



Une solution d'acide citrique abandonnée à l'air ne tarde pas à se couvrir de moisissures (*Penicillium glaucum*, *Aspergillus niger*), et il se forme de l'acide acétique.

Si la solution est additionnée de craie, elle contient au bout de quelque temps, quand la température n'est pas trop basse, de l'acide acétique et de l'acide butyrique (ferment butyrique) : additionnée en outre de fromage blanc, elle donne de l'acide propionique.

Pharmacodynamie. Toxicologie. — L'acide citrique n'est toxique qu'à la condition d'être absorbé à hautes doses et à solution concentrée. Dans ces conditions, il agit comme caustique irritant, de même que l'acide tartrique.

Nous le consommons avec la plupart des fruits que nous mangeons, et en assez grande quantité. Les citrates une fois introduits dans la circulation sont brûlés et transformés en carbonates alcalins. D'où une alcalinité plus grande des urines à la suite d'ingestion de citrates.

Mais il faut pour que l'acide citrique soit brûlé dans l'organisme, qu'il soit combiné à des bases alcalines. Ingré à l'état libre en quantité un peu considérable, il passe inaltéré dans les urines.

La chaleur de combustion de l'acide citrique n'est d'ailleurs pas considérable : par molécule 480 calories, et par gramme 2,5 (Voy. **Aliments**). C'est un combustible accessoire.

Mais l'acide citrique, comme tous les acides végétaux, répond à une sensation gustative spéciale, la sensation d'acide, dont le besoin se fait sentir par instants, surtout au moment de la soif. Il agit en outre comme excitant des sécrétions, particulièrement de la sécrétion salivaire.

Au point de vue thérapeutique, l'acide citrique est employé comme tempérant et rafraîchissant et diurétique, il a été employé aussi en topiques à l'extérieur dans les angines, les ulcères, etc. Enfin son emploi dans le scorbut est bien connu.

Citrates. — L'acide citrique est tétratomique et tribasique; il contient trois groupes acides.

Nous devons avoir par suite trois séries de citrates. Les neutres sont tribasiques.

Citrates monométallique.	$\text{C}^6\text{H}^7\text{O}^7\text{M}'$
Citrates bimétallique.	$\text{C}^6\text{H}^6\text{O}^7(\text{M}')^2$
Citrates trimétallique.	$\text{C}^6\text{H}^5\text{O}^7(\text{M}')^3$

Les citrates alcalins sont très solubles dans l'eau. Ceux de magnésie, de zinc, de fer, de cobalt, de nickel sont solubles, les citrates neutres de baryte, de chaux, de strontiane sont insolubles ou très peu. Enfin le citrate de fer et le citrate de magnésie ne possèdent pas la saveur caractéristique et désagréable des autres sels de fer et de magnésium. D'où leur emploi en thérapeutique sous forme de citrate de magnésie, par exemple. Nous avons indiqué plus haut les réactions qui permettent de distinguer les citrates des tartrates.

E. ABELOUS.

COAGULATION DU SANG. — (Voir les articles *Cytine*, *Cytoglobine*, *Fibrine*, *Fibrinogène*, *Ferment de la fibrine*, *Plasma*, *Plaquettes*, *Leucocytes*, *Nucléoalbumines*, *Peptone*, etc. de ce Dictionnaire.)

Description de la coagulation. Temps au bout duquel le sang se coagule. — Le sang soustrait à l'organisme se coagule au bout de peu de minutes, c'est-à-dire qu'il se transforme en une gelée cohérente, le *caillot*, *crassamentum*, *placenta*, *coagulum sanguinis*¹, de sorte que le vase dans lequel on l'a reçu peut être retourné sans que le liquide s'écoule.

1. On lui a parfois donné le nom de *cruor*, quoique ce terme soit plutôt employé pour désigner le liquide rouge que l'on exprime du caillot, et qui est du sang défibriné très riche en globules.

La lymphe, le chyle, un grand nombre d'exsudats pathologiques partagent cette propriété; et des changements analogues s'observent dans plusieurs solides de l'organisme. C'est ainsi que les muscles, les cartilages, certains parenchymes glandulaires, notamment le foie, éprouvent après la mort une augmentation de consistance connue sous le nom de rigidité cadavérique.

