

TROUBLES HEMORHEOLOGIQUES ET ALTERATIONS DE LA FILTRABILITÉ ERYTHROCYTAIRE AU COURS DES MALADIES VASCULAIRES

BOISSEAU M. R., LORIENT-ROUDAUT M. F., DE CONNINK L., DOUTREMEPUICH C., LE REBELLER M. J. et BRICAUD H.

Hôpital Cardiologique
33604 PESSAC BORDEAUX

RESUMÉ

Des troubles hémorhéologiques apparaissent au cours des maladies vasculaires, caractérisés par l'hyperviscosité sanguine et des troubles de la filtrabilité illustrant principalement une perturbation de la déformabilité des hématies. Le test de filtration érythrocytaire permet de mesurer la baisse de la filtrabilité d'une manière aisée, répétitive et de connaître l'effet thérapeutique. Les maladies vasculaires concernées sont: l'artériopathie des membres inférieurs, le diabète, les accidents vasculaires cérébraux et à un moindre degré l'occlusion veineuse rétinienne et la maladie coronaire. De manière indirecte les facteurs de risque, en particulier l'hypertension et l'âge élevé des malades sont corrélés avec le trouble de la filtrabilité. Parmi les traitements d'hyperviscosité, les agents déformateurs des hématies, en particulier la pentoxifylline, apparaissent prometteurs en tant que traitement prolongé. Des recherches complémentaires sont nécessaires pour connaître les mécanismes des désordres hémorhéologiques.

INTRODUCTION

Le sang composé de cellules et de plasma est un milieu hétérogène et variable. Les caractères de ces deux composants sont en effet inconstants: les cellules sont plus ou moins nombreuses, le plasma comporte des taux fluctuants de certaines molécules de grande taille telle que le fibrinogène. Il apparaît évident que ces variations influent grandement sur les conditions d'écoulement du sang et qu'elle apparaissent comme des facteurs au moins aggravants des maladies vasculaires.

Les vaisseaux, par leur altération et aussi leur dysfonction, influent également sur l'écoulement sanguin. L'athérosclérose, les processus inflammatoires jouent donc un rôle important, par l'intermédiaire de la paroi ainsi que sur le sang et ses composants.

Toutes ces données font l'objet de la science appelée Hémorhéologie. On peut s'interroger sur l'intérêt actuel qu'elle suscite, en particulier dans le cadre des maladies vasculaires. Deux explications peuvent être avancées. Tout d'abord l'intérêt porté apparaît en partie lié au fait que les traitements anticoagulant et antiagrégant sont décevants dans les maladies vasculaires. Actifs en phase aiguë des thromboses, ils demeurent inactifs dans leur action préventive à l'état chronique. Un deuxième fait explique l'intérêt porté à l'Hémorhéologie: il s'agit des espoirs fondés sur les agents déformateurs, apparaissant comme une thérapeutique de l'hyperviscosité sanguine, aisément maniable et applicable semble-t-il à de nombreux malades.

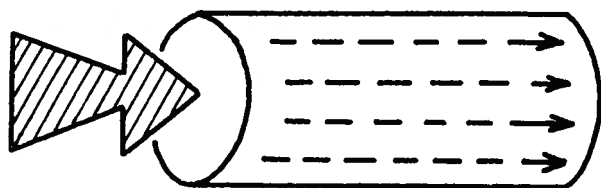
Ainsi actuellement les facteurs rhéologiques et leur modification dans les maladies vasculaires font l'objet de nombreux travaux. Parmi les méthodes de mesure la filtration érythrocytaire est facile à utiliser. Perturbée dans de nombreux cas, elle apparaît comme une indication à l'utilisation des déformateurs érythrocytaires.

LES FACTEURS RHEOLOGIQUES

Indépendamment des facteurs de l'hémostase qui jouent un rôle dans la fluidité du sang, les facteurs rhéologiques sont au nombre de 3: la viscosité sanguine, la déformabilité érythrocytaire et l'état des vaisseaux

I. La viscosité sanguine

Si l'on assimile un vaisseau à un tuyau (Fig. 1) le sang apparaît soumis à un shear stress (dynes/cm²) sous l'impulsion du cœur et s'écoule sous la forme de flux laminaires, où les couches de liquide superposées définissent une vitesse relative ou shear rate exprimée en $\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$ soit secondes⁻¹. La viscosité est le rapport entre le shear stress et le shear rate, exprimée en centipoise (cP) ou milliPascal sec (mPa s), l'eau ayant une viscosité de 1 cP (1 mPa s) à 20°.

