CAV1 est une protéine membranaire de 22 kDa essentielle à la formation des petites invaginations de la membrane plasmique, les *caveolae*. Les cavéoles représentent une catégorie de radeaux lipidiques particulièrement abondante dans les cellules différenciées comme les adipocytes, les cellules endothéliales, les pneumocytes de type I, les fibroblastes et les cellules musculaires lisses et striées. Dans le contexte d'un processus de fibrose pulmonaire, de nombreuses études ont montré l'implication des *caveolae* dans l'internalisation et la dégradation du complexe formé par le TGFβ et ses récepteurs. Il est en effet bien établi que l'activation des fibroblastes pulmonaires par le TGFβ induit une diminution de l'expression de CAV1 et une perte des signaux inhibiteurs exercés par les cavéoles sur la voie de signalisation du TGFβ [7].

Or, nos résultats montrent que l'exposition des fibroblastes pulmonaires au TGFβ induit la surexpression de miR-199a-5p ainsi qu'une diminution concomitante de l'expression de CAV1. Deux approches indépendantes basées sur l'utilisation d'oligonucléotides soit dirigés contre miR-199a-5p et permettant son inhibition, soit conçus pour bloquer spécifiquement

la fixation du miARN sur sa cible CAV1, ont permis de démontrer le rôle de miR-199a-5p dans la voie de signalisation du TGFβ. En effet, La transfection de ces deux types d'oligonucléotides dans les fibroblastes pulmonaires inhibe l'activation et la différenciation en myofibroblastes des fibroblastes traités par le TGFβ. L'ensemble de ces résultats suggèrent que miR-199a-5p participe à la régulation de CAV1 et représente un élément essentiel de la réponse des fibroblastes pulmonaires au TGFβ (Figure 2) [6].

Perspectives thérapeutiques

Notre étude révèle pour la première fois le rôle clé joué par le fibromiR miR-199a-5p dans le processus de fibrose pulmonaire. En particulier, ce miARN apparaît comme un régulateur essentiel de la signalisation du TGFβ, notamment par ses effets sur le gène codant pour la cavéoline-1. Ces résultats pourraient susciter de nouvelles stratégies thérapeutiques dans le cadre des pathologies fibroprolifératives basées sur la modulation de l'expression des miARN à l'aide d'oligonucléotides de synthèse. Une telle approche a déjà été utilisée avec des résultats significatifs dans le

traitement de l'hépatite C [8]. Ainsi, le développement de molécules dirigées contre les fibromiR pourrait permettre à terme de stopper la progression de la fibrose, voire de la faire régresser. ♦

miR-199a-5p in idiopathic pulmonary fibrosis

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Wynn TA. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 524-9.
2. Wilson MS, Wynn TA. Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation. *Mucosal Immunol* 2009 ; 2 : 103-21.
3. Hartmann C, Corre-Menguy F, Boualem A, et al. Les microARN. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 894-8.
4. Brennecke J, Stark A, Russell RB, et al. Principles of microRNA-target recognition. *PLoS Biol* 2005 ; 3 : e85.
5. Pandit KV, Milosevic J, Kaminski N. MicroRNAs in idiopathic pulmonary fibrosis. *Transl Res* 2011 ; 157 : 191-9.
6. Lino Cardenas CL, Henaoui IS, Courcot E, et al. miR-199a-5p is upregulated during fibrogenic response to tissue injury and mediates TGFbeta-induced lung fibroblast activation. *PLoS Genet* 2013 ; 9 : e1003291.
7. Wang XM, Zhang Y, Kim HP, et al. Caveolin-1: a critical regulator of lung fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Exp Med* 2006 ; 203 : 2895-906.
8. Lanford RE, Hildebrandt-Eriksen ES, Petri A, et al. Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection. *Science* 2010 ; 327 : 198-201.

NOUVELLE

La métabolomique au service de la médecine

L'exemple du carcinome rénal

Valérien Dormoy^{1,2}, Thierry Massfelder¹

Un nouveau membre de la famille

« -omique »

La métabolomique, qui représente une discipline nouvelle au sein de la grande famille « -omique », comporte de nouveaux outils à fort potentiel et suscite un vif intérêt dans la communauté scientifique, alors que les contraintes techniques semblaient infranchissables il y a seulement quelques années [1, 2].

Que se cache-t-il derrière ce terme de métabolomique, élevé récemment au rang de science (Figure 1) ? Un métabolite est une substance de petite taille (en général moins d'un kilodalton) formée au cours du métabolisme, qu'il s'agisse du produit final ou d'un intermédiaire. La principale limitation à l'identification des métabolites se situe dans l'usage des techniques de détection. Il est clas-

¹Inserm U1113, équipe 3

« signalisation et communication cellulaires dans les cancers du rein et de la prostate », université de Strasbourg, faculté de médecine, 11, rue Humann, 67085 Strasbourg, France ;

²Département de biologie développementale et cellulaire, université de Californie, Irvine, 4150 McLaugh Hall, 92697 Irvine, CA, États-Unis.

valerian.dormoy@unistra.fr

massfeld@unistra.fr

sique de classer ces métabolites en deux catégories en fonction de leur origine : endogènes lorsqu'ils sont produits par l'organisme, exogènes lorsqu'ils proviennent de l'environnement extérieur. La métabolomique, en tant que technique, apparaît au tout début du

Figure 1. La métabolomique, un nouveau membre de la famille « -omique ». La métabolomique, étude des métabolites issus de l'organisme ou provenant de l'environnement, se situe en aval de la génomique (étude de l'ensemble des gènes), de la transcriptomique (étude de l'ensemble des ARN messagers) et de la protéomique (étude de l'ensemble des protéines).

troisième millénaire, alors que la génomique, la transcriptomique et la protéomique (chefs de file de la famille « -omique ») ont déjà fait leurs preuves comme outils essentiels pour la caractérisation et la compréhension des organismes biologiques. Une définition de la métabolomique appliquée à la médecine serait : l'étude systématique de l'empreinte chimique unique laissée par les processus biologiques au cours du métabolisme. Ainsi, l'analyse des métabolites présents dans l'organisme ou rejetés avec les sécrétions naturelles, permettrait de constituer une signature métabolomique évoluant au cours de la vie, au rythme des mutations, des modifications de l'organisme et des maladies associées. Associée à l'étude des gènes et des protéines, elle complètera le rectangle des quatre « -omiques » au sein du cercle représenté par l'organisme. Le développement des outils d'analyse et de détection d'échantillons biologiques – comme la chromatographie et la spec-

trométrie de masse –, la découverte de l'impact crucial pour la compréhension des pathologies de certains des métabolites identifiés dans ces échantillons (par exemple les microARN), permettent aujourd'hui à la métabolomique de se développer et de trouver ses applications en médecine [3].

Le rein et l'étude des métabolites

Les trois principales sources de métabolites en biologie animale sont l'urine, le sang et les tissus, auxquelles s'ajoutent la salive, la respiration, les fluides cérébraux, les larmes et la transpiration, actuellement en cours d'exploration [4]. Le choix du rein comme application privilégiée de la métabolomique s'est imposé : cet organe est responsable de la filtration sanguine et de la production d'urine, et toutes les pathologies rénales induisent une modification évidente de la signature métabolomique. Trois questions principales ont ainsi été explorées : la métabolomique peut-elle être utilisée en tant qu'outil diagnos-

tic ? Peut-elle aider à définir des critères pronostiques, et/ou prédictifs ? Peut-elle identifier des cibles thérapeutiques ?

Le but final de l'étude des métabolites étant d'obtenir une concordance entre le profil analysé dans les biofluides et la biochimie du tissu pathologique considéré, il est nécessaire de déterminer comment un profil métabolomique tissulaire se reflète dans la signature métabolomique des prélèvements sanguins ou urinaires (Figure 2). Nous rapportons ici l'exemple de l'étude métabolomique dans le cas d'un carcinome rénal, où on peut prédire que la tumeur et son métabolisme induisent des changements dans la composition du sang et de l'urine. Aussi, les cancers du rein sont devenus des modèles d'étude dans le cadre de la métabolomique.

La preuve de concept de l'intérêt de la métabolomique dans le carcinome rénal

Aspects méthodologiques

Parmi les études les plus récentes associant métabolomique et maladies du rein figure celle de R.H. Weiss (University of California, Davis, États-Unis) [5-7]. En utilisant un modèle de xénogreffes tumorales (greffe de cellules cancéreuses rénales humaines chez des souris immunodéficientes), cette équipe a identifié une signature métabolomique unique en comparant les métabolites présents dans les échantillons de sang, d'urine ou de tissu des souris du groupe sain avec ceux du groupe ayant reçu la xénogreffe.

D'un point de vue technique, l'approche expérimentale choisie a été centrée sur l'analyse des biofluides et des tissus avec des approches de séparation à haute résolution pour l'identification de composés chimiques de petites tailles (Figure 2). L'équipement de base associe la chromatographie (en phase gazeuse ou liquide) à la spectrométrie de masse ou à la résonance magnétique nucléaire en fonction des échantillons analysés.

Figure 2. Le parcours métabolomique. La métabolomique débute avec le prélèvement du matériel au sein d'une matrice choisie (sang, urine, tissu, etc.). Après extraction et purification des métabolites contenus dans les échantillons, les différentes signatures électrochimiques sont typiquement analysées par chromatographie et spectrométrie de masse (ou résonance nucléaire magnétique). Des logiciels informatiques permettent ensuite l'identification précise et la titration des métabolites. Finalement, une validation technique démontrant la répétitivité des résultats et une validation biologique confirmant la valeur prédictive de l'approche permettent d'affirmer l'identification d'un métabolite d'intérêt diagnostique, pronostique ou thérapeutique. CG : chromatographie en phase gazeuse ; CL : chromatographie en phase liquide ; SM : spectrométrie de masse ; RMN : résonance magnétique nucléaire.

Si la chromatographie en phase gazeuse permet l'identification de composés volatiles, les métabolites analysés avec cette technique doivent également être thermostables et non polaires, propriétés qui limitent le nombre de molécules identifiables [8]. Au contraire, la chromatographie en phase liquide sépare les molécules analysées en fonction de leurs propriétés physicochimiques, telles que la polarité, la charge ionique et le poids moléculaire [9]. De plus, de nombreuses bibliothèques de composés associés à la chromatographie en phase gazeuse sont disponibles, au contraire de la chromatographie en phase liquide pour laquelle peu de banques de données consultables sont disponibles pour le moment. Ainsi, une analyse optimale de métabolites combine les deux types de chromatographie. Les principaux critères de choix entre spectrométrie de masse ou résonance magnétique nucléaire sont : la quantité d'échantillons disponibles, la variabilité du pH ou encore la reproductibilité des résultats. Si la spectrométrie de masse était largement uti-

lisée jusqu'en 2006, la résonance magnétique nucléaire - beaucoup plus résolutive - commence à supplanter le criblage à haut débit par spectrométrie [10, 11]. Après cette première étape d'identification des métabolites dans un échantillon donné, des méthodes de normalisation dépendantes de la matrice ont été mises en œuvre pour permettre la comparaison des échantillons. Des biostatisticiens traitent ensuite les résultats et analysent les différences statistiques d'un échantillon à l'autre, d'une matrice à l'autre, etc. Finalement, une méthode de validation technique est mise en place, suivie d'une validation biologique. La première concerne la reproductibilité des résultats, la seconde permet l'analyse de la pertinence *in vitro* et *in vivo* des métabolites identifiés.

Les résultats

Les investigations de l'équipe de R.H. Weiss montrent une similitude dans la composition en métabolites d'une matrice à l'autre : il existe un lien très fort entre l'expression des métabolites retrouvés dans le sang et les tissus, moindre lorsque l'on compare l'expression des métabolites entre l'urine et le sang ou l'urine et le tissu.

Au-delà de la simple description des profils métabolomiques dans cette

situation pathologique, la finalité de l'investigation se trouve dans l'analyse comparée des trois matrices à la recherche de cibles moléculaires potentielles pour le traitement, le diagnostic ou le pronostic. Parmi tous les métabolites identifiés (267 pour les échantillons tissulaires et l'urine, 246 dans les analyses sanguines), 89 ont été détectés dans les trois matrices, et les deux tiers de ces métabolites communs variaient dans le même sens dans chaque matrice (Figure 3). Plusieurs métabolites et leurs modulateurs ont été ainsi identifiés, dont le rôle devra être précisément analysé et validé dans des expériences dédiées. Il s'agit de la cinnamoylglycine, du glucose, de la nicotinamide, de la phénylpropionylglycine ou encore de la valine. Sachant que la cinnamoylglycine et la nicotinamide sont altérées par le catabolisme des peroxysomes, l'implication potentielle de PPAR- α (*peroxysome proliferator-activated receptor- α*) dans la régulation énergétique associée aux échanges d'électrons semblait pertinente pour tenter d'expliquer la signature métabolomique obtenue. En utilisant des approches expérimentales classiques d'inhibition - *via* des inhibiteurs pharmacologiques ou des petits ARN interférents - et de détection par *Western blot*, les auteurs confirment notamment l'implication du tryptophane et du récepteur PPAR- α dans la croissance du carcinome rénal.

Dans cet exemple, la métabolomique α , d'une part, confirmé de nombreuses

Figure 3. Définition d'une signature métabolomique pathologique à partir d'échantillons provenant de plusieurs matrices. Une collection de prélèvements provenant de sang, d'urine ou de tissu d'un patient permet l'identification d'un ensemble de métabolites ayant trois caractéristiques : (1) ils ne sont pas détectés dans une situation contrôle (ou chez le sujet sain), (2) ils sont présents uniquement dans la situation pathologique, ou (3) ils sont communs aux deux situations, mais présents dans des quantités significativement différentes. Ce groupe de métabolites constitue déjà une signature métabolomique d'une situation pathologique, mais la comparaison de ces groupes obtenus dans des matrices différentes permet finalement la description d'une signature métabolomique universelle de cette situation pathologique. +/- : métabolites surexprimés ou réprimés dans une comparaison d'échantillons.

cibles impliquées dans les processus cancéreux et, d'autre part, identifié de nouvelles voies de signalisation potentiellement utiles dans une démarche thérapeutique ou diagnostique.

Si elle s'avère un outil essentiel pour comprendre les pathologies rénales, l'analyse métabolomique est-elle généralisable à d'autres maladies ? Sans prétendre couvrir l'ensemble des pathologies humaines où cette application a

été rapportée, une analyse de la littérature scientifique associant oncologie et métabolomique au cours de l'année 2012 révèle la présence de nombreuses revues discutant l'apport de la métabolomique en cancérologie ou encore l'intégration de la métabolomique au sein des autres membres de la famille « -omique », données qui pourraient s'avérer capitales pour de futures considérations en recherche fondamentale et clinique [12-

16]. Citons des études de métabolomique dans les cancers gastroentérologiques [17-19], urologiques [6, 20], ou encore du sein [21, 22] (Tableau I).

Limites et perspectives de la métabolomique

La métabolomique émerge comme un outil non invasif, pertinent et prometteur dans le cadre de l'identification d'une signature caractéristique d'une situation

Type de cancer	Matrice	Méthode d'analyse	Titre résumé de l'analyse	Métabolites d'intérêt identifiés	Références
Œsophage	Sang	CG/SM	La métabolomique : nouvelle approche diagnostique pour les cancers gastroentériques	• Acide malonique • L-sérine	[17]
Estomac	Sang	CG/SM	La métabolomique : nouvelle approche diagnostique pour les cancers gastroentériques	• Acide 3-hydroxypropionique • Acide pyruvique	[17]
Colorectal	Sang	CG/SM	La métabolomique : nouvelle approche diagnostique pour les cancers gastroentériques	• L-alanine • Lastose glucoronique • L-glutamine	[17]
	Sang	CG/SM	Nouvelle approche diagnostique basée sur la métabolomique pour le cancer colorectal	• α -hydroxybutyrate • Acide aspartique • Kynurénine	[18]
	Sang	RMN	La métabolomique pour identifier et prédire la survie dans le cancer colorectal métastatique	• β -hydroxybutyrate	[19]
Vessie	Sang	RMN	Analyse métabolomique du cancer de la vessie	• Glucose • Tyrosine • Phénylalanine	[20]
Sein	Sang	RMN CL/SM	Approche métabolomique pour prédire la réponse à une chimiothérapie néoadjuvante pour le cancer du sein	• Thréonine • Isoleucine • Glutamine • Acide linoléique	[21]
	Tissus	CG/SM	Modifications du métabolisme central dans le cancer du sein invasif	• Cytidine monophosphate • Acide pentadécanoïque	[22]
Rein	Tissus Sang Urine	CG/CL/SM	Identification de marqueurs rénaux tumoraux par analyses métabolomiques multimatricielles	• Cinnamoylglycine • Glucose • Nicotinamide • Phénylpropionoylglycine • Valine	[6]

Tableau 1. Tableau récapitulatif des études de métabolites dans des situations de cancers en 2012. CG : chromatographie en phase gazeuse ; CL : chromatographie en phase liquide ; SM : spectrométrie de masse ; RMN : résonance magnétique nucléaire.

biologique, potentiellement importante pour la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques [20, 23]. Elle sera particulièrement utile pour enrichir la panoplie des autres « -omiques ». Cependant, les méthodes d'identification des métabolites étant toutes récentes, les limites techniques freinent actuellement l'expansion des applications de la métabolomique. Il faudra notamment : (1) abaisser les seuils de concentration pour la détection des métabolites, ce qui permettra un affinement de l'ébauche métabolomique

humaine ; (2) standardiser les méthodes de prélèvement des échantillons dans le cadre d'une matrice donnée, ce qui améliorera la fiabilité, la reproductibilité et la pertinence des analyses métabolomiques. Pour faciliter l'identification des métabolites humains associés à une situation physiologique particulière et la diffusion des résultats, une base de données contenant déjà plus de 40 000 entrées uniques est mise à jour régulièrement¹

¹ Human Metabolome Database, <http://www.hmdb.ca>

[24]. Elle permet également d'obtenir, pour chaque métabolite recherché, des informations biochimiques et cliniques, telles que le seuil de détection ou la pathologie concernée par une modification du niveau d'expression. La création d'une société savante² et d'un journal international, *Metabolomics*³, faciliteront ces échanges et valoriseront l'impact de la métabolomique au sein de

² <http://www.metabolomicssociety.org>

³ ISSN : 1573-3882, édité par © Springer.

la communauté scientifique mondiale, au bénéfice des futures applications et avancées techniques. ♦

Medical perspectives of metabolomics: the example of renal carcinoma

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Patti GJ, Yanes O, Siuzdak G. Innovation: metabolomics: the apogee of the omics trilogy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012 ; 13 : 263-9.
2. Ricquier D. Maladies héréditaires du métabolisme et apports de la métabolomique. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 512-6.
3. Smolinska A, Blanchet L, Buydens LM, Wijmenga SS. NMR and pattern recognition methods in metabolomics: from data acquisition to biomarker discovery: a review. *Anal Chim Acta* 2012 ; 750 : 82-97.
4. Zhang A, Sun H, Wang P, et al. Recent and potential developments of biofluid analyses in metabolomics. *J Proteomics* 2012 ; 75 : 1079-88.
5. Ganti S, Taylor SL, Abu Aboud O, et al. Kidney tumor biomarkers revealed by simultaneous multiple matrix metabolomics analysis. *Cancer Res* 2012 ; 72 : 3471-9.
6. Weiss RH, Kim K. Metabolomics in the study of kidney diseases. *Nat Rev Nephrol* 2011 ; 8 : 22-33.
7. Ganti S, Weiss RH. Urine metabolomics for kidney cancer detection and biomarker discovery. *Urol Oncol* 2011 ; 29 : 551-7.
8. Mitrevski BS, Kouremenos KA, Marriott PJ. Accelerating analysis for metabolomics, drugs and their metabolites in biological samples using multidimensional gas chromatography. *Bioanalysis* 2009 ; 1 : 367-91.
9. Vuckovic D. Current trends and challenges in sample preparation for global metabolomics using liquid chromatography-mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2012 ; 403 : 1523-48.
10. Lei Z, Huhman DV, Sumner LW. Mass spectrometry strategies in metabolomics. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 25435-42.
11. Barding GA, Jr, Salditos R, Larive CK. Quantitative NMR for bioanalysis and metabolomics. *Anal Bioanal Chem* 2012 ; 404 : 1165-79.
12. Casado-Vela J, Cebrian A, Gomez del Pulgar MT, Lacal JC. Approaches for the study of cancer: towards the integration of genomics, proteomics and metabolomics. *Clin Transl Oncol* 2011 ; 13 : 617-28.
13. D'Alessandro A, Zolla L. Metabolomics and cancer drug discovery: let the cells do the talking. *Drug Discov Today* 2011 ; 17 : 3-9.
14. Issaq HJ, Fox SD, Chan KC, Veenstra TD. Global proteomics and metabolomics in cancer biomarker discovery. *J Sep Sci* 2011 ; 34 : 3484-92.
15. Metallo CM. Expanding the reach of cancer metabolomics. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012 ; 5 : 1337-40.
16. Claudino WM, Goncalves PH, di Leo A, et al. Metabolomics in cancer: a bench-to-bedside intersection. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012 ; 84 : 1-7.
17. Ikeda A, Nishiumi S, Shinohara M, et al. Serum metabolomics as a novel diagnostic approach for gastrointestinal cancer. *Biomed Chromatogr* 2012 ; 26 : 548-58.
18. Nishiumi S, Kobayashi T, Ikeda A, et al. A novel serum metabolomics-based diagnostic approach for colorectal cancer. *PLoS One* 2012 ; 7 : e40459.
19. Bertini I, Cacciatore S, Jensen BV, et al. Metabolomic NMR fingerprinting to identify and predict survival of patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Res* 2012 ; 72 : 356-64.
20. Cao M, Zhao L, Chen H, et al. NMR-based metabolomic analysis of human bladder cancer. *Anal Sci* 2012 ; 28 : 451-6.
21. Wei S, Liu L, Zhang J, et al. Metabolomics approach for predicting response to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Mol Oncol* 2012 pii: S1574-7891(12)00101-9.
22. Budczies J, Denkert C, Muller BM, et al. Remodeling of central metabolism in invasive breast cancer compared to normal breast tissue - a GC-TOFMS based metabolomics study. *BMC Genomics* 2012 ; 13 : 334.
23. Eckhart AD, Beebe K, Milburn M. Metabolomics as a key integrator for «omic» advancement of personalized medicine and future therapies. *Clin Transl Sci* 2012 ; 5 : 285-8.
24. Wishart DS, Jewison T, Guo AC, et al. HMDB 3.0-The human metabolome database in 2013. *Nucleic Acids Res* 2013 ; 41 : D801-7.

NOUVELLE

La dynamique des globules rouges sous écoulement

Une signature de leurs propriétés viscoélastiques

Annie Viallat, Jules Dupire, Marius Socol

Adhésion et inflammation,
U1067 Inserm UMR7333,
163, avenue de Luminy,
13288 Marseille Cedex 09, France.
annie.viallat@inserm.fr

► Le sang est le fluide vital qui circule dans notre corps. Ce fluide est chargé de transporter l'oxygène, divers composants et nutriments, ainsi que d'éliminer le dioxyde de carbone dans les organes. Ce fluide n'est pas un simple liquide, mais une suspension très concentrée en cellules. Ainsi, 45 % de notre volume sanguin sont composés de globules rouges (GR). Cette composition donne au sang des propriétés d'écoulement, appelées propriétés rhéologiques, très complexes.

En effet, l'orientation individuelle des cellules, leur interaction avec la paroi vasculaire et leur forme à chaque instant sont autant de facteurs qui influencent la fluidité du sang et, *in fine*, sa capacité à bien irriguer les tissus de l'organisme. À l'échelle de la cellule, la rhéologie du sang dépend de la réponse des globules rouges à l'action des contraintes hydrodynamiques et, notamment, de leur déformation et de leur orientation dans le flux sanguin. Par exemple, lorsque la vitesse

de cisaillement de l'écoulement est faible, les globules rouges ont tendance à s'empiler en rouleaux comme des piles d'assiettes. Cela entraîne une augmentation de la viscosité du sang. Lorsque la vitesse de cisaillement augmente, ils se séparent les uns des autres, s'alignent et s'étirent dans l'écoulement ; la viscosité du sang est plus basse. Le comportement microscopique des globules rouges a donc un impact direct sur les propriétés macroscopiques du sang.