Un certain nombre d'exsudats pathologiques, et notamment le liquide de l'hydrocèle, ne se coagulent que si on les additionne d'un peu de sérum (BUCHANAN), ou mieux de sang exprimé du caillot contenant du ferment de la fibrine, ou d'une solution de ferment (BUCHANAN, 1830; ALEX. SCHMIDT, 1861).

On trouvera de nombreuses indications sur le temps que le sang met à se coaguler au sortir des vaisseaux dans HEWSON (1770), THACKRAH (1819), NASSE (1842), LEHMANN (1853), ROBIN et VERDEIL (1853), H. VIERORDT (1878), (voir ROLLETT, 1880).

La fibrine du sang humain commence à se coaguler deux à cinq minutes après son issue. Le sang de la plupart des mammifères se coagule également au bout d'un très petit nombre de minutes. Le sang de cheval fait exception : il se coagule lentement. Comme, de plus, les globules ont une densité élevée chez cette espèce animale, et se précipitent rapidement, il se forme ordinairement à la surface du sang une couche claire de plasma exempte de globules, avant que le liquide soit solidifié. Le caillot présente alors à sa face supérieure une zone jaunâtre, la *couenne*. Le même phénomène se produit parfois avec le sang humain, notamment dans certaines maladies inflammatoires, d'où le nom de *crusta phlogistica* ou *couenne inflammatoire*.

Le sang d'oiseau se coagule instantanément quand la saignée se fait sans précautions, et que le sang vient en contact des tissus ou de la peau de l'animal. Par contre, le sang d'oiseau reçu directement de l'artère dans un vase propre, se coagule fort tardivement. On a tout le temps d'en séparer le plasma par l'appareil à force centrifuge, avant qu'il se solidifie (DELEZENNE, 1896). Il en est de même du sang des poissons, des batraciens et des reptiles (sang à globules nucléés). DELEZENNE (1896).

HERMANN VIERORDT (1878) a fait un grand nombre d'expériences sur le temps de la coagulation du sang humain. La gouttelette de sang est reçue dans un tube de verre capillaire contenant un crin blanc de cheval bien dégraissé. On remue le crin et on note le moment où il se recouvre d'un dépôt fibrineux. L'auteur a constaté de cette façon que la durée de la coagulation de son sang présentait des variations en plus ou en moins, dont les périodes embrassaient plusieurs jours et présentaient une certaine régularité.

WRIGHT (1893) mesure le temps de coagulation en aspirant, le sang dans une série de tubes capillaires, et en déterminant le moment où la colonne de sang ne peut plus être déplacée en soufflant dans le tube, ou celui où la colonne soufflée sur du papier à filtre montre un caillot. Voir aussi : BRODIE et RUSSELL, *J. P.*, XXI, 403.

BERTHOLD, DAVY (1828), H. NASSE (1842) et A. SCHMIDT (1861) ont constaté que le sang artériel se coagule plus vite que le sang veineux.

Le sang asphyxique se coagule mal : il en est de même du sang des capillaires (VIRCHOW, 1871; FALCK, 1873) et dans certaines circonstances du sang de la veine splénique, et des veines sus-hépatiques.

Il est facile de constater au microscope que la formation du caillot est due au dépôt de filaments enchevêtrés, la *fibrine* de FOURCROY (an IX) qui emprisonne dans les mailles du réseau et les globules, et la partie liquide du sang. Les premiers filaments de fibrine paraissent se former à la surface des éléments figurés incolores du sang (leucocytes pour SCHMIDT, plaquettes pour RANVIER et HAYEM).

