr. Y. BENSOUDA

Professeur de Pharmacie Galénique

Mme. C. BENABDALLAH

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. CHRAIBI

Professeur d'Endocrinologie

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. T. DAKKA

Professeur de Physiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ**
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur AbdelmajidBELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur NajiaHAJJAJ - HASSOUNI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
4. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
6. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
7. Pr. BENSOUHA Mohamed Anatomie
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie
11. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 13. Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 14. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 15. Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 16. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 17. Pr. NAJI M' Barek * | Immuno-Hématologie |
| 18. Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | |
|---|---|
| 19. Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 20. Pr. BENS Aid Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 21. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 22. Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 23. Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | |
|--|------------------------------|
| 24. Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 25. Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 26. Pr. CHAHED OUZZANI Houriaép. TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 27. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 28. Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 29. Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 30. Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 31. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 32. Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 33. Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 34. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 35. Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 36. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 37. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 38. Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | |
|------------------------------------|--------------------------|
| 39. Pr. ADN AOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 40. Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 41. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 42. Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 43. Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 44. Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 45. Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 46. Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 47. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |

48. Pr. SEDRATI Omar* Dermatologie
 49. Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

50. Pr. AL HAMANY Zaïtounia Anatomie-Pathologique
 51. Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation
 52. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM Néphrologie
 53. Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
 54. Pr. BENABDELLAH Chahrazad Hématologie
 55. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif Chirurgie Générale
 56. Pr. BENSOUDA Yahia Pharmacie galénique
 57. Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
 58. Pr. BEZZAD Rachid Gynécologie Obstétrique
 59. Pr. CHABRAOUI Layachi Biochimie et Chimie
 60. Pr. CHANA El Houssaine* Ophtalmologie
 61. Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
 62. Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
 63. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* Chirurgie Générale
 64. Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie
 65. Pr. OUAALINE Mohammed* Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 66. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH Pharmacologie
 67. Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique

Décembre 1992

68. Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale
 69. Pr. BENOUDA Amina Microbiologie
 70. Pr. BENSOUDA Adil Anesthésie Réanimation
 71. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib Radiologie
 72. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza Gastro-Entérologie
 73. Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique
 74. Pr. DAOUDI Rajae Ophtalmologie
 75. Pr. DEHAYNI Mohamed* Gynécologie Obstétrique
 76. Pr. EL HADDOURY Mohamed Anesthésie Réanimation
 77. Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
 78. Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
 79. Pr. GHAFIR Driss* Médecine Interne
 80. Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
 81. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine Gynécologie Obstétrique
 82. Pr. TAGHY Ahmed Chirurgie Générale
 83. Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

84. Pr. AGNAOU Lahcen Ophtalmologie
 85. Pr. AL BAROUDI Saad Chirurgie Générale
 86. Pr. BENCHERIFA Fatiha Ophtalmologie

87. Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
88. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
89. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
90. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
93. Pr. EL AOUDAD Rajae	Immunologie
94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
95. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
96. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
97. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
98. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
99. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
100. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
101. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
102. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
103. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
104. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
105. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
106. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
107. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie – Obstétrique
108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
109. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

110. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
111. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
112. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
113. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
114. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
117. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
118. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae	Ophtalmologie
119. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
120. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
121. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
122. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
123. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

124. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
125. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
126. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique

127. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
128. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
129. Pr. BENAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
130. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
131. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
132. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
133. Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
134. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
135. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
136. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
137. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
138. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
139. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
140. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
141. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
142. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
143. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

144. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
145. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
146. Pr. BOULANOVAR Abdelkrim	Ophtalmologie
147. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
148. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
149. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
150. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
151. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
152. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
153. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
154. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
155. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
156. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

157. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
158. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
159. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
160. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
161. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
162. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
163. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
164. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
165. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
166. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation

167. Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique
168. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
169. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
170. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
171. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
172. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
173. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
174. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
175. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

176. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
177. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
178. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
179. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
180. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
181. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
182. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
183. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
184. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

185. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
186. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
187. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

188. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
189. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
190. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
191. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
192. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
193. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
194. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
195. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
196. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
197. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
198. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
199. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
200. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
201. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
202. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
203. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
204. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
205. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation

206. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

Novembre 2000

207. Pr. AIDI Saadia
208. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
209. Pr. AJANA Fatima Zohra
210. Pr. BENAMR Said
211. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
212. Pr. CHERTI Mohammed
213. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
214. Pr. EL HASSANI Amine
215. Pr. EL IDGHIRI Hassan
216. Pr. EL KHADER Khalid
217. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
218. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
219. Pr. HSSAIDA Rachid*
220. Pr. LACHKAR Azzouz
221. Pr. LAHLOU Abdou
222. Pr. MAFTAH Mohamed*
223. Pr. MAHASSINI Najat
224. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
225. Pr. NASSIH Mohamed*
226. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

227. Pr. ABABOU Adil
228. Pr. BALKHI Hicham*
229. Pr. BELMEKKI Mohammed
230. Pr. BENABDELJLIL Maria
231. Pr. BENAMAR Loubna
232. Pr. BENAMOR Jouda
233. Pr. BENELBARHDADI Imane
234. Pr. BENNANI Rajae
235. Pr. BENOUACHANE Thami
236. Pr. BENYOUSSEF Khalil
237. Pr. BERRADA Rachid
238. Pr. BEZZA Ahmed*
239. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
240. Pr. BOUHOUCHE Rachida
241. Pr. BOUMDIN El Hassane*
242. Pr. CHAT Latifa
243. Pr. CHELLAOUI Mounia
244. Pr. DAALI Mustapha*
245. Pr. DRISSI Sidi Mourad*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie

246. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
248. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
249. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
250. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
251. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
252. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
253. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
254. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
255. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
256. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
257. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
258. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
259. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
260. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
261. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
262. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
263. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
264. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
265. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
266. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
267. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

268. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
269. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
270. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
271. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
272. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
273. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
274. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
275. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
276. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
277. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
278. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
279. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
280. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
281. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
282. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
283. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
284. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
285. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
286. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
287. Pr. HAJJI Zakia	Ophthalmologie

288. Pr. IKEN Ali
 289. Pr. ISMAEL Farid
 290. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 291. Pr. KRIOUILE Yamina
 292. Pr. LAGHMARI Mina
 293. Pr. MABROUK Hfid*
 294. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 295. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 296. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 297. Pr. OUJILAL Abdelilah
 298. Pr. RACHID Khalid *
 299. Pr. RAISS Mohamed
 300. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 301. Pr. RHOU Hakima
 302. Pr. SIAH Samir *
 303. Pr. THIMOU Amal
 304. Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

305. Pr. ABDELLAH El Hassan
 306. Pr. AMRANI Mariam
 307. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 308. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 309. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 310. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 311. Pr. BOULAADAS Malik
 312. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 313. Pr. CHAGAR Belkacem*
 314. Pr. CHERRADI Nadia
 315. Pr. EL FENNI Jamal*
 316. Pr. EL HANCHI ZAKI
 317. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 318. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 319. Pr. HACHI Hafid
 320. Pr. JABOUIRIK Fatima
 321. Pr. KARMANE Abdelouahed
 322. Pr. KHABOUZE Samira
 323. Pr. KHARMAZ Mohamed
 324. Pr. LEZREK Mohammed*
 325. Pr. MOUGHIL Said
 326. Pr. NAOUMI Asmae*
 327. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 328. Pr. TARIB Abdelilah*

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique

329. Pr. TIJAMI Fouad Chirurgie Générale
 330. Pr. ZARZUR Jamila Cardiologie

Janvier 2005

331. Pr. ABBASSI Abdellah Chirurgie Réparatrice et Plastique
 332. Pr. AL KANDRY Sif Eddine* Chirurgie Générale
 333. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid Microbiologie
 334. Pr. ALLALI Fadoua Rhumatologie
 335. Pr. AMAZOUZI Abdellah Ophtalmologie
 336. Pr. AZIZ Noureddine* Radiologie
 337. Pr. BAHIRI Rachid Rhumatologie
 338. Pr. BARKAT Amina Pédiatrie
 339. Pr. BENHALIMA Hanane Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 340. Pr. BENHARBIT Mohamed Ophtalmologie
 341. Pr. BENYASS Aatif Cardiologie
 342. Pr. BERNOUSSI Abdelghani Ophtalmologie
 343. Pr. BOUKLATA Salwa Radiologie
 344. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed Ophtalmologie
 345. Pr. DOUDOUH Abderrahim* Biophysique
 346. Pr. EL HAMZAOUI Sakina Microbiologie
 347. Pr. HAJJI Leila Cardiologie
 348. Pr. HESSISSEN Leila Pédiatrie
 349. Pr. JIDAL Mohamed* Radiologie
 350. Pr. KARIM Abdelouahed Ophtalmologie
 351. Pr. KENDOUCI Mohamed* Cardiologie
 352. Pr. LAAROUSSI Mohamed Chirurgie Cardio-vasculaire
 353. Pr. LYAGOUBI Mohammed Parasitologie
 354. Pr. NIAMANE Radouane* Rhumatologie
 355. Pr. RAGALA Abdelhak Gynécologie Obstétrique
 356. Pr. SBIHI Souad Histo-Embryologie Cytogénétique
 357. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam Ophtalmologie
 358. Pr. ZERAIDI Najia Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

400. Pr. ACHEMLAL Lahsen* Rhumatologie
 401. Pr. AKJOUJ Said* Radiologie
 402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra Dermatologie
 403. Pr. BELMEKKI Abdelkader* Hématologie
 404. Pr. BENCHEIKH Razika O.R.L
 405. Pr. BIYI Abdelhamid* Biophysique
 406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine Chirurgie - Pédiatrique
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif* Chirurgie Cardio - Vasculaire
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes Chirurgie Cardio - Vasculaire
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas Gynécologie Obstétrique

434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 431. Pr. SEFIANI Sana
 432. Pr. SOUALHI Mouna
 434. Pr. TELLAL Saida*
 435. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 439. Pr. BAITE Abdelouahed *
 440. Pr. TOUATI Zakia
 441. Pr. OUZZIF Ezzohra *
 442. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 443. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *
 450. Pr. GHARIB Noureddine
 451. Pr. TABERKANET Mustafa *
 452. Pr. ISMAILI Nadia

Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie

476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
459. Pr. MRANI Saad *	Virologie
460. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
461. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
470. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo ptisiologie
471. Pr. MARC Karima	Pneumo ptisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaïb *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
478. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
479. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
480. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
481. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
482. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
483. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

484. Pr. TAHIRI My El Hassan *	Chirurgie Générale
485. Pr. ZOUBIR Mohamed *	Anesthésie Réanimation

Mars 2009

486. Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
487. Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
488. Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
489. Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
490. Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
491. Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
492. Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
493. Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale

495. Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
496. Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
497. Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
499. Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
500 Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
501. Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
502. Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
503. Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
504. Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
505. Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
506. Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
507. Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
508. Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
509. Pr. L'kassimiHachemi*	Microbiologie
510. Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
512. Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
513. Pr. KARBOUBI Lamyia	Pédiatrie
514. Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
515. Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
517. Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
518. Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
519. Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
520. Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
521. Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
523. Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
525. Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
526. Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
527 Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
528. Pr. KANOUNI Lamyia	Radiothérapie
529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
530. Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
531. Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
532. Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
533. Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
534. Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
536. Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie

537. Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
538. Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
539. Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
540. Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
541. Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
542. Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
543. Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
544. Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
545. Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

** Enseignants Militaires*

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUAZZANI LallaChadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie0
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M ^{ed}	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

DEDICACES

Je dédie cette thèse à





Dieu

« Si toutes les eaux de la terre devenaient de l'encre, toutes les herbes des stylos à plume, et que le ciel se transformait en papiers pour que les écrivains y inscrivent tous Tes bienfaits, ils ne pourraient pas tout écrire : ni l'encre, ni le papier, ne suffiraient »

Merci d'accompagner chacun de mes pas tous les jours de ma vie. Ta bonté, Ta grâce et Ta miséricorde ne cessent de me rappeler Ton Amour inébranlable.





Mes parents

Vous n'avez ménagé aucun effort pour m'aider à atteindre mes objectifs et vous m'avez toujours accompagné dans mes choix. Votre amour, votre soutien et vos conseils m'ont toujours aidé et m'aideront toujours. J'espère que vous trouverez dans ce travail le fruit de vos efforts.





Mes frères et sœurs

Je sais que je peux toujours compter sur vous car vous êtes toujours là pour moi

Je vous aime.

Mes oncles, mes tantes et leurs conjoints

Vous ne cessez de me prodiguer vos conseils, Vous êtes toujours là chaque fois que j'ai besoin de vous. Je vous dédie ce modeste travail pour vous témoigner ma profonde reconnaissance

Mes cousins, mes cousines

Recevez mes sincères remerciements pour votre présence à mes côtés.

Je vous aime.





Tous mes amis,

*A la Communauté des Etudiants Burundais au Maroc
(CEBEM),*

*A toutes ces personnes qui, de près ou de loin, n'ont jamais
hésité à me donner des conseils et à m'assister pour m'accompagner
durant mon cursus au Maroc.*



Remerciements





A Notre Maître et Président du Jury

Monsieur Yahya BENSOUDA

Professeur de Pharmacie Galénique

*Vous nous faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.
Soyez assuré de notre sincère reconnaissance pour l'intérêt que vous
avez bien voulu témoigner pour ce travail.*

*Veillez trouver ici, l'expression sincère de notre respect et le
témoignage de notre profonde considération.*





A Notre Maître et Rapporteur de thèse

Madame Chahrazad BENABDALLAH

Professeur d'Hématologie Biologique

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse.

Merci de m'avoir confiée ce travail et de m'avoir permise de le mener à bien par vos corrections minutieuses.

Merci aussi pour vos précieux enseignements et votre disponibilité. J'espère ne pas vous avoir déçu et avoir été à la hauteur de vos attentes.

Veuillez trouver, dans ce travail, l'assurance de ma grande estime et de mon profond respect.





A notre Maître et Juge de thèse

Monsieur Abdelmajid CHRAIBI

Professeur d'Endocrinologie

*Nous vous remercions pour la simplicité que vous avez
témoignée en acceptant de siéger parmi ce jury de thèse.*

*En acceptant de juger ce travail, vous nous accordez un très
grand honneur.*

*Veuillez accepter l'expression de notre considération la plus
distinguée.*





A notre Maître et Juge de thèse

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

*Nous vous remercions pour la simplicité que vous avez
témoignée en acceptant de siéger parmi ce jury de thèse.*

*En acceptant de juger ce travail, vous nous accordez un très
grand honneur.*

*Veuillez accepter l'expression de notre considération la plus
distinguée.*





A notre Maître et Juge de thèse

Monsieur Taoufiq DAKKA

Professeur de Physiologie

*Nous vous remercions pour la simplicité que vous avez
témoignée en acceptant de siéger parmi ce jury de thèse.*

*En acceptant de juger ce travail, vous nous accordez un très
grand honneur.*

*Veuillez accepter l'expression de notre considération la plus
distinguée.*





Liste des illustrations

Liste des figures

<i>Figure 1 : Comportement du plasma humain soumis à l'écoulement.....</i>	<i>6</i>
<i>Figure 2 : Comportement d'un fluide soumis à une contrainte</i>	<i>9</i>
<i>Figure 3 : Rhéomètre de type Couette.....</i>	<i>10</i>
<i>Figure 4 : Modifications du flux sanguin dans les artères et les veines.....</i>	<i>20</i>
<i>Figure 5 : Unité Fonctionnelle Microcirculatoire.</i>	<i>23</i>
<i>Figure 6 : Effet de la déformabilité et de l'agrégation érythrocytaire sur la viscosité sanguine en fonction de la vitesse de cisaillement</i>	<i>30</i>
<i>Figure 7 : Caractère newtonien du plasma et non newtonien du Sang</i>	<i>31</i>
<i>Figure 8 : Evolution de l'intensité de la lumière transmise et rétrodiffusée au cours du processus d'agrégation des globules rouges</i>	<i>48</i>
<i>Figure 9 : Syllectogramme de l'agrégation des globules rouges.....</i>	<i>49</i>
<i>Figure 10: Syllectogramme de l'agrégation des globules rouges représenté sur l'échelle de temps logarithmique</i>	<i>49</i>
<i>Figure 11: Etude de la déformabilité érythrocytaire dans l'hypertension artérielle essentielle et secondaire par LORCA.....</i>	<i>64</i>
<i>Figure 12: Etude de l'agrégation érythrocytaire dans l' l'hypertension artérielle essentielle et secondaire par LORCA.....</i>	<i>65</i>
<i>Figure 13: Taux de fibrinogène dans l'hypertension artérielle essentielle et secondaire.....</i>	<i>66</i>
<i>Figure 14: Mortalité par le diabète et les maladies cardiovasculaires chez les femmes dans le monde en 2008 selon l'Organisation Mondiale de la Santé.....</i>	<i>70</i>
<i>Figure 15: Mortalité par le diabète et les maladies cardiovasculaires chez les hommes dans le monde en 2008 selon l'Organisation Mondiale de la Santé.....</i>	<i>71</i>
<i>Figure 16: Evolution du rapport (hématocrite/viscosité sanguine) en fonction de l'hématocrite.....</i>	<i>79</i>
<i>Figure 17: Expression des gènes globines au cours du développement ontogénique.....</i>	<i>80</i>

Table des tableaux

<i>Tableau I : Composition du Plasma</i>	<i>14</i>
<i>Tableau II : Désordres cliniques avec des anomalies de l'immunoglobuline plasmatique.....</i>	<i>34</i>
<i>Tableau III : Comparaison de deux appareils :LORCA ET AGREGOMETRE MYRENNE....</i>	<i>52</i>
<i>Tableau IV : Facteurs de risques thrombotiques chez les patients.....</i>	<i>68</i>



Sommaire

INTRODUCTION	1
I.GENERALITES	4
I-A .Notions de Rhéologie.....	5
1 .Contrainte et déformation	5
2. Types de fluides.....	7
3. Rhéomètres.....	10
1 .Rhéomètre type Couette.....	10
2. Rhéomètre de type Cône-Plan	11
3. Rhéomètre à chute de bille.....	12
I-B .Composition du sang, micro et macrocirculation.....	13
1 .Composition du sang.....	13
2.La microcirculation et la macrocirculation	17
II .MATERIELS ET METHODES	25
III .CONCEPT HEMORHEOLOGIQUE	27
III-A .La viscosité sanguine	29
III-B. La viscosité plasmatique.....	31
III-C. La déformabilité et l'agrégation érythrocytaire.....	35
1 .La déformabilité érythrocytaire	35
2. L'agrégation érythrocytaire :	36
III-D. L'hématocrite	38
III-E .Les globules blancs.....	38
IV .TECHNIQUES ET APPAREILS EN HEMORHEOLOGIE	39

IV-A .Phase pré-analytique	40
IV-B .Mesure de la viscosité sanguine et plasmatique.....	43
1. La viscosité sanguine.....	43
2 .La viscosité plasmatique	45
IV-C. Déformabilité et agrégation érythrocytaire.....	46
1.Exploration de l'agrégation érythrocytaire	46
2. Exploration de la déformabilité érythrocytaire.....	52
IV-D.Rhéologie des globules blancs	56
V. APPLICATIONS DE L'HEMORHEOLOGIE	58
V-1 Applications au diagnostic.....	59
A .Exploration hémorhéologique au cours des pathologies cardiovasculaires.....	59
B.Exploration hémorhéologique au cours du diabète.....	70
C .Exploration hémorhéologique dans les hémoglobinopathies.....	76
1 .Exploration hémorhéologique dans la drépanocytose.....	76
2 .Exploration hémorhéologique dans les thalassémies	80
D. Autres situations cliniques	83
V- 2 .Applications thérapeutiques	84
CONCLUSION.....	86

RESUME

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



L'hémorhéologie (*hemos=sang, rhéologie= science qui s'intéresse aux propriétés d'écoulement des fluides*) est une science qui s'intéresse à l'étude des propriétés d'écoulement du sang dans les vaisseaux (microcirculation et macrocirculation).En effet, le sang conditionne la vie des macrovaisseaux et des microvaisseaux en assurant leur remplissage et la résistance périphérique à l'écoulement. De plus, il est maintenant admis que les fonctions de la paroi sont effectivement sous la dépendance des frottements du sang, que ce soit au niveau de la vasomotricité ou au niveau cellulaire ^[1,2].L'hémorhéologie est donc une étude des conditions d'écoulement du sang et de la physiologie de la paroi qui en est tributaire ^[1,2].

Un mot d'histoire^[1] : Harvey est le génial inventeur de la boucle complète de la circulation sanguine en 1616, ce qui fût confirmé par Malpighi qui découvrit les capillaires en 1686.Newton, à la même époque, découvrit la relation entre la pression (*shear stress*) et la vitesse d'écoulement (*shear rate*) dans un canal vasculaire et définit ainsi l'écoulement de type Newtonien. Poiseuille, apparait comme le vrai premier hémorhéologue, en 1840, en définissant la viscosité à travers sa fameuse loi (*loi de Poiseuille*) .En 1920, Fahraëus établit une série de données et de lois concernant la microcirculation, ouvrant la voie à la connaissance approfondie de l'hémorhéologie. La première société de « Rhéologie » fut américaine vers 1930 avec l'adoption du terme *rhéologie* définissant la science liée à l'étude de la déformation et du flux des matières.

L'hémorhéologie a connu un essor considérable entre les années 1990 et 2000, particulièrement dans le domaine cardiovasculaire^[2].Elle permet une meilleure approche des fonctions macro et micro circulatoires du sang comme on aura l'occasion de le voir en détails.

Actuellement, les applications de l'hémorhéologie en Biologie Médicale sont nombreuses, on pourrait citer :

*en pathologie artérielle : l'athérosclérose, les maladies coronariennes aiguës, les artériopathies des membres inférieures, l'hypertension artérielle.

*en hématologie : la drépanocytose, la polyglobulie de Vaquez, la maladie deWaldenström,...

*en endocrinologie : diabète mal équilibré, obésité...etc.

L'objectif de notre travail est de présenter, après un rappel bref des données fondamentales, les méthodes d'exploration hémorhéologiques, avant de développer les applications de cette science qui mériterait d'être développée au Maroc.

Pour cela, nous commencerons par un bref rappel sur les notions de rhéologie, sur la composition du sang, nous parlerons de la macro et la microcirculation du sang, ensuite nous présenterons les matériels et méthodes utilisés dans notre travail avant de rentrer dans le vif du sujet en présentant le concept hémorhéologique, les principales techniques et appareils utilisés, ainsi que les applications.

I.GENERALITES

I-A .Notions de Rhéologie

La Rhéologie est un mot inventé par Bingham en 1929 pour décrire la science relative à l'écoulement et à la déformation de la matière sous l'influence des contraintes qui lui sont appliquées [3,4]. Cette véritable science multidisciplinaire embrasse un champ d'étude complexe qui comprend la viscosité, l'élasticité, l'écoulement des solides, des fluides liquides ou gazeux [4].

1 .Contrainte et déformation

La **contrainte** détermine l'ensemble des forces qui s'exercent sur un fluide, un gaz ou un solide. Egalement appelé *Shear stress* ; **la contrainte**, une fois exercée entraîne **une déformation** de l'élément sur lequel elle est exercée : fluide, gaz ou solide.

Une fois soumis à une contrainte, les fluides exercent une résistance à celle-ci, c'est *la viscosité*. Cette dernière varie selon la nature du fluide et sa température : si la température augmente, la viscosité du fluide diminue et vice versa^[2]. On distingue :

-*la viscosité dynamique* η qui s'exprime en Pascal seconde (Pa.s), parfois appelé Poiseuille (Pl) : (1Pl=1Pa.s), une autre unité commune étant le Poise (1Po = 0,1Pa.s)^[3] ;

-*la viscosité cinématique* $\nu=\eta/\rho$, où ρ est la masse volumique du liquide (l'unité S.I. est le $m^2.s^{-1}$, une autre unité commune étant le Stokes avec $1St = 1cm^2.s^{-1} = 10^{-4}m^2.s^{-1}$)^[3]

A ces deux notions fondamentales en hémorhéologie, il faut ajouter celle des vitesses de cisaillement ou shear rate.

Si l'on fait s'écouler le plasma humain dans un tube de verre, on réalise un entraînement par frictions, le liquide s'organise en lames concentriques glissant les unes sur les autres à la manière d'un télescope ce qui caractérise un flux laminaire (Figure 1 ci-dessous). La résistance intrinsèque du flux liée aux frictions des lames entre elles constitue **la viscosité plasmatique**^[2].

Il apparaît de plus que la lame extérieure, la plus proche de la paroi, est quasi immobile, alors que celle qui constitue le cylindre le plus central se déplace le plus rapidement (vélocité élevée). On appelle *cisaillement*, ou *shear stress*, la friction que développe chaque lame sur l'adjacente, qui est donc d'autant plus élevée que l'on s'approche de la paroi [2].

La différence des cisaillements entre les lames s'organise ainsi en un gradient, dit « de cisaillement », et donc en un gradient de vitesse des lames. On parle de *vitesse de cisaillement* (ou *taux de cisaillement*), soit le *shear rate* [2,4].

Le *shear stress* représente la force appliquée (**la contrainte**), le *shear rate* représente le résultat de cette force (**la vitesse de cisaillement**) et *la viscosité* correspond à la résistance frictionnelle du flux plasmatique.

La viscosité correspond au quotient : $\frac{\text{Shear stress en Pa}}{\text{Shear rate en } S^{-1}}$ elle s'exprime en Pascal seconde (Pa.S) et en d'autres unités internationales (voir plus haut). La contrainte dans la plupart des cas est souvent notée τ , le taux de cisaillement ou vitesse de cisaillement, noté $\dot{\gamma}$.

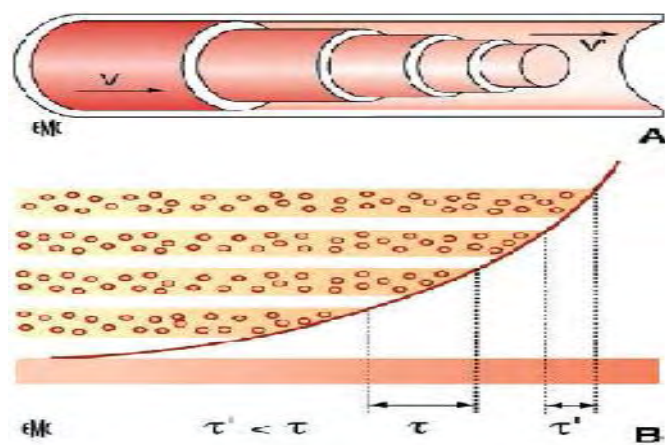


Figure 1 : Comportement du plasma humain soumis à l'écoulement : en A ,on a l'aspect en télescope, en B : on a la force de cisaillement ou shear stress qui est représentée par τ sur la figure .Celle-ci augmente au fur et à mesure qu' on s' approche de la paroi du vaisseau [2]

La relation entre la contrainte (τ) et le taux (ou vitesse) de cisaillement (γ) est une relation linéaire pour les fluides visqueux, dont le coefficient de proportionnalité est la viscosité dynamique η du fluide: $\tau = \eta\gamma$, *τ exprime la force nécessaire qu'il faut exercer sur un fluide visqueux(η) pour obtenir la vitesse de cisaillement γ .*

2. Types de fluides

La courbe appelée "rhéogramme", met en relation la déformation du fluide et la contrainte appliquée, elle porte en abscisses le taux de cisaillement (=la déformation) et en ordonnée la contrainte $\tau = f(\gamma)$.

Les différents types de rhéogramme définissent les types de fluides existant .On a entre autre :

a. Les fluides Newtoniens : ce sont les fluides qui ont un écoulement newtonien. Pour ceux-ci, la déformation observée est directement proportionnelle à la contrainte appliquée et leur viscosité, à une température donnée, est une constante quelque soit la contrainte appliquée. Le rhéogramme se traduit par une droite passant par l'origine puisque dans l'équation $\tau = \eta\gamma$, la viscosité η *est une constante.*(Figure 2 .a)^[3,4].

Exemple : parmi les fluides newtoniens, on peut citer l'eau et les solutions aqueuses, le plasma, les huiles, les parfums, les lotions alcooliques ^[4].

La viscosité du plasma est en moyenne de 1,30 à 37°C. Elle est supérieure à celle de l'eau, prise en référence (1 à 20 °C et 0,69 à 37 °C)^[2]. Cette grande sensibilité de la viscosité à la variation de la température explique l'expression de phénomènes rhéologiques à basse température sur les parties découvertes du corps et aux extrémités (engelures). La différence entre l'eau et le plasma provient de la présence de macromolécules plasmatiques, avant tout le fibrinogène, les α 2-macroglobulines et les gammaglobulines ^[2].

b. Les fluides non Newtoniens : leur déformation n'est pas directement proportionnelle à la contrainte appliquée. On a dans ce groupe différents types, à savoir :

- ✓ Les *fluides à seuil*, encore appelés *fluides plastiques de Bingham* : se manifestant par un rhéogramme analogue à celui de l'écoulement newtonien : une droite mais

qui ne passe pas par l'origine. Il existe donc une limite d'écoulement ou seuil d'écoulement correspondant à une contrainte τ_0 , en dessous de laquelle le fluide cesse de s'écouler : (Figure 2.d)^[3,4]. On rencontre dans cette catégorie les pâtes dentifrices, certains gels, certaines émulsions, etc.^[4]

- ✓ Les fluides dits "*rhéofluidifiants*" : également appelés *pseudo plastiques* ; leur viscosité diminue lorsque le taux de cisaillement augmente (Figure 2.b). C'est le cas par exemple des bonnes peintures qui sont fluides à l'étalement mais plus visqueuses sur le mur, évitant ainsi les "coulores". Le rhéogramme de ces substances ne présente pas de seuil d'écoulement et la contrainte n'est pas proportionnelle à la vitesse de déformation. De nombreuses solutions de polymères présentent ce type de comportement qui peut être attribué à des macromolécules entremêlées qui se séparent progressivement et s'alignent dans les écoulements. Dans d'autres cas, il provient de la disparition de structures qui sont formées par suite de l'attraction entre particules solides^[3,4].

Exemple : Suspensions diluées de particules solides, solutions diluées de polymères de masse moléculaire élevée, le Shampoing, concentrés de jus de fruits^[4].

- ✓ Les fluides dit "*rhéoépaississants*" : leur viscosité augmente lorsque le taux de cisaillement augmente (figure 2.c). Leur écoulement est un phénomène présenté par certaines substances qui augmentent de volume par agitation, cela se traduit par un rhéogramme constitué d'une courbe concave passant par l'origine^[3,4].

Exemple : Le sable mouillé : à faible vitesse, les grains glissent les uns par rapport aux autres en étant lubrifiés par l'eau ; sous forte contrainte, ils viennent se frotter et s'arc-bouter les uns contre les autres^[4].

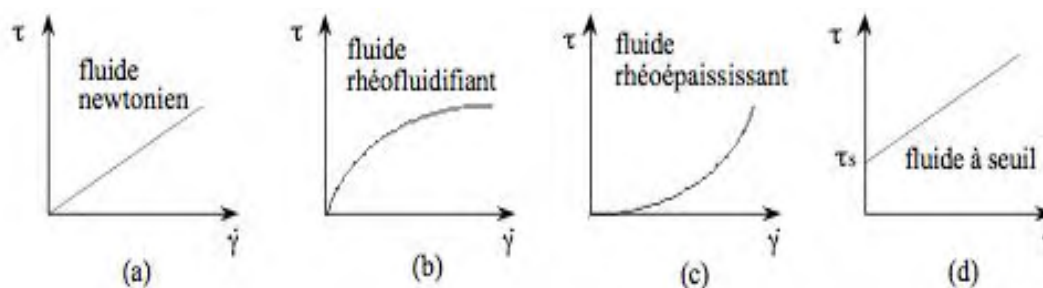


Figure 2 : Comportement d'un fluide soumis à une contrainte $\tau : \tau = f(\dot{\gamma})$ ^[3].

A côté de ces fluides non newtoniens et newtoniens, on distingue d'autres à comportement thixotropique et rhéopexique :Ce sont des systèmes dont le comportement rhéologique varie non seulement avec *la vitesse de cisaillement*, mais également avec *le temps de cisaillement*. On parle alors de thixotropie et de rhéopexie^[4]. Les systèmes thixotropiques présentent la particularité de se liquéfier par agitation puis de reprendre plus ou moins rapidement leur consistance initiale lorsque la contrainte cesse. À l'inverse, dans les systèmes rhéopexiques, par agitation, la consistance augmente et reprend sa forme initiale après un temps plus ou moins long, après arrêt de l'agitation ^[4].

Contrairement aux rhéogrammes des substances non newtoniennes non thixotropes dont les tracés ascendants et descendants coïncident, ceux des substances thixotropes ou rhéopexiques représentent des courbes dont les tracés forment une boucle d'hystérésis. Leurs courbes correspondant à une montée et à une descente en taux de cisaillement ne se superposant pas^[4].

Le sang étant le centre d'intérêt de ce travail, rappelons qu'il a les caractéristiques d'un fluide non-newtonien, rhéofluidiant (sa viscosité, à température constante, diminue avec l'augmentation de la vitesse de cisaillement), *avec des propriétés viscoélastiques* (il est caractérisé par la présence d'un seuil d'écoulement en dessous duquel il ne s'écoule pas) *et thixotropes*. Ces propriétés biophysiques complexes sont liées notamment à la capacité des globules rouges à s'agréger à faible vitesse de cisaillement et à se déformer à vitesse de cisaillement élevée^[5]. Nous reviendrons plus en détails sur les propriétés biophysiques du sang.

3. Rhéomètres

En rhéologie, plusieurs types d'appareils sont utilisés pour déterminer la viscosité des fluides. Ici, on rapportera trois types d'appareils qui sont les plus utilisés en pratique courante. Il s'agit du Rhéomètre type Couette, du Rhéomètre type cône plan et du Viscosimètre à chute de bille.

1 .Rhéomètre type Couette

Le principe de fonctionnement de ce viscosimètre vient de Taylor-Couette (1890) d'où son nom, il est également appelé Viscosimètre à cylindres coaxiaux. (Figure 3 ci bas)

Ce type de viscosimètre est très employé dans la recherche fondamentale mais aussi dans de nombreux secteurs industriels : le fluide à étudier est placé dans l'entrefer de deux cylindres coaxiaux de rayons R_1 et R_2 avec $R_1 < R_2$ et de hauteur l tournant avec une vitesse angulaire Ω_1 et Ω_2 respectivement. En pratique, un des cylindres est fixe et l'autre tourne et c'est souvent le cylindre intérieur qui tourne^[6].

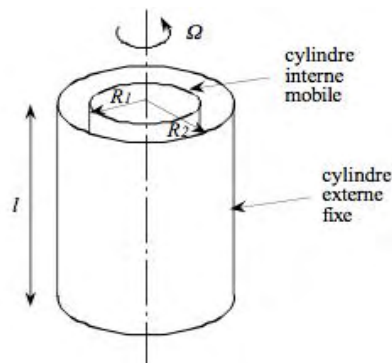


Figure 3 : Rhéomètre de type Couette ^[3] : le fluide à analyser est déposé dans l'entrefer des deux cylindres et le cylindre mobile est mis en mouvement suivant une vitesse Ω en appliquant une force d'une certaine grandeur (moment M).

On peut soit imposer la vitesse angulaire Ω et mesurer le moment M (la grandeur) de la force à appliquer pour faire tourner le cylindre mobile tout en maintenant cette vitesse, soit appliquer une force de moment M et mesurer la vitesse angulaire prise par le cylindre mobile.

A partir de la mesure de la grandeur de la force appliquée (moment M) et de la vitesse angulaire entre les deux cylindres, on en déduit la viscosité de notre fluide en utilisant la formule :

$$\eta = \text{Contrainte /Déformation} = \tau/\gamma$$

$$\eta = \frac{M}{2\pi l(\Omega_2 - \Omega_1)R^3} [6]$$

Où M=moment appliqué, l=la hauteur du cylindre, R2= Rayon du Cylindre externe, R1= Rayon du Cylindre interne, Ω_1, Ω_2 =vitesse angulaire respective du cylindre interne et du cylindre externe.

La plupart des rhéomètres de Couette utilisés au laboratoire ont un fonctionnement automatisé et ont un entrefer étroit, ils nécessitent néanmoins de disposer d'un volume d'échantillon relativement important. Il est important de travailler dans un système de contrôle de température (bain thermostaté) pour avoir des mesures de viscosité fiables et répétables [6].

2. Rhéomètre de type Cône-Plan

Le fluide est placé entre un plan et un cône de rayon R. Le cône fait un angle ϕ avec le plan et peut tourner à une vitesse angulaire Ω . Ici encore, on peut travailler soit à vitesse imposée, soit à moment imposé. A partir de la mesure du moment M (grandeur de la force appliquée) et de la vitesse angulaire Ω du cône, on en déduit la viscosité.

La contrainte $\tau = \frac{3M}{2\pi R^3}$ (a) où M= Moment, R= Rayon du cône

La Déformation $\gamma = \frac{\Omega}{\phi}$ (b)

La viscosité= Contrainte /Déformation= (a)/(b) = $\frac{3M \phi}{2\pi \Omega R^3}$ [7]

Il faut que l'angle ϕ soit suffisant petit ($\phi < 5^\circ$) pour que la contrainte et la vitesse de déformation soient constantes dans tout l'espace occupée par l'échantillon.

Ce rhéomètre est très utile lorsqu'on ne dispose que d'une faible quantité de fluide car en général une goutte suffit, le fluide tenant entre le cône et le plan grâce à la tension capillaire. Il est aussi très intéressant car on peut atteindre des vitesses de cisaillement élevées [4,6]. Les

inconvenients sont que la mesure est très sensible à la position du cône et qu'il ne convient pas pour des matériaux complexes et fragiles comme les suspensions de particules^[6].Le contrôle de la température est également obligatoire pour éviter des variations dans les mesures obtenues^[6].

3. Rhéomètre à chute de bille

Ce type de Viscosimètre ne convient pas pour des fluides non Newtonien^[5,6]. Il mesure la viscosité dynamique des fluides newtoniens transparents. Les mesures se font par chronométrage du temps de chute d'une bille soumise à son propre poids, dans un tube incliné rempli de l'échantillon à tester, à température constante^[5,6].Une formule de conversion permet de transformer le temps mesuré en valeur de viscosité du fluide étudié.

I-B .Composition du sang, micro et macrocirculation

1 .Composition du sang

Le sang assure de nombreuses fonctions dans l'organisme. Il constitue environ 8% de la masse corporelle, et son volume moyen chez l'adulte sain est de 5 à 6l chez l'homme et 4 à 5 l chez la femme ^[7].Il est constitué par le plasma à 55% à peu près, les leucocytes (ou globules blancs) et les plaquettes à 1% à peu près, les Globules Rouges ou Erythrocytes à 45% en moyenne.

a .Plasma

C'est un liquide visqueux de couleur jaunâtre composé à 90% d'eau. Il contient des solutés dont des nutriments, des gaz, des hormones, divers produits et déchets de l'activité cellulaire, des ions et des protéines ^[7].Toutes les protéines plasmatiques sont produites par le foie à l'exception des hormones et des gammaglobulines ^[7].

La composition plasmatique (voir tableau I ci bas) varie continuellement selon que les cellules captent ou libèrent des substances dans le sang ;mais il faut noter que chez un sujet sain, divers mécanismes homéostatiques conservent au plasma une composition relativement constante ^[7].

Tableau I : Composition du Plasma ^[7]

Eau	90% du volume plasmatique : milieu de dissolution et de suspension pour les solutés du sang ; absorbe la chaleur.
Albumine	Produite par le foie, constitue 60% des protéines plasmatiques, tampon important pour le sang, contribue au maintien du pH sanguin et à la pression osmotique du plasma plus que les autres constituants
Alpha et Bêta globulines	20% des protéines plasmatiques en moyenne ; elles sont produites par le foie, ce sont des protéines vectrices qui se lient aux lipides, aux ions des métaux et aux vitamines liposolubles
Gamma globulines	16% en moyenne ; anticorps libérés par les cellules plasmocytaires lors de la réaction immunitaire
Facteurs de la coagulation	4% des protéines plasmatiques, protéines de synthèse hépatique dont le rôle est de maintenir la fluidité du sang et de limiter les déperditions de sang en cas de blessure vasculaire.
Autres protéines	Enzymes métaboliques, protéines antibactériennes(comme le complément), hormones
Substances azotées non protéiques	Sous-produits du métabolisme cellulaire comme l'urée, l'acide urique, la créatinine et les sels d'ammonium
Nutriments	Glucose, autres glucides, acides aminés, acides gras, glycérol, vitamine etc.
Electrolytes	Cations, anions : maintien de la pression osmotique du plasma et du pH sanguin
Gaz respiratoires	Oxygène et gaz carbonique

b.Eléments Figurés

On distingue trois types de cellules circulantes : les érythrocytes, les leucocytes et les plaquettes sanguines.

Les érythrocytes sont les plus nombreux ($4 \text{ à } 6 \times 10^{12} / l$) ; leur nombre est plus élevé chez l'homme ($5,1 \text{ à } 5,8 \times 10^{12}$) que chez la femme ($4,3 \text{ à } 5,2 \times 10^{12}$) ; les normes des leucocytes ($4,8 \text{ à } 10,8 \times 10^9 / l$) et des plaquettes ($150 \text{ à } 400 \times 10^9 / l$) ne varient pas en fonction du sexe^[7]. Les normes varient en fonction de l'âge pour certains de ces éléments.

L'ensemble des mécanismes qui assurent le remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines s'appelle l'hématopoïèse. Elle se divise en myélopoïèse qui concerne les polynucléaires, les globules rouges, les plaquettes et les monocytes, et en lymphopoïèse qui concerne les lymphocytes.

➤ Les Erythrocytes :

Ils sont en forme de disque biconcave dont le centre mince paraît plus pâle que la périphérie avec un diamètre d'environ $7 \text{ à } 8 \mu\text{m}$ ^[7].

Les érythrocytes contiennent l'hémoglobine qui est une molécule active dans le transport des gaz. Cette dernière est formée de quatre groupements prosthétiques d'un pigment rouge : l'**hème** et d'une protéine globulaire appelée **Globine**. Chaque hème en forme d'anneau porte un atome de fer en son centre et chaque atome de fer peut se combiner de façon réversible avec un atome d'oxygène^[7].

En plus de l'hémoglobine, les érythrocytes contiennent d'autres protéines telles que des enzymes antioxydantes qui débarrassent le corps des dangereux radicaux libres dérivés de l'oxygène, mais la principale fonction de ces protéines est de maintenir l'intégrité de la membrane plasmique, ou de modifier la forme du globule au besoin.

Par exemple, le maintien de la forme biconcave du globule rouge se fait grâce à un réseau de protéines fibreuses constituant son cytosquelette dont l'une des plus actives est la **spectrine** qui adhère à la face interne de sa membrane plasmique. Le réseau de spectrine est **déformable**, ce qui confère aux érythrocytes leur flexibilité : ils peuvent se tordre, se plier et

se creuser lorsqu' ils sont transportés dans les capillaires de diamètre pouvant être deux fois plus petit que le leur, puis reprendre leur forme biconcave^[7].Du fait de leurs dimensions et de leur forme biconcave, ils ont une surface relativement étendue par rapport à leur volume^[7], propriété très importante leur permettant d'être déformable^[7].

Les érythrocytes sont les principaux facteurs de la viscosité du sang^[7] comme on aura le temps de le voir en détails plus loin. La durée de séjour des globules rouges dans le sang est de 120 jours en moyenne et le temps de transit médullaire des érythroblastes est de 5 à 6 jours^[8].

Les éléments d'analyse principaux des globules rouges en cytologie hématologiques ont la taille, la colorabilité et la forme, complétés par la recherche d'inclusions intraérythrocytaires^[8]. La présence d'agglutinats de globules rouges ou du phénomène des rouleaux donne des indications supplémentaires^[8].

➤ **Les Leucocytes :**

Ce sont les seuls éléments figurés du Sang possédant un noyau et les organites cellulaires habituels. Ils sont beaucoup moins nombreux que les globules rouges. Ce sont les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles ainsi que les lymphocytes et les monocytes^[8].Ils ont un rôle crucial dans les défenses immunitaires : ils protègent l'organisme contre les bactéries, les virus, les toxines les parasites et les cellules tumorales.

Contrairement aux Globules rouges qui accomplissent leur fonction en demeurant à l'intérieur des Vaisseaux sanguins, les Globules blancs peuvent s'échapper des capillaires selon un processus appelé *diapédèse*^[7].Ils n'empruntent les vaisseaux sanguins que pour cheminer vers les régions où ils instaureront les réactions inflammatoires et immunitaires^[7].

➤ **Les Plaquettes :**

Elles se présentent sous la forme d'éléments arrondis de petite taille, de 2 à 4µm de diamètre, à contours irréguliers, de coloration gris clair, parsemés de fines granulations rosées sur les frottis colorés au May-GrünwaldGiemsa^[8]. La présence de quelques plaquettes de taille plus grande (7 µm de diamètre) n'est pas exceptionnelle, celles-ci correspondent à de

jeunes plaquettes^[8].Ce sont des fragments cytoplasmiques de cellules de très grande taille, les mégacaryocytes .Un seul mégacaryocyte peut former plusieurs milliers de plaquettes. Elles jouent un rôle essentiel dans les phénomènes hémostatiques^[7].

Les anomalies plaquettaires peuvent être quantitatives (thrombopénies) ou qualitatives (thrombopathies) et sont à l'origine de graves perturbations au cours du processus de l'hémostase primaire. L'observation des plaquettes au microscope, confrontée au taux des plaquettes, au volume plaquettaire moyen (VMP) à la courbe de la distribution des plaquettes ainsi qu'au type de l'alarme déclenchée par l'automate, permet la détection éventuelle de thrombopathies^[8].Elles peuvent être constitutionnelles ou acquises^[8].

La durée de séjour des plaquettes dans le sang est de 8 à 10 jours et le temps de transit médullaire des mégacaryocytes est de 8 jours^[8].

2.La microcirculation et la macrocirculation

Le sang assure l'apport d'oxygène aux tissus depuis le cœur gauche, et permet une élimination du gaz carbonique provenant de ceux-ci par la circulation de retour.Pour assurer cette fonction, il emprunte différentes voies qui peuvent être regroupées en deux :la microcirculation et la macrocirculation. Voyons ce qui se passe dans ces deux systèmes circulatoires.

a.La macrocirculation

Encore appelée Circulation Systémique, c'est un système circulatoire prédominant dans les vaisseaux de gros calibre : vaisseaux veineux et artériels.

1 .Au niveau des vaisseaux artériels^[1,2] (diamètre $\geq 100\mu\text{m}$), la pression sanguine est élevée et le flux laminaire prédomine : les couches de sang circulant se superposent les unes par rapport aux autres sous forme de couches plasmatiques concentriques, ressemblant aux cylindres d'un télescope^[1].

Les globules rouges sont alignés et déformés. Les leucocytes et les plaquettes sont évacués. L'ensemble est pulsatile suivant le rythme du pouls, ce qui entraîne en certains endroits, comme les bifurcations ou les ectasies, des dissociations des lames par apparition d'agrégats érythrocytaires^[1].

Action du sang circulant sur la vasomotricité au niveau de l'arbre artériel^[2] :

C'est une fonction majeure qui régule la résistance périphérique des artères et donc la pression artérielle. En fait, le cisaillement continu de l'endothélium permet la libération du NO (oxyde nitrique), vasodilatateur majeur, lipophile, diffusant de la paroi vers les cellules musculaires lisses. Cela explique l'ajustement rapide du diamètre de l'artère, par relaxation des cellules musculaires lisses, quand la pression ou le volume du sang augmente.

Le *shear stress* [forçé de cisaillements exercées par le flux sanguin sur l'endothélium] élevé, active également la COX2 (cyclo-oxygénase 2) qui produit la prostacycline (PGI2), par synthèse génique qui a des propriétés vasodilatatrices.

Ces actions vasomotrices sont particulièrement actives au niveau des artérioles, qui sont très nombreuses et représentent ainsi, anatomiquement et physiologiquement, la résistance périphérique. Celle-ci est notée R et dépend du rapport que l'on fait dériver de la loi de Poiseuille, concernant le débit « Q » :

$$Q = \frac{\Delta P \pi r^4 \times 1}{8L \eta} \text{ (loi de Poiseuille-Hagen)}^{[2]}; \text{ or } Q = \frac{(Pa - Pv) \times 1}{R}^{[2]},$$

$$\text{d'où } R = \eta L / r^4 N^* \text{ }^{[2]}$$

avec Q : débit ; $Pa - Pv$: gradient de pression entre artères et veines ; R : résistance périphérique ; L : longueur du vaisseau ; r : rayon du vaisseau ; N : nombre de conduits ; η : viscosité.

Selon cette relation (*), Si r diminue (vasoconstriction), la résistance augmente intensément. Si la pression motrice diminue (à cause du cœur ou dans les secteurs à basse pression), la viscosité η , doit être maîtrisée par une augmentation de r (vasodilatation). À

moins que l'on intervienne sur la viscosité, par hémodilution du sang ou en faisant baisser le taux de fibrinogène ^[2].

Cependant, en de nombreux points, la circulation artérielle est dysrégulée, perdant l'aspect laminaire. Cela est dû aux pulsations, déjà citées, mais aussi au choc du flux au niveau des bifurcations ^[2]. Des études précises ont été réalisées, à ce sujet, in vitro, sur des tubes en verre^[9]: aux bifurcations, les hématies se disposent en agrégats, avec une répartition irrégulière du plasma et des cellules (*plasma skimming*), des flux rétrogrades apparaissent, des zones de recirculation ou vortex (Figure 4 A et B). À ce niveau, le flux est ralenti, l'endothélium sensibilisé et les leucocytes capables d'adhérer selon les processus décrits plus bas dans la microcirculation.

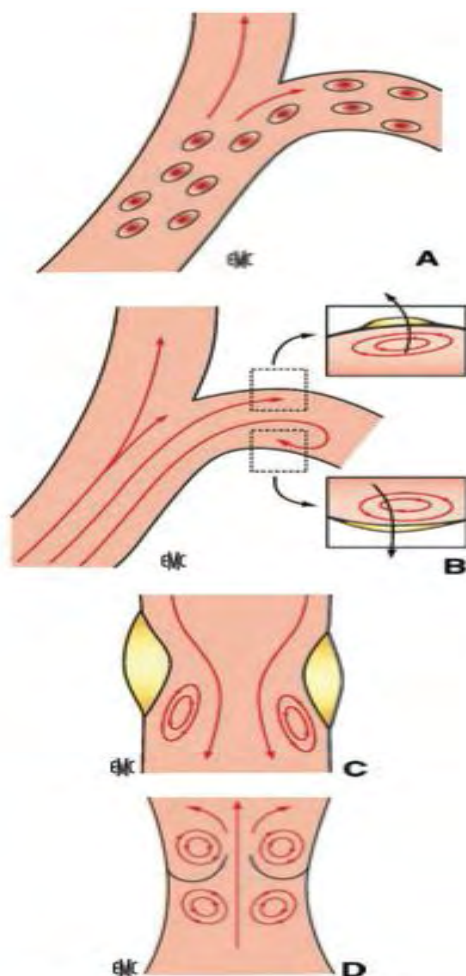


Figure 4:Modification du flux sanguin dans les artères et les veines ^[2]

A. « Plasma skimming » : au niveau d'un embranchement artériel, la répartition des hématies est irrégulière, des agrégats se forment entraînant plus de globules ou de plasma dans une artère fille.

B. Zones de recirculation à un embranchement artériel. À ces endroits, le *shear stress* est bas et les leucocytes peuvent adhérer et migrer dans la paroi.

C. Zones de recirculation (vortex) en aval d'une sténose réalisée par une plaque artérioscléreuse.

D. Zones de recirculation (vortex) dans et juste au-dessous des valvules veineuses.

Figure 4:Modification du flux sanguin dans les artères et les veines ^[2]

2. Au niveau des vaisseaux veineux^[1,2] :

Le secteur veineux est particulièrement sensible à l'agrégation des globules rouges et représente le domaine où s'expriment plus particulièrement l'hyperviscosité et donc les troubles rhéologiques. Le sang remontant vers le cœur, du fait du jeu du diaphragme et des contractions des muscles des membres inférieurs (cœur périphérique), le flux sanguin est soumis à des à-coups et le *shear stress* est souvent biphasique. Ceci est toujours accentué en station debout prolongée et surtout immobile.

La circulation au niveau des valvules veineuses est particulière : une étude a établi les conditions de circulation du sang dans les veinules, représentées dans la Figure 4^[2] : le flux veineux ascendant projette le sang dans des poches qui se constituent entre les feuillets et la paroi un peu ectasique des veines. Ainsi se constitue un vortex où le sang s'immobilise (*vortical flow*) (Figure 4 C et D). Le poids de cette accumulation servira à la fermeture de la valve.

Si les poches se vident lorsque les veines sont toniques et normales, il n'en est pas de même en cas de déformation, de stase trop prolongée ou du mauvais fonctionnement du «cœur périphérique »^[10]:le sang stagnant se retrouve en hypoxie, des agrégats rouges se forment à l'intérieur, mais aussi des amas de globules blancs car les conditions d'adhésion leucocytaires sont présentes. On a décrit d'ailleurs un « nidus » fibrinoplaquettaire situé au fond de ces cupules de tissu veineux et qui représenterait un des points de départ de la thrombose veineuse dans les conditions de stase^[11].

b .La microcirculation

La microcirculation englobe les vaisseaux de petit calibre (diamètre $\leq 100\mu\text{m}$), il s'agit des veinules, des artérioles et des capillaires .Pour bien élucider les phénomènes microcirculatoires, il est important de définir l'Unité Fonctionnelle Microcirculatoire : UFM qui est la plus petite unité fonctionnelle du domaine microcirculatoire^[2]: Figure 5.

C'est à Merlen et ses élèves français Larcan et Stoltz que l'on doit d'avoir compris que, quel que soit le domaine microcirculatoire considéré, peau, muscles ou organes parenchymateux, celui-ci s'organise en unité fonctionnelle microcirculatoire(UFM)^[12].Elle comprend deux versants :le versant artériel fait de petites artérioles (100 μm à 30 μm) qui est dévolu à la vasomotricité régulant la perfusion de l'unité (artérioles pré-capillaires) et après le lit capillaire constitué de conduits dont 50 % ont un diamètre inférieurs au μm , on a le versant veineux comportant un secteur de veinules post capillaires très actif (10 à 30 μm). L'unité se termine par des veinules se raccordant aux veines vers les 100 μm de diamètre.