**SHEAR STRESS:**

contraintes de cisaillement.
(dynes/cm²)

SHEAR RATE:

vitesses de cisaillement.
($\frac{\text{cm/s}}{\text{cm}} = \text{s}^{-1}$)

Fig. 1 — La viscosité:

- est le rapport entre la contrainte de cisaillement (SHEAR STRESS) et le gradient de vitesse (SHEAR RATE).
- caractérise la résistance du fluide à l'écoulement.

Pour les liquides Newtoniens (solution saline et plasma) le shear stress est proportionnel au shear rate et la viscosité demeure constante. Pour le plasma sa valeur provient de sa composition globulinique et essentiellement du fibrinogène qui apparaît comme le facteur principal de la viscosité plasmatique.

Pour le sang total (ou des suspensions de globules rouges dans des solutions de fibrinogène) la relation simple shear stress — shear rate disparaît. Le sang se comporte comme un liquide non newtonien: la viscosité montant exponentiellement à bas shear rate (inférieur à 50 s⁻¹). Ce caractère très particulier est dû à la présence et au comportement des globules rouges.

La figure 2, due à STUART³⁹ montre qu'à faible rate la viscosité augmente surtout lorsque les globules rouges sont en présence de concentrations élevées de fibrinogène. Cela est dû à la formation de rouleaux qui apparaissent à bas shear rate et qui sont responsables de l'augmentation de la viscosité.

Au total la viscosité sanguine dépend de la concentration du fibrinogène (viscosité plasmatique) et de la liaison fibrinogène-globules rouges, qui à faible shear rate provoque la formation de rouleaux dissociables cependant pour des valeurs de shear rate élevées (viscosité du sang total).

II. La déformabilité erythrocytaire

En dehors de leur influence sur la viscosité due à leur nombre, les hématies interviennent aussi par une qualité propre: la déformabilité. La figure 3, due à LEBLOND²⁴ rapporte une expérience qui illustre cela: la viscosité d'une suspension d'hématies diminue à haut shear rate, sauf si les cellules sont soumises à un fixateur. Ce dernier annihile les fonctions plasmiques des cellules et empêche leur déformation bénéfici-

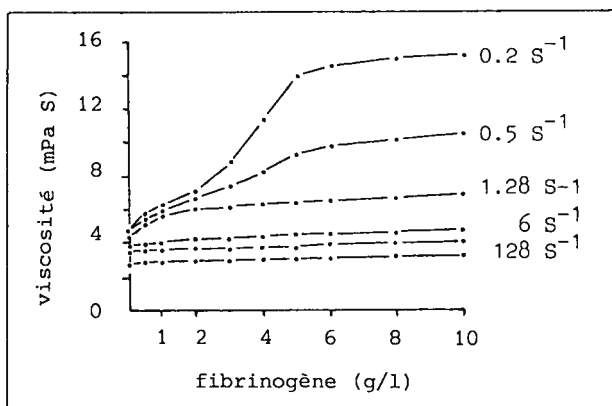


Fig. 2 — Variations de la viscosité en fonction du fibrinogène et du shear rate d'après STUART³⁹.

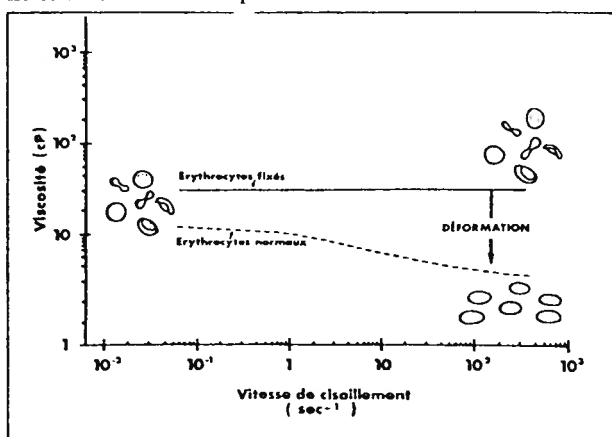


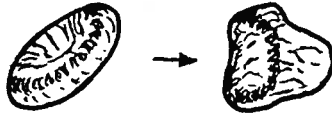
Fig. 3 — Baisse de la viscosité sanguine pour les valeurs élevées du shear rate, due à la déformabilité des hématies normales (propriété disparaissant après fixation). D'après LEBLOND²⁴.

que pour l'écoulement. Ainsi à fort shear rate, les globules rouges ne se disposent pas en rouleaux et se déforment dans le flux sanguin, ce qui permet à la viscosité de diminuer.