Les phénomènes microscopiques de la coagulation ont été étudiés par un grand nombre d'expérimentateurs, tant dans le sang que dans le plasma (plasma du sang de cheval refroidi, du sang additionné de peptone ou d'histone), sans que l'accord ait pu s'établir entre les différents observateurs. Nous renvoyons le lecteur aux travaux originaux d'ALEX. SCHMIDT (1874 et suivantes) et de ses élèves (V. *Mémoire* de 1882), de RANVIER (1873), HAYEM (1878, 1879), BIZZOZERO (1882, 1883, 1891), MANTEGAZZA (1868, 1871, 1877), ZAHN, LÖWIT (1884, 1886, 1887, 1889, 1890, 1891, 1892), LILIENTHAL (1891, 1892, 1893, 1895), etc., etc., dont il n'est guère possible de donner une idée sans reproduire les figures qui les accompagnent.

Le caillot, une fois formé, est le siège d'une rétraction lente, qui dure plusieurs jours;

il diminue graduellement de volume, ce qui a pour effet d'exprimer, goutte à goutte, à l'extérieur, un liquide transparent de couleur jaunâtre, le *sérum*. Le sérum représente donc le plasma sanguin, d'où la fibrine s'est séparée. Le caillot, supposé complètement rétracté, ne contiendrait plus que la fibrine et les globules. La rétraction du caillot est favorisée par une température relativement élevée : elle ne se produit pour ainsi dire pas si l'on conserve le caillot à basse température (à 0° par exemple). Elle manque dans certains états morbides chez l'homme.

Les notions de *caillot*, de *fibrine* et de *sérum* (mais non pas les termes) sont déjà assez anciennes : elles remontent à MALPIGHI (1666) et à RUYSCH (1707). Ce dernier parvint le premier à séparer la fibrine par le battage du sang : la fibrine enlevée, ce liquide ne se coagula plus. Le procédé du battage (à la main) est actuellement suivi dans les abattoirs pour maintenir le sang de porc fluide.

La coagulation du sang n'est due ni au refroidissement, ni au repos du sang, ni au contact de l'air. — Il semble naturel d'attribuer le phénomène de la coagulation à l'une des circonstances nouvelles dans lesquelles se trouve placé le sang au moment de la saignée. Soustrait à l'organisme, il se refroidit; il subit le contact de l'air; il n'est plus animé du mouvement de la circulation. Ces trois facteurs du problème, le froid, l'air et le repos ont fait de la part des physiologistes anglais de la fin du siècle dernier et du commencement de celui-ci l'objet d'expériences nombreuses. La conclusion générale qui se dégage des travaux de HEWSON (1770), THACKRAH (1819), SCUDAMORE (1824), HUNTER (1837), c'est qu'aucune de ces conditions nouvelles ne peut être considérée comme cause de la coagulation, et que la réunion de ces trois agents est elle-même impuissante à expliquer le phénomène.

Loin d'accélérer la séparation de la fibrine, le repos et le froid exercent une action défavorable sur sa production. On savait depuis RUYSCH (1707) que le sang qu'on agite se coagule plus vite que celui qu'on abandonne au repos. Le fait que le sang des reptiles et des poissons et celui de beaucoup d'invertébrés (mollusques, insectes, crustacés, etc.) se coagule tout comme celui des animaux à sang chaud, rend l'intervention du refroidissement fort improbable. D'ailleurs le sang des mammifères et des oiseaux qu'on empêche de se refroidir ne s'en coagule pas moins. Du sang de cheval conservé dans une veine isolée et chauffée, se coagule rapidement dès qu'on incise le vaisseau. La température la plus favorable paraît être voisine de celle de notre corps. J'ai constaté (1878) que du sang de cheval chauffé à + 55° se coagulait instantanément au sortir de la veine. Si l'on chauffe au delà de 56°, le fibrinogène se coagule par la chaleur et la fibrine ne peut plus se produire.