Cette distinction permet de comprendre l'existence de fonctions séparées : vasomotricité pour les artérioles, échanges des hématies et du plasma avec les tissus au niveau capillaire et activité de type « organe parenchymateux » pour les veinules post-capillaires^[2]. En effet, les cellules endothéliales à ce niveau sont très actives et riches de fonctions : les microvaisseaux constituent une surface très étendue dans l'organisme et le poids des cellules endothéliales actives est estimé à 3 kg, ce qui représente un organe exo endocrine important ^[2].*

Caractères circulatoires de l'unité fonctionnelle Microcirculatoire (Figure 5):

On doit à Robin Farhaëus d'avoir noté qu'à un certain niveau d'abaissement du diamètre d'un conduit, alors assimilé à un capillaire, la viscosité s'effondre ^[13]. Cela est dû à la perte du flux laminaire et au passage à la forme d'écoulement avec couche plasmatique : en fait l'hématocrite s'effondre à l'entrée des artérioles, abaissant la viscosité sanguine (mais pas la plasmatique) ^[2]. Ceci permet de mieux faire pénétrer les hématies dans le petit vaisseau : elles se disposent en rouleaux au centre du conduit, sont entourées de plasma et leur vélocité est très élevée (rapide défilé, visible en capillaroscopie). Sur ce versant artériel, les cisaillements et la pression sont forts, donc la sécrétion du monoxyde d'azote : NO (*shear*-dépendante) et la poussée motrice permettent l'entrée des hématies dans le lit capillaire par leur déformation^[2].

Néanmoins, ce phénomène est largement aléatoire : seul un certain nombre d'UFM est ouvert et irrigué, ce que l'on note en capillaroscopie ^[2]. La vasomotricité dépend de plusieurs facteurs dont la température cutanée, par exemple, ce qui module le nombre des champs capillaires ouverts ^[2].Le passage cellulaire dans le lit capillaire concerne surtout les hématies ; les leucocytes étant trop rigides, passent par les shunts ^[2], voir Figure 5 plus bas.

Le versant veineux est caractérisé, au niveau de l'UFM, par les veinules postcapillaires qui sont remplies « goutte à goutte » par les derniers capillaires appelés nourriciers. À ce niveau, les pressions sont extrêmement basses ; il s'agit du secteur vasculaire où les *shear stress* sont les plus bas. Le sang est en stase et de ce fait l'hématocrite revient à des valeurs proches de la normale (30 à 40 %) ; de nombreux agrégats érythrocytaires se forment. Les veinules un peu plus grosses auront donc « récupéré » la valeur systémique de l'hématocrite.

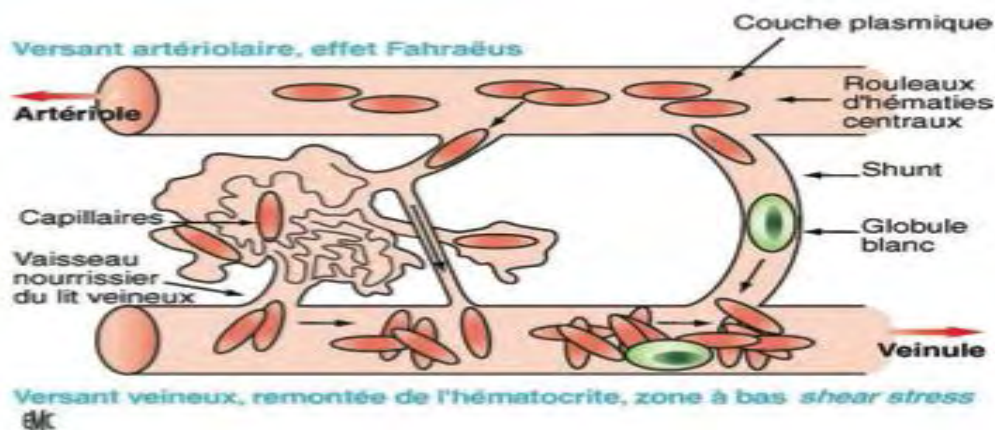


Figure 5 : Unité Fonctionnelle Microcirculatoire ^[2]

c .Rôle de l'Endothélium vasculaire

L'endothélium vasculaire a longtemps été considéré comme une simple surface inerte ayant un rôle limité à la perméabilité, mais nous savons maintenant que l'endothélium est impliqué activement dans de nombreuses fonctions : perméabilité et tonus vasculaire, coagulation et angiogenèse. Son rôle est médié par plusieurs substances dont certaines sont synthétisées par celle-ci et d'autres sont le résultat de la transformation de molécules circulantes. On distingue les substances vasorelaxantes et les substances vasoconstrictrices, qui sont sécrétées selon les circonstances physiologiques .Parmi ces substances la prostacycline, le monoxyde d'azote (NO), l'endothéline, l'angiotensine I et la bradykinine sont les plus importants ^[14].

Il est important de signaler le rôle du monoxyde d'azote (NO), dont la production est sous la dépendance de contraintes mécaniques générées par les forces de cisaillement. Ces dernières étant dues aux flux sanguins, elles constituent un stimulus mécanique qui est perçu par les cellules endothéliales le transformant en un signal biochimique dont un des seconds médiateurs est l'augmentation du calcium intracellulaire aboutissant à l'activation de plusieurs systèmes enzymatiques endothéliaux comme la NO Synthétase qui produira le

monoxyde d'azote (NO) ^[2].Le NO dilate les vaisseaux et permet la diminution des forces de cisaillement : *shear stress* ^[2,15].

Par ailleurs, il a été démontré que le NO a la propriété de sous-réguler les récepteurs plaquettaires tels que le complexe glycoprotéique GP IIb-IIIa ; on admet que lorsque le profil du shear rate est anormal, l'endothélium est mal cisailé et les plaquettes sont activées du fait que la quantité de NO produite est réduite ^[2].

II .MATERIELS ET METHODES

Les méthodes utilisées pour la réalisation de cette revue bibliographique sont la recherche de revues et de journaux scientifiques ainsi que la consultation des livres scientifiques pour mieux cerner notre sujet.

Nous avons, pour cela, consulté les sites de publications scientifiques comme Science direct, Pub Med, Web of knowledge, Scopus,etc.Les revues scientifiques consultées sont entre autres Clinical Hemorheology and Microcirculation, Sang Thrombose et Vaisseaux, Biorhéologie, et autres.

Les mots clés utilisés pour affiner notre recherche sont : Hémorhéologie, viscosité sanguine, viscosité plasmatique, agrégation des globules rouges et déformabilité des globules rouges.

Au total, nous avons eu une centaine d'articles et quelques livres qui ont servi à l'élaboration de ce travail.

III .CONCEPT HEMORHEOLOGIQUE

Si l'on considère de manière grossière que les vaisseaux se présentent comme des cylindres, on peut estimer la vitesse de cisaillement de ceux-ci (γ) c'est-à-dire la vitesse de déformation du fluide qu'ils contiennent comme suit : $\gamma = \frac{4Q}{\pi \cdot r^3}$ [16], avec Q correspondant au débit et r, au rayon.

Cela résume les propriétés rhéologiques du sang en quelque sorte. En effet, l'hémorhéologie est une étude des caractéristiques de l'écoulement du sang dans les vaisseaux. Elle permet une meilleure approche des propriétés du sang liées à ses constituants, des propriétés de la paroi vasculaire où celui-ci s'écoule et de tout ce qui peut interagir sur ces différents éléments aboutissant à des troubles hémorhéologiques.

Comme nous l'avons mentionné dans les rappels, le sang est constitué par le plasma, les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. C'est une suspension cellulaire dans une solution aqueuse, le plasma, contenant des sels minéraux, des protéines et d'autres molécules organiques.

Les paramètres de rhéologie sanguine qui sont mesurés dans les études expérimentales et qui méritent d'être connus par les cliniciens sont : la viscosité sanguine, la viscosité plasmatique, la déformabilité et l'agrégation des globules rouges^[15]. En effet, une altération de l'un de ces facteurs est à l'origine des troubles de la rhéologie sanguine, telles que l'hyperviscosité qui conduit à un ralentissement du flux sanguin ou à une apparition d'événements occlusifs comme la formation de rouleaux de Globules rouges ou d'agrégats plaquettaires, ou l'hypoviscosité qui conduit à une déficience du flux microcirculatoire^[17]. A ces facteurs, on pourrait ajouter les propriétés rhéologiques du globule blanc ainsi que l'hématocrite^[16].

Essayons, donc de voir chacun des facteurs influençant l'hémorhéologie de façon détaillée, afin d'expliquer leur influence.

III-A .La viscosité sanguine

Le sang est donc un fluide non newtonien, rhéofluidifiant, avec des propriétés viscoélastiques et thixotropes. Ces propriétés biophysiques complexes sont liées notamment à la capacité des globules rouges à s'agréger à faible vitesse de cisaillement et à se déformer à vitesse de cisaillement élevée [5].

Facteurs influençant la viscosité sanguine [16]

La figure 6 ci-dessous montre l'évolution de la viscosité sanguine en fonction de la vitesse de cisaillement :

La courbe orange correspond à la courbe témoin : mesures réalisées sur du sang total et on voit très bien que la viscosité diminue avec l'augmentation de la vitesse de cisaillement, caractérisant ainsi les propriétés rhéofluidiantes du sang.

La courbe rouge résume le cas où on augmente les phénomènes d'agrégaions érythrocytaires en mettant les globules rouges dans une solution de dextran 70 à 3 % par exemple : l'hyperagrégaion érythrocytaire provoquée va majoritairement influencer la viscosité sanguine à faible vitesse de cisaillement. Ensuite, quand la vitesse de cisaillement augmente, les agrégats érythrocytaires sont dissociés, et la viscosité sanguine se normalise.

Enfin, la courbe grise correspond à la situation où les globules rouges ont été rigidifiés avec du glutaraldéhyde par exemple pour diminuer leur déformabilité: la viscosité sanguine est principalement affectée à une vitesse de cisaillement élevée.

Il ressort de cette étude une importante constatation à savoir que la viscosité sanguine mesurée à faible vitesse de cisaillement est très influencée par les propriétés d'agrégaion érythrocytaire, alors que celle mesurée à vitesse de cisaillement élevée est influencée par les propriétés de déformabilité érythrocytaire.

Sur cette figure, on peut également remarquer la mise en correspondance entre les vitesses de cisaillement et les territoires vasculaires. Par exemple, les vitesses de cisaillement sont faibles dans les veinules post capillaires, alors qu'elles sont élevées dans les capillaires.

Comme nous venons de le voir, la viscosité sanguine est dépendante des propriétés de déformabilités et d'agréations érythrocytaires. Mais on peut aussi y ajouter d'autres paramètres tels que l'hématocrite, la viscosité plasmatique et dans une moindre mesure, les propriétés rhéologiques des globules blancs [16].

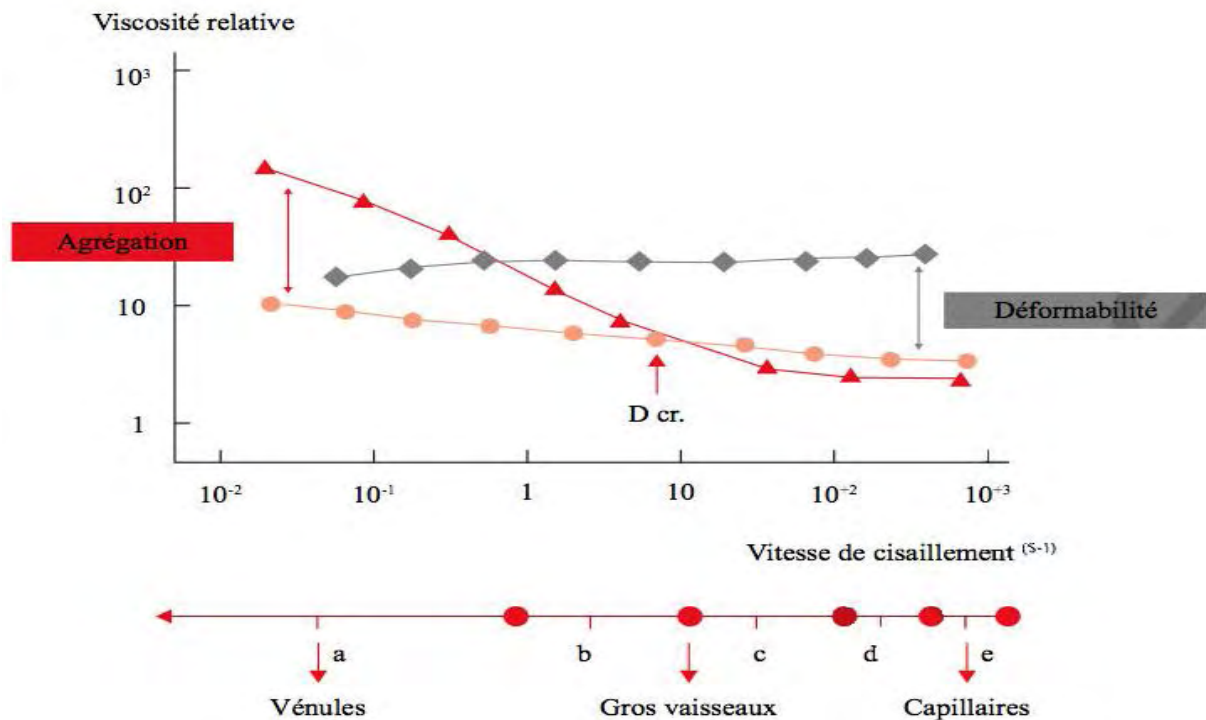


Figure 6 : Effet de la déformabilité et de l'aggrégation érythrocytaire sur la viscosité sanguine en fonction de la vitesse de cisaillement. Orange = courbe témoin ; rouge = agrégation érythrocytaire augmentée ; gris = déformabilité érythrocytaire diminuée. La partie inférieure de la figure est la mise en correspondance des vitesses de cisaillement et territoires vasculaires où l'on peut trouver des vitesses de cisaillement de cet ordre de grandeur [16].

III-B. La viscosité plasmatique

Le plasma se comporte comme un fluide newtonien ^[14]: à une température donnée, quelque soit la contrainte appliquée (représentée par « *le shear rate* » sur la figure 7 B), la viscosité du plasma ne change pas, ce qui n'est pas le cas pour le sang qui est un fluide non newtonien (voir Figure 7).

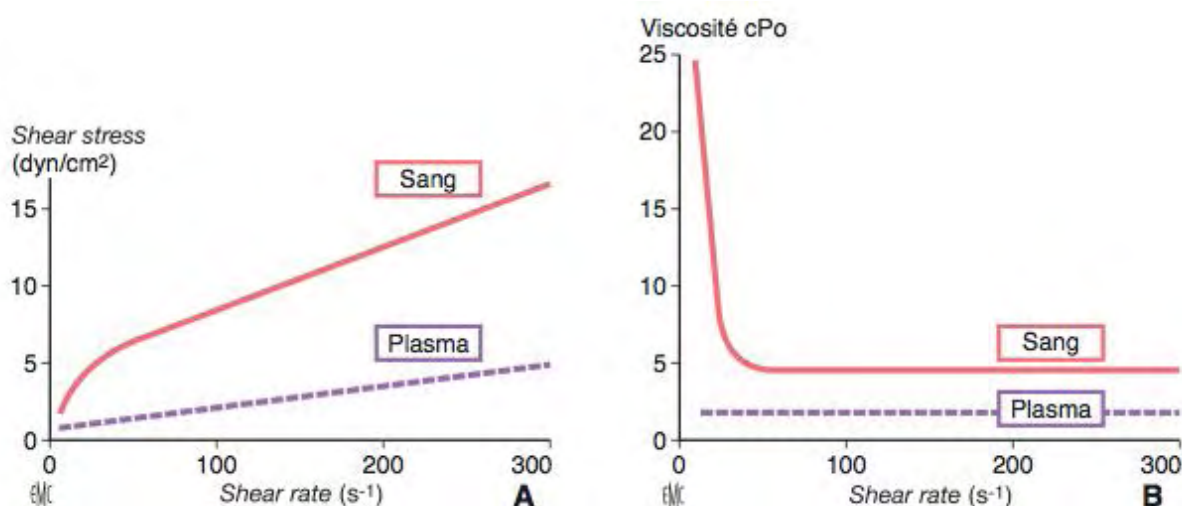


Figure 7 : Caractère newtonien du plasma et non newtonien du Sang (14) :

La Figure 7A montre l'évolution de la vitesse de cisaillement (*shear rate*) en fonction des forces de cisaillements (*Shear stress*): le sang a le comportement d'un fluide rhéofluidant et le plasma a le comportement d'un fluide newtonien (le rhéogramme est une droite) et la figure 7B confirme le comportement newtonien du plasma puisque sa viscosité est constante quelle que soit la valeur de la vitesse de cisaillement alors que pour le sang celle-ci diminue au fur et à mesure que la vitesse de cisaillement augmente jusqu'à atteindre une valeur seuil.

La viscosité plasmatique est en moyenne de 1,30 à 37°C. Elle est supérieure à l'eau, prise en référence (1 à 20 °C et 0,69 à 37 °C). Elle dépend majoritairement de la concentration et de la nature des protéines qui le composent. Celles-ci sont de quatre types : albumine, globulines, lipoprotéines et fibrinogène.

L'albumine, qui représente 60 % du poids des protéines plasmatiques, ne contribue que pour 36 % à la différence de viscosité entre le plasma et l'eau. Celle-ci repose essentiellement sur l'influence des molécules asymétriques allongées, susceptibles de se placer perpendiculairement à la direction de l'écoulement.

Ainsi, le fibrinogène est à lui seul responsable de 22 % de la viscosité plasmatique, alors qu'il ne représente que 4 % des protéines plasmatiques ^[16]. Les globulines sériques, en particulier les α 2-macroglobulines, les lipoprotéines de faible densité et les immunoglobulines influencent également la viscosité plasmatique ^[18].

L'augmentation du fibrinogène est donc une cause primordiale de l'hyperviscosité, de même que celle des immunoglobulines M monoclonales au cours de la maladie de Waldenström. Les cryoglobulines augmentent la viscosité plasmatique également d'autant plus que la température est abaissée ^[2,19].

Les valeurs de la viscosité plasmatique varient légèrement en fonction de multiples facteurs susceptibles de modifier le taux ou le profil des protéines plasmatiques (l'alimentation, l'obésité, les infections endémiques, le tabagisme, etc.). A 37 °C, on considère que les valeurs sont normales lorsqu'elles sont comprises entre 1,1 et 1,3 mPa/s ^[16].

La viscosité plasmatique est généralement un bon indicateur physiopathologique puisqu'elle augmente (jusqu'à 1,95 mPa/s) dès qu'il y a un épisode inflammatoire aigu (intervention chirurgicale, syndrome infectieux, etc.) et lorsque la synthèse du fibrinogène est stimulée ^[16].

Malheureusement, selon les pays, peu de laboratoires utilisent la mesure de la viscosité plasmatique à des fins de diagnostics cliniques.

Il faut aussi rappeler le rôle majeur de la viscosité plasmatique sur le tonus vasomoteur. En effet, le plasma étant la principale interface entre l'endothélium vasculaire et le sang, celui-ci, de part sa viscosité, influence directement le tonus vasomoteur en stimulant la production du monoxyde d'azote par le biais de la contrainte de cisaillement exercée sur les cellules endothéliales ^[20]. Ainsi, il existe probablement une valeur individuelle de viscosité

plasmatique optimale permettant de maintenir une densité capillaire fonctionnelle maximale^[16].

Une viscosité plasmatique trop faible serait donc néfaste au même titre qu'une viscosité plasmatique trop élevée. Voyons brièvement quelques désordres cliniques liés à un taux de fibrinogène et d'immunoglobulines plasmatiques anormalement élevé.

❖ Désordres cliniques où le taux de fibrinogène est anormal :

Le fibrinogène plasmatique a été longtemps démontré comme influençant la viscosité sanguine totale. Bell a démontré qu'après l'administration d'un agent entraînant une défibrination (Arvin*), la viscosité sanguine totale et le taux de fibrinogène plasmatique diminuent de façon analogue^[21]. Il est connu comme étant un facteur de risque de l'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (AVC)^[22-24], il est également impliqué dans les phénomènes d'agrégation érythrocytaire^[16].

✓ Le syndrome de Felty :

Le syndrome de Felty associe la polyarthrite rhumatoïde, la splénomégalie et la leucopénie. C'est un syndrome rare qui se voit essentiellement dans les polyarthrites rhumatoïdes anciennes. Une anomalie de la viscosité plasmatique est observée chez des patients présentant ce syndrome et s'explique par l'augmentation du taux de fibrinogène plasmatique et des variations des immunoglobulines^[25].

La viscosité sanguine totale est aussi élevée suite à l'agrégation des globules rouges^[25-26]. De plus, il y a une altération qualitative et quantitative du fibrinogène^[25-26].

✓ Affections ischémiques du Cœur :

Le processus inflammatoire étant un composant majeur des différentes étapes de la formation de la plaque d'athérome^[27], on a une augmentation du fibrinogène au cours de la formation de cette plaque étant donné que c'est un marqueur de la phase aiguë de l'inflammation^[14,24]. Cela conduit à une agrégation importante des globules rouges qui augmente la viscosité sanguine et par la suite à une diminution du flux sanguin local^[24].

Cette cascade d'événements conduit à la pathogénèse de la phase aiguë de l'ischémie myocardique et de l'angine de poitrine.

❖ Désordres cliniques dus à des anomalies des immunoglobulines ^[24]:

En plus du fibrinogène, le plasma et la viscosité sanguine sont dépendants des immunoglobulines et dans le cas de la viscosité sanguine totale, les immunoglobulines exercent leur effets en causant l'agrégation des globules rouges .Un certain nombre de désordres sont associés à un taux plasmatique d'immunoglobulines anormal .Ils sont dus à des anomalies polyclonales ou monoclonales. Le tableau II résume ces anomalies.

Tableau II: Désordres cliniques avec des anomalies des immunoglobulines plasmatiques^[24].

Anomalies polyclonales :

- Infections chroniques, Désordres auto-immuns : Polyarthrite rhumatoïde, Lupus érythémateux
- Syndrome hémolytique froid
- Cryoglobulinémie

Anomalies monoclonales :

- Myélome multiple, Macroglobulinémie de Waldenström
 - Désordres lymphoprolifératifs, Gammopathies monoclonales
-

III-C. La déformabilité et l'agrégation érythrocytaire

1 .La déformabilité érythrocytaire

Au cours de la vie du globule rouge, celui-ci doit traverser des vaisseaux sanguins de la microcirculation ayant un diamètre très inférieur au sien: diamètre à peine égal au tiers de celui du globule rouge ^[16].Cela est possible grâce aux excellentes propriétés de déformabilité du globule rouge qui sont, pour cela un facteur primordial de résistance vasculaire dans la microcirculation. La déformabilité du globule rouge dépend de trois facteurs à savoir ^[16]:

- La viscosité intracytoplasmique qui est habituellement faible et fonction de la teneur corpusculaire en hémoglobine et du type d'hémoglobine.
- L'excès de surface : en effet par rapport à une sphère qui aurait le même volume que le globule rouge, celui-ci a un excès de surface, ce qui lui permet d'adopter une forme en parachute pour passer à travers les capillaires les plus fins.
- Les propriétés viscoélastiques de la membrane qui lui permettent de tourner librement autour du cytoplasme et ainsi de réduire les résistances hydrauliques. Ces propriétés sont étroitement liées à l'intégrité du cytosquelette érythrocytaire.

Si l'un de ces trois facteurs est affecté, la déformabilité érythrocytaire l'est également. Cela est observé dans différentes pathologies telles que :

❖ *La drépanocytose* ^[1, 16,28].

La drépanocytose est l'un des désordres génétiques les plus connus comme on aura le temps de le voir plus loin .Dans cette pathologie, les altérations importantes de la déformabilité du globule rouge font partie du schéma physiopathologique des crises vaso-occlusives douloureuses. En plus de cela, cette anomalie du globule rouge entraîne une fragilisation de celui-ci et par la suite, une anémie chronique chez les patients.

❖ *Le diabète :*

Les patients diabétiques ont des altérations complexes de la rhéologie qui aboutissent à des augmentations de la viscosité sanguine et plasmatique. Il existe une corrélation entre le

pourcentage d'hémoglobine glycosylée (qui témoigne du mauvais contrôle du diabète) et la diminution de la déformabilité des GR [29].

Les perturbations de la déformabilité érythrocytaire faisant suite aux perturbations métaboliques contribuent au développement de complications telles que la rétinopathie diabétique [29]. Enfin, dans le syndrome d'apnée du sommeil, les perturbations de la rhéologie du globule rouge seraient impliquées dans l'augmentation du risque de complications cardiovasculaires qui caractérise cette pathologie [16].

A côté de ces pathologies, il existe d'autres circonstances où la déformabilité du globule rouge est altérée à savoir : le vieillissement physiologique des globules rouges [15] et l'augmentation des concentrations cytosoliques du calcium qui entraîne des modifications du cytosquelette des GR [30].

L'altération de la déformabilité des GR est une caractéristique majeure des culots globulaires conservés [31-33]. Signalons aussi que l'exercice physique chez des sujets non entraînés diminue la déformabilité des GR et cet effet persiste pendant environ 12 heures après la fin de l'effort [34].

2. L'agrégation érythrocytaire :

Dans beaucoup d'espèces animales, y compris l'homme, les globules rouges ont tendance à s'agréger, de façon réversible, en présence de certaines macromolécules comme le fibrinogène en formant des rouleaux unidimensionnels ou des agrégats tridimensionnels. Deux mécanismes permettent, à ce jour, d'expliquer ce phénomène : *the bridging model* et *the depletion theory* [16,35,36].

The bridging model est la théorie la plus connue et propose que la formation d'agrégats érythrocytaires est possible quand les forces de liaison (ou de pontage) liées à l'absorption de macromolécules (comme le fibrinogène) à la surface des cellules dépassent les forces de désagrégation liées, entre autres, aux forces de répulsion électrostatique entre les cellules.

The depletion theory propose quasiment l'inverse : l'agrégation érythrocytaire a lieu lorsque les concentrations en protéines, ou en polymères, proches de la surface cellulaire sont faibles par rapport au milieu de suspension (on parle alors de zone de déplétion relative au niveau de la surface membranaire). Cette zone de déplétion génère un gradient osmotique et va provoquer un rapprochement entre les cellules adjacentes (on parle de *depletion interaction*) qui dépasse, là encore, les forces de désagrégation.

Quelle que soit la théorie explicative des phénomènes d'agrégation érythrocytaire, de multiples travaux ont été réalisés pour évaluer l'agrégation érythrocytaire dans diverses pathologies, et il est généralement rapporté une hyperagrégation érythrocytaire dans les cas suivants : inflammation, diabète, hypertension, choc septique, insuffisance veineuse chronique, accident vasculaire cérébral, etc^[16].

Il est classiquement admis qu'une hyperagrégation érythrocytaire est défavorable à un flux sanguin adéquat, puisque propice à générer des zones de stase^[16]. De plus, des travaux récents ont montré qu'une hyperagrégation des globules rouges contribue à réduire la production de monoxyde d'azote par l'endothélium vasculaire^[37] : dans le compartiment artériel et artériolaire, une augmentation de l'agrégation des globules rouges conduit à une migration axiale des globules rouges plus prononcée qui a pour conséquence d'augmenter l'épaisseur de la zone périphérique pauvre en éléments cellulaires, et dont la viscosité est plus faible que dans la zone axiale. La réduction consécutive de la contrainte de cisaillement exercée sur l'endothélium conduit alors à une réduction de la production du monoxyde d'azote et à une vasodilatation moindre.

III-D. L'hématocrite

L'hématocrite est défini comme étant le volume occupé par les éléments figurés du sang en particulier les globules rouges^[7,16]. L'hématocrite est le plus important déterminant de la viscosité sanguine dans les vaisseaux les plus larges^[16]. Il affecte la viscosité sanguine de manière dramatique à faible vitesse de cisaillement^[16].

Par exemple, pour une vitesse de cisaillement de $0,01 \text{ s}^{-1}$, une augmentation de l'hématocrite de 20 à 50 % multiplie par neuf la viscosité sanguine^[38]. L'influence de l'hématocrite à vitesse de cisaillement élevée est plus modérée : une augmentation de l'hématocrite d'une unité conduit à un accroissement de 3-4 % de la viscosité sanguine. L'hématocrite contribue donc aux propriétés non newtoniennes du sang^[16].

III-E .Les globules blancs

L'importance rhéologique des globules blancs est négligeable lors des situations physiologiques, car ils ne passent pas par les capillaires mais par des shunts artérioveineux. Néanmoins, des études ont rapporté que lorsque leur nombre augmente, comme c'est le cas dans des états hyperleucocytaires, une augmentation des résistances à l'écoulement sanguin est possible en raison de l'occlusion de microvaisseaux^[16].

En fait les leucocytes activés affectent les cellules qu'ils côtoient et les globules rouges sont plus exposés : la production des radicaux libres rend les globules rouges plus rigides et plus agrégables^[16]. On peut citer les enzymes protéolytiques qui accroitraient l'agrégabilité érythrocytaire : les cytokines monocytaires activatrices de la formation du fibrinogène par les hépatocytes^[39].

Par ailleurs, l'adhérence des leucocytes joue un rôle majeur dans l'ischémie critique des membres inférieurs, au cours de l'infarctus du myocarde et de manière générale dans l'ischémie de reperfusion^[40].

IV .TECHNIQUES ET APPAREILS EN HEMORHEOLOGIE

L'exploration hémorhéologique fait appel à :

- Des viscosimètres : pour l'exploration de la viscosité sanguine et plasmatique,
- Des techniques permettant de faire l'exploration de la déformabilité et l'agrégation des globules rouges,
- Des techniques de dosage des protéines plasmatiques surtout le fibrinogène,
- Des techniques d'étude de la rhéologie des globules blancs.

Les techniques hémorhéologiques sont standardisées, ce qui permet une harmonisation des méthodes utilisées par les différents laboratoires hémorhéologiques. C'est ainsi que les *New guidelines for Hemorheological laboratory techniques* ^[5] ont été publiés.

Ce sont les recommandations internationales de standardisation des méthodes utilisées dans les laboratoires d'hémorhéologie depuis le recueil du sang jusqu'à la réalisation des analyses, quelque soit le paramètre hémorhéologique étudié.

Dans cette partie de notre travail, nous allons parler des techniques les plus utilisées, en pratique clinique.

IV-A .Phase pré-analytique

Conditions et temps de prise de l'échantillon ^[5]:

Les paramètres hémorhéologiques sont affectés par plusieurs éléments à savoir : les variations diurnes, le degré d'hydratation, les fluides ou aliments récemment consommés, l'activité physique, les médicaments et les conditions environnementales (exemple: température, humidité), une récente transfusion sanguine.Ce sont donc des facteurs qui doivent être pris en compte avant d'effectuer le prélèvement pour exploration hémorhéologique.

La prise de sang est réalisée chez le sujet à jeun depuis 8 à 10 heures, au repos dans une salle à température ambiante. Le prélèvement sanguin doit être réalisé après 10 minutes de repos, en position assise. Les conditions et l'heure de prélèvement doivent être notées.

Le prélèvement se fait par ponction veineuse sans application d'un garrot: il a en effet été rapporté que ce dernier peut affecter la mesure des paramètres hémostasiologiques^[42] à travers la déformabilité et l'agrégation du globule rouge ; la mesure de ces paramètres serait cependant moins perturbée si la prise de sang est réalisée dans les 90 secondes qui suivent l'application du garrot^[43].

Les anticoagulants utilisés sont l'Ethylène Diamine Tétracétate (EDTA) ou l'héparine, mais cette dernière influençant les paramètres hémostasiologiques^[44], l'EDTA est le plus utilisé. L'anticoagulant utilisé ne doit pas diluer le sang et la concentration finale obtenue doit être contrôlée rigoureusement : on utilise 1,5-1,8mg/ml de sang pour l'EDTA et 14-15 U/ml de sang pour l'héparine.

Au cours des prélèvements, toute différence par rapport à ces recommandations doit être rapportée pour être prise en compte lors de l'interprétation des résultats.

Stockage et traitement du prélèvement^[5]:

Si les mesures ne peuvent pas être réalisées dans l'heure qui suit le prélèvement, celui-ci doit être stocké à 4°C quatre heures au maximum. Ces échantillons ne doivent pas être congelés et ils doivent être ramenés à la température de mesure avant chaque analyse.

La viscosité plasmatique reste inchangée 24 heures après le prélèvement si l'échantillon demeure intact mais elle peut augmenter si l'échantillon est remixé fréquemment.

•Ajustement de l'hématocrite :

L'ajustement de l'hématocrite peut être nécessaire pour la mesure de la viscosité sanguine et l'étude de l'agrégation des globules rouges. Cela se fait par retrait ou ajout d'un volume de plasma autologue à l'échantillon de sang tout en contrôlant l'hématocrite final obtenu après cette opération.

•Lavage des globules rouges :

Les procédures de mesure peuvent nécessiter un lavage des globules rouges pour les remettre en suspension dans un milieu différent du plasma autologue, cela se fait par retrait du plasma autologue et de la couche leucocytaire après une centrifugation lente (1,500g, 5

min à température ambiante).Un tampon PBS (290 ± 10 milliosmoles /l, PH=7,4) est recommandé pour le lavage des globules rouges : en général deux lavages sont suffisants.

Cependant, d'autres tampons isotoniques peuvent être utilisés pour des analyses spécifiques .Exemple: tampon HEPES pour les globules rouges drépanocytaires ^[45].Il faut noter que les tampons isotoniques utilisés dans le lavage des globules rouges peuvent influencer les propriétés de ces derniers. Il est donc important d'évaluer leurs fonctions morphologiques après le lavage dont les détails doivent être rapportés.Après cela, les globules rouges seront remis en suspension dans un milieu autre que le plasma autologue.

Le taux d'oxygénation de l'hémoglobine influence la déformabilité et l'agrégation des globules rouges ^[46], ce qui impose une oxygénation totale des suspensions de globules rouges destinées à l'étude de la déformabilité et l'agrégation érythrocytaire ^[5].

• *Préparation de l'échantillon pour l'étude leucocytaire :*

Les leucocytes étant très sensibles, il est recommandé d'utiliser des échantillons de sang fraîchement préparés pour prévenir leur détérioration au cours des procédures de séparation.Pour prévenir les interactions et activation leucocytaires et plaquettaires après leur retrait, il faut ajouter la théophylline.

IV-B .Mesure de la viscosité sanguine et plasmatique

1. La viscosité sanguine

L'hématocrite affecte profondément les caractères rhéologiques du sang et des suspensions de globules rouges ; les mesures doivent donc être effectuées sur l'hématocrite natif ou un hématocrite réajusté^[5]. Les études cliniques utilisent un hématocrite natif d'autant plus que ceci reflète les conditions in vivo alors que les études destinées à évaluer l'agrégation et la déformation érythrocytaire par viscosimètre sont réalisées sur un hématocrite ajusté pour permettre une comparaison^[5].

Températures de mesure^[5] :

La viscosité sanguine varie inversement avec la température, les viscosimètres doivent donc être capables de maintenir la température à une valeur constante avec une variation maximale de température de $\pm 5^{\circ}\text{C}$. Un préchauffage de l'échantillon de sang et du contenant à la température de travail est requis. La mesure de la viscosité sanguine est habituellement effectuée à 37° ; cependant, pour l'étude de certaines anomalies particulières comme le Phénomène de Raynaud par exemple, cette température peut être modifiée, ou pour des études spécifiques aux effets de la température.

Techniques de mesure^[5] :

Le contenant de l'échantillon de sang et l'appareil de mesure doivent être nettoyés et propres avant chaque mesure. Les mesures de la viscosité doivent être effectuées à des cisaillements (*shear stress*) différents, il est donc important de signaler que les globules rouges auront tendance à s'agréger à de faibles valeurs de shear stress ou à donner lieu à un phénomène de synérèse qui est une séparation partielle des globules rouges de leur milieu de suspension quand ils sont entraînés d'agréger. Pour remédier à cela, il faut bien homogénéiser la suspension de globules rouges ou le sang avant chaque mesure de viscosité.

En dehors d'un mixage adéquat les résultats sont invalides. Il faut noter que ces phénomènes d'agrégation érythrocytaire concernent plus particulièrement les échantillons pathologiques. Les mesures de viscosité obtenues pour les hématocrites natifs doivent être

comparées à celles d'un groupe témoin de même âge et sexe que les patients, pour lequel, les analyses ont été réalisées dans les mêmes conditions (même vitesse de cisaillement et température de mesure).

Si l'on souhaite évaluer l'influence de facteurs autres que l'hématocrite sur la viscosité apparente, le groupe témoin doit avoir une valeur d'hématocrite comparable. Pour cette dernière comparaison, chaque laboratoire prépare sa propre gamme d'hématocrites allant de 20 à 70% servant à mesurer la viscosité sanguine de référence. Les valeurs de références doivent être réexaminées périodiquement dans chaque laboratoire (contrôle de qualité).

Types de viscosimètres ^[5]:

La plupart des viscosimètres sont rotationnels ; ils sont constitués de deux surfaces concentriques, l'une d'entre elles étant soumise à un mouvement de rotation. Ils sont le plus souvent configurés sous forme d'un cylindre interne et d'un cylindre externe (viscosimètre type couette) ou d'un système cône-plan ou encore de tubes viscosimètres.

L'échantillon de sang à analyser est déposé dans l'entrefer des deux cylindres, ou entre la Cône et le plan ou à l'intérieur du tube, l'important c'est que celui-ci soit cisailé entre les deux surfaces.

Certains viscosimètres opèrent à taux de cisaillement constant : l'une des surfaces concentriques tournant à vitesse constante, la contrainte générée est déterminée par le moment de la force résultante et la géométrie du système de mesure. D'autres opèrent à contrainte constante : une des surfaces tourne grâce à une force appliquée constante et le taux de cisaillement est déterminé par la mesure de la vitesse de rotation du cylindre mobile.

La viscosité du sang, encore appelée la viscosité apparente, est alors mesurée comme si c'était un fluide newtonien, en ignorant les éléments figurés du sang. La viscosité apparente du sang est donnée par la formule :
$$\text{Viscosité } (\eta_B) = \text{shear stress} / \text{shear rate} = \frac{K \times (\text{moment})}{\text{Vitesse de rotation}}$$

Où K est un facteur conventionnel dépendant de la géométrie de l'appareil calculé en utilisant des fluides newtoniens de viscosité connue (exemple : l'huile) couvrant un intervalle de mesure correspondant à nos échantillons de sang.

La viscosité sanguine peut aussi être mesurée en utilisant un tube viscosimètre ou viscosimètre capillaire par détermination du rapport entre le gradient de pression motrice P le long du tube et le débit d'écoulement Q . La contrainte de cisaillement (*Shear stress*) et le taux de cisaillement (*shear rate*) sont nuls au centre du tube et maximaux au niveau des parois du tube.

La viscosité apparente effective du sang est déterminée par le rapport P/Q avec une constante géométrique K' mesurée en utilisant des fluides newtoniens de viscosité connue, égale à la viscosité de l'échantillon de sang analysé.

Les viscosimètres rotationnels doivent être équipés d'un anneau de garde pour détecter des artefacts dus aux tensions superficielles provenant des protéines plasmatiques créant un film protéique à l'interface fluide-air. Alternativement, en absence de cet anneau, l'opérateur doit se rassurer que ces tensions ne se forment pas, surtout pour les mesures effectuées à de faibles cisaillements. Pour les viscosimètres capillaires, ces artefacts doivent également être limités.

2 .La viscosité plasmatique

La viscosité plasmatique, influence elle aussi la viscosité sanguine comme déjà montré plus haut et le plasma est un fluide newtonien ^[1, 2, 4,14].Elle a été proposée comme méthode d'étude au laboratoire en lieu et place de la vitesse de sédimentation car elle est plus précise puisqu'elle prend compte de l'ensemble des macromolécules responsables de la densité du plasma ^[1,16].

Il existe donc plusieurs viscosimètres utilisés pour la détermination de cette dernière, ce sont les mêmes appareils que ceux déjà décrits pour la mesure de la viscosité sanguine, avec d'autres comme le viscosimètre à chute de bille permettant la mesure de la viscosité pour les fluides newtoniens. Il faut, ici aussi, faire attention aux artefacts dus au film protéique formé par les protéines plasmatiques à l'interface fluide-air au cours des mesures en utilisant des taux de cisaillements modérément élevés et des gradients de pression. Le contrôle de la température, normalement maintenue à 37°C est nécessaire, puisque la viscosité plasmatique change dès qu'il ya une différence de température de 2°C ^[5].

IV-C. Déformabilité et agrégation érythrocytaire

La déformabilité et l'agrégation érythrocytaire sont deux facteurs importants dans la rhéologie du Sang. En effet, sur le plan microcirculatoire plus particulièrement, une défaillance de l'une de ces propriétés du globule rouge conduit à des troubles de la circulation ayant des conséquences graves.

Il existe plusieurs méthodes utilisées au cours de l'étude de la déformabilité et de l'agrégation érythrocytaire, on essaiera de rapporter ici les techniques les plus utilisées.

1.Exploration de l'agrégation érythrocytaire

Les globules rouges, à de faibles vitesses de cisaillement ont tendance à s'agréger de façon réversible. C'est une propriété mesurable et il existe plusieurs techniques dont les plus utilisées sont les suivantes.

***a. Mesure de l'indice microscopique de l'agrégation érythrocytaire*^[5,16]**

C'est une méthode très ancienne : une suspension connue de globules rouges à très faible valeur d'hématocrite (1% par exemple) avec une quantité bien connue de globules rouges est placée dans une chambre hémocytomètre (*hemocytometer chamber*) standard pendant une période de temps bien définie (exemple 5 ou 10 minutes).

Plusieurs domaines de la chambre sont alors enregistrés par microscopie (vidéo) en suivant le nombre d'unités cellulaires formées par unité de volume : une seule cellule dispersée ou des agrégats de cellules par unité de volume. L'indice microscopique d'agrégation érythrocytaire est alors mesuré en faisant le rapport entre le nombre total de cellule par unité de volume et le nombre d'unités cellulaire par unité de volume. Ce rapport augmente avec la taille des agrégats. Cette méthode n'est pas facile à mettre en œuvre en pratique de routine.

***b. Vitesse de sédimentation érythrocytaire*[5]**

Détermination de la vitesse de sédimentation des globules rouges en mesurant la distance parcourue par ces derniers au cours du processus de décantation après un intervalle de temps de 60 minutes. Des méthodes manuelles ou automatisées peuvent être utilisées pour

obtenir des informations supplémentaires détaillées sur le processus, y compris le temps nécessaire pour initier la décantation. Des méthodes à ultrasons ont également été utilisées pour suivre le processus de décantation.

c. Syllectométrie pour la mesure de l'agrégation érythrocytaire

Zijlstra a étudié les propriétés optiques des suspensions de globules rouges en 1950 et a montré que l'évolution dans le temps de l'intensité de la lumière rétrodiffusée reflète l'évolution dans le temps de l'agrégation érythrocytaire ^[47]. Il a nommé cette méthode la Syllectométrie et l'enregistrement obtenu au cours du temps de mesure, le syllectogramme^[47]. De nos jours, plusieurs appareils utilisent cette méthode pour l'étude de l'agrégation du globule rouge : Erythroagrégomètre (Regulest, France), Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer : LORCA (Mechatronics, Netherlands).

En effet l'hémoglobine absorbe la lumière et le niveau d'oxygénation de l'hémoglobine favorise cette absorption ^[5, 48,49]. Ainsi, il convient d'assurer une bonne oxygénation des échantillons à analyser avant de procéder à leur étude.

Principe^[5, 48,49] : L'intensité de lumière transmise ou rétrodiffusée par une suspension de globules rouges est fonction du nombre de particules en suspension. L'agrégation des globules rouges donne lieu à une diminution du nombre de particules en suspension, et à une augmentation de la taille des particules, ce qui conduit à une augmentation de l'intensité de lumière transmise et à une diminution de l'intensité de lumière rétrodiffusée (Figure 8).

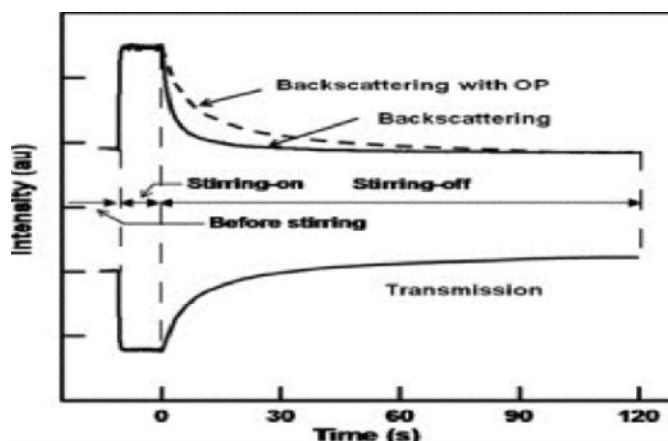


Figure 8 : Evolution de l'intensité de la lumière transmise et rétrodiffusée au cours du processus d'agrégation des globules rouges^[49] : après agitation (*stirring-off*), l'intensité de lumière transmise augmente au fur et à mesure que les agrégats se forment alors que l'intensité de lumière rétrodiffusée diminue.

L'enregistrement de l'intensité de lumière transmise et/ou l'intensité de lumière rétrodiffusé(réfléchi) en fonction du temps pendant le processus d'agrégation, après une désagrégation complète de la suspension de globules rouges à analyser, offre un intervalle de temps qui peut être analysé mathématiquement en vue d'obtenir des indices d'agrégation reflétant à la fois la taille des agrégats (nombre moyen de globules rouges par agrégat) et le temps nécessaire à l'agrégation érythrocytaire.

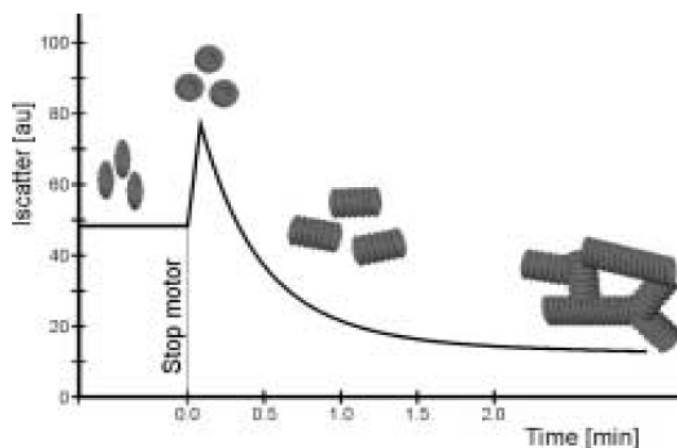


Figure 9 :Sylllectogramme de l'agrégation des globules rouges: l'intensité de la lumière rétrodiffusée (Isc) en fonction du temps avant et après l'arrêt soudain du moteur (Appareil LORCA)^[50].

L'analyse débutant à t_0 , le pic de l'intensité de lumière rétrodiffusée (80% sur la figure) est observé à $t < 0,25\text{min}$; il n'y a pas (ou il y a très peu) d'agrégats érythrocytaires en solution :un système de cisaillement a supprimé les agrégats préexistants(moteur) ; cependant, les agrégats commencent à se former par la suite et l'intensité de lumière rétrodiffusée diminue au fur et à mesure que leur taille augmente.

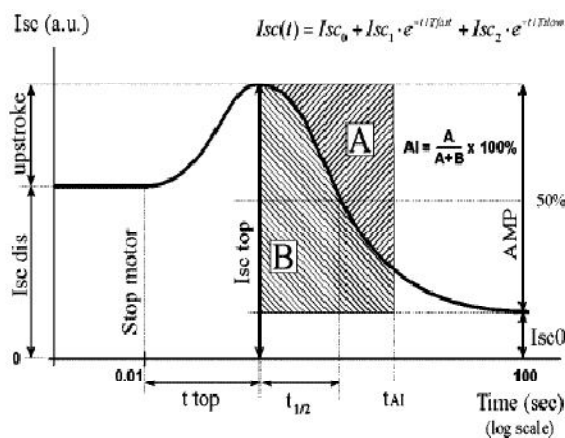


Figure 10 :Sylllectogramme de l'agrégation des globules rouges: le même que sur la figure 9 mais ici reporté sur l'échelle de temps logarithmique (AI= Indice d'agrégation) ^[50]

Ici, le temps est représenté sur l'échelle logarithmique ce qui permet d'avoir une courbe : le t_{top} correspond au temps qu'il faut pour atteindre le pic de l'intensité de lumière rétrodiffusée (intensité maximale), le $t_{1/2}$ correspond au temps qu'il faut pour que l'intensité maximale de la lumière rétrodiffusée soit réduite de moitié, l'indice d'agrégation est donnée par le rapport $(Surface A)/(Surface A+Surface B) \times 100$, c'est un pourcentage. L'AMP correspond à l'amplitude maximale de l'intensité de la lumière rétrodiffusée^[50].

La plupart des appareils utilisés en Syllectométrie, ont le même principe de fonctionnement, mais les techniques utilisées pour supprimer les agrégats de cellules préexistants dans la suspension à analyser sont nombreuses. On a entre autres : le système de Couette(cisaillement de la suspension à analyser entre deux cylindres, un fixe et l'autre mobile) : Appareil Lorca^[50], le système cône –plan^[51] et autres systèmes.

La Syllectométrie est une technique très sensible qui est retrouvée dans beaucoup d'appareils utilisés en hémorhéologie^[5]. Le LORCA est un appareil très récent, il permet en plus l'étude de la déformabilité du globule rouge comme on pourra le voir plus bas .Cet appareil ainsi que l'érythroagrégomètre indiquent des paramètres autres que l'indice d'agrégation ce qui permet un suivi détaillé du processus d'agrégation érythrocytaire^[50,52].

La différence entre l'érythroagrégomètre et le LORCA est due aux paramètres mesurés par chacun des deux appareils en plus de l'Indice d'agrégation qui est leur seul paramètre commun,et au fait que LORCA explore également la déformabilité du globule rouge comme on aura le temps de le voir plus loin .Ce dernier est le plus utilisé en pratique clinique.

•Comparaison entre les paramètres mesurés par Lorca et l'Erythroagrégomètre (EA)^[52]:

Le LORCA détermine l'Indice d'agrégation (**IA**), le temps pour atteindre le maximum d'intensité lumineuse rétrodiffusée (**T_{top}**),le temps pour que l'intensité maximale de la lumière rétrodiffusée diminue de moitié (**T_{1/2}**), l'Amplitude maximale de l'intensité de la lumière rétrodiffusé (**AMP**)et le taux de cisaillement seuil pour assurer la désagrégation (**S_{dm}**).

Avec l'érythroagrégomètre (EA), on mesure l'Indice d'agrégation à 10 et 60 secondes : S_{10} et S_{60} respectivement, le temps d'agrégation primaire (début de l'agrégation) : T_a , le temps d'agrégation finale (fin de l'agrégation) : T_f et le taux de cisaillement seuil pour une désagrégation partielle et finale : γ_D et γ_S respectivement.

d. Fully Automatic Erythrocyte Aggregometer:FAEA (Myrenne, GmbH, Germany)
[5]

Le principe de FAEA (modèle MA-1) est basé sur la mesure de l'intensité de la lumière émise par une suspension de globules rouges à travers laquelle une lumière infrarouge est envoyée. En effet, comme déjà expliqué plus haut, s'il y a agrégation des globules rouges, il y a diminution de particules en suspension et une augmentation de la lumière émise ou transmise. C'est donc une méthode qui s'appuie également sur la syllectométrie.

La chambre de mesure est constituée d'un cône rotatif et une plaque immobile (système cône plan : suppression d'agrégats préexistants avant l'analyse). L'angle du cône est de 2 degrés, le taux de pré-cisaillement est de $600s^{-1}$. La lumière émise est enregistrée par un photomètre intégré travaillant dans le domaine de l'infrarouge au cours des 10 premières secondes après l'arrêt du moteur. Ce dispositif fonctionne avec un échantillon de 20 μl de sang, à température ambiante ($22\pm 2^\circ C$) et donne l'indice moyen de l'agrégation érythrocytaire ^[52].

Une évaluation comparative de ces trois appareils (Erythroagrégomètre, FAEA, LORCA), a montré que la FAEA semble ne pas être adaptée à des mesures très élevées d'agrégation érythrocytaire ^[52].

Tableau III : Comparaison de deux appareils : LORCA ET AGREGOMETRE MYRENNE [49]

	Appareil LORCA	Agrégomètre Myrenne (FAEA)
Système de cisaillement	Cylindres coaxiaux	Système cône- plan
Taux de cisaillement : désagrégation	Choisi par l'utilisateur <3500S ⁻¹	Fixe : 600 s ⁻¹
Paramètre mesuré	Lumière réfléchie	Lumière transmise
longueur d'onde de la source	670nm	Infrarouge
Taille de l'échantillon	1000 microlitres	20-50 microlitres
Contrôle de la température	Oui : 37°C	Non (température ambiante)

2. Exploration de la déformabilité érythrocytaire

La déformabilité est une propriété fondamentale des globules rouges pour permettre leur passage en microcirculation où le diamètre des vaisseaux est inférieur à celui des globules rouges. Cela est possible grâce à la faible viscosité intracellulaire (cytoplasme) du globule rouge, son rapport Surface/Volume qui est très élevé, ainsi que les propriétés viscoélastiques de sa membrane cellulaire [5,7].

Une altération de la déformabilité du globule rouge donne lieu à des troubles hémorhéologiques microcirculatoires pouvant avoir des conséquences fâcheuses sur les tissus irrigués par les vaisseaux atteints [16,28-29]. Cette altération est observée dans certaines pathologies comme la thalassémie, la drépanocytose, le paludisme [53,56].

Les techniques utilisées pour étudier la déformabilité du globule rouge sont très nombreuses, nous rapporterons quelques-unes.

a. Méthodes de filtration

C'est une ancienne méthode qui a été très utilisée^[5]. Son principe consiste en la mesure du temps de passage d'une suspension de globules rouges, d'un certain volume, à travers un filtre de porosité bien défini, en appliquant une certaine pression. Les membranes en polycarbonates avec des pores de diamètre compris entre 3-5 μ m sont couramment utilisées^[5].

Pour une bonne corrélation des mesures, la pression appliquée doit être comparable à celle qui prédomine en microcirculation (en dessous de 10 Pa). Il est préférable d'utiliser une suspension ayant un hématoците inférieur à 10% pour diminuer les risques de colmatage du filtre^[57].

Les caractéristiques géométriques du filtre spécialement le diamètre moyen du pore, le nombre total des pores, ainsi que leur répartition au niveau de la membrane du filtre sont d'une importance capitale pour le résultat final. Il faut donc une comparaison de plusieurs mesures réalisées sur le même lot de membranes avec des échantillons différents pour choisir celles (des membranes) dont les caractéristiques géométriques permettront d'obtenir un meilleur résultat^[5].

Les désavantages majeurs de cette méthode sont^[5,58]:

- L'utilisation d'une pression pour faire passer la suspension peut expliquer d'éventuels faux négatifs (anomalies mineures de la déformabilité du globule rouge)
- Colmatage des pores du filtre par les leucocytes plus rigides, les agrégats plaquettaires, ou les érythrocytes,
- Les changements dans la filtrabilité pourraient résulter d'un changement dans la déformabilité de la population cellulaire entière (suspension érythrocytaire préparée) ou d'une sous population et non d'un changement de la déformabilité de la cellule individuelle.

C'est donc une technique pas fiable, elle est d'ailleurs de moins en moins utilisée au profit d'autres techniques.

b .Techniques d'aspiration par Micropipette^[5]

Elle consiste en une aspiration, par une micropipette de dimensions bien connues, des globules rouges un à un depuis une suspension érythrocytaire d'hématocrite déterminé.

A son développement en 1950, elle a été une technique expérimentale très utile qui donnait des informations quantitatives précises sur la déformabilité individuelle du globule rouge. Cependant vu qu'elle prend beaucoup de temps, qu'elle est fastidieuse et demande une grande expérience dans le domaine, elle a peu d'importance en pratique clinique et trouve plutôt des applications dans d'autres sciences ^[5].

c .Analyse du transit à travers des pores

Le passage individuel des globules rouges à travers des pores cylindriques d'un filtre spécial qui contient approximativement 30 pores de géométrie précise, peut être surveillé en enregistrant la conductance électrique ^[59]. Une suspension de globules rouges diluée est filtrée à travers ces pores en utilisant un gradient de pression d'eau ^[5]. Les impulsions de résistance résultantes sont enregistrées numériquement et sont analysées pour obtenir plusieurs paramètres qui reflètent plusieurs aspects du passage des globules rouges à travers les pores ^[59]. Elle permet une analyse des sous-populations de cellules avec différentes déformabilités ^[5].

C'est une technique pas très utilisée en pratique clinique au profit d'autres techniques plus spécifiques.

d.Ektacytometrie^[5]

C'est la technique la plus utilisée actuellement dans les études de la rhéologie du globule rouge. Il s'agit d'une technique basée sur les méthodes de diffraction laser.

Principe : l'élongation ou la déformation des globules rouges contenus dans une suspension est induite par cisaillement afin d'obtenir une forme elliptique de ceux-ci. Le cisaillement est induit sur une suspension diluée d'érythrocytes à l'aide d'un système rotationnel type Couette ou type Cône-Plan. Un rayon laser passant à travers la suspension

cellulaire cisailée, suivant un angle droit relatif au vecteur du flux est diffracté par les cellules .L'image de la lumière diffractée est analysée soit par mesure des niveaux de lumière à des endroits définis de l'image ou par analyse de celle-ci.

Les résultats sont communément exprimés en Indice d'élongation ou Indice de déformation, les deux reflètent le format de l'ellipse selon le rapport $\frac{(longueur-largeur)}{(longueur+largeur)}$, ce rapport augmente avec la déformation : plus une cellule est déformée, plus son Indice d'élongation sera élevé.

On va parler de deux appareils qui utilisent cette technique: il s'agit du Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer (LORCA, Mechatronics, Amsterdam Netherlands) ^[60] et Laser Shear Stress Diffractometer (RHEODYN SSD, Myrenne, Roetgen Germany) ^[61].

➤ **Laser-assisted Optical Rotational cell analyzer: LORCA**

LORCA est un automate qui est utilisé en exploration hémorhéologique pour l'étude de la déformabilité et de l'agrégation érythrocytaire ^[50,60].

Pour la mesure de la déformabilité, il est doté de deux cylindres :un cylindre interne fixe et un cylindre externe mobile en mouvement de rotation avec un espace de 0,3 mm entre les deux où l'échantillon à analyser est placé.Le cylindre externe en mouvement de rotation à une vitesse contrôlée, exerce une force de cisaillement (*Shear stress*) sur la suspension cellulaire, et sous l'influence de cette force , les érythrocytes changent de forme et s'allongent :forme elliptique. Un rayon laser est dirigé à travers l'échantillon cisailé et l'image de diffraction produite par les cellules déformées est analysée par un logiciel. Celui-ci calcule l'Indice d'élongation selon la formule ci-haut.

On obtient une courbe (*l'ektacytogramme*) portant les valeurs de l'indice d'élongation en fonction des forces de cisaillement appliquées et l'appareil fonctionne à température contrôlée : 37°C ^[50, 60,62].En pratique, les forces de cisaillements appliquées varient entre 0,30 et 30 Pa.

A partir de l'ektacytogramme, on peut déterminer :(a) l'élongation maximale (EI max) qui correspond à la déformation maximale, (b) la force de cisaillement permettant d'avoir la moitié de la déformation maximale ($SS_{1/2}$). Une augmentation de la $SS_{1/2}$ traduit une faible déformabilité érythrocytaire^[63].

➤ **Laser Shear stress Diffractometer: RHEODYN SSD**

Le principe de fonctionnement est le même, à part qu'ici les mesures se font à la température ambiante ($22\pm 2^\circ\text{C}$) et que l'Indice d'élongation est calculé différemment. En effet, sur l'image de diffraction produite par les cellules déformées, le logiciel détermine, depuis deux points équidistants du centre de l'image, deux intensités de lumière I_A et I_B à travers les deux axes orthogonaux A et B de l'ellipse avec A correspondant au grand axe et B au petit axe^[61,64].

L'Indice d'élongation (EI) est égal à $\frac{(I_A - I_B)}{(I_A + I_B)}$ ^[61,64].

IV-D. Rhéologie des globules blancs

L'exploration rhéologique des globules blancs, n'est pas très réalisée en pratique clinique et c'est surtout la rhéologie des neutrophiles qui est la plus étudiée par rapport aux autres leucocytes^[5]. Les paramètres explorés sont :

-Mesure de la déformabilité leucocytaire^[5]:

- Méthodes de filtration : Technique très utilisée en recherche clinique, elle consiste en une mesure de la vitesse d'écoulement d'une suspension cellulaire passant à travers un filtre ayant des pores de $5\ \mu\text{m}$ ou $8\ \mu\text{m}$ de diamètre, sous l'action d'une pression constante^[65]; ou, alternativement, la vitesse d'écoulement est gardée constante et la pression sera analysée, on aura alors une courbe montrant l'écoulement en fonction du temps qui sera analysée^[5].
- Analyse du transit leucocytaire à travers un pore : Le temps de transit d'une cellule individuelle à travers un pore de $8\ \mu\text{m}$, sous pression constante, est analysé^[66].

-Etude de l'adhésion leucocytaire^[5] :

- Technique d'attachement : L'adhésion de leucocytes isolés peut être testée en les fixant sur une surface couverte de récepteurs protéiques ou de cellules endothéliales cultivées^[67]. Il faut un temps d'incubation de l'ordre de quelques minutes avant de laver les cellules non fixées. La quantification de cellules ayant adhéré peut être faite par comptage microscopique direct ou en utilisant des leucocytes rendus fluorescents afin de mesurer l'intensité de la fluorescence^[5].

Pour l'étude du caractère adhésif des neutrophiles par exemple, on se base sur leur capacité à se fixer sur les sélectines, molécules adhésives de la superfamille des immunoglobulines, sur des protéines plasmatiques purifiées (ex : albumine, fibrinogène), ou sur des protéines retrouvées dans la matrice extracellulaire comme le collagène, la fibronectine^[5].

V. APPLICATIONS DE L'HEMORHEOLOGIE

Les applications de l'exploration hémorhéologique sont nombreuses et variées. Au niveau macrocirculatoire les désordres rhéologiques accentuent l'athérogénèse, de plus, les macrovaisseaux artériels et veineux sont sensibles à l'hyperaggrégation érythrocytaire qui perturbe les sécrétions pariétales et la vasomotricité [2].

Au niveau microcirculatoire, les désordres rhéologiques sont à l'origine de plusieurs perturbations .Par exemple dans la polyglobulie de Vaquez, les troubles microcirculatoires sont à l'origine de perturbations visuelles, de vertiges et de surdité brusque. On a également les troubles cellulaires observés au cours de la drépanocytose qui sont responsables des manifestations vaso-occlusives de cette maladie [2,28].

La liste étant longue, nous essaierons de rapporter ici les exemples des états pathologiques les *plus* cités dans la littérature comme étant soumis aux explorations hémorhéologiques. Il s'agit des pathologies cardiovasculaires, des hémoglobinopathies, et du diabète.

V-1 Applications au diagnostic

A.Exploration hémorhéologique au cours des pathologies cardiovasculaires

1 .Généralités

Les Maladies cardiovasculaires sont classées par l'Organisation Mondiale de la Santé parmi les maladies non transmissibles (Noncommunicable Diseases : NCD) .Celles –ci englobent les maladies cardiovasculaires, les cancers, le diabète et les pneumopathies chroniques^[68].

Selon les Statistiques de l'organisation Mondiale de la Santé de 2008, sur les 57 millions de décès enregistrés, 36 millions soit 63% sont dus aux NCD ^[71]. Sur les 36 millions, les décès dus aux maladies cardiovasculaires viennent en tête soit 17 millions correspondants à 48% des morts occasionnés par les NCD ^[68].

Sur les 17 millions de décès annuels occasionnés par les Maladies Cardiovasculaires, il est important de remarquer que les décès dus à un infarctus du myocarde viennent en tête, suivis par ceux dus à un accident vasculaire cérébral, puis ceux dus à l'hypertension artérielle et enfin les autres maladies cardiovasculaires comme l'embolie pulmonaire viennent en dernier lieu ^[69]. Les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires sont variés, ceux qui sont reconnus prédisposant sont ^[69] :

- L'âge : L'incidence des maladies cardiovasculaires augmente avec l'âge de façon exponentielle, en effet la plupart des décès provoqués par ces maladies surviennent chez les personnes âgées.
- Le sexe : le sexe masculin est plus exposé que le sexe féminin. En effet, les œstrogènes sont des agents protecteurs par leur action sur l'intima des artères en diminuant la progression de l'athérosclérose. Par contre la contraception oestroprogestative augmente les risques chez la femme en diminuant les concentrations d'œstrogènes.
- Antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires.

A ce jour, ces trois premiers paramètres ne sont pas modifiables, ce qui n'est pas le cas des paramètres ci-dessous qui associent des caractères physiologiques à des paramètres physiques ou biologiques mesurables^[69] :

- L'hypercholestérolémie : Le cholestérol LDL est le facteur de risque le plus lié au risque cardiovasculaire accru, l'hypertriglycéridémie est un facteur de risque moins validé mais semble prédisposant s'il est accompagné d'une diminution du cholestérol HDL.
- L'Hypertension Artérielle : premier facteur de risque des accidents vasculaires cérébraux (AVC).
- D'autres facteurs tels que le diabète de type 2, l'obésité, la consommation du tabac, la sédentarité et le stress, l'alimentation riche en graisses saturées et hypercalorique sont également impliqués.

2 .Exploration hémorhéologique dans les pathologies cardiovasculaires

Au cours des pathologies cardiovasculaires, le syndrome rhéologique reste longtemps masqué (*covert syndrome*), car maîtrisé durant de longue période, par la vasomotricité par exemple ^[2]. Il entre pour sa plus grande part, dans la physiopathogénie de la lésion vasculaire, alors que dans le cadre des maladies du sang, le malaise rhéologique est manifeste (*overt syndrome*),c'est-à-dire progressivement exubérant^[2].C'est le cas des polyglobulies où l'excès des globules rouges induit une viscosité sanguine non maîtrisable, et de la maladie de Waldenström où les IgM en excès donnent l'hyperviscosité et la paralysie plaquettaire(thrombopathie acquise)^[2].

Il faut noter que dans ces affections hématologiques, le trouble hémorhéologique principalement exprimé est d'ordre microcirculatoire : vertiges, troubles de la vision et de l'audition etc., ce qui montre bien son influence développée sur les petits vaisseaux.

Rapportons quelques exemples d'explorations réalisées au cours de certaines pathologies cardiovasculaires pour démontrer l'apport de l'hémorhéologie.

a.Syndrome de bas débit coronaire (Slow coronary flow : SCF)

Le *Slow coronary flow* a été décrit pour la première fois en 1972,il s'agit d'une découverte angiographique caractérisée par un passage retardé du produit de contraste injecté (au cours de l'angiographie) en l'absence de maladies coronariennes obstructives ^[70].Les mécanismes physiopathologiques de celui-ci ne sont pas bien connus ^[63].Certains auteurs le caractérisent comme un phénomène et d'autres en font un syndrome.

Une étude a été réalisée partant de l'hypothèse selon laquelle, il y aurait un lien entre la viscosité sanguine (hématocrite, viscosité plasmatique, déformabilité et agrégation érythrocytaire) et le phénomène de bas débit coronaire (SCF) ^[63].

Pour cela, une investigation a été menée dans le but de vérifier si réellement il y aurait un lien entre un des paramètres de la viscosité sanguine et le bas débit coronaire chez des patients présentant ce syndrome.

Matériel et méthodes : Trente-trois patients non diabétiques et non-fumeurs souffrant du syndrome de bas débit coronaire (groupe étudié) et vingt-trois sujets non diabétiques, non-fumeurs n'ayant pas de bas débit coronarien ont été inclus dans l'étude (groupe contrôle).

Le matériel utilisé pour l'exploration de la déformabilité et l'agrégation érythrocytaire est le LORCA, la viscosité plasmatique a été mesurée à l'aide d'un viscosimètre type cône plan, les autres paramètres hématologiques tels que le comptage des globules rouges, la concentration en hémoglobine (Hg), l'hématocrite (Hct), le volume corpusculaire moyen (VGM), teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (MCH), concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (MCHC), le nombre de globules blancs et de plaquettes ont été analysés à l'aide d'un automate (ADVIA 2120 Hematology System, Siemens Healthcare Diagnostics, Germany). Le taux de fibrinogène plasmatique a été mesuré également ainsi que le taux de la protéine C-réactive hautement sensible.

Résultats : Pour les paramètres, autres que l'agrégation érythrocytaire, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les résultats du groupe témoin et ceux du groupe test. Par contre, pour l'agrégation érythrocytaire ; deux paramètres : l'amplitude d'agrégation (AMP) et l'indice de la surface A sont significativement élevés chez le groupe test par rapport au groupe témoin. L'indice de la surface A est un paramètre qui n'est pas sensible à la variation de l'hématocrite entre les individus et témoigne donc de l'état de l'agrégation érythrocytaire pour chaque individu, son augmentation traduit une hyperagrégation érythrocytaire^[63].

Discussion : l'augmentation de l'agrégation érythrocytaire contribue à la physiopathologie du Syndrome de bas débit coronaire (SCF), probablement en affectant le flux sanguin dans la microcirculation coronarienne. En plus de cela, une augmentation de l'agrégation érythrocytaire, indépendamment de la viscosité plasmatique donne lieu à la suppression des mécanismes d'expression de l'oxyde nitrique (NO)^[71]. Cela conduit à un tonus vasomoteur altéré et à des forces de cisaillements diminuées suite à l'abaissement du flux sanguin. Or, il a été démontré qu'une diminution de l'activité de l'oxyde nitrique est un important facteur de la pathogénèse du bas débit coronaire^[72].

Alors que tous les autres paramètres n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les deux groupes, on voit que l'exploration hémorhéologique a permis de conclure à une implication potentielle de l'agrégation érythrocytaire dans la physiopathologie du syndrome de bas débit coronaire.

b.Hypertension artérielle et hémorhéologie :

Plusieurs déterminants hémorhéologiques influencent le développement de l'hypertension artérielle ou favorisent son installation ^[2,73]. Cliniquement il existe une association entre la viscosité du sang et la pression artérielle^[74]. Il a été démontré que chez les patients hypertendus, la déformabilité érythrocytaire est diminuée et l'agrégation érythrocytaire, augmentée ^[74,75], ce qui confirme l'augmentation de la viscosité sanguine.

Une étude réalisée sur 320 patients hypertendus a évalué la déformabilité érythrocytaire chez des sujets hypertendus sans autre pathologie associée (hypertension essentielle), des sujets hypertendus diabétiques non insulino-dépendants, des sujets hypertendus avec une lipoprotéinose, des sujets hypertendus sous traitement hémodialyse (HD), des sujets hypertendus fumeurs, des sujets hypertendus obèses, et des sujets hypertendus âgés (Figure 11 ci-dessous).

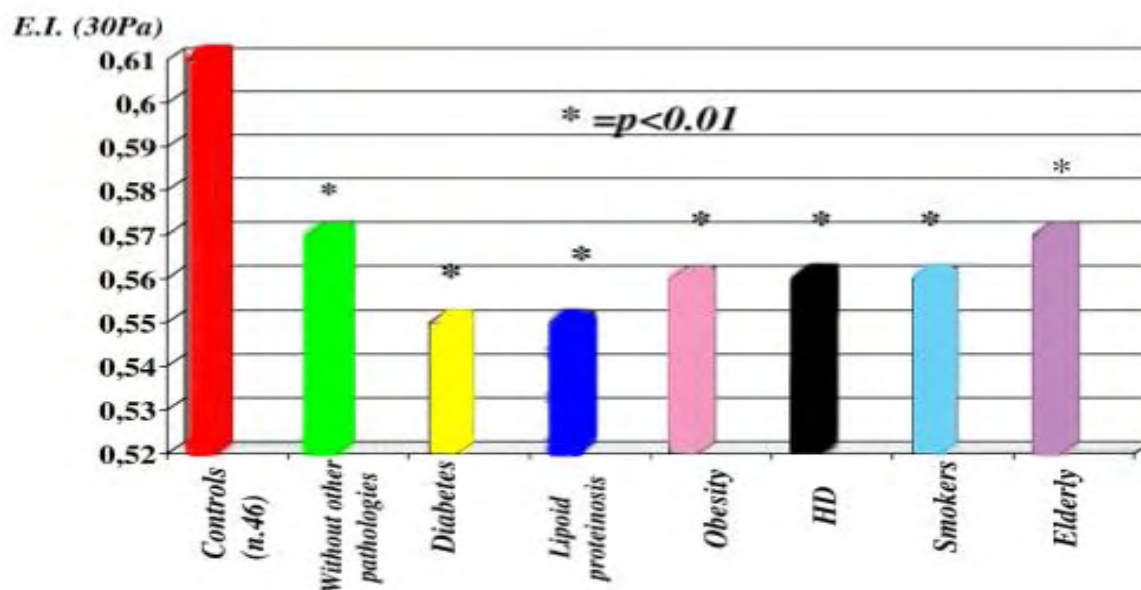


Figure 11 :Déformabilité érythrocytaire chez différents sujets étudiée à l'aide de LORCA. On a respectivement : le groupe contrôle, les patients hypertendus sans autres pathologies, les patients hypertendus diabétiques non insulinodépendants, les patients hypertendus avec une lipoprotéinose, les patients hypertendus obèses, les patients hypertendus sous traitement hémodialyse(HD), les patients fumeurs et enfin les patients hypertendus âgés [74]

La déformabilité érythrocytaire est diminuée chez tous les groupes comparativement au groupe témoin, et elle est encore plus diminuée dans l'hypertension secondaire surtout lorsqu'elle est associée au diabète et à la lipoprotéinose^[74].

L'exploration de l'agrégation érythrocytaire dans les mêmes groupes de patients par la mesure de $T_{1/2}$, correspondant au temps nécessaire pour avoir le pic de l'intensité de la lumière rétrodiffusé à l'aide de LORCA, est rapportée sur la figure 12 ci bas. Plus le $T_{1/2}$ est faible, plus la suspension érythrocytaire étudiée a une capacité d'agrégation importante.

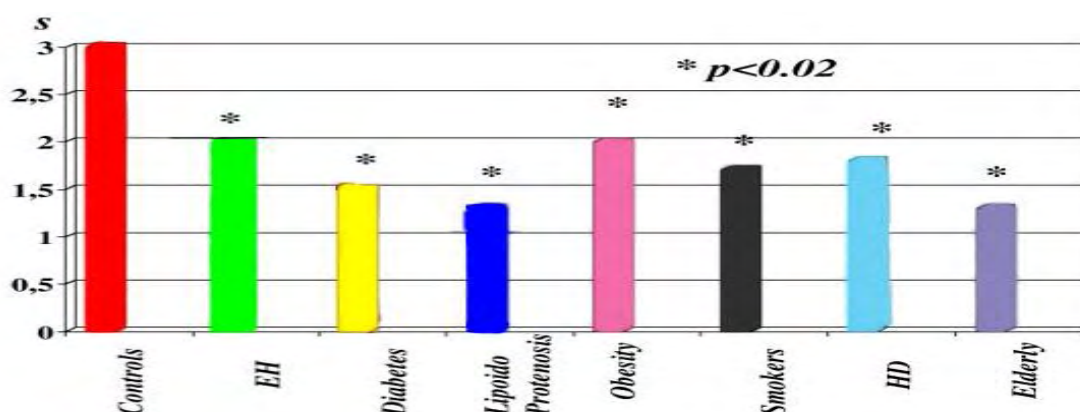


Figure 12 : Etude de l'agrégation érythrocytaire : Valeur de T_{1/2} en secondes (S) par LORCA chez un groupe contrôle, des patients hypertendus sans autres pathologies, patients diabétiques hypertendus, patients hypertendus avec lipoprotéinose , hypertendus obèses, des hypertendus fumeurs ,hypertendus sous traitement hémodialyse et hypertendus âgés ^[74]

L'agrégation érythrocytaire est augmentée dans tous les groupes et elle est encore plus importante dans l'hypertension accompagnée d'une lipoprotéinose et l'hypertension des personnes âgées.

Le dosage du fibrinogène chez les patients ayant une hypertension artérielle essentielle et secondaire a bien montré une importante fibrinogénémie comparativement au groupe contrôle. Celui-ci apparait comme étant un facteur déterminant de l'agrégation érythrocytaire puisque les résultats des deux études sont complémentaires : l'agrégation érythrocytaire chez des sujets hypertendus présentant une lipoprotéinose et ceux hypertendus âgés étant la plus importante, il en est de même pour la fibrinogénémie qui est la plus élevée dans les deux groupes (Figure 13 ci-après).

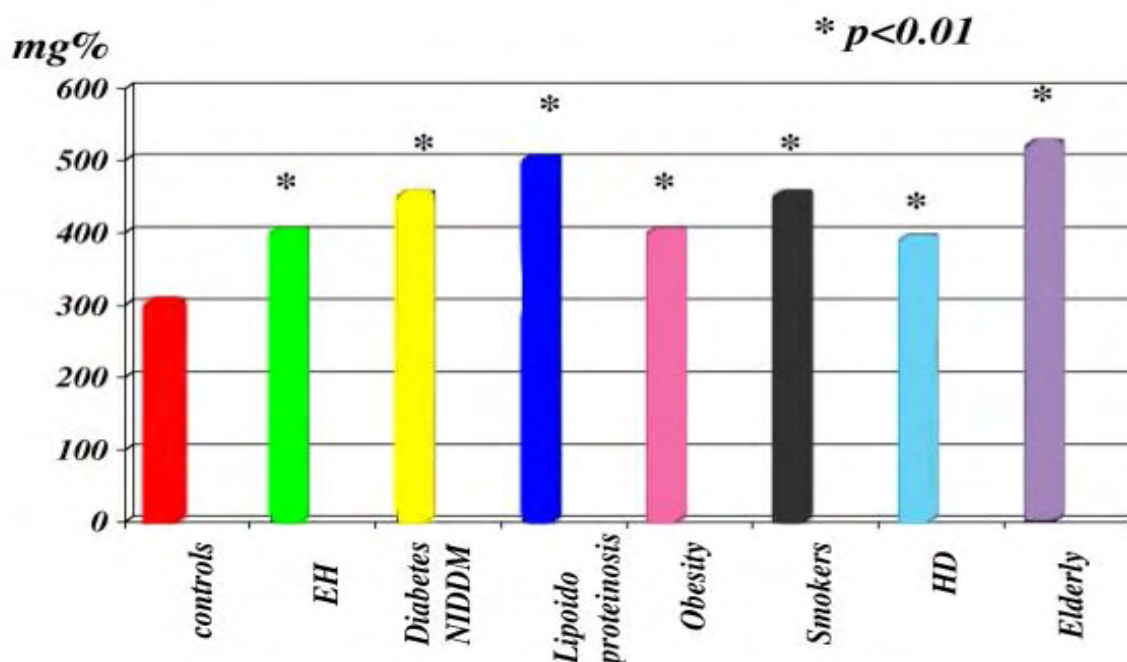


Figure 13 : Taux de fibrinogène dans l'hypertension artérielle essentielle et secondaire [74]

Compte tenu de la théorie, *the bridging theory* expliquant le phénomène de l'agrégation érythrocytaire, ces résultats paraissent logiques : l'agrégation érythrocytaire est le résultat des forces de pontages ou de liaisons entre les cellules qui naissent suite à l'absorption des macromolécules plasmatiques comme le fibrinogène sur la surface érythrocytaire remportant ainsi sur les forces de désagrégation [16, 35, 36,49].

Il ressort de cette étude que chez des patients ayant une hypertension artérielle essentielle, les troubles hémorhéologiques sont moindres comparés à ceux des patients hypertendus ayant une pathologie associée, fumeurs ou âgés chez qui ces troubles sont plus prononcés ; ce qui complique la pathologie. Il s'agit de la déformabilité érythrocytaire qui est diminuée, l'agrégation érythrocytaire qui est augmentée et du taux de fibrinogène plasmatique qui est élevé.

La même étude a permis de voir que l'apport d'oxygène aux cellules et aux tissus est diminué chez les patients hypertendus (hypertension essentielle et secondaire), ce qui permet de conclure que les troubles hémorhéologiques dans l'hypertension artérielle sont à l'origine d'altérations de la perfusion microvasculaire, se traduisant par une diminution de l'oxygénation tissulaire.

L'exploration hémorhéologique au cours de l'hypertension artérielle permet une meilleure prise en charge du patient et donc un meilleur traitement puisqu' elle contribue au suivi de l'évolution de la pathologie, en vue d'une prévention des complications.

c.Rhéologie du Sang dans les thromboses veineuses

Les thromboses veineuses sont des affections très fréquentes .Plusieurs facteurs de risque sont impliqués dans la survenue des thromboses veineuses : on distingue les facteurs de risques transitoires des facteurs de risques persistants qui sont plutôt dus à des pathologies chroniques telles que des cancers, des thrombophilies, antécédents de thromboembolismes veineux ou des thromboembolismes veineux idiopathiques^[76-77].

Voici quelques-uns de facteurs (transitoires et persistants) impliqués dans les thromboses veineuses^[77]:

- Facteurs liés à la chirurgie : chirurgie générale, chirurgie gynécologie, chirurgie orthopédique et en traumatologie,
- Affections médicales : Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, cancers et hémopathies, maladies inflammatoires digestives,
- Risques liés à l'âge : l'incidence augmente de façon exponentielle avec l'âge,
- Antécédents de maladies thromboemboliques,
- Anomalies du système fibrinolytique : l'hypofibrinolyse serait impliquée dans leur genèse,
- D'autres facteurs tels que l'immobilisation prolongée, traitements hormonaux, grossesse, voyage, thrombophilie.

Virchow ^[78] fut le premier à mettre en évidence le rôle de la rhéologie du sang dans les thromboembolies veineuses dans lesquelles une viscosité sanguine élevée représente un facteur de risque établi ^[79].

Pour montrer l'apport de l'hémorhéologie dans le diagnostic et la prise en charge des thromboses veineuses, rapportons une étude prospective qui a été réalisée sur un an chez des patients ayant une thrombose veineuse profonde (Deep Venous Thrombosis : DVT) prouvée, dans le but d'évaluer les paramètres hémorhéologiques après la phase aiguë et de déterminer si ceux-ci sont différents entre les patients ayant des facteurs de risque chroniques et ceux ayant des facteurs de risque transitoires ^[76].

Trente-sept patients, dont quatorze hommes et vingt-trois femmes, ayant un âge compris entre vingt-cinq et quatre-vingt-six ans et trente-quatre sujets sains non-fumeurs, dont treize hommes et vingt et une femmes ayant une tranche d'âge de trente à quatre-vingt ans ont été impliqués dans cet étude.

Les facteurs de risques des patients sont rapportés dans le tableau IV ci-dessus :

Tableau IV : Facteurs de risques thrombotiques chez les patients^[76]

Age >40 years	29 (78%)
Active malignant disease	9 (24%)
Immobilization >3 days	6 (16%)
Prolonged (>6 h) travel	5 (13%)
Hormone replacement therapy	5 (13%)
Recent surgery	5 (13%)
History of DVT	9 (24%)
Thrombophilia (aPC resistance)	2 (5%)
Pregnancy	1 (3%)
Obesity	2 (5%)
Recent limb trauma	2 (5%)
Cardiac disease	1 (3%)
Idiopathic DVT	3 (8%)

Les paramètres étudiés sont : le taux de fibrinogène, la viscosité plasmatique, l'agrégation des globules rouges, la viscosité sanguine, l'hématocrite et l'agrégation plaquettaire.

Les résultats ont permis de constater que pendant la phase aiguë des thromboses veineuses profondes, le fibrinogène plasmatique, la viscosité plasmatique, l'agrégation des globules rouges et la viscosité sanguine sont augmentés, mais l'hématocrite et l'agrégation plaquettaire sont diminués comparativement au groupe contrôle.

Le fibrinogène, protéine de la phase aiguë de l'inflammation^[14,24], une fois augmenté entraîne l'augmentation de la viscosité plasmatique et de l'agrégation érythrocytaire^[16,36,48] et donc l'augmentation de la viscosité sanguine.

La diminution de l'hématocrite est en accord avec les changements hématologiques observés au cours des réactions de la phase aiguë et la diminution de l'agrégation plaquettaire devrait refléter la consommation plaquettaire au cours de la formation du thrombus^[76,80].

Pendant la phase aiguë, aucune différence n'a été remarquée entre les patients ayant des facteurs de risque transitoires et ceux ayant des facteurs de risque chronique quant aux différents paramètres hémorhéologiques, par conséquent l'ampleur de la phase aiguë des thromboses veineuses profondes est similaire quelle que soit la nature des facteurs de risque des patients^[76].

L'évolution des paramètres hémorhéologiques après un an chez les deux groupes de patients est différente : chez les patients ayant des facteurs de risque chronique, le fibrinogène, la viscosité plasmatique, l'agrégation des globules rouges sont restés modérément mais significativement élevés alors que chez les patients à facteurs de risque transitoire, ces trois facteurs sont redevenus normaux.

Chez les patients avec des facteurs de risque chronique, la raison de la persistance des troubles rhéologiques n'est pas bien connue, elle serait peut être due à la persistance du facteur de risque lui-même alors que chez les sujets à facteur de risque transitoire le facteur de risque a été éliminé^[76].

Ainsi donc, l'exploration hémorhéologique est d'une grande importance car elle apporte des informations complémentaires sur la pathologie étudiée. Le retour veineux, sur le plan rhéologique, est très sensible : les veines sont moins cisailées et dans certains secteurs comme les valvules veineuses, des agrégats d'hématies se forment^[1,76].D'où l'importance de l'exploration hémorhéologique au cours des pathologies veineuses.

B.Exploration hémorhéologique au cours du diabète

1 .Données statistiques

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le diabète a tué 3,4 millions de personnes en 2004,selon les projections, ce nombre va doubler entre 2005 et 2030 .Plus de 80% de ces décès sont enregistrés dans les pays à revenu faible ou intermédiaire^[68].

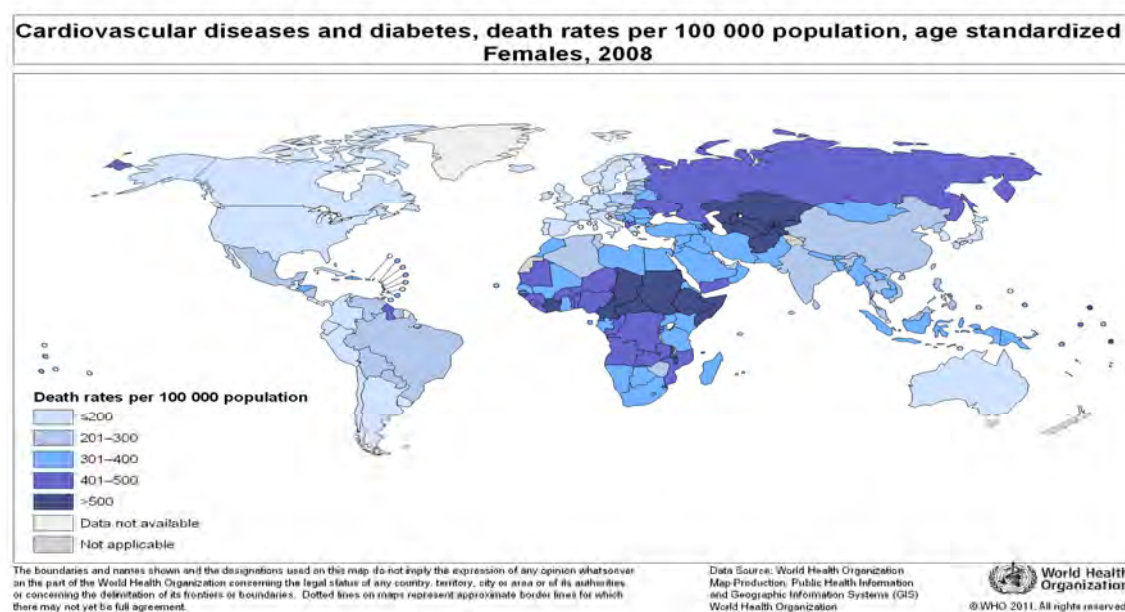


Figure 14 : Mortalité par le diabète et les maladies cardiovasculaires chez les femmes dans le monde en 2008 (source : site de l'organisation Mondiale de la santé,rubrique statistiques et données)^[68]

La mortalité due au diabète et aux maladies cardiovasculaires en 2008, chez les femmes est compris entre 301 et 400 pour 100 000 au Maroc, soit 3,01 et 4 pour 1000 ; en Afrique subsaharienne, elle dépasse 500 pour 100 000 soit 5 pour 1000 dans certains pays comme le Cameroun, la Centre Afrique, le Tchad, le Soudan, le Sud Soudan, l’Ethiopie, la Somalie, la côte d’ivoire, le Malawi et la Guinée Bissau.

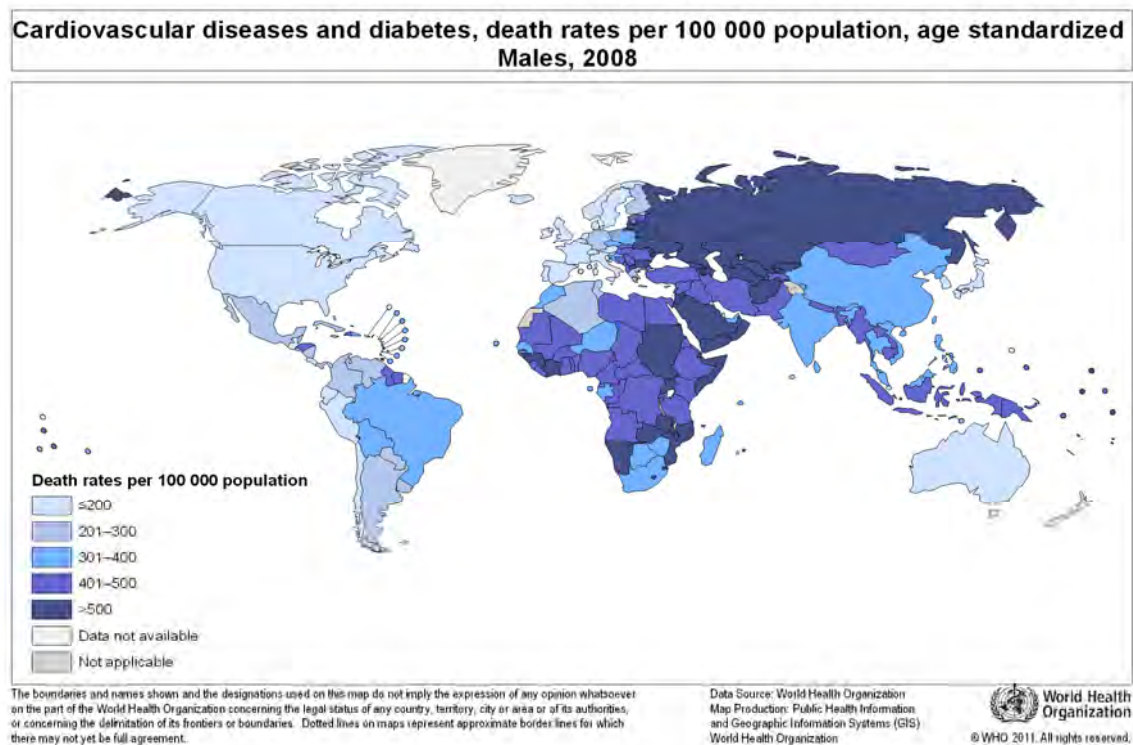


Figure 15 : Mortalité par le diabète et les maladies cardiovasculaires chez les hommes en 2008 dans le monde (source : site de l’Organisation Mondiale de la santé : rubrique statistiques et données)^[68]

Ici,c’est la mortalité chez les hommes dans le monde suite au Maladies cardiovasculaires et au diabète en 2008 qui est représentée et on remarque que celle-ci est plus élevée chez les hommes par rapport à celle enregistrée chez les femmes(Figure 14) de façon globale.

Le Diabète et les maladies cardiovasculaires sont des maladies chroniques à caractère épidémique entravant le développement économique de nombreux pays ^[68]. Leur prévalence est importante dans les pays à moyen et à bas niveau de revenus ^[68]. Le diabète est la cause la plus fréquente de cécité et de déficit des fonctions rénales et un des facteurs de risque majeur des maladies cardiovasculaires ^[29].

Il s'avère nécessaire d'améliorer les moyens de diagnostic et de prise en charge pour réduire la gravité et la sévérité de cette pathologie.

2 .Exploration hémorhéologique au cours du diabète

En réponse à l'augmentation du taux de glucose dans le sang ; l'insuline, une hormone produite par le pancréas est libérée pour réduire la glycémie et assurer le transport du glucose aux cellules. L'insuline agit donc comme un régulateur du métabolisme du glucose dans l'organisme ^[29]. Un dysfonctionnement au niveau de cette autorégulation conduit à une glycémie élevée, pouvant aboutir au diabète ^[81].

Les paramètres hémorhéologiques les plus rapportés comme étant perturbés au cours du diabète sont : l'hématocrite, les protéines plasmatiques, la déformabilité et l'agrégation érythrocytaire ^[29, 75, 82, 83].

Effets du diabète sur la déformabilité érythrocytaire : des études réalisées sur des patients diabétiques ont bien démontré la diminution de la déformabilité érythrocytaire chez ceux-ci ^[78, 86]. La déformabilité érythrocytaire est très recherchée surtout au niveau microcirculatoire où le globule rouge doit pouvoir passer à travers des capillaires de diamètre beaucoup plus faible que sa taille ^[1, 16, 29]. Une déficience de cette propriété est à l'origine de troubles microcirculatoires tels que des neuropathies, des rétinopathies et des néphropathies ^[17, 29].

Au cours du diabète, les mécanismes à l'origine de la diminution de la déformabilité du globule rouge sont :

- Le stress oxydatif dû au taux de glucose élevé qui affecte les protéines membranaires du globule rouge ^[84]. En effet la membrane érythrocytaire est constituée de deux

domaines : la bicouche lipidique et le cytosquelette, ce dernier renferme plusieurs protéines incluant :la spectrine ,l'actine, l'ankyrine, la protéine 4.1^[85,86] et ce sont la spectrine et l'actine qui sont les deux protéines principales responsables des propriétés viscoélastiques de la membrane du globule rouge^[87]. Des travaux ont montré que plusieurs protéines membranaires du globule rouge et plus particulièrement la spectrine,l'actine et la protéine 4.1 chez le diabétique sont fortement glycosylées réduisant ainsi leurs propriétés viscoélastiques^[84].

- Le rapport Cholestérol/Phospholipides au niveau de la membrane qui est altéré ce qui conduit à une diminution de la déformabilité érythrocytaire : la bicouche lipidique de la membrane érythrocytaire est constituée par les phospholipides et le cholestérol qui sont à l'origine de la flexibilité et la stabilité érythrocytaire^[82].
- La glycosylation anormale de l'hémoglobine au cours du diabète a été démontrée comme étant corrélée à la diminution de la fluidité membranaire du globule rouge^[88].

Une évaluation de l'effet du diabète seul (n=12), du diabète avec sepsis sévère (n=24) et du sepsis sévère non accompagné de diabète (n=40) a permis de montrer que la déformabilité érythrocytaire était diminuée dans les trois groupes de patients^[83] Par ailleurs, chez les patients diabétiques avec sepsis sévère celle-ci était plus diminuée que dans les deux autres groupes. La déformabilité érythrocytaire chez ces derniers n'était pas significativement différente .Ceci a permis de conclure que l'état septique chez les patients diabétiques contribue à l'aggravation des troubles microcirculatoires.

Effet du diabète dans l'agrégation érythrocytaire : L'agrégation des globules rouges est un phénomène réversible ayant lieu lorsque les forces d'agrégation sont supérieures aux forces de désagrégation. Deux théories expliquent ce phénomène^[16,35, 36,49].La théorie la plus connue est la *bridging theory* basée sur le fait que l'agrégation se produit lorsque les protéines plasmatique abondantes telles que le fibrinogène sont absorbées sur la surface des globules rouges en créant des ponts entre ceux-ci.

Chez les patients à faible contrôle glycémique, l'agrégation érythrocytaire est très marquée et plus particulièrement au cours du diabète type 2 [29]. Au cours de ce dernier, la production du fibrinogène est améliorée et par conséquent, sa concentration plasmatique est augmentée ; ce taux de fibrinogène augmenté est à l'origine des complications cardiovasculaires observées au cours du diabète type 2 suite à la grande agrégation érythrocytaire qui en résulte [89,90].

Une étude hémorhéologique a été réalisée dans le but de vérifier si l'ischémie chronique sévère de la jambe chez le diabétique serait associée à des troubles hémorhéologiques [91]. Les paramètres étudiés sont la viscosité sanguine totale, l'agrégation/désagrégation érythrocytaire, la viscosité plasmatique et les protéines plasmatiques. Ils ont été étudiés chez trente-deux patients diabétiques sans micro ni macroangiopathies, vingt et un patients diabétiques avec une hypoxie chronique tissulaire des membres inférieurs et vingt-trois patients diabétiques (23) avec une ischémie sévère de la jambe.

Les résultats ont montré une agrégation érythrocytaire élevée associée à une augmentation du taux de fibrinogène et une diminution du taux d'albumine chez les patients diabétiques sans micro ni macroangiopathies, les deux autres groupes de patients ont montré des troubles hémorhéologiques similaires plus aggravés par rapport à ceux retrouvés chez les patients diabétiques sans macro ni microangiopathies à savoir : la viscosité sanguine totale élevée à faible taux de cisaillement, une augmentation de l'agrégation érythrocytaire, une augmentation de la viscosité plasmatique, une augmentation du taux de fibrinogène plasmatique, une diminution du taux d'albumine et une diminution de l'hématocrite .

La conclusion tirée est que les troubles hémorhéologiques sont présents chez le patient diabétique même en absence de micro ou de macroangiopathies détectables cliniquement et le fait que ces troubles soient similaires dans les deux autres groupes de patients met en évidence l'argument selon lequel les troubles hémorhéologiques ne sont pas la conséquence d'une hypoxie chronique ou d'une ischémie sévère mais sont vraisemblablement parmi les facteurs promoteurs d'une mauvaise distribution du flux sanguin dans les capillaires nourriciers suite à l'absence d'apport d'oxygène.

De plus ,on a déjà vu plus haut que les phénomènes d'agrégation érythrocytaire influencent amplement la viscosité sanguine, surtout dans les zones vasculaires où règnent des vitesses de cisaillement faibles^[16] et lorsque les agrégats arrivent dans des zones vasculaires où règnent des vitesses de cisaillement importantes, ils sont dissociés ^[16].Il est classiquement admis qu'une hyperagrégation érythrocytaire est défavorable à un flux sanguin adéquat, puisque propice à générer des zones de stase^[16].

Cam et al ont étudié l'effet des facteurs hémorhéologiques dans le développement de l'hypertension chez des enfants diabétiques sans rétinopathie et sans microalbuminurie persistante ^[92].La pression sanguine artérielle a été mesurée chez quarante-six enfants diabétiques, vingt-neuf enfants sains non obèses et trente-deux enfants obèses de même âge et même sexe. Les valeurs des facteurs hémorhéologiques tels que : la viscosité sanguine, la viscosité plasmatique, la viscosité du sérum, le taux d'albumine dans le sérum et le fibrinogène plasmatique ont également été mesurés.

La pression sanguine artérielle s'est révélée plus élevée chez les enfants diabétiques que chez les enfants non obèses, indépendamment de l'âge, du sexe, de la durée du diabète, du degré de contrôle du diabète. Il n'y a pas eu de différence de pression entre les enfants obèses et les enfants diabétiques. Les valeurs des facteurs hémorhéologiques tels que : la viscosité sanguine, la viscosité plasmatique, la viscosité du sérum, le taux d'albumine dans le sérum et le fibrinogène plasmatique se sont révélées plus élevées chez les enfants diabétiques comparées à celles retrouvées chez les enfants non obèses et étaient corrélées à la pression sanguine systolique et diastolique. Le taux de l'haptoglobine dans le sérum et le profil lipidique sont normaux dans le groupe de diabétique.

Les conclusions tirées de cette étude sont que :

- La pression sanguine artérielle est élevée chez le diabétique indépendamment de l'âge, du sexe, de la durée du diabète, du degré de contrôle du diabète et du profil lipidique,
- La pression sanguine artérielle chez le diabétique est affectée premièrement par le taux de fibrinogène et la viscosité plasmatique,

- Un phénomène commun joue un rôle dans la pathogénèse de l'hypertension artérielle chez les enfants diabétiques et chez les enfants obèses.

L'hémorhéologie dans le diabète est donc très important puisque les complications observées sont liées à une perturbation des facteurs influençant la rhéologie sanguine donnant lieu à une déficience du flux sanguin adéquat. Une meilleure prise en charge du diabète suppose donc la prise en compte de ces derniers après une exploration adaptée.

C .Exploration hémorhéologique dans les hémoglobinopathies

Les hémoglobinopathies sont classiquement distinguées en deux catégories, selon que l'on observe une anomalie de structure de la protéine (ce sont les hémoglobinoses telles que la drépanocytose) ou une anomalie de synthèse des chaînes de globine (ce sont les thalassémies)^[93]. Il s'agit bien, en effet, de maladies différentes dans leur expression et leur physiopathologie.

1 .Exploration hémorhéologique dans la drépanocytose

a. Rappels physiopathologiques

La drépanocytose est une hémoglobinopathie qui a été décrite pour la première fois en 1904. Également appelée hémoglobinoïde S ou anémie à cellules falciformes, c'est une maladie affectant principalement les populations issues d'Afrique subsaharienne, des Antilles et d'Afrique du Nord et elle est relativement fréquente dans les pays industrialisés d'Europe suite à la migration de populations venant de ces régions^[94].

C'est une maladie autosomique récessive due à la substitution d'un acide glutamique par une valine en position 6 de la chaîne β -globine. Cela conduit à la synthèse d'une hémoglobine anormale HbS au lieu de l'hémoglobine normale HbA^[95]. L'hémoglobine S subit une transformation lors de la désoxygénation qui résulte en une polymérisation en longues fibres entraînant une rigidification et une déformation érythrocytaire à l'origine des deux manifestations principales : hémolyse chronique et accidents vaso-occlusifs (essentiellement crise vaso-occlusive ostéoarticulaire) chez les patients homozygotes SS ou des patients hétérozygotes composites : SC, S β thalassémiques, SD Punjab^[95]. La cinétique de

polymérisation dépend du degré de désoxygénation cellulaire, du contenu intracellulaire en hémoglobine (MCHC), et de la présence ou non d'hémoglobine fœtale (HbF), puisque celle-ci inhibe la polymérisation^[95].

b. Apports de l'hémorhéologie dans le diagnostic et la prise en charge de la drépanocytose

La polymérisation entraînant la rigidification et la déformation érythrocytaire conduit à de profonds changements hémorhéologiques ^[1,16,28] :

- Les globules rouges déformés prennent des formes allongées donnant lieu à leur apparence falciforme.
- La déformabilité des cellules en faucilles est profondément réduite ce qui les empêche de traverser les vaisseaux de la microcirculation
- Plusieurs cellules falciformes arrivant simultanément à l'entrée d'une branche vasculaire sont incapables de passer ce qui conduit à un blocage de la circulation locale causant l'ischémie.

En plus de ces perturbations, il faut souligner que puisque la drépanocytose homozygote est également caractérisée par une anémie hémolytique sévère chronique avec de faibles valeurs d'hématocrite (20%),une quantité importante de molécules d'hémoglobine est libérée dans le plasma lorsque l'hémolyse intravasculaire se produit ^[28].Or l'hémoglobine libre est connue comme éboueur de l'oxyde nitrique (NO),une des molécules naturelles potentiellement impliquée dans la vasodilatation ,ce qui conduit à un dysfonctionnement de la vasomotricité dans cette population drépanocytaire ^[28].

Alexy et al ^[28] ont évalué l' aspect hémorhéologique de la thérapie transfusionnelle chez les patients drépanocytaires, le but de leur étude était d'évaluer la viscosité et le potentiel d'oxygène apporté par les globules rouges à transfuser mélangés au plasma autologue. En effet la thérapie transfusionnelle est instaurée dans le but d'améliorer le potentiel d'oxygène apporté par le sang qui est réduit dans cette pathologie suite à l' anémie sévère^[96], d'améliorer la perfusion tissulaire en réduisant la proportion de cellules rigides. Cependant l'augmentation de l'hématocrite qui en résulte s'accompagne de l'augmentation de la

viscosité sanguine^[16,38] qui, dans les situations où le syndrome d'hyperviscosité se développe, diminue le flux sanguin compromettant ainsi la perfusion tissulaire et donnant lieu à plusieurs complications cliniques^[97].

Une étude ancienne a été réalisée *in vitro*^[98] pour définir l' *hématocrite optimal* qui est utilisé lors de la transfusion comme hématocrite à obtenir à la fin de l'opération, cette étude a utilisé des suspensions de globules rouges en milieu tampon au lieu du plasma, ce qui exclut les interactions physiologiques entre protéines plasmatiques et globules rouges. La présente étude hémorhéologique (Alexy et al) a donc été réalisée pour étudier la viscosité et le potentiel d'oxygène apporté par les globules rouges à transfuser mélangés au plasma autologue, ce qui permet d'examiner également les effets du taux de cisaillement sur l' *hématocrite optimal*. L'hématocrite optimal est déterminé en calculant le rapport hématocrite sur la viscosité sanguine. Une gamme de mélange globules rouges-plasma a été préparée ce qui a permis d'avoir différentes valeurs d'hématocrite (25%,30%,40%,) et la viscosité a été mesurée à différentes forces de cisaillement (high shear and low shear), les résultats obtenus sont reportés sur la figure 16 ci-dessous. L'hématocrite optimal correspond à la valeur maximale du rapport hématocrite/viscosité sanguine, il correspond à la valeur d'hématocrite où le transport d'oxygène aux cellules par le sang est effectif.

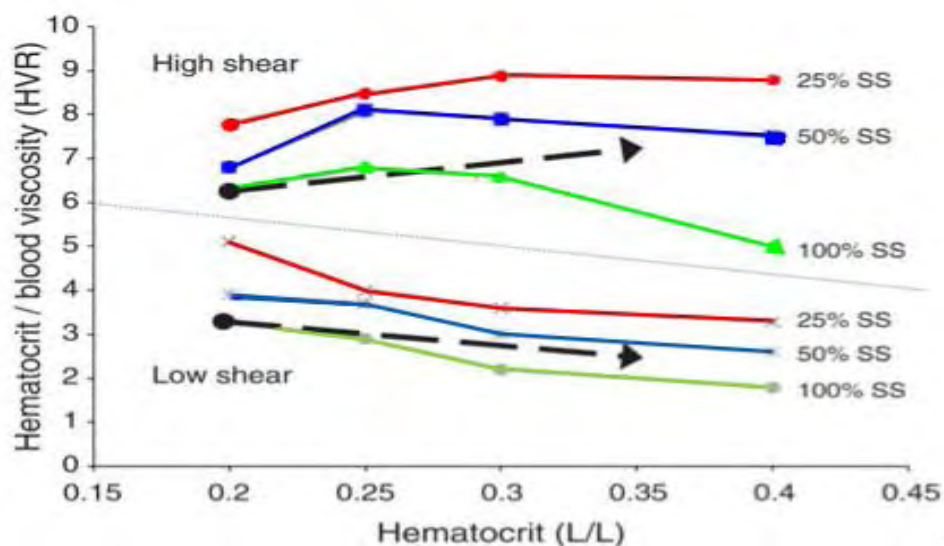


Figure 16 : Evolution du rapport (hématocrite/viscosité sanguine) en fonction de l'hématocrite^[28]. X% SS : Pourcentage d'hémoglobine SS du receveur dans la gamme finale obtenue

Sur la figure, on voit clairement que pour de faibles valeurs de cisaillement (low shear), il n'y a pas eu d'hématocrite optimal, alors que pour les forces de cisaillement élevées (high shear), on a des pics correspondant à des valeurs de l'hématocrite optimal.

Les résultats trouvés ont permis de constater que l'hématocrite optimal dépend également des forces de cisaillement (shear stress) : il n'y a pas eu d'hématocrite optimal pour de faibles valeurs du cisaillement^[28]; cela étant probablement dû au fait que cette étude approche les conditions in vivo, donc à de faibles valeurs de cisaillements les interactions protéines plasmatiques –globules rouges affectent négativement le flux sanguin diminuant le potentiel de transport d'oxygène par le sang^[31] (diminution de la valeur de l'hématocrite optimal).

Les résultats de cette étude ont permis de suggérer la considération des conditions du flux sanguin local, au même titre que l'hématocrite et le pourcentage de globules rouges SS chez le patient drépanocytaire pour améliorer les effets de la thérapie transfusionnelle.

L'exploration hémorhéologique dans la drépanocytose est plus que nécessaire compte tenu des mécanismes physiopathologiques de celle-ci et des troubles vaso-occlusifs qu'elle occasionne.

2 .Exploration hémorhéologique dans les thalassémies

a. Généralités

Les thalassémies sont des anémies hémolytiques héréditaires à transmission autosomique récessive dues à l'absence ou à la diminution de la synthèse des chaînes de globine, soit alpha (alpha-thalassémies), soit bêta (bêta-thalassémies) constituant l'hémoglobine^[99].

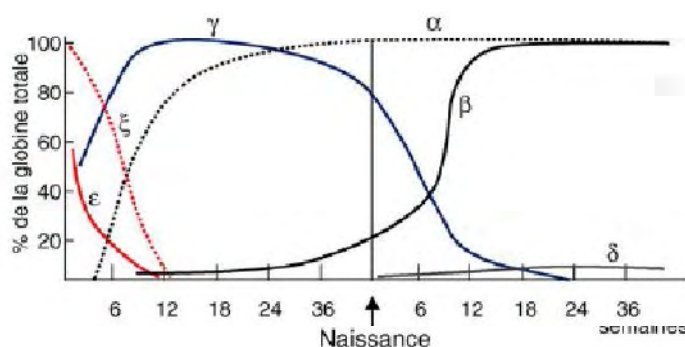


Figure 17 : Expression des gènes globines au cours du développement ontogénique^[93] :

Au niveau de la famille β , on observe deux commutations : la première à la fin du stade embryonnaire voit l'extinction de l'expression du gène ϵ remplacée par celle des gènes fœtaux γ , la seconde au stade périnatal pendant laquelle l'expression des gènes γ est remplacée par celle du gène adulte β . Une seule commutation est observée pour la famille α qui, à la fin du stade embryonnaire, voit l'extinction de l'expression du gène ξ , remplacée par celle des gènes α ^[93]

Les alpha-thalassémies sont fréquentes en Afrique, en Asie, elles sont dues à une diminution ou à une absence de synthèse des chaînes α de l'hémoglobine^[99]. En effet, chez le sujet normal, il existe deux copies du gène α sur chaque chromosome, soit quatre gènes fonctionnels par génome diploïde ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$). Cliniquement, on distingue quatre types d' α -

thalassémies suite à l'inactivation d'un, de deux, de trois ou de quatre gènes α -globines^[99] et le retentissement clinique augmente avec le nombre de gènes affectés. La chaîne alpha étant l'une des composantes de l'hémoglobine fœtale (Hb F), les manifestations de la forme d' α -thalassémie due à l'absence de quatre gènes d' α -globine commenceront pendant la vie fœtale et conduiront à une mort in utéro ou périnatale^[99]

Les bêta-thalassémies sont les anomalies les plus répandues dans les régions du bassin méditerranéen ainsi que dans tout le Moyen Orient, le Sud et l'Est de l'Asie, l'Afrique de l'Ouest et les Antilles ; elles se manifestent par une absence totale des chaînes bêta ou une diminution de leur taux de synthèse alors que chez le sujet normal on a un équilibre entre les deux chaînes protéiques de l'hémoglobine ($\alpha\alpha/\beta\beta$) dans l'hémoglobine adulte (HbA)^[99].

Si les chaînes alpha ou bêta de l'hémoglobine sont synthétisées de manière inefficace, il sera impossible de produire des quantités suffisantes d'hémoglobine adulte ou fœtale ou les deux : ainsi tous les syndromes thalassémiques sont caractérisés par une anémie hypochrome^[102]. Il se surajoute un déséquilibre de synthèse entre les chaînes avec production en excès de la chaîne non affectée : ce mécanisme contribue de manière importante à l'anémie des thalassémies^[99]. Dans la bêta-thalassémie il y a un excès de production de chaînes alpha, et dans l'alpha-thalassémie, il y a un excès de production de chaînes gamma ou bêta.

b. Hémorhéologie dans les thalassémies

Le déséquilibre de synthèse entre les chaînes donne lieu à une production en excès des chaînes alpha ou bêta non affectées qui adhèrent à la membrane érythrocytaire contribuant à l'altération des propriétés rhéologiques du globule rouge^[100-101]. Dans les thalassémies majeures et intermédiaires, une diminution de la déformabilité érythrocytaire a été démontrée^[101,102]. De plus, chez des patients présentant des thalassémies majeures (Anémie Cooley), une importante agrégabilité (capacité des globules rouges à former des agrégats résultante des facteurs cellulaires^[16]) a été rapportée^[103].

Une étude de la rhéologie du globule rouge dans les traits β et $\delta\beta$ thalassémiques^[104] a été réalisée dans le but d'explorer sa déformabilité et son agrégabilité dans ces thalassémies mineures. Pour cela, un groupe de soixante patients porteurs du trait thalassémique

hétérozygote (30 porteurs du trait β -thalassémique mineur et 30 porteurs du trait $\delta\beta$ -thalassémique mineur) a été comparé à un groupe de quarante sujets sains.

Les résultats ont montré que la déformabilité érythrocytaire était très basse dans les deux groupes comparativement au groupe témoin, en plus celle-ci était plus basse chez les patients porteurs du trait β -thalassémique par rapport à ceux porteurs du trait $\delta\beta$ -thalassémique. L'agrégation érythrocytaire était basse dans les deux groupes de patients comparativement au groupe témoin, et il n'y a pas eu de différence d'agrégation érythrocytaire dans les deux groupes de patients.

La déformabilité érythrocytaire dépend du rapport surface/volume, de la viscosité du cytoplasme et des propriétés viscoélastiques de la membrane érythrocytaire^[16, 105,106]. Compte tenu du fait que chez les porteurs du trait thalassémique, les globules rouges sont microcytaires et hypochromes, le rapport surface/volume du globule rouge est ainsi altéré ce qui affecte par conséquent la déformabilité érythrocytaire^[104,107]. La différence de déformabilité érythrocytaire dans les deux pathologies serait donc due au fait que la microcytose et l'hypochromie sont moins importantes chez les porteurs du trait $\delta\beta$ -thalassémique par rapport à celles observées chez les porteurs du trait β -thalassémique^[104].

La diminution de l'agrégation érythrocytaire observée dans les deux groupes serait due aux changements morphologiques du globule rouge affectant son agréabilité puisque dans cette étude une corrélation entre le volume globulaire moyen (MCV) et l'agrégation érythrocytaire dans le trait β -thalassémique a été retrouvée mais cela reste à prouver par des études approfondies^[104].

Une autre étude a été réalisée pour évaluer la rhéologie du globule rouge chez les porteurs du trait α -thalassémique en explorant la déformabilité érythrocytaire^[107]. Au total trente-six porteurs du trait α -thalassémique ont été impliqués dans l'étude (hétérozygotes silencieux : $-\alpha/\alpha$ et homozygotes mineurs : $-\alpha/-\alpha$) et le groupe contrôle était constitué de trente-six sujets sains. Les résultats de l'étude ont montré une diminution de la déformabilité érythrocytaire dans les deux groupes de patients.

Comparés à d'autres résultats évaluant la déformabilité érythrocytaire chez les porteurs des traits bêta et delta-bêta thalassémiques ^[104], les résultats trouvés ici montrent que la déformabilité érythrocytaire chez ce groupe de patients (porteurs du trait α -thalassémique) est moins diminuée probablement suite au fait que chez ces derniers, le degré de microcytose et d'hypochromie est moins élevé ^[107]. En plus, au cours de cette étude, il n'y a pas eu de différence de déformabilité érythrocytaire entre les alpha-thalassémiques hétérozygotes silencieux ($-\alpha/\alpha\alpha$) et homozygotes mineurs ($-\alpha/-\alpha$). En conclusion les alpha-thalassémies mineures entraînent une diminution de la déformabilité érythrocytaire modérée en relation avec l'anémie hypochrome microcytaire qu'elles entraînent et cette diminution pourrait justifier la légère séquestration de ces érythrocytes quand ils traversent les sinusoides spléniques ^[107].

D. Autres situations cliniques

1 Exploration hémorhéologique dans l'obésité : il a été démontré que le taux de fibrinogène est élevé, la viscosité plasmatique élevée, l'agrégation érythrocytaire augmentée et la déformabilité érythrocytaire diminuée dans l'obésité morbide et non morbide ^[108-110]. De plus il a également été démontré qu'il n'y a pas de différence d'altération hémorhéologique entre les patients obèses avec syndrome métabolique et les patients obèses sans syndrome métabolique ce qui pousse à croire que l'altération hémorhéologique dans l'obésité morbide n'est pas due au syndrome métabolique mais plutôt à l'obésité elle-même ^[108].

2 Exploration hémorhéologique dans le Paludisme : le paludisme est connu pour entraîner des changements morphologiques du globule rouge ^[111,112]. Les paramètres le plus souvent atteints au cours de cette pathologie sont : la déformabilité et l'agrégation érythrocytaire ^[113,116, 117].

La déformabilité érythrocytaire est sévèrement réduite dans le *Plasmodium falciparum*, et cette diminution est proportionnelle à la sévérité de la maladie (degré de parasitémie) ^[113]. En effet, pendant la maturation intra érythrocytaire, le parasite ingère et digère 60-80% de l'hémoglobine de la cellule hôte ^[114,115] et au cours du processus de digestion, l'hème produit des métabolites comme l'hémine qui sont libérés lors de la rupture

du schizonte mature et qui ont été démontrés comme diminuant la déformabilité érythrocytaire de façon dose –dépendante^[113,116].

Dans le cas du Plasmodium vivax, il a également été démontré que la déformabilité érythrocytaire est diminuée et l'agrégation augmentée^[117]; le degré de diminution de la déformabilité érythrocytaire dépend du degré de parasitémie^[117],ce qui pousse à croire que les complications microcirculatoires observées pour le Plasmodium falciparum et le Plasmodium vivax sont similaires^[118-120],particulièrement dans les parasitémies élevées^[121].

V- 2 .Applications thérapeutiques

La connaissance des troubles hémorhéologiques a permis de mettre en place des thérapeutiques pour corriger ces états. Le but est d'agir sur le plasma (volume et qualité), sur les hématies (hématocrite et qualité), sur les fonctions des leucocytes et enfin sur les cellules endothéliales^[16].Ainsi, on a différents types de traitements à visée hémorhéologique :

A- Traitement des désordres hémorhéologiques primitifs

1.Variations des volumes sanguins^[16] :

La maladie de Waldenström peut prendre l'aspect d'une maladie hémorhéologique pure du fait de l'augmentation du volume plasmatique par les IgM monoclonales. L'hyperviscosité se fait sentir au niveau des microvaisseaux par l'apparition de troubles visuels, voire d'amaurose. Les plasmaphèreses sont alors indiquées, suivies par la chimiothérapie.Aussi, la polyglobulie primitive de Vaquez augmente le volume globulaire et donc l'hématocrite et elle fait apparaître également des troubles microcirculatoires entraînant l'érythrose, des vertiges et le risque d'infarctus cérébral. La soustraction de sang précédera aussi la chimiothérapie.

2 .Dysfonctions primitives des cellules sanguines^[16]:

Comme cela était développé en détail plus haut, la drépanocytose est une maladie où la falciformation due à l'hypoxie conduit aux obstructions des microvaisseaux, à l'hémolyse et à des états critiques. Un phénomène d'adhérence endothéliale microcirculatoire des hématies et des polynucléaires se surajoute à l'obstruction mécanique. L'oxygénothérapie, les analgésiques, voire une antibiothérapie forment les bases du traitement. Les praticiens

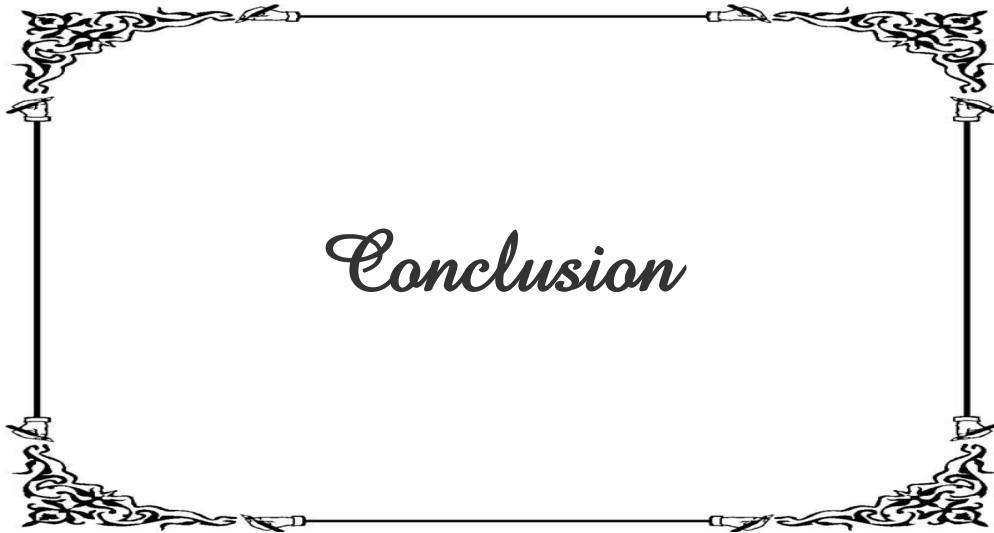
ajoutent parfois des médicaments vasoactives de type pentoxifylline ou buflomédil sans que leurs effets aient été vraiment contrôlés dans cette affection.

B- Traitement des désordres hémorhéologiques secondaires

Pathologies artérielles ^[16].

Dans l'athérosclérose : l'adhérence de leucocytes se fait largement dans les zones de recirculation de l'arbre artériel (bifurcations) où le cisaillement lié au flux est faible et est à l'origine de la croissance des plaques, car favorisant le transit lipidique ^[16]. Ce phénomène de margination et d'adhérence est favorisé par l'hyperviscosité liée au fibrinogène élevé ou à la contraction du volume plasmatique fréquente dans le cadre des facteurs de risque cardiovasculaires ^[16]. Il a, pour cela, été proposé un traitement rhéologique basé sur l'aphérèse de LDL et du fibrinogène : l'aphérèse des LDL (HELP-LDL-apheresis) consiste à soustraire du sang, puis à le passer dans une colonne d'échange ionique éliminant les LDL et le fibrinogène ^[122]. Il s'ensuit une baisse de la viscosité (diminution de 8 à 10 % de l'hématocrite et forte baisse du fibrinogène) ^[16]. Les résultats des études menées par des groupes allemands et autrichiens sont convaincants d'effets perdurés au-delà de six mois. C'est un traitement peu utilisé et très coûteux.

A côté de ces traitements, on en a d'autres comme : l'érythraphérèse, la plasmaphérèse, les médicaments anti inflammatoires, les hypolipémiants, les hypofibrinogénemians correcteurs de la perméabilité et de l'hypertension ^[1].



Pour une compréhension exhaustive des adaptations vasculaires, l'étude des propriétés hémorhéologiques ne doit surtout pas être dissociée de l'étude des mécanismes inflammatoires et de la fonction endothéliale. Le profil rhéologique du sang exerce un contrôle indiscutable sur la biologie de l'endothélium et vice-versa^[16].

Parmi les paramètres explorés, la viscosité plasmatique, l'agrégation des globules rouges et leur déformabilité sont les plus importants. En effet, le rôle joué par les protéines plasmatiques tel que le fibrinogène dans la viscosité sanguine est indéniable, de même que celui joué par la rhéologie du globule rouge : l'hyperagrégation érythrocytaire, à laquelle sont sensibles les macrovaisseaux artériels et veineux, perturbe les sécrétions pariétales et la vasomotricité, ce qui retentit sur la viscosité sanguine et le comportement des plaquettes ; la perte de la déformabilité érythrocytaire suite à l'altération de sa membrane ou de son contenu au cours de certaines pathologies telles que la drépanocytose et le diabète est à l'origine de troubles microcirculatoires occasionnant par la suite de graves complications . Ainsi donc, le LORCA étant un appareil permettant l'étude de la déformabilité et de l'agrégation érythrocytaire, celui-ci semble être plus pratique par rapport aux autres techniques d'exploration de la rhéologie du globule rouge.

En pratique courante, le dosage du fibrinogène et la mesure de l'hématocrite constituent déjà un approche sur la connaissance de l'état hémorhéologique mais les techniques spécifiques restent irremplaçables.

L'exploration hémorhéologique est donc un nouvel outil non négligeable de suivi et de prise en charge de nombreuses pathologies. Il est évident, après avoir vu tout ce qui entoure ce concept, que les perturbations de la rhéologie du sang favorisent le développement des complications sur le plan microcirculatoire surtout et macrocirculatoire dont la maîtrise permet une meilleure prise en charge du patient.



RESUME

Thèse n° 02 : Hémorhéologie :fondamentaux, physiologie, exploration et applications pathologiques.Revue de la littérature

Auteur : MUNEZERO Carine

Mots clés : Hémorhéologie, viscosité sanguine, viscosité plasmatique, agrégation érythrocytaire, déformabilité érythrocytaire.

L'hémorhéologie étudie les rapports du sang avec le vaisseau et les différents paramètres pouvant influencer ces rapports. C'est tout d'abord dans le domaine de la cardiologie que cette notion a permis de corriger l'approche seulement biochimique de la formation de la plaque athéroscléreuse. En outre, l'hyperagrégation érythrocytaire, à laquelle sont sensibles les macrovaisseaux artériels et veineux, perturbe les sécrétions pariétales et la vasomotricité. Le retentissement de ces modifications sur la viscosité sanguine et le comportement des plaquettes a permis de définir des paramètres biologiques utiles à l'exploration rhéologique des désordres ischémiques observés lors d'accidents vasculaires cérébraux et dans les complications des épisodes ischémiques des membres inférieurs ou de préciser les mécanismes d'action de certaines médications antihypertensives.

La rhéologie de la microcirculation peut également être perturbée et donner lieu à des troubles visuels ou des vertiges dans la polyglobulie de Vaquez ou la maladie de Waldenström. La drépanocytose, du fait même de la perte de déformabilité des hématies provoquée par l'hémoglobine S, est une affection rhéologique ; les troubles observés en expliquent les récurrences vaso-occlusives et hémolytiques.

Ce sont là les principales applications pathologiques de l'hémorhéologie qui sont abordées dans ce travail ainsi que les applications thérapeutiques ; mais auparavant, il convient de rappeler les fondamentaux en hémorhéologie et d'en analyser les données physiologiques et d'exploration.

ABSTRACT

Thesis n°02 :Hemorheology : basics, physiology, exploration and pathological applications.
Literature review

Author : MUNEZERO Carine

Key words:Hemorheology, blood viscosity, plasma viscosity, erythrocyte aggregation, erythrocyte deformability.

Hemorheology studies relations between blood and vessels, and different parameters that may effects these relations. Firstly, it was in cardiology that this concept has been used to correct the only biochemical approach of atherosclerotic plaque's formation. Furthermore, erythrocyte hyperaggregation at which arterial and venous macrovessels are sensitive disturbs parietal's secretions and vasomotricity. The impact of these changes on blood viscosity and platelets behavior helped to establish biological parameters useful to explore rheological disorders observed in ischemic stroke and complications of ischemia lower limb or to specify the mechanisms of action for some antihypertensive medications.

Rheology of microcirculation can be disturb and result in dizziness or visual disturbances in polycythemia vera or Waldenström's disease. Sickle-cell disease is a rheological disease because of loss of erythrocyte deformability caused by the hemoglobin S and disturbances observed in this pathology explain the vaso-occlusive and hemolytic recurrences of this loss.

These are the main pathological applications of hemorheology that are discussed in this work as well as therapeutic applications but ,first of all, it is necessary to remind the basics in hemorheology and analyzing physiological data and exploration.

ملخص

العنوان رقم 02: علم جريان الدم : رواكز، فيزيولوجيا، فحوصات و تطبيقات مرضية

من طرف: كارين مونيزيرو

الكلمات الأساسية : علم جريان الدم - لزوجة الدم - لزوجة البلازما - تجمع كريات الدم الحمراء - قابلية تغير شكل الكريات الحمراء.

يدرس علم جريان الدم العلاقات بين الدم و الأوعية الدموية ومختلف المعايير التي قد تؤثر على هذه العلاقات. في بادئ الأمر مكن هذا المفهوم، في مجال طب القلب، من تصحيح المقاربة البيوكيميائية لتشكل لوحة تصلب شرايين الدم. و بالإضافة إلى ذلك، فإن حساسية الشرايين و الأوردة الدموية الكبيرة اتجاه القابلية المفرطة لتجمع كريات الدم الحمراء، تؤدي إلى اضطراب الإفرازات الجدارية و تغير القطر الوعائي.

إن تأثير هذه التغيرات على لزوجة الدم و سلوك الصفائح الدموية، يساعد على تحديد العوامل البيولوجية اللازمة لفحوصات جريان الدم أثناء اضطرابات الإقفار، التي تلاحظ في السكتات الدماغية و المضاعفات الإقفارية للأعضاء السفلية، أو توضيح طريقة عمل بعض الأدوية الخافضة لضغط الدم. يمكن أن يختل جريان الدم في الأوعية الدموية الدقيقة و يؤدي إلى اضطرابات بصرية أو دوار في حالة الإصابة بداء كثرة الحمر الحقيقية أو مرض ألدنستروم. يعتبر مرض فقر الدم المنجلي، من خلال فقدان قابلية تغيير شكل كريات الدم الحمراء التي يسببها، حالة اضطرابية لجريان الدم، كما أن الإضطرابات الملاحظة توضح تكرار الإصابة بداء الإنسداد الوعائي و فقر الدم التحلي.

هذه هي التطبيقات الرئيسية لأمراض علم جريان الدم التي تمت مناقشتها في هذا العمل و كذا التطبيقات العلاجية، و لكن تجدر الإشارة أولا إلى رواكز علم جريان الدم و تحليل معطياته الفيزيولوجية و اللازمة للفحوصات.



Références bibliographiques

- [1] **Boisseau M R.** Hémorhéologie : Principes, Physiopathologie et applications. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Angéiologie 19-0070; **1997** :8p.
- [2] **Boisseau M R.** Hémorhéologie et cardiologie. Concept, physiopathologie et applications aux affections cardiologiques. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Cardiologie Angéiologie, **2005** ; 2 :152-167
- [3] **Bertho Y.** Cours de physique (PhysM305) : Mesure de la viscosité .Département de Physique de la faculté des Sciences-Université Paris -Sud11, Année Universitaire **2007-2008** : 20-24.
- [4] **Etienne G, Jean Pierre H, Luc P.** Hydrodynamique physique : Nouvelle Edition revue et augmentée ;*CNRS Edition*,15 ,Rue Malebranche,75005 Paris ;**2001** :174-183.
- [5] **Baskurt OK, Boynard M, Cokelet GC, Connes P, Cooke BM, Forconi S et al.** New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin Hemorheol Microcirc*; **2009**, 42: 75–97.
- [6] **Elizabeth G.** Cours de Rhéologie des Fluides complexes. **2001 Octobre**;8-11 ,24-29.
- [7] **Elaine N.M.** Anatomie et Physiologie humaines : Adaptation de la 6^{ème} Edition Américaine ; *French language Edition Published by ERPI*, Canada **2005** ; 663-685.
- [8] **Valensi F.** Morphologie des cellules sanguines normales. *EMC-Hématologie* ; **2005,2** : 1–13 .
- [9] **Goldsmith HL, Turitto VY.** Rheological aspects of thrombosis and haemostasis: basic principles and applications. *Thromb Haemost* **1986**, 55: 415–435.
- [10] **Lurie F, Kistner RL, Eklof B.** Mechanism of venous valve closure and role of the valve in circulation. A new concept. *J Vasc Surg*, **2003**, 38:955–961.
- [11] **Budd TW, Meenaghan MA, Wirth J, Taheri A.** Histopathology of veins and venous valves of patients with venous insufficiency syndrome: ultra structure. *J Med* **1990**, 21:181–199.
- [12] **Larcan A, Stoltz JF.** Microcirculation et hémorhéologie.*Masson* Paris : **1970**.

- [13] **Fahraëus R, Lindqvist T.** The viscosity of blood in narrow capillary tubes. *Am J Physiol* **1931**, 99:563–8.
- [14] **Bura-Rivière A, Boccalon H.** Physiologie et exploration de la circulation artérielle, *Encycl Med Chir* (Elsevier,Paris) ,**2010** ,19-0030:1-23.
- [15] **Longrois D, Janvier G.** Eléments de Physiologie et Physiopathologie de la Microcirculation et de Rhéologie : Implications potentielles pour la Circulation Extracorporelle en Chirurgie Cardiaque de l'adulte. *IRBM*, **2010**,31 :1-6.
- [16] **Connes P, Boisseau M R.** Hémorhéologie .*Sang Thrombose et Vaisseaux* **2010** ; 22, (3) :126-136.
- [17] **Lucia M, Emanuele C, Cinzia F, Rossella M, Agatina AL, Marco MC, et al.** Clinical haemorheology and microcirculation. *Ann Ist Super Sanita* **2007**, 43, (2): 144-155.
- [18] **Baskurt OK, Meiselman HJ.** In vivo hemorheology. *Handbook of Hemorheology and hemodynamics*. Amsterdam, Berlin, Oxford, Tokyo, Washington DC: IOS Press, **2007**, 69: 322-338.
- [19] **Boisseau MR, Koltai K, Pecsvarady Z, Toth K.** In : Baskurt OK, Hardeman PR, Rampling MW, Meiselman H J, eds. *Handbook of hemorheology and hemodynamics*. Amsterdam, Berlin, Oxford, Tokyo, Washington DC: IOS Press, **2007**, 69: 433-444.
- [20] **Tsai AG, Acero C, Nance PR, Cabrales P, Frangos JA, Buerk DG, Intaglietta M.** Elevated plasma viscosity in extreme hemodilution increases perivascular nitric oxide concentration and microvascular perfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **2005 Apr**, 288 (4): 730-739.
- [21] **Bell W.** Defibrinogenation by Arvin. *Thrombosis: Mechanism and control*, Stuttgart, **1973**:371-375.
- [22] **Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, Price JF, Fowkes FG.** Blood Viscosity and risk of Cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. *Br J haematol* ,**1997**, 96 (1):168-173.

- [23] **Tsuda Y, Satoh K, Kitadai M, Takahashi T.** Haemorheologic Profiles of plasma fibrinogen and blood viscosity from silent to acute and chronic cerebral infarctions ; *J Neurol Sci* **1997**, 147 (1):49-54 .
- [24] **Kwaan HC.** Role of Plasma proteins in whole blood viscosity: A brief clinical review. *Clinical hemorheology and microcirculation*; **2010**, 44: 167-176.
- [25] **Scofield RH, Tardibono G, Ogden SB, Harley JB , et al.** Rheumatoid hyperviscosity: analysis of a patient with intermediate complex that block other autoantibodies and a review of the literature; *Semin Arth Rheumat* ;**1998**,27 (6):382-391
- [26] **Zakzook SI, Yunus MB, Mulconrey DS.** Hyperviscosity syndrome in rheumatoid arthritis with Felty's syndrome: case report and review of the litterture. *Clin Rheumatol*, **2002**, 21(1):82-85.
- [27] **Libby P.** Inflammation in Atherosclerosis. *Nature*, **2002 Dec**, 420:868-874.
- [28] **Alexy T, Sangkatumvong S, Connes P, Pais E, Tripette J, Barthelemy JC, et al.** Sickle cell disease: selected aspects of pathophysiology. *Clinical hemorheology and microcirculation* ; **2010**,44: 155-166.
- [29] **Cho YI, Mooney MP, Cho DJ.** Hemorheological disorders in diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* ;**2008 November**;2 (6):1130-8.
- [30] **Baskurt OK, Gelmont D, Meiselman HJ.** Red blood cell deformability in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* **1998**, 157(2):421-427
- [31] **Gu YJ, Vermeijden WJ, de Vries AJ, Hagens JA, Graaff R, van Oeveren W.** Influence of Mechanical cell salvage on Red Blood cell aggregation, deformability and 2,3-diphosphoglycerate on patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac surg* **2008**, 86:1570-1575.
- [32] **Reynolds JD, Ahearn GS, Angelo M, Zhang J, Cobb F, Stamler JS.** S-nitrosohemoglobin deficiency: A mechanism for loss of physiological activity in banked blood. *Proc Natl Acad Sci, U S A*, **2007**; 104: 17058-17062.

- [33] **Singel DJ, Stamler JS.** Chemical physiology of blood flow regulation by red blood cells: role of nitric oxide and S-nitrosohemoglobin. *Annu Rev Physiol* **2005**; 67: 99-145.
- [34] **Yalcin O, Erman A, Muratli S, Bor-Kucukatay M, Baskurt OK.** Time course of hemorheological alterations after heavy anaerobic exercise in untrained human subjects. *J Appl Physiol* **2003**; 94:997-1002.
- [35] **Chien S, Lang LA.** Physicochemical basis and clinical implications of red cell aggregation. *Clin. Hemorheology*, 1987, 7:71–91.
- [36] **Neu B, Meiselman HJ.** Red blood cell aggregation. In : Baskurt OK, Hardeman PR, Rampling MW, Meiselman HJ, eds. *Handbook of hemorheology and hemodynamics*. Amsterdam, Berlin, Oxford, Tokyo, Washington DC: IOS Press, **2007**: 114-136.
- [37] **Baskurt OK, Meiselman HJ.** RBC aggregation: more important than RBC adhesion to endothelial cells as a determinant of in vivo blood flow in health and disease. *Microcirculation* **2008**; 15: 585-590.
- [38] **Cokelet GR, Meiselman HJ.** Macro- and micro-rheological properties of blood. *Handbook of hemorheology and hemodynamics*. Amsterdam, Berlin, Oxford, Tokyo, Washington DC: IOS Press, **2007**, 69:45-71.
- [39] **Brun JF, Bouchahda C, Aissa-Benhaddad A, Sagnes C, Granat MC, Kuçukatay MB et al.** Aspects hémorhéologiques de l'activation leucoplaquettaire dans les pathologies athéromateuses : applications cliniques *Journal des Maladies vasculaires* Paris, **2000**, 25(5): 349-355.
- [40] **Cranmer SL, Nash GB.** Adhesion of circulating leukocytes and platelets to the vessel wall. *Handbook of hemorheology and hemodynamics*. Amsterdam, Berlin, Oxford, Tokyo, Washington DC: IOS Press, **2007**, 69:153-169.
- [41] **Mezger TG.** The Rheology Handbook. Oxford Univ. Press, Oxford, **2001**.
- [42] **Forconi S.** Hemorheological changes during venous stasis as result of tourniquet application. *Clin. Hemorheol.Microcirc.***1999**, 20 (3): 197–199.

- [43] **Connes P, Nemeth N, Meiselman HJ, Baskurt OK.** Effect of tourniquet application during blood sampling on red blood cell deformability and aggregation: is it better to keep it on? *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **2009**, 42 (4):297-302.
- [44] **Bartoli V, Albanese B, Manescalchi PG, Mannini L , Pasquini G.** Influence of blood storage conditions and anticoagulants on results of blood cell filtration test. *Clin. Hemorheol.* **1986**, 6:137–149.
- [45] **Keidan AJ, Sowter MC, Marwah SS, Johnson CS, Stuart J.** Evaluation of hepes and phosphate buffers for rheological studies of sickle cells, *Clin. Hemorheol.* **1987**, 7:599-610.
- [46] **Uyuklu M, Meiselman HJ, Baskurt OK.** Effect of hemoglobin oxygenation level on red blood cell deformability and aggregation parameters, *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **2009**, 41:179–188.
- [47] **Zijlstra WG.** Syllectometry, a new method for studying rouleaux formation of red blood cells. *Acta Phys Pharm Neerl* , **1958**,7: 153–154.
- [48] **Baskurt OK, Meiselman HJ.** Erythrocyte aggregation: Basic aspects and clinical importance. *Clin Hemorheol Microcirc*; **2013 Janvier**, 53(1):23-37.
- [49] **Baskurt OK, Neu BR, Meiselman HJ.** Red Blood Cell aggregation. Boca Raton, Florida, CRC Press . **2011 septembre**: 94,102,108.
- [50] **Hardeman MR, Dobbe JGG, Ince C.** The laser-assisted optical rotational cell analyzer (LORCA) as red blood cell aggregometer. *Clin Hemorheol*, **2001**, 25 (1):1–11.
- [51] **Kiesewetter H, Radtke H, Schneider R, Mussler K, Scheffler A, Schmid-Schonbein H.**The mini erythrocyte aggregometer: A new apparatus for the rapid quantification of the extent of erythrocyte aggregation, *Biomed Tech (Berlin)* ;**1982** ,27(9):209–213.
- [52] **Zhao H, Wanga X, Stoltz JF.** Comparison of three optical methods to study erythrocyte aggregation. *Clin. Hemorheol*; **1999**, 21: 297–302.
- [53] **Cooke BM, Mohandas N, Coppel RL.** Malaria and the red blood cell membrane.*Semin Hematol*; **2004**, 41(2):173-188.

- [54] **Delaunay J.** The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. *Blood Rev*; **2007 Jan**, 21(1):1-20.
- [55] **Wilairat P, Kittikalayawong A, Chaicharoen S.** The thalassemic red cell membrane. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*; **1992**, 23 suppl 2:74-78.
- [56] **Hebbel RP.** Beyond hemoglobin polymerization: The red blood cell membrane and sickle disease Pathophysiology.*Blood*; **1991 Jan**, 77 (2):214-266.
- [57] **Singh M, Kumaravel M.** Influence of jaundice on aggregation and deformability of erythrocyte.*Clin hemorheol*; **1995**, 15(3):273.
- [58] **Pieragalli D, Acciavatti A, Galigani C et al.** Interrelationship between whole blood and washed red cell filterability. *Clin. Hemorheol*, **1987**, 7: 273–6.
- [59] **Baskurt OK.**Deformability of red blood cells from different species studied by resistive pulse shape analysis technique.*Biorheology*, **1996 Mar-Apr**, 33 (2):169–179.
- [60] **Hardeman MR, Goedhart PT, Dobbe JGG, Lettinga KP.** Laser-assisted optical rotational cell analyser (LORCA): A new instrument for measurement of various structural hemorheological parameters, *Clin. Hemorheol*; **1994**, 14:605–618.
- [61] **Schmid-Schönbein H, Ruef P, Linderkamp O.** The shear stress diffractometer Rheodyn SSD for determination of erythrocyte deformability. I. Principle of operation and reproducibility, *Clin. Hemorheol* ; **1996** :745–748.
- [62] **Kenyeres P,Rabai M,Toth A,Kesmarky G,Marton Zs,Alexy T,Toth K** .Reviewing data reduction methods for ektectometry.*Clin. Hemorheol*; **2011**, 47(2): 143-150.
- [63] **Ergun-Cagli K, Ileri-Gurel E et al.**Blood Viscosity changes in slow coronary flow patients. *Clin hemorheol and Micr*; **2011**, 47 (1): 27-35.
- [64] **Wang X, Zhao H, Zhuang FY, Stolz JF.** Measurement of erythrocyte deformability by two laser diffraction methods.*Clin Hemorheol and Micr*; **1999**, 21:291-5.
- [65] **Jones JG, Adams RA, Evans SA.** Bulk filtration through micropore filters for analyzing blood cell rheology in clinical research, *Clin. Hemorheol*. **1994**, 14:149–169.

- [66] **Buttrum SM, Nash GB ,Hatton R.** Changes in neutrophil rheology after acute ischemia and reperfusion in the rat hindlimb, *J. Lab. Clin. Med*; **1996 Nov**, 128(5):506–514.
- [67] **Butler LM, McGettrick HM, Nash GB.** Static and dynamic assays of cell adhesion relevant to the vasculature. *Methods Mol. Biol*; **2009**, 467: 211–228.
- [68] Site officiel de l'Organisation Mondiale de la Santé : <http://www.who.int/fr/>
- [69] **Baudin B, Cohen A, Emmanuelle BG , Meuleman C, Dufaitre G, Ederhy S, Haddour N,et al.** Données épidémiologiques des maladies cardiovasculaires et prise en charge des accidents cardiovasculaires. *Revue francophone des laboratoires* ; **2009 Février**, 2009 (49):27-39.
- [70] **Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E.** Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries: A new angiographic finding. *Am Heart J*; **1972, 84** (1): 66-71.
- [71] **Yalcin O,Ulker P,Yavuzer U, Meiselman HJ,Baskurt OK.**Nitric oxide generation by endothelial cells exposed to shear stress in glass tubes perfused with red blood cell suspensions :Role of aggregation. *Am J Physiol-Heart C*; **2008 May**, 294 (5): H2098-H2105.
- [72] **Sezgin N, Barutcu I, Sezgin AT, Gullu H, Turkmen M, Esen AM,et al.**Plasma nitric oxide level and its role in slow coronary flow phenomenon.*Int Heart J*, **2005 May** ,46 (3): 373-382.
- [73] **Hardeman MR.** Clinical hemorheology placed in to hypertension: introduction and implementation of new methodology, *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **1998**, 19(1): 50–54.
- [74] **Cicco G, Pirrelli A.** Red blood cell (RBC) deformability, RBC aggregability and tissue oxygenation in hypertension. *Clin. Hemorheol. Microcirc*; **1999**, 21:169–177.
- [75] **Cicco G, Cicco S.** Hemorheological aspects in the microvasculature of several pathologies. *Adv. Exp. Med .Biol*; **2007**; 599:7-15.

- [76] **Elisabeth A, Susanne B, Martin B, Renate K.** Blood rheology in deep venous thrombosis—relation to persistent and transient risk factors. *Thrombosis Research*; **2002**, 107 (3-4): 101–7.
- [77] **Léger P, Barcat D, Boccalon C, Guilloux J, Boccalon H.** Thromboses veineuses des membres inférieurs et de la veine cave inférieure. *EMC-Cardiologie Angéiologie* ; **2004**, 1 : 80–96.
- [78] **Virchow R.** Thrombose und embolie. *Germany: Verlag von Johann Ambrosius Barth*; **1910**.
- [79] **Dormandy JA, Edelman JB.** High blood viscosity: an etiological factor in venous thrombosis. *Br J Surg*; **1973 March**, 60 (3):187–190.
- [80] **Reizenstein P.**The haematological stress syndrome *.Br J Haematol*; **1979**, 43 (3): 329-334.
- [81] Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes mellitus. *Diabetes care*; **1997**, 20:1183.
- [82] **Singh M, Shin S.**Changes in erythrocyte aggregation and deformability in diabetes mellitus: A brief review. *Indian J Exp Biol*, **2009 January**, 47:7-15.
- [83] **Moutzouri AG, Athanassiou GA, Dimitropoulou D, Skoutelis AT, Gogos CA.** Severe sepsis and diabetes mellitus have additive effects on red blood cell deformability. *Journal of Infection* ; **2008** ; 57 : 147-151.
- [84] **Resmi H, Iya H, Aysegu A, Artmann T, Guner G.** In vitro effects of high concentration of glucose on membrane proteins, G-actin and deformability of human erythrocytes. *Cell Biochem Function*; **2005** ,23:163.
- [85] **Discher DE.**New insights in to erythrocyte membrane organization and Microelasticity. *Current Opinion Hematol*; **2000** ,7:117.
- [86] **McGough AM, Joseph R.** On the structure of erythrocyte spectrin in partially expanded membrane skeletons *.Proc Natl Acad Sci (U.S.A)*, **1990**, 97:5208.
- [87] **Picart C, Dalhaimer P, Disher DE.** Actin protofilament orientation in deformation of the erythrocyte membrane skeleton. *Biophys J*, **2000** ,79:2987.

- [88] **Watala C, Zawodniak M, Bryszewska M, Nowak S.** Nonenzymatic protein glycosylation .I. Lowered erythrocyte membrane fluidity in diabetes juvenile.*Ann Clin Res*;**1985**, 17(6):327-330.
- [89] **Barazzoni R,Kiwanuka E,Zanetti M,Christini M,Vettore M,Tessari P.** Insulin acutely increases fibrinogen production in individuals with type 2 diabetes but not in individuals without diabetes .*Diabetes*.**2003**, 52:1851.
- [90] **Ceriello A.** Fibrinogen and diabetes mellitus: is it time for interventions trial?*Diabetologia*,**1997**, 40:735.
- [91] **LeDevehat C, Khodabandehlou T, Vimeux M.** Impaired hemorheological properties in diabetic patients with lower limb arterial ischaemia.*Clin Hemorheol Microcirc*,**2001**, 25(2): 43-48.
- [92] **Cam H, Püsüroglu K, Aydin A ,Ercan M.** Effects of hemorheological factors on the developpement of hypertension in diabetic children. *J Trop Pediatr*,**2003** ,49 (3):164-167.
- [93] **Labie D, Elion J.** Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. *EMC-Hématologie* ; **2005** ,2 : 220–239.
- [94] **LBna-Russo D, North M.L, Girot R.** Epidémiologie des maladies génétiques de l'hémoglobine en France métropolitaine. *Rev. Prat.* **1992**, 42 : 1867-1 872.
- [95] **Bachir D.**Pathologies constitutionnelles du globules rouge :la drépanocytose. *Revue Française des Laboratoires* ; **2000 juin/juillet**, (324) : 29-35.
- [96] **Bowers AS,Pepple DJ,Reid HL .**Oxugen delivery index in subjects with normal hemoglobin (HbAA),Sickle cell trait, (Hb AS) and homozygous sickle cell disease (HbSS).*Clin Hemorheol Microcirc*;**2008**,40:303-309.
- [97] **Serjeant G.**Blood transfusion in sickle cell disease: a cautionary tale.*Lancet*;**2003**,361:1659-1660.
- [98] **Shmalzer EA, Lee JO ,Brown AK et al.** Viscosity of mixture of sickle and normal red cell at varying hematocrit levels ,implications for transfusion.*Transfusion*;**1987**,27:228-233.

- [99] **Badens C, Thuret I, Lena-Russo D.** Pathologies constitutionnelles du globule rouge: les syndromes thalassémiques. *Revue Française des Laboratoires* ;**2000 Juin/Juillet**, (324) :23-27.
- [100] **Scott MD, Rouyer-Fessard P, Ba MS, Lubin BH, Beuzard Y.** Alpha and beta haemoglobin chain induced changes in normal erythrocyte deformability: comparison to beta thalassemia intermedia and HbH disease. *Br. J. Haematol.*; **1992**, 80: 519–526.
- [101] **Scott MD, Van Der Berg J J, Repka T, Rouyer-Fessard P, Hebbel RP, Beuzard Y et al.** Effect of excess alpha-haemoglobin chains on cellular and membrane oxidation in model beta-thalassemic erythrocytes, *J. Clin. Invest.*; **1993**,**91**(4) :1706–1712.
- [102] **Dondorp AM, Chotivanich KT, Fucharoen S, Silamut K, Vreeken J, Kager PA, et al.** Red cell deformability, splenic function and anaemia in thalassemia. *Br. J. Haematol*; **1999**, 105: 505–508.
- [103] **Chen S, Eldor A, Barshtein G, Zhang S, Goldfarb A, Rachmilewitz E et al.** Enhanced aggregability of red blood cells of β -thalassemia major patients, *Am. J. Physiol*,**1996**,270: H1951–H1956.
- [104] **Vaya A, Iborra J, Falco C, Moreno I, Bolufer P, Ferrando F et al .** Rheological behaviour of red blood cells in β and $\delta\beta$ thalassemia trait. *Clin Hemorheol Microcirc*; **2003**, 28:71-78.
- [105] **Mohandas N, Phillips WM, Bessis M.** Red cell deformability and hemolytic anemias, *Semin. Hematol*, **1979**, 16:95–114.
- [106] **Fung YC.** Theoretical considerations of the elasticity of red blood cells and small blood vessels, *Fed. Proc*, **1966**, 25:1761–1772.
- [107] **Vaya A, Suescun M, Hernandez JL, Perez ML, Palanca S, Laiz B.** Rheological red blood cell behaviour in minor α -thalassaemia carriers. *Clin Hemorheol Microcirc*,**2011**, 48:241-246.

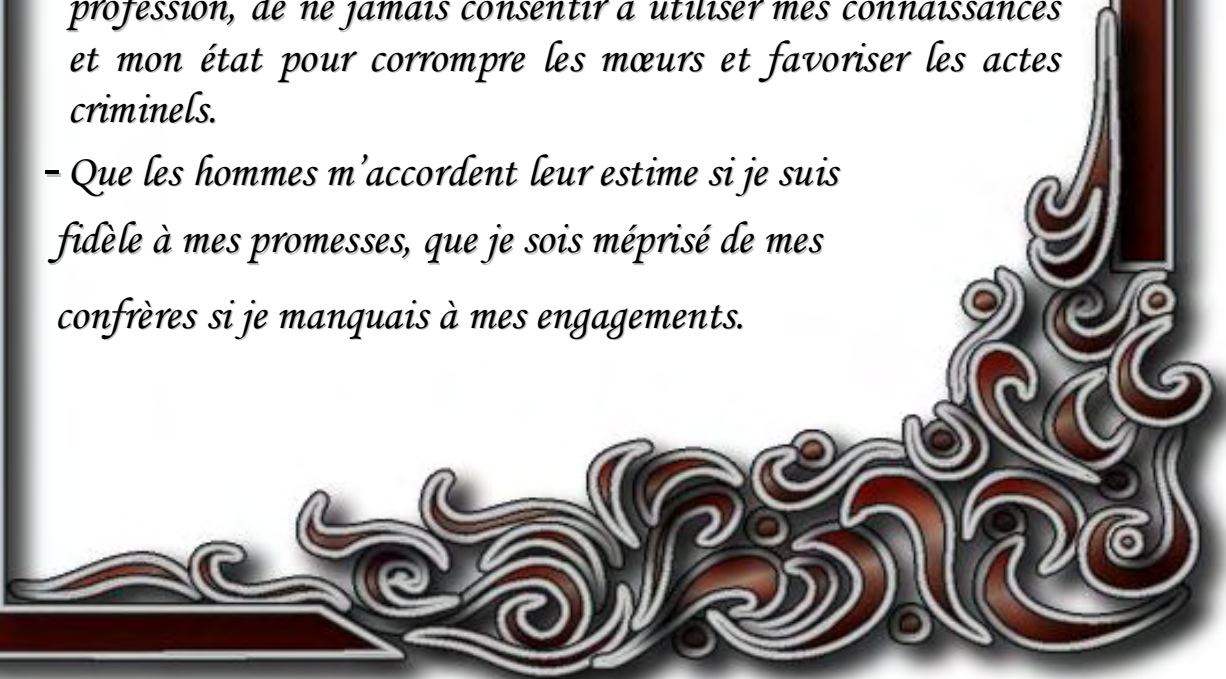
- [108] **Vaya A,Hernandez-Mijares A,Suescun M,Sola E,Camara R,Romagnoli M et al.** Metabolic alterations in morbid obesity. Influence on the haemorheological profile.*Clin Hemorheol Microcirc*;**2011**, 48:247-255.
- [109] **Samocha-Bonet D,Lichtenberg D,Tomer A,Deutsch V,Mardi T,Goldin Y et al.** Enhanced erythrocyte adhesiveness/aggregation in obesity corresponds to low-grade inflammation.*Obes Res*;**2003**,11:403-407.
- [110] **Wiewiora M,Sosada K, Wylezol M,Slowinska L,Zurawinski w.**Red blood cell aggregation and deformability among patients qualified for bariatric surgery.*Obes surg*;**2007**, 17:365-371.
- [111] **Aikawa M.** Morphological changes in erythrocytes induced by malaria parasites, *Biol. Cell*, **1988**,84: 173–181.
- [112] **Yuthawong Y.** Alterations of the erythrocyte membrane in malarial infection, *J. Sci. Soc. Thailand* ,**1985**,11: 53–65.
- [113] **Nuchsongsin F, Chotivanich K, Charunwatthana P,Fausta OS,Taramelli D,Day PN et al.** Effects of Malaria heme products on red blood cell deformability;*Am J Trop Med Hyg*,**2007 Octobre**,77(4):617-622.
- [114] **Francis SE, Sullivan DJ Jr, Goldberg DE .** Hemoglobin metabolism in the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Annu Rev Microbiol* , **1997**,51: 97–123.
- [115] **Orjih AU, Fitch CD.** Hemozoin production by *Plasmodium falciparum*: variation with strain and exposure to chloroquine. *Biochim Biophys Acta* ,**1993**,1157: 270–274.
- [116] **Omodeo-Salè F, Motti A, Dondorp A, White NJ, Taramelli D.** Destabilisation and subsequent lysis of human erythrocytes induced by *Plasmodium falciparum* heme products. *Eur J Haematol* ,**2005**,74: 324–332.
- [117] **Jayavanth S, Jagadeesan K,Singh M.** Influence of *P. vivax* malaria on erythrocyte aggregation and deformability.*Clin Hemorheol Microcirc* ; **2004**,31: 257–266.

- [118] **Kaul DK, Roth EP, Nagel RL, Howard RJ, Handunnetti SH.** Rosetting of *P. falciparum* infected red blood cells with uninfected red blood cells enhance microvascular obstruction under flow conditions. *Blood*, **1991**, 78: 812–819.
- [119] **Sachdev HP.** Can plasmodium vivax cause cerebral malaria?, *Indian Pediatr.* **1996**, 33: 791–792.
- [120] **Beg MA, Khan R, Baig SM, Gulzar Z, Hussain R, Smego RA.** Cerebral involvement in benign tertian malaria, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **2002**, 67: 230–232.
- [121] **Sina B.** Focus on plasmodium vivax. *Trends in Parasitology*, **2002**, 18: 287–288.
- [122] **Help R.** *Ten years of clinical experience.* MMV Medizin Verlag München, 1 Vol, D Seidel Ed. **1994**.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

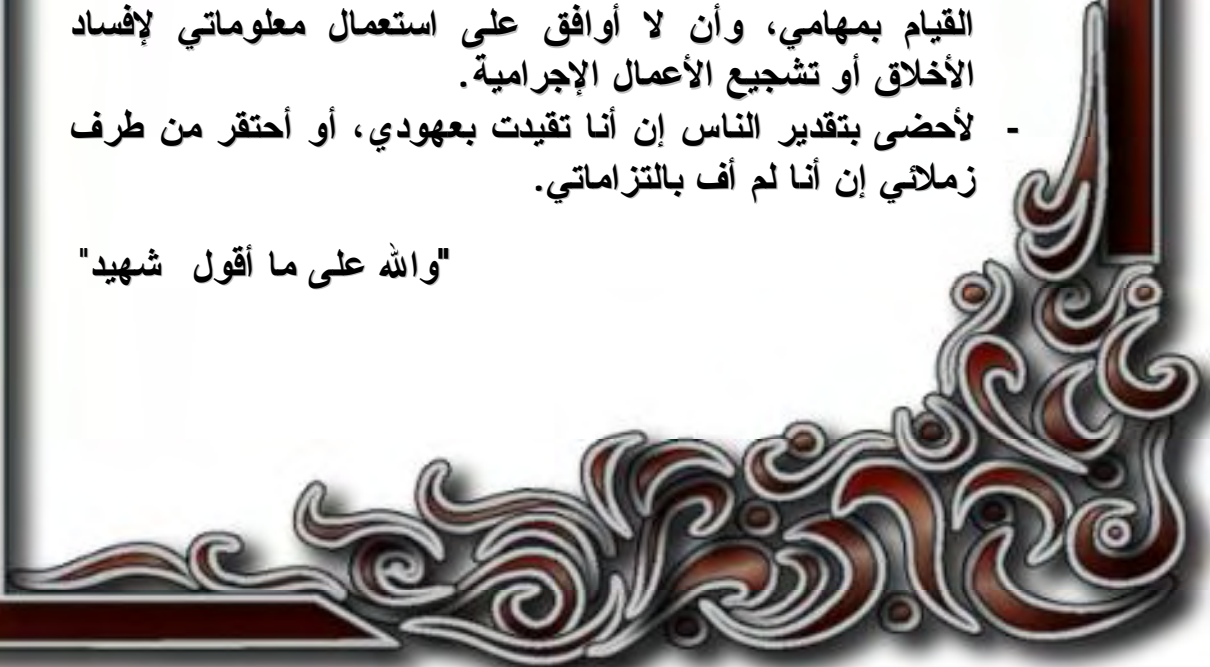
قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



جامعة محمد الخامس – السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 02

سنة : 2013

**علم جريان الدم : رواكز، فيزيولوجيا،
فحوصات وتطبيقات مرضية
استعراض الأدبيات**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: كارين مونيبيرو

المزودة في: 20 يونيو 1986 بكابيزي

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: علم جريان الدم – لزوجة الدم – لزوجة البلازما – تجمع كريات الدم الحمراء – قابلية تغير شكل الكريات الحمراء.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: يحيى بنسودة

مشرف

أستاذ في الصيدلة الجالينوسية

السيدة: شهرزاد بنعبد الله

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عيد المجيد الشرايبي

أستاذ في علم الغدد الصماء

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد: توفيق الدكة

أستاذ في علم وظائف الأعضاء

أعضاء