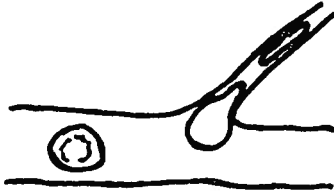
Cette propriété physiologique des globules rouges est fondamentale également pour la microcirculation, permettant aux hématies de passer dans des capillaires dont le diamètre est inférieur au leur. Au total trois propriétés sont liées à la déformabilité (Tableau 1): la «fluidizing activity», action sur la viscosité, le passage capillaire et l'effet Fahraeus-Linqvist, baisse la viscosité après réduction du calibre, due à l'alignement cellulaire.

Récemment, plusieurs auteurs, dont CHIEN (10), ont établi les facteurs de la déformabilité: fluidité interne, forme cellulaire et viscoélasticité membranaire. Ces facteurs sont importants car c'est à leur niveau que jouent les troubles entraînant une baisse de la déformabilité. L'épuisement énergétique (ATP diminué) entraîne une perturbation globale sur la physiologie de l'hématie et sur la propriété de déformabilité. Fréquemment cependant les troubles sont localisés = héréditaires: altération de la forme, de l'hémoglobine;

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES DES GLOBULES ROUGES (GR)



A haut «shear rate» les GR se déforment et la viscosité diminue



Déformabilité dans la microcirculation



Effet de Fahraeus Lindqvist

TABLEAU 1 — Les 3 propriétés des hématies liées à la déformabilité.

au acquis: influence du 2,3-DPG, afflux de Ca^{++} , altération du complexe spectrine-actine ou modification membranaire entraînant une baisse de la flexibilité de la cellule. L'étude physiopathologique des troubles de la déformabilité est actuellement incomplète et des travaux approfondis sont nécessaires.

Au total la déformabilité érythrocytaire apparaît comme une propriété importante, facteur de mort de l'hématie lorsqu'elle diminue et d'anoxie tissulaire par baisse du flux capillaire et microcirculatoire. De plus elle est accessible à la thérapeutique par l'utilisation des agents pharmacologiques appelés: déformateurs.

III. L'état vasculaire

L'état des vaisseaux sanguins intervient aussi sur le plan rhéologique. Deux anomalies apparaissent importantes: anatomique et physiologique.

Sur le plan anatomique les atteintes athéroscléreuses peuvent entraîner des rétrécissements et des irrégularités variées du calibre perturbant le flux sanguin. Les fonctions physiologiques de défense de la paroi vasculaire peuvent aussi être diminuées et agir sur la circulation. Au niveau des artères la sécrétion de prostaglandines (PGI_2) peut diminuer et favoriser l'appa-

FACTEURS DE LA VISCOSITÉ SANGUINE ET LES METHODES D'EXPLORATION

Température	Viscosité plasmatique	Viscosité du Sang total
Fibrinogène		
Gamma-globulines		
Facteur VIII		
Facteur Willebrand		
Protéines inflammatoires		
Monomères de fibrine		
Hématies		
Leucocytes		
Plaquettes		
Propriétés et métabolisme des cellules sanguines	Filtration cellulaire	

TABLEAU 2 — Trois méthodes permettant l'analyse des facteurs de la viscosité sanguine.

rition de fibrine encombrant la lumière vasculaire.

Au total les irrégularités du calibre et les thromboses provoquent une baisse du débit circulatoire, des «tourbillons» nocifs dérangeant l'ordre cellulaire et modifiant le shear rate au cours de l'écoulement.

Il faut noter aussi la plus ou moins bonne qualité de la circulation collatérale et le rôle de l'inflammation génératrice de protéines inflammatoires actives sur la viscosité plasmatiques (facteur Willebrand).

IV. Mesure des facteurs rhéologiques

Le Tableau 2 donne la liste des facteurs rhéologiques agissant sur la viscosité sanguine et les méthodes permettant de les mesurer.

Il est à noter que la vitesse de sédimentation peut être considérée comme un modèle de viscosimètre à bas shear rate où les rouleaux se forment aisément. Cependant si ce test est corrélé au fibrinogène il est aussi très sensible aux variations de l'hématocrite ce qui le rend peu utilisable pour l'étude de la viscosité.

Les viscosimètres se divisent en deux groupes: viscosimètres plasmatiques et viscosimètres sur sang total. Ces derniers doivent permettre des mesures à faible shear rate ce qui les rend très onéreux.

L'étude de la déformabilité cellulaire est essentiellement celle des globules rouges. Elle peut s'effectuer par l'observation du passage des hématies dans des micropipettes¹⁰ ou par ektacytométrie appréciant la déformation des cellules par diffraction d'un rayon laser pour différentes valeurs du shear rate³. C'est cependant la technique de filtration qui connaît actuellement le plus de succès du fait de sa facilité d'utilisation⁵. Décrite en particulier par TEITEL (1967)⁴⁰ elle a été largement divulguée par DORMANDY³³ à partir de 1976. Le principe de cette dernière méthode consiste à mesurer le temps de passage d'1 ml de sang à travers un filtre Nucléopore 5 μ . Ce test a connu un immense succès. Des critiques ont été formulées montrant des variations au cours de la grossesse et chez le nouveau-né, l'influence de l'hématocrite, du fibrinogène et des leucocytes qui provoquent le colmatage des pores, en particulier par formation de rouleaux et d'adhésion des leucocytes. L'élimination du buffy coat, la correction de l'hématocrite à 40% éliminent deux facteurs. Reste l'hyperfibrinogénémie et les protéines inflammatoires (acute phase proteins) actives sur la filtration. Pour pallier à cette dernière difficulté HANSS a réalisé un Hemorhéomètre¹⁷ où la mesure est faite sur hématies lavées, à 8% d'hématocrite, notant la filtration initiale sur un temps court avant le colmatage du filtre. Cette méthode donnant un indice de filtration, semble prometteuse. D'autres méthodes ont été

proposées dont l'utilisation de la pression filtration²³ avec des résultats variables.

Peut-on explorer l'état vasculaire? Seuls des examens approfondis, radiologiques en particulier, peuvent théoriquement le réaliser. A noter cependant que la biopsie de peau permet de juger de l'athérosclérose artérielle.

Qu'en est-il du bilan de viscosité sanguine? Pour les laboratoires spécialisés la viscosité est le plus important. Cependant en pratique courante un bilan peut être effectué en analysant les facteurs de la viscosité et en effectuant des épreuves de filtration. La filtration sur sang total apparaît comme un test de viscosité de sang total, sensible à la déformabilité mais aussi à tous les autres facteurs. La filtration des hématies lavées, sans leucocytes et à hématocrite constant et bas, étudie uniquement la déformabilité. Les résultats doivent être corrélés avec le taux du fibrinogène, les constantes érythrocytaires et la valeur de la leucocytose.

Ainsi actuellement la filtration érythrocytaire apparaît comme un test utile en pratique pour juger de l'hyperviscosité et de la déformabilité.

V. Moyens d'action thérapeutique

Les moyens d'action sur les facteurs hémorhéologiques sont limités (Tableau 3). Les anticoagulants ont peu d'effet. L'hémodilution agit sur l'hématocrite mais ne peut être prolongée. La chute du fibrinogène peut être obtenue par des venins défibrinants. Les protéines inflammatoires peuvent être éliminées par les échanges plasmatiques. On peut disperser les agrégats de globules rouges par la perfusion de Dextran ou de gélatine. En fait ces médicaments sont limités dans leur usage et utilisés surtout au cours d'épisodes aigus (post opératoires en particulier).

De ce fait l'utilisation des drogues à action membranaire apparaît intéressante. Dans ce cadre les déformateurs, tels que la pentoxifylline, sont à la première place. D'autres drogues, certaines jouant sur l'environnement de l'hématie, sont en cours d'étude.

La filtration érythrocytaire est le test d'activité de ces drogues devant entraîner une amélioration de la filtrabilité. Ainsi sur le plan physiopathologique et thérapeutique ce test apparaît d'un grand intérêt au cours des maladies vasculaires sensibles à l'hyperviscosité sanguine.

MALADIES VASCULAIRES ET TROUBLES DE LA FILTRATION

D) Artériopathies chroniques des membres inférieurs

La filtration érythrocytaire est diminuée au cours de ces affections comme l'on montré REID et DORMANDY³⁴ et EHRLY¹⁵. De plus le trouble est

LES THERAPEUTIQUES DE L'HYPERVISCOSITÉ SANGUINE

FIBRINOGENÈ:

- Défibrinants
- Traitement anti-inflammatoire

PROTEINES:

- Echanges plasmatiques, plasmaphèreses
- Traitement anti-inflammatoire

HEMATIES:

- Traitement des polyglobulies
- Hémodilution
- Dispersion des agrégats (Dextran, Gélatines)
- Déformateurs des hématies
- Drogues à action membranaire
- Action sur la liaison Hb-O₂

ANTIGOAGULANTS: ?

TABLEAU 3 — Parmi les thérapeutiques de l'hyperviscosité sanguine, seuls les agents déformateurs des hématies peuvent être employés dans des traitements de longue durée.

corrélé avec la gravité, les complications et l'évolution (douleurs de décubitus et gangrène). L'amélioration par la pentoxifylline a été notée par ANGELKORT¹. Au total une véritable «claudication rhéologique» comme le signale DORMANDY, peut apparaître chez ces malades, extériorisant un syndrome d'hyperviscosité.

Globalement le mécanisme des troubles est le même quelle que soit la maladie vasculaire et donc manque de spécificité. Le rôle de l'hyperfibrinogénémie est fondamental^{1, 14, 15}, cependant DINTENFASS a souligné le rôle d'autres protéines inflammatoires¹³. La tendance à la polyglobulie est aussi importante¹⁴. Au niveau de l'hématie plusieurs mécanismes peuvent entrer en jeu: l'anoxie provoque la chute de l'ATP, l'accumulation de 2,3-DPG entraînant la baisse

de l'affinité de l'actine pour la spectrine, l'entrée cellulaire de calcium, la présence d'agents peroxydants formant les polymères spectrine-phospholipides³¹. L'adsorption de protéines inflammatoires et de fibrogène sur la paroi de l'hématie est aussi active pour diminuer les capacités de filtration des hématies²⁶.

II) Les accidents vasculaires cérébraux

La filtration érythrocytaire est diminuée au cours des accidents vasculaires cérébraux dans les séries de patients étudiés par LORIENT-ROUDAUT^{25, 27, 7, 8, 4}, SAKUTA^{36, 37}; IONESCU¹⁹ et COCHERI¹¹. Le Tableau 4 rapporte une série récente de 24 malades d'âge moyen (58 ans).

	Témoins (n = 200)	24 A. V. C				22 A. V. C.	
		Total *	Ischémiques **	Hémorragiques	Mixtes	Améliorés	Décédés ***
T. F. (s. ml ⁻¹)	33	61	79	51	51	44	65

* versus Témoins: < 0,001

** versus Hémorragiques et Mixtes: p < 0,01

*** versus Améliorés : p < 0,01

TABLEAU 4 — Étude de 24 A. V. C, en phase aiguë, par le test de filtration érythrocytaire: perturbation significative dans les A. V. C ischémiques. Intérêt pronostique du test.

OCCLUSION VEINEUSE RETINIENNE

	Total (n = 35)	Hypertendus (n = 20)	Normotendus (n = 10)
↘ Filtration (% cas)	42%	70%	20%
↗ F. Willebrand (% cas)	40%	30%	50%

TABLEAU 5 — Diminution de la filtrabilité des hématies au cours des occlusions veineuses rétinienne. Influence de l'hypertension et/ou des protéines inflammatoires.

Le trouble lié à une hyperviscosité est corrélé avec des perturbations biologiques: augmentation du taux d'hématocrite en rapport parfois avec une hémococoncentration¹⁸, augmentation du facteur Willebrand.

Egalement le trouble de la filtration est en rapport avec les caractères cliniques: l'âge avancé des malades et la gravité du pronostic. Les troubles hémorhéologiques sont accentués à la période aiguë de l'accident mais leur persistance dans le cours de l'évolution reste douteuse³².

Surtout les troubles apparaissent en rapport avec les facteurs de risque, en particulier l'hypertension et le diabète⁶, présents chez les malades. Le mécanisme d'action de ces facteurs est mal connu. Ainsi au cours des accidents vasculaires cérébraux la filtration est un bon indicateur de l'influence des facteurs de risque et du pronostic immédiat.

Sur le plan thérapeutique l'influence bénéfique de la pentoxifylline a été rapporté par MARTIN^{28, 29}, GOTOH¹⁶ et PECKER³⁰.

III) Le diabète

Au cours du diabète la filtrabilité des hématies a été trouvée fréquemment abaissée par de nombreux auteurs^{20, 35, 38}. Un mécanisme biochimique a été évoqué: baisse de l'ATP, du glutathion, diminution des propriétés oxyphorétiques du globule. En revanche la présence d'hémoglobine glycosylée A1C ne semble pas active. En fait des travaux récents ont montré l'existence au cours du diabète de troubles structuraux de la membrane érythrocytaire influençant vraisemblablement leur capacité de déformation^{2, 9}. En outre JUHAN a montré l'influence de l'hypoinsulinisme et la correction des troubles après traitement des patients par le pancréas artificiel, en faveur d'une action directe de l'insuline^{20 21 22}.

Des études sont nécessaires pour connaître le rôle des troubles de la déformabilité des hématies dans la progression des lésions vasculaires du diabète en particulier oculaires. Quoiqu'il en soit le diabète représente un facteur de risque important en ce sens qu'as-

socié à une artérite des membres inférieurs par exemple, il accentue fortement les troubles de la filtrabilité.

IV) La maladie coronaire

Au cours des premières heures après l'infarctus du myocarde, un trouble de la filtrabilité apparaît, indépendant de l'hyperviscosité sanguine plus tardive¹³. Cependant les rapports avec les lésions coronaires, les facteurs de risque et l'évolution restent à déterminer.

V) L'occlusion veineuse rétinienne

Il a été rapporté au cours des syndromes d'occlusion des vaisseaux rétinien l'existence d'une hyperviscosité sanguine et l'amélioration par hémodilution ou défibrination. Dans une série personnelle (Tableau 5) un trouble de la filtrabilité est mis en évidence dans 42% des cas. L'influence de l'hypertension et des protéines inflammatoires apparaît nettement. On peut s'interroger sur l'importance de la déformabilité érythrocytaire dans la microcirculation oculaire.

VI) Filtrabilité érythrocytaire, âge des malades et facteurs de risque

Beaucoup d'auteurs comme COCHERI¹¹ ont mis en évidence l'importance de l'âge des sujets, la filtrabilité s'altérant chez les personnes âgées. Autrement dit les troubles hémorhéologiques au cours des maladies vasculaires s'accroissent avec l'âge. A l'opposé les témoins correspondants devraient être pris dans les tranches d'âge identiques. Cette notion est cependant plus théorique que pratique car l'abaissement de la filtrabilité chez les personnes âgées en dehors des accidents est péjorative. Les rapports avec la survenue ultérieure d'accidents vasculaires restent cependant à déterminer au cours d'études épidémiologiques.

Il en est même pour les facteurs de risque: leur survenue chez un sujet atteint ou non de maladie ou d'ac-

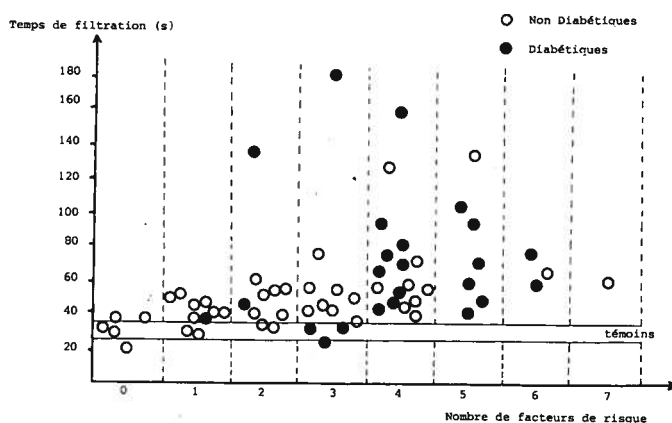


TABLEAU 6 — Influence des facteurs de risque sur la filtrabilité. Étude dans une population de personnes âgées.

cident vasculaire provoque un trouble de la filtrabilité. Ce fait est illustré dans le Tableau 6 rapportant les mesures effectuées dans une population de personnes âgées en dehors d'accidents aigus. L'influence du diabète est très nette.

CONCLUSION

Au cours des maladies vasculaires, en particulier celles portant sur les artères et liées à l'athérosclérose, il apparaît fréquemment une hyperviscosité aggravante.

Parmi les facteurs qui sont à l'origine de l'hyperviscosité il faut noter l'hyperfibrinogénémie, l'hémocrit, mais aussi la baisse de la filtrabilité du sang, illustrant principalement un trouble de la déformabilité des hématies.

De manière indirecte l'âge et les facteurs de risque (diabète et hypertension) sont corrélés avec l'hyperviscosité sans que l'on connaisse actuellement leur mécanisme d'action mais vraisemblablement du fait de leur influence sur les vaisseaux.

Les traitements au long cours de l'hyperviscosité sont peu nombreux. De ce fait les médicaments déformateurs de l'hématie, tels que la pentoxifylline, apparaissent intéressants chez ces malades.

La technique de filtration permet une approche aisée d'étude du trouble hémorhéologique: elle permet de mettre en évidence une baisse de la filtrabilité due à l'hyperviscosité et principalement à l'altération de la déformabilité érythrocytaire. L'altération de la filtrabilité est corrélée avec le pronostic. Ce test permet en outre de noter aisément une amélioration en particulier après pentoxifylline. De nombreuses questions restent en suspens sur le rôle exact du trouble et la déformabilité, sur les mécanismes biochimiques et les catégories de malades à étudier plus particulièrement.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANGELKORT B.; BOATENG K. and MAURIN N.: Blood fluidity and coagulation phenomena in chronic arterial occlusive disease. *J. Int. Med. Res.*, 1980; 8: 242-246.
2. BABA Y.; KAI M., KAMADA T.; SETOYAMA S. and ORSUJI S.: Higher levels of erythrocyte membrane microviscosity in diabetes. *Diabetes* 1979; 28: 1138-1140.
3. BESSIS M., MOHANDAS N. and FED C.: Automated ektacytometry: a new method of measuring red cell deformability and red cell indices. *Blood cells* 1980; 6: 315-327.
4. BOISSEAU M. R.; LORIENT M. F.; ORGOGOZO J. M.; DOUTREMEPUICH C.; MARTIN P. and BRICAUD H.: The importance of red blood cell deformability in cerebrovascular disorders. In: Manrique R. V., Müller R., Eds. *Disorders of blood flow. New therapeutic aspects.* Amsterdam-Oxford-Princeton Excerpta Medica 1981; 80-90.
5. BOISSEAU M. R.: Haematological and general factors influencing sieving. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1981; 41 suppl. 156: 41-48.
6. BOISSEAU M. R., LORIENT M. F. and BRICAUD H.: Red cell deformability and risk factors in one hundred patients with cerebrovascular thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1979; 42: 107.
7. BOISSEAU M. R.; LORIENT M. F.; ORGOGOZO J. M.; DOUTREMEPUICH C.; MARTIN P. and BRICAUD H.: A importância da flexibilidade eritrocitária nos distúrbios vasculares cerebrais. *Momento Médico* 1981; 303: 33-39.

8. BUCHAN P. C.: Evaluation and modification of whole blood filtration in the measurement of erythrocyte deformability in pregnancy and the newborn. *British J. Haemat.* 1980; 45: 97-105.
9. CATALIOTTI R.: Spectroscopic evidence of structural modification in erythrocyte membranes of diabetes patients. *Studia biophysica* 1980; 73: 199-206.
10. CHIEN S.: Principles and techniques for assessing erythrocyte deformability. *Blood cells* 1977; 3: 71-99.
11. COCCHERI S.; PALARETTI G.; ANDREOLI A.; LIMONI P.; FAGIOLI L. and POGGI M.: A study of blood rheology in cerebrovascular patients: relation to sex, age, clinical features and angiographic findings. *In: 2nd European Conference on Clinical Haemorheology, London 1981, abstract books, n.º 115.*
12. DITENFASS L. and KAMMER S.: Plasma viscosity in 615 subjects. Effect of fibrinogen, globulin and cholesterol in normals, peripheral vascular disease, retinopathy and melanoma. *Biorheology* 1977; 14: 247-251.
13. DODDS A. J.; BOYD M. J.; ALLEN J.; BENNETT E. D.; FLUTE P. T. and DORMANDY J. A.: Changes in red cell deformability and other haemorheological. *Br. Heart J.* 1980; 44: 508-511.
14. DORMANDY J. A.; FLUTE P. T.; PRYMAK-MICHELANSKI S. M. and REID H.: Erythrocyte deformability and blood viscosity in peripheral circulatory disease. *J. Physiol.* 1980; 275: 19P-20P.
15. EHRLY A. M. and KOHLER H. J.: Altered deformability of erythrocytes from patients with chronic occlusive arterial disease. *VASA* 1976; 5: 319-322.
16. GOTOH F.; NAGAI H. and TAZAKI Y.: A study on blood viscosity in cerebrovascular accident. The relationships between blood viscosity and duration after stroke and the effect of pentoxifylline. *Acta Neurol. Scand.*, 1979; 60: 622-623.
17. HANSS M.: Étude de la déformabilité érythrocytaire par mesure du débit initial de filtration. *In: IVème séminaire du groupe de travail sur la filtration érythrocytaire. La Baule: Lab. Hoechst Eds.* 1979; 137-153.
18. HUMPHREY P. R. D.: Changes in cerebral blood flow relating to haematocrit and viscosity. VIIth international Congress on Thrombosis and Haemostasis. London. July 1979 — 1 vol. Abstracts. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1981; 41 (suppl): 209-211.
19. IONESCU D. A.; GHUTESCU M.; MARCU I. and XENAKIS A.: Erythrocyte rheology in acute cerebral thrombosis. Effects of ABO blood groups. *Blut* 1979; 39: 315-357.
20. JUHAN I.; VAGUE P.; BUONOCORE M.; MOULIN J. P.; JOUVE R. and VIALETTES B.: Abnormalities of erythrocyte deformability and platelet aggregation in insulin dependent diabetics by insulin in vivo and in vitro. *Lancet* 1982; 1: 535-537.
21. JUHAN I.; VAGUE P.; BUONOCORE M. and MURATORE R.: Déformabilité des hématies chez les diabétiques. Effets de l'insuline. Relations avec l'agrégation plaquettaire. *Sem. Hôp. Paris* 1981; 57: 466-468.
22. JUHAN I.; BUONOCORE M.; VOVAN L.; DURAND F.; CALAS M. F.; MOULIN J. P. et VAGUE P.: Filtrabilité des hématies chez les diabétiques. Influence de la glycémie et variations après connection à un pancréas artificiel. *Nouv. Presse Méd.* 1979; 8: 4083-4085.
23. LEBLOND P. F. and COULOMBRE L.: The measurement of erythrocyte deformability using micropore membranes. A sensitive technique with clinical applications. *J. Lab. Clin. Med.* 1979; 94: 133-143.
24. LEBLOND F.: L'importance rhéologique de la déformabilité érythrocytaire. *L'Union Med. Canada*, 1976; 105: 177-185.
25. LORIENT M. F.; BOISSEAU M. R.; BRICAUD H.; MANUAU J. P. and ALLIERE C.: Réduction de la filtrabilité érythrocytaire et accidents vasculaires cérébraux. Étude chez quatre vingt patients. *Sem. Hôp. Paris*, 1979; 55: 1-3.
26. LORIENT-ROUDAUT M. F., BOISSEAU M. R., MANUAU J. P.; BLANCHARD P.; CROCKETT J. F. and BRICAUD H.: Membrane linked proteins acting on blood red cell filtration. Study in patients with atherosclerosis and cerebrovascular accidents. *Clinical Hemorheology* 1981; 1: 486.
27. LORIENT-ROUDAUT M. F.; MANUAU J. P.; BRICAUD H. and BOISSEAU M. R.: Filterability and cerebrovascular thrombosis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1981; 41: 203-208.
28. MARTIN P. and VIVES P.: The effect of pentoxifylline on red cell deformability in cerebrovascular accidents. *Curr. Med. Res. Opin.*, 1980; 6: 518-522.
29. MARTIN P. and VIVES P.: Déformabilité des globules rouges et accidents vasculaires cérébraux. Intérêt de la pentoxifylline. *Gaz. Med. de France*, 1979; 23: 2585-2587.
30. PECKER J.; VALLEE B.; HARANGER J. M., GUEGUEN M.: Torental et accidents ischémiques du système nerveux central. *Ouest Médical* 1978; 31: 1571-1574.
31. PFAFFEROTT C.; MEISELMAN H. S.; HOCHSTEIN P.: The effect of malonydialdehyde on erythrocyte deformability. *Blood* 1982; 59: 12-15.

32. POLLOCK S. S. and HARRINSON M. J. G.: Red cell deformability is not an independent risk factor in stroke. *J. of Neurology Neurosurgery and Ps.* 1982; 45: 369-371.
33. REID H. L.; BARNES A. J.; LOCK P. J.; DORMANDY J. A. et DORMANDY T. L.: A simple method for measuring erythrocyte deformability. *J. Clin. Pathol.* 1976; 29: 855-858.
34. REID H. L.; DORMANDY J. A., BARNES A. J.; LOCK P. J. and DORMANDY T. L.: Impaired red cell deformability in peripheral vascular disease. *Lancet* 1976; 1: 666-668.
35. ROUDAUT M. F.; BOISSEAU M. R.; RAGNAUD J. M.; AUBERTIN J. and BRICAUD H.: Déformabilité du globule rouge et diabète. *Bordeaux Médical* 1981; 14: 567-570.
36. SATUKA S.; TAKAMATSU K.; SATOH S.; MISUNO S. and METOKI H.: Deformability of erythrocyte in cerebrovascular disorders. *Acta Neurol. Scand.*, 1979; 60 (suppl. 72): 614-615.
37. SAKUTA S.: Blood filtrability in cerebrovascular disorders with special reference to erythrocyte deformability and ATP content. *Stroke* 1981; 12: 824-828.
38. SCHMID-SCHONBEIN H. and VOLGER E.: Red cell aggregation and red cell deformability in diabetes. *Diabetes* 1976; 25: 897-902.
39. STUART S. and KENNY M. W.: Blood rheology. *J. Clin. Pathol.* 1980; 33: 417-429.
40. TEITEL P.: Le test de la filtrabilité érythrocytaire. *Nouv. Rev. Franç. Hémat.* 1967; 7: 195-214.

Tirés à part: M. R. Boisseau
 Hôpital Cardiologique
 33604 PESSAC Bordeaux
 FRANCE