Hewson avait montré (1771) qu'une température suffisamment basse suspend complètement le phénomène de la coagulation du sang. Le sang reste fluide pendant plusieurs heures et même plusieurs jours, si l'on a soin de le recevoir au sortir de la veine, dans un vase entouré de glace ou de mélanges réfrigérants, de façon que sa température s'abaisse brusquement au-dessous de 0°. La coagulation n'est pas abolie dans ce cas : il suffit d'une élévation de température d'un petit nombre de degrés pour que le phénomène apparaisse de nouveau. On trouvera dans BURDON-SANDERSON (*Manuel du laboratoire de Physiologie*, trad. MOÛQUIN-TANDON, Paris, 1894, 5, fig. 3) une figure représentant un appareil destiné à refroidir rapidement le sang de cheval. Cet appareil se compose de trois cylindres concentriques en métal, A au centre, puis B, puis C. On remplit de glace le vase central A, ainsi que l'espace existant entre B et C. On reçoit le sang (de cheval) au sortir de la veine dans l'espace annulaire de B, compris entre A et C. Le sang se refroidit brusquement et ne se coagule plus. Comme expérience de cours, on peut recevoir le sang de chien au sortir de l'artère dans une série de tubes en métal, de faible diamètre (1 à 2 centimètres au plus) entourés de glace. Pour obtenir du plasma exempt d'hémoglobine, il faut éviter la condensation de l'eau d'évaporation du sang sur les parties froides de l'appareil. J'y arrive en recueillant le sang à l'abri de l'air dans un tube de verre entouré de glace et rempli de mercure. On laisse écouler le mercure au moment de l'arrivée du sang.

On ne saurait non plus invoquer le contact de l'air, comme condition *sine qua non* de la coagulation. Le sang que l'on reçoit directement sous le mercure, ou dans le vide pneumatique, se coagule complètement (SCUDAMORE, 1824), quoique avec un certain retard.

D'autre part, on peut injecter de l'air dans les vaisseaux, sans produire de caillots (THACKRAH, 1819). On peut aussi, à l'exemple de HOPPE-SEYLER (1837), provoquer chez l'animal vivant, par une brusque décompression, la formation de bulles gazeuses (azote), à l'intérieur même du cœur et des gros vaisseaux, sans que le sang se coagule. THIERNESSE et CASSE ont même proposé les injections intra-veineuses d'oxygène, comme moyen thérapeutique dans l'empoisonnement par le phosphore.

Ces expériences, et d'autres encore, nous portent à admettre que le sang possède en lui-même tous les éléments de la coagulation : celle-ci ne s'explique, ni par addition, ni par soustraction de quelque chose de matériel; c'est à tort qu'on a voulu la rapporter tantôt à la volatilisation de l'ammoniaque (RICHARDSON, 1836, 1867) ou au départ de l'acide carbonique du sang (SCUDAMORE, 1824), tantôt à l'action de l'air (HEWSON, 1770), de l'oxygène (VIRCHOW, 1846) ou de l'acide carbonique (EICHWALD, 1869, MATHIEU et URBAIN, 1874, 1875).

Le sang se coagule lorsqu'il vient en contact avec un corps étranger (autre que la paroi vasculaire intacte). — Si le principe de la coagulation ne vient pas du dehors, pourquoi le sang reste-t-il fluide chez l'animal vivant? quel est ici l'agent qui s'oppose à la coagulation à l'intérieur des vaisseaux?

On sait depuis longtemps que le sang ne se coagule qu'imparfaitement dans les cadavres.

HEWSON (1777), SCUDAMORE (1824) avaient constaté que le sang de cheval reste liquide pendant des journées entières, si on le conserve à l'intérieur d'une veine jugulaire extraite sur l'animal vivant. BRÜCKE (1837) s'attacha surtout à mettre en lumière l'action anticoagulante de la paroi vasculaire. De nombreuses expériences sur des tortues, des grenouilles et des mammifères, le conduisirent à formuler cette proposition que le sang demeure fluide aussi longtemps qu'il reste en contact avec la paroi vasculaire vivante, qu'il se coagule dans tous les cas où on le soustrait à cette influence. Ayant mis à nu chez une tortue vivante les gros troncs vasculaires qui partent du cœur, il pratiqua sur quelques-uns la ligature simple. Chez d'autres, il introduisit au préalable de petits bouts de tubes de verre, destinés à s'appliquer contre la paroi vasculaire, et à empêcher ainsi son contact avec le sang. Partout où les tubes de verre avaient été introduits, le sang fut trouvé coagulé; partout où le sang était directement en contact avec la paroi vasculaire, il resta liquide, mais se coagula au sortir du vaisseau.

Les expériences ultérieures conduisirent à interpréter autrement les résultats des expériences de BRÜCKE. Les tubes de verre qu'il introduisait dans les vaisseaux avaient encore une autre action que celle d'empêcher le contact du sang avec la paroi vasculaire vivante : avant tout, c'étaient des corps étrangers. VIRCHOW (1836) montra que des gouttelettes de mercure injectées dans les veines, des fragments de caoutchouc ou de tout autre corps inerte, introduits dans le système circulatoire, ne tardent pas à se recouvrir de dépôts fibrineux et à agir comme centres de coagulation.

LISTER (1858), reprenant les expériences de HEWSON (1777), enleva les deux veines jugulaires du cheval et conserva pendant longtemps le sang liquide dans leur intérieur; il put verser le sang d'une veine dans l'autre, et prolonger l'expérience pendant plusieurs heures sans que la coagulation se produisît.

La coagulation survient au contraire chaque fois que le sang subit le contact d'un corps étranger autre que la paroi vasculaire normale. Les aiguilles métalliques, les stylets de verre que l'on glisse à l'intérieur des vaisseaux d'un animal vivant, tous les corps solides, morts ou vivants, qu'on y introduit, se recouvrent en quelques minutes de dépôts fibrineux. Ces expériences se prêtent fort bien à des démonstrations de cours si on les répète sur des veines jugulaires de chien et surtout de cheval, extraites du corps et suspendues verticalement (GLÉNARD, 1875; LÉON FREDERICQ, 1877, 1878). La surface des séreuses et des muqueuses, celle des interstices des tissus agissent à la façon des corps étrangers et provoquent la coagulation du sang qui s'épanche à leur contact.

Par contre, le sang peut être conservé pendant quelques temps, mais non indéfiniment, dans des vases enduits de vaseline, d'huile ou de graisse, sans se coaguler (FREUND, 1886). Ces substances n'agissent que faiblement comme corps étrangers.

Les éléments figurés incolores du sang se déposent à la surface des corps étrangers et produisent le ferment de la fibrine. — Il est probable que le contact

du corps étranger agit comme *primum movens* de la coagulation, par l'intermédiaire des éléments figurés incolores du sang. On est en effet généralement d'accord pour admettre que le phénomène initial de la coagulation consiste dans un dépôt de plaquettes ou de leucocytes à la surface des corps étrangers, et que c'est de ce dépôt que partent les premiers filaments de fibrine. Les physiologistes sont divisés sur l'importance relative qu'il faut attribuer dans ce phénomène aux leucocytes et aux plaquettes.

ALEX. SCHMIDT (1874) et ses élèves (1882), MANTEGAZZA (1868, 1871, 1877), admettent que ce sont les globules blancs et leurs débris qui servent de point de départ au dépôt de fibrine. Un grand nombre d'expérimentateurs ont adopté ces idées : FANO (1882), HEYL, SLEVOGT (1883), FEIERTAG (1883), WEIGERT (1883), HLAVA, EBERTH et SCHIMMELBUSCH (1888), etc.

GRIESBACH (1892), LÖWIT (1884 à 1892) nient la destruction des globules blancs. Le corps des leucocytes (et non le noyau) céderait au plasma sanguin, par *plasmoschise*, une partie de ses éléments.

Les plaquettes joueraient au contraire un rôle fort important et seraient la première amorce des filaments de fibrine pour RANVIER (1873); BIZZOZERO (1882, 1883, 1891); HAYEM (1878, 1879); LILLENFELD (1891, 1892, 1893, 1895), etc., etc.

Un moyen de tout concilier, c'est d'admettre avec LILLENFELD (1891 à 1895) que les plaquettes dérivent des leucocytes (par *karyoschise* du noyau).

Le débat étant plutôt du domaine de l'histologie que de celui de la physiologie proprement dite, nous nous contentons de renvoyer aux publications originales citées à la Bibliographie.

D'après la théorie la plