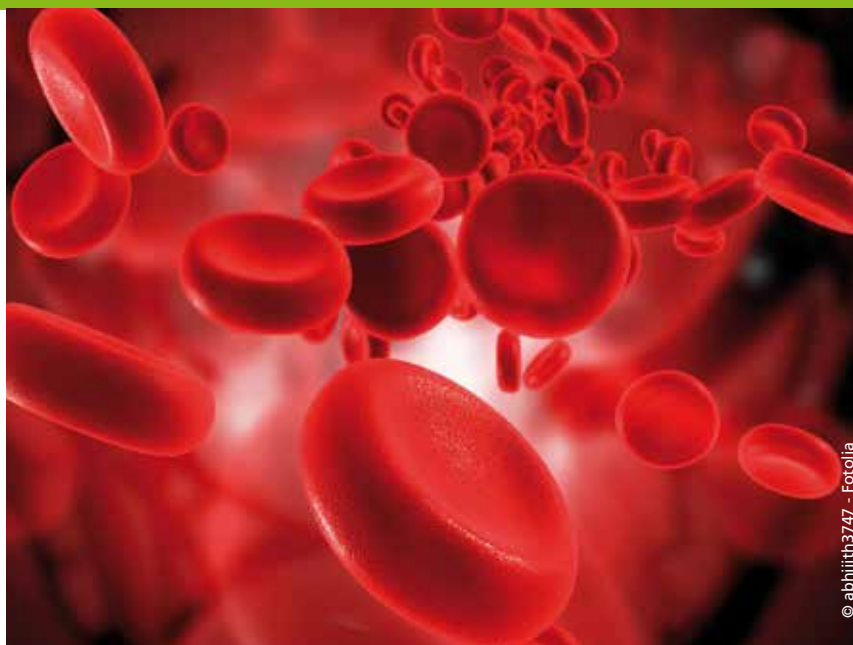


EXERCICE ET CIRCULATION SANGUINE

RHÉOLOGIE, AGRÉGATION PLAQUETTAIRE ET COAGULATION

Dossier rédigé par
le Pr Philippe Connes

- Inserm UMR 1134 Biologie intégrée du globule rouge, université des Antilles et de la Guyane, hôpital Ricou, CHU de Pointe-à-Pitre, Guadeloupe
- Laboratoire d'Excellence GR-Ex *The red cell: from genesis to death*, PRES Sorbonne Paris Cité, Paris
- Institut universitaire de France, Paris



© abhijith3747 - Fotolia

Première partie

1 Rhéologie du sang et exercice

Seconde partie *dans le prochain numéro*

2 Agrégation plaquettaire et exercice

3 Coagulation, fibrinolyse et exercice

MOTS-CLÉS :

Sang, Rhéologie, Agrégation plaquettaire, Coagulation, Fibrinolyse, Exercice, Sport

INTRODUCTION

Un dossier sur exercice et circulation sanguine ? Diable ! Quelle mouche a piqué le comité de rédaction de **CARDIO**SPORT ? Les cardiologues ont pendant très (trop) longtemps considéré que seul le cœur, l'organe noble, jouait un rôle dans la circulation sanguine. Puis nous avons pris conscience que les vaisseaux n'étaient pas de simples tuyaux rigides qui conduisaient le sang aux organes. L'importance de la vasomotricité et de son rôle majeur dans la répartition sanguine adaptée aux besoins des organes s'est progressivement imposée à nous. Après avoir réhabilité le contenant, voici que l'impact du contenu – le sang, ce fluide complexe – sur la qualité de la circulation sanguine prend toute son importance. Lors de l'exercice, le sang est soumis à de fortes contraintes

internes (hémodynamiques, hormonales...) et externes (environnement) à l'organisme qui peuvent expliquer la survenue de certains incidents, en particulier chez les sujets à risque cardiovasculaire. Pourtant, à notre connaissance, ce sujet est très peu abordé. Nous avons la chance que le Pr Philippe Connes, un des physiologistes qui connaît le mieux l'hémorhéologie (l'écoulement du sang), l'agrégation et la coagulation à l'exercice, ait accepté de nous concocter ce dossier. Profitons-en ! Ce dossier comprendra deux parties : l'hémorhéologie lors de l'exercice, dans ce numéro, puis agrégation, coagulation et fibrinolyse à l'exercice, qui seront abordées dans le prochain numéro de votre revue.

Pr François Carré (hôpital Pontchaillou, Rennes)

1

Rhéologie du sang et exercice

INTRODUCTION

L'exercice musculaire perturbe grandement l'homéostasie cardiovasculaire. Les adaptations qui en résultent vont avoir pour objectif principal de maintenir un apport des nutriments et une élimination des déchets métaboliques en adéquation avec le niveau d'exercice. Si les adaptations myocardiques et tensionnelles sont classiques, celles de l'écoulement du sang sont souvent occultées. Elles sont pourtant essentielles car les adaptabilités du contenant (les vaisseaux) et du contenu (plasma et éléments figurés) ont un rôle majeur. L'hémorhéologie, ou rhéologie du sang, concerne l'étude de l'écoulement du sang en rapport avec les contraintes hémodynamiques (pressions, débits, et résistances) appliquées aux vaisseaux sanguins. Cet article va nous permettre de nous familiariser avec des notions trop méconnues et pourtant essentielles pour la performance sportive.

ASPECTS BASIQUES DE LA RHÉOLOGIE DU SANG

GÉNÉRALITÉS

C'est en 1840 que le Français Jean-Léonard-Marie Poiseuille entreprit un certain nombre de travaux sur l'étude des écoulements de fluides simples comme l'eau ou l'alcool dans des tubes en verre. Ses travaux ont donné lieu à la célèbre loi de Poiseuille.

LOI DE POISEUILLE

$$Q = \frac{\Delta P \cdot \pi \cdot r^4}{8 \cdot L \cdot \eta}$$

Q : débit du liquide
 ΔP : différence de pression entre l'entrée et la sortie du tube
 r : rayon du tube
 L : longueur du tube
 η : viscosité du fluide

Parmi les limites de cette loi, on peut citer le fait qu'elle ait été validée uniquement pour des fluides newtoniens, ce qui n'est pas le cas du sang, comme nous le verrons plus tard. Par ailleurs, la valeur fixe du rayon d'un tube en verre ne permet pas de décrire ce qu'il se passe dans un vaisseau sanguin où les propriétés rhéologiques du sang et l'activité vasomotrice sont étroitement liées. Malgré ces limites, le principe de Poiseuille est toujours très largement utilisé dans le domaine cardiovasculaire.

Avant d'aller plus loin, il est nécessaire de rappeler les propriétés rhéologiques du sang. Si l'on considère de manière grossière que les vaisseaux se présentent comme des tubes cylindriques, on peut estimer la vitesse de cisaillement (γ ; c'est-à-dire la vitesse de déformation du fluide) comme suit :

$$\gamma = \frac{4 \cdot Q}{\pi \cdot r^3}$$

Q : débit sanguin
 r : rayon du vaisseau

La viscosité d'un fluide peut être calculée en faisant le rapport de la contrainte de cisaillement (τ ; c'est-à-dire les forces tangentielles de frottement qui s'exercent entre les différentes couches de fluides parallèles) sur la vitesse de cisaillement. La **figure 1** représente l'évolution de la viscosité du sang mesurée par viscosimétrie, en fonction de la vitesse de cisaillement. Le sang est un fluide non newtonien (sa viscosité varie avec la vitesse de cisaillement), rhéofluïdant (sa viscosité 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 élevé : elles justifient d'utiliser des techniques d'analyse spécifiques, précises et validées par la communauté scientifique (1).

FACTEURS INFLUENÇANT LA VISCOSITÉ SANGUINE

La **figure 2** montre les effets des propriétés rhéologiques des globules rouges (agrégation et déformabilité érythrocytaire) sur l'évolution de la viscosité sanguine en fonction de la vitesse de cisaillement. La courbe en gris correspond à la courbe contrôle : les mesures sont réalisées sur du sang total. On remarque

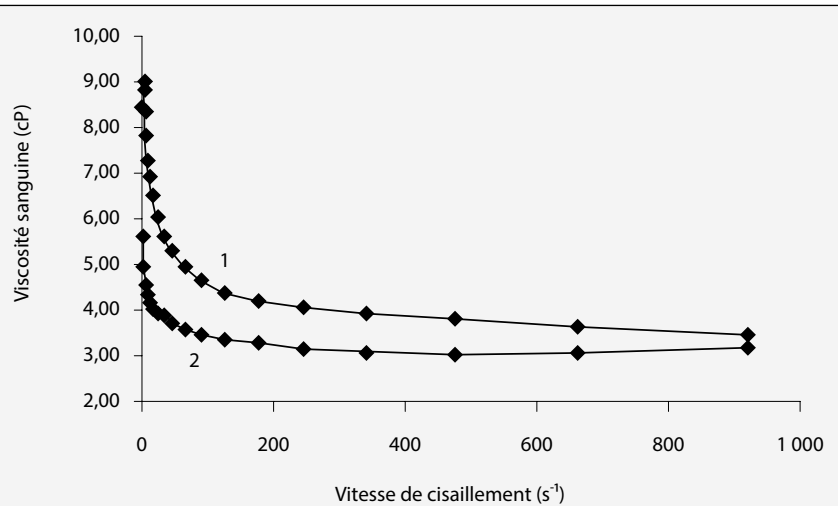
très bien que la viscosité diminue avec l'augmentation de la vitesse de cisaillement, caractérisant ainsi les propriétés rhéofluidifiantes du sang. La courbe en rouge correspond au scénario où on augmente les phénomènes d'agrégation érythrocytaire. L'hyperagrégation érythrocytaire provoquée va majoritairement 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 violette correspond au scénario où les globules rouges ont été rigidifiés. Dans ce cas, la viscosité sanguine est principalement affectée à vitesse de cisaillement élevée.

Pour résumer, la viscosité sanguine mesurée à faible vitesse de cisaillement est très influencée par les propriétés d'agrégation érythrocytaire, alors que celle mesurée à vitesse de cisaillement élevée est influencée par les propriétés de déformabilité érythrocytaire. Le dernier point important de cette figure est la mise en correspondance des valeurs de vitesse 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 discuter, la viscosité sanguine est dépendante des propriétés de déformabilité et d'agrégation érythrocytaire. 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.

► Viscosité plasmatique

Le plasma se comporte comme un fluide newtonien : sa viscosité est



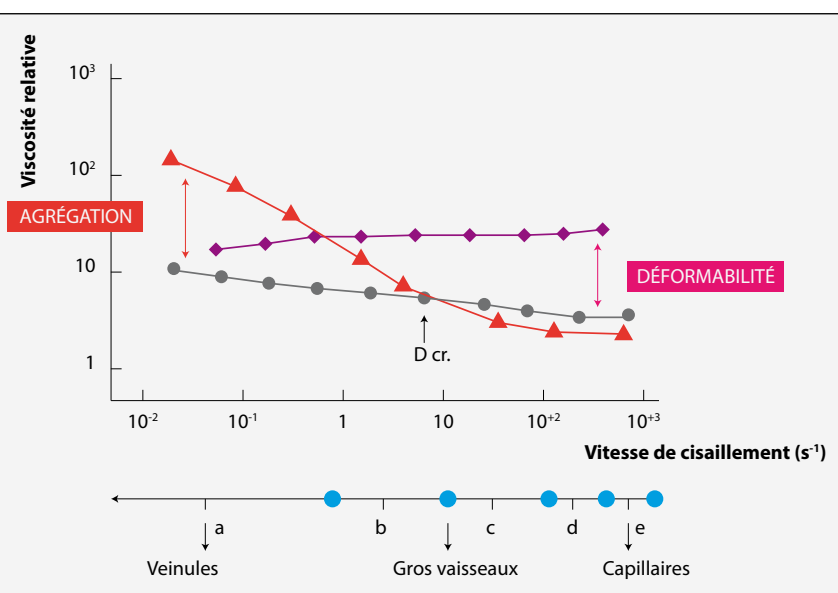
►► Figure 1 - Viscosité sanguine à différentes vitesses de cisaillement.

Courbe 1 : la vitesse de cisaillement augmente.

Courbe 2 : la vitesse de cisaillement diminue.

Le décalage entre les deux courbes représente le caractère thixotrope du sang.

Lorsqu'on augmente la vitesse de cisaillement, la viscosité sanguine diminue car les agrégats érythrocytaires préformés se désagrègent et les globules rouges individualisés se déforment et s'alignent dans le sens du flux. Lorsqu'on rediminue la vitesse de cisaillement, les globules rouges déformés reprennent progressivement leur forme initiale (propriété dépendante de l'élasticité membranaire) puis s'agrègent entre eux : la viscosité sanguine réaugmente. Ainsi, pour une vitesse de cisaillement donnée, la valeur de viscosité sanguine diffère en fonction de l'histoire "hémodynamique" récente appliquée sur le sang : c'est ce que l'on appelle la thixotropie.



►► Figure 2 - Effet de la déformabilité et de l'agrégation érythrocytaire sur la viscosité sanguine en fonction de la vitesse de cisaillement.

Courbe grise : courbe contrôle ; courbe rouge : agrégation érythrocytaire augmentée ; courbe violette : déformabilité érythrocytaire diminuée.

La partie inférieure de la figure est la mise en correspondance des vitesses de cisaillement et des territoires vasculaires où l'on peut trouver des vitesses de cisaillement de cet ordre de grandeur.

indépendante de la vitesse de cisaillement. Sa viscosité 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. La viscosité plasmatique 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. Les valeurs de 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.). À 37°C, on considère que les valeurs sont normales lorsqu'elles sont comprises entre 1,1 et 1,3 cP. C'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 de fibrinogène est stimulée. Bien que des valeurs élevées de viscosité plasmatique soient classiquement interprétées comme le reflet d'un dysfonctionnement immunologique, métabolique ou autre, de récents travaux ont également rapporté un 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, en raison de sa viscosité, influence directement le tonus vasomoteur en stimulant la production de monoxyde d'azote par le biais de la contrainte

de cisaillement exercée sur les cellules endothéliales (2-4). Ainsi, il existe probablement une valeur individuelle de viscosité plasmatique optimale permettant de maintenir une densité capillaire fonctionnelle maximale. Une viscosité plasmatique trop faible serait donc néfaste au même titre qu'une viscosité plasmatique trop élevée.

► Hématocrite

L'hématocrite correspond au volume occupé par les éléments figurés du sang, en majorité les globules rouges. L'hématocrite est le plus important déterminant de la viscosité sanguine dans les vaisseaux les plus larges. Il affecte la viscosité sanguine de manière dramatique à faible vitesse de cisaillement. 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 (5). 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 à 4 % de la viscosité sanguine. L'hématocrite contribue donc aussi aux propriétés non newtoniennes du sang. À l'exception de certaines pathologies pour lesquelles les valeurs d'hématocrite peuvent être préjudiciables pour les patients, de la drépanocytose homozygote (valeurs d'hématocrite en moyenne à 20 %), de la polyglobulie de Vaquez (valeurs d'hématocrite pouvant atteindre aisément 60 %) ou encore de différentes pathologies cardiorespiratoires (valeurs d'hématocrite élevées), les variations d'hématocrite sont plutôt bien compensées par les adaptations vasomotrices si la réserve vasomotrice est intacte (6).

► Déformabilité érythrocytaire

Au cours des 120 jours de vie des globules rouges, ces derniers doivent traverser plus de 1 000 fois la microcirculation et, à chaque passage, ces globules rouges doivent survivre aux conditions hémodynamiques parfois extrêmes ainsi qu'à des déformations tout aussi extrêmes pour littéralement se faufiler à travers des capillaires sanguins ou des fenestrations de la rate dont le diamètre est à peine égal à un tiers de celui du globule rouge, et ce, sans se rompre. Cela est possible grâce aux excellentes propriétés de déformabilité des globules rouges. Les propriétés de déformabilité érythrocytaire sont donc un

facteur primordial des résistances vasculaires dans la microcirculation. La déformabilité érythrocytaire est

LES GLOBULES ROUGES DOIVENT SURVIVRE AUX CONDITIONS HÉMODYNAMIQUES PARFOIS EXTRÊMES

dépendante de trois facteurs :

- **La viscosité intracytoplasmique** qui est habituellement assez faible et fonction de la concentration corpusculaire en hémoglobine ainsi que du type d'hémoglobine.
 - **L'excès de surface.** Par rapport à une sphère qui aurait le même volume qu'un globule rouge, ce dernier a un excès de surface. Cela lui permet par exemple 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 comme le ferait des chenilles de tank et ainsi, de réduire les résistances hydrauliques. Ces propriétés viscoélastiques sont étroitement liées à l'intégrité du cytosquelette érythrocytaire.
- Si un de ces facteurs est affecté, la déformabilité érythrocytaire l'est également. Pour évaluer correctement les propriétés de déformabi-

lité érythrocytaire, il existe plusieurs méthodes plus ou moins sophistiquées et plus ou moins adaptées au contexte clinique. Les techniques de filtration sur filtre micropore ou d'aspiration par micropipette sont maintenant abandonnées, car compliquées et très coûteuses en temps, au profit de nouvelles techniques automatisées, très précises et facilement utilisables dans un contexte clinique, telles que l'ektactométrie (1).

Un joli travail expérimental réalisé par Baskurt et al. (7) a montré que la perfusion de globules rouges rigidifiés (perte de la déformabilité érythrocytaire d'environ 15 %) causait une augmentation des résistances vasculaires d'environ 80 %. Les auteurs montrent que la situation est encore pire s'il n'y a pas de compensation vasomotrice puisque la même altération de la déformabilité érythrocytaire causait cette fois-ci une augmentation des résistances vasculaires de 250 %. On peut donc facilement imaginer les dégâts vasculaires que peut causer une altération de la déformabilité érythrocytaire modérée dans le cas où la réserve vasomotrice est insuffisante, comme c'est le cas dans un certain nombre de pathologies.

► Agrégation érythrocytaire

Comme nous l'avons vu précédemment, les phénomènes d'agrégation érythrocytaire (phénomènes réversibles) influencent amplement la viscosité sanguine, surtout dans les zones vasculaires où règnent des vitesses de cisaillement faibles. En effet, lorsque les agrégats érythrocytaires arrivent dans des zones vasculaires où règnent des vitesses de cisaillement importantes, ils sont dissociés. Il faut différencier le terme d'agrégation érythrocytaire et le terme d'agrégabilité érythrocytaire. L'agrégation érythrocytaire

est le résultat de facteurs plasmatiques favorables à ce processus (comme la présence de fibrinogène par exemple) et de l'agrégabilité des globules rouges, c'est-à-dire la tendance qu'ils ont à s'agréger qui résulte de facteurs cellulaires (comme la présence sur la partie externe de la membrane de phosphatidylsérine).

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. Il est classiquement admis qu'une hyperagrégation érythrocytaire est défavorable à un flux sanguin adéquat puisque propice à générer des zones de stase. De plus, des travaux récents ont montré qu'une hyperagrégation des globules rouges contribue à réduire la production de monoxyde d'azote (NO) par l'endothélium (8). En effet, 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 de NO et à une vasodilatation moindre. Enfin, les phénomènes d'agrégation érythrocytaire participent aux mécanismes de margination des leucocytes et des plaquettes vers la paroi vasculaire, phénomène impliqué dans la diapédèse mais aussi dans la formation de plaques d'athéromes (9).



© Luca Bertolli - 123RF

>>> Un exercice court sur vélo engendre une augmentation de la viscosité sanguine de l'ordre de 15 à 25 % pour une vitesse de cisaillement donnée.

RHÉOLOGIE DU SANG ET EXERCICE

EXERCICE ET VISCOSITÉ SANGUINE

Les sujets entraînés ont généralement une viscosité sanguine plus faible que les sédentaires (10). La répétition régulière d'exercices physiques conduit au fil des semaines et mois à une expansion du volume plasmatique, une diminution de l'hématocrite et une diminution des viscosités plasmatique et sanguine (11).

En revanche, l'effet aigu d'un exercice physique se traduit par une augmentation transitoire de la viscosité sanguine (10). Un exercice court sur vélo engendre une augmentation de la viscosité sanguine de l'ordre de 15 à 25 % pour une vitesse de cisaillement donnée. Elle est causée par

l'augmentation de la viscosité plasmatique (5 à 10 %, liée majoritairement à l'augmentation du niveau de fibrinogène plasmatique) et de l'hématocrite (10 à 15 %). Plus l'intensité d'effort est élevée, plus la viscosité sanguine augmente (12). L'état d'hydratation et la durée de l'effort peuvent aussi affecter la viscosité sanguine. En revanche, en course à pied, les variations de viscosité sanguine sont moindres, même en cas d'effort prolongé, en raison de l'hémolyse mécanique survenant au niveau de la voûte plantaire lors des contacts répétés sur le sol à chaque foulée. Cette hémolyse mécanique modérée limiterait l'augmentation de l'hématocrite causée par la déshydratation (13). Il semblerait que les volumes sanguins et plasmatiques soient assez bien maintenus en course à pied, sauf en cas de déshydratation très importante (- 4 à 5 % du poids corporel) (14).

En référence à la loi de Poiseuille, une augmentation de la viscosité sanguine est souvent considérée comme néfaste pour le système cardiovasculaire. En physiologie de l'exercice musculaire, une augmentation de la viscosité sanguine a souvent été suspectée de limiter l'apport d'oxygène au niveau des cellules musculaires. D'ailleurs, des études descriptives ont rapporté des corrélations négatives entre la consommation maximale d'oxygène et la viscosité sanguine (11). Cependant, comme mentionné auparavant, les vaisseaux sanguins ne sont pas des tubes rigides, et plusieurs études réalisées chez l'animal ont montré qu'une augmentation modérée de la viscosité sanguine facilitait, au contraire, la perfusion tissulaire (2-4). En effet, l'augmentation de la contrainte

de cisaillement appliquée sur les cellules endothéliales, causée par l'augmentation de la viscosité sanguine, stimule la production de NO par l'endothélium, conduisant ainsi à une vasodilatation importante et une diminution des résistances vasculaires. Au cours de l'exercice, chez des sportifs, nous avons récemment rapporté une association positive entre augmentation de la viscosité sanguine et quantité de NO produite. L'augmentation de la viscosité sanguine à l'effort comme l'augmentation du débit sanguin sont très probablement nécessaires pour permettre une vasodilatation et une perfusion tissulaire adéquates (10). Mais

l'amplitude des changements de viscosité sanguine à l'effort dépend aussi des modifications susceptibles d'apparaître au niveau des propriétés d'agrégation et de déformabilité érythrocytaire (12).

EXERCICE ET RHÉOLOGIE DU GLOBULE ROUGE

► Exercice et déformabilité érythrocytaire

Les effets d'un exercice aigu sur la déformabilité érythrocytaire ont été très largement explorés dans la littérature et il a souvent été rapporté une baisse de cette déformabilité (11). Cependant, quelques travaux plus récents ont également permis d'observer une augmentation de la déformabilité érythrocytaire à l'effort (12, 15), qui pourrait ainsi favoriser le passage des globules rouges à travers la microcirculation et l'apport en oxygène aux muscles actifs (10). Les raisons de ces différences de comportement hémorhéologique sont mal connues, et pourraient être liées en partie aux spécificités des popula-

tions étudiées (10). Par exemple, il a été montré que les sportifs entraînés en endurance avaient des globules rouges plus déformables que les sédentaires (16). Pour le moment, trois facteurs majeurs identifiés semblent moduler la déformabilité érythrocytaire à l'effort :

- Le pH et l'anion lactate (17).
- Le stress oxydatif (18).
- Le NO (19).

L'accumulation de l'anion lactate, mais surtout des ions hydrogènes, à l'intérieur du globule rouge pendant l'effort (grâce à la voie du transporteur de monocarboxylate de type 1) favoriserait la déshydratation cellulaire et la diminution de la déformabilité érythrocytaire (20). L'accumulation de radicaux libres lors d'un effort serait propice aux oxydations des constituants protéiques et lipidiques membranaires, causant ainsi une diminution de la déformabilité érythrocytaire (18). En revanche, le NO provenant des cellules endothéliales, ou produit in situ dans le globule rouge (21, 22), serait responsable d'une augmentation de la déformabilité érythrocytaire, en raison de l'augmentation de la quantité de protéines S-nitrosylées du cytosquelette (23). La perte ou l'augmentation de la déformabilité érythrocytaire à l'effort serait le résultat d'un équilibre ou déséquilibre entre ces trois facteurs. Il est à noter que la capacité du globule rouge à produire du NO, du fait de la présence d'une NO-synthase de type endothéliale fonctionnelle (21), lui permet de jouer un rôle clé dans la modulation de la vasomotricité et de la fonction vasculaire (22).

► Exercice et agrégation érythrocytaire

Il y a un intérêt croissant dans la littérature scientifique vis-à-vis des mécanismes et des conséquences sur la fonction vasculaire de l'agrégation

gation érythrocytaire (8). Quelques études ont ainsi exploré les effets de l'exercice physique sur cette propriété hémorhéologique. Il est à préciser que l'analyse des propriétés d'agrégation érythrocytaire doit se faire à hémato-crite standardisé (40 % habituellement) pour éviter l'influence de la concentration globulaire sur ces propriétés (1). Les résultats sont divergents d'une étude à l'autre mais

la plus grande partie des expérimentations rapporte une augmentation de l'agrégation érythrocytaire à l'effort en lien avec l'augmentation de la concentration plasmatique en fibrinogène (11).

CONCLUSION

La rhéologie sanguine et la fonction vasculaire sont indissociables et

contribuent à optimiser le flux sanguin et l'apport d'oxygène aux différents tissus. Le rôle du globule rouge et des propriétés hémorhéologiques dans la vasomotricité et la fonction endothéliale chez le sportif ou dans différentes maladies métaboliques, génétiques, vasculaires ou hormonales, est indéniable et devrait susciter de nombreux travaux dans les années à venir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Baskurt OK, Boynard M, Cokelet GC et al. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009 ; 42 : 75-97.
2. Cabrales P, Intaglietta M, Tsai AG. Increase plasma viscosity sustains microcirculation after resuscitation from hemorrhagic shock and continuous bleeding. *Shock* 2005 ; 23 : 549-55.
3. Tsai AG, Acero C, Nance PR et al. Elevated plasma viscosity in extreme hemodilution increases perivascular nitric oxide concentration and microvascular perfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005 ; 288 : H1730-9.
4. Tsai AG, Cabrales P, Intaglietta M. Blood viscosity: a factor in tissue survival? *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 1662-3.
5. Cokelet GR, Meiselman HJ. Macro- and micro-rheological properties of blood. In: *Handbook of Hemorheology and hemodynamics*. Baskurt OK, Hardeman PR, Rampling MW, Meiselman HJ. Ed. IOS Press 2007 ; 45-71.
6. Baskurt OK, Levi E, Caglayan S et al. The role of hemorheologic factors in the coronary circulation. *Clin Hemorheol* 1991 ; 11 : 121-7.
7. Baskurt OK, Meiselman HJ. In vivo hemorheology. In: *Handbook of Hemorheology and hemodynamics*. Baskurt OK, Hardeman PR, Rampling MW, Meiselman HJ. Ed. IOS Press 2007 ; 322-38.
8. 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 : 585-90.
9. Nash GB, Watts T, Thornton C, Barigou M. Red cell aggregation as a factor influencing margination and adhesion of leukocytes and platelets. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008 ; 39 : 303-10.
10. Connes P, Simmonds MJ, Brun JF, Baskurt OK. Exercise hemorheology: classical data, recent findings and unresolved issues. *Clin Hemorheol Microcirc* 2013 ; 53 : 187-99.
11. Brun JF, Khaled S, Raynaud E et al. The triphasic effects of exercise on blood rheology: which relevance to physiology and pathophysiology? *Clin Hemorheol Microcirc* 1998 ; 19 : 89-104.
12. Simmonds MJ, Connes P, Sabapathy S. Exercise-induced blood lactate increase does not change red blood cell deformability in cyclists. *PLoS One* 2013 ; 8 : e71219.
13. Tripette J, Hardy-Dessources MD, Beltan E et al. Endurance running trial in tropical environment: A blood rheological study. *Clin Hemorheol Microcirc* 2011 ; 47 : 261-8.
14. Senay LC, Pivarnik JM. Fluid shifts during exercise. *Exerc Sport Sci Rev* 1985 ; 13 : 335-87.
15. Wahl P, Bloch W, Mester J et al. Effects of different levels of compression during sub-maximal and high-intensity exercise on erythrocyte deformability. *Eur J Appl Physiol* 2012 ; 112 : 2163-9.
16. Smith JA, Martin DT, Telford RD, Ballas SK. Greater erythrocyte deformability in world-class endurance athletes. *Am J Physiol* 1999 ; 276 : H2188-93.
17. Connes P, Bouix D, Py G et al. Opposite effects of in vitro lactate on erythrocyte deformability in athletes and untrained subjects. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004 ; 31 : 311-8.
18. Yalcin O, Erman A, Muratli S et al. Time course of hemorheological alterations after heavy anaerobic exercise in untrained human subjects. *J Appl Physiol* 2003 ; 94 : 997-1002.
19. Bor-Kucukatay M, Wenby RB, Meiselman HJ, Baskurt OK. Effects of nitric oxide on red blood cell deformability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003 ; 284 : H1577-84.
20. Connes P, Sara F, Hardy-Dessources MD et al. Does higher red blood cell (RBC) lactate transporter activity explain impaired RBC deformability in sickle cell trait? *Jpn J Physiol* 2005 ; 55 : 385-7.
21. Kleinbongard P, Schulz R, Rassaf T et al. Red blood cells express a functional endothelial nitric oxide synthase. *Blood* 2006 ; 107 : 2943-51.
22. Simmonds MJ, Detterich J, Connes P. Nitric oxide, vasodilation and red blood cell. *Biorheology* In press.
23. Grau M, Pauly S, Ali J et al. RBC-NOS-dependent S-nitrosylation of cytoskeletal proteins improves RBC deformability. *PLoS One* 2013 ; 8 : e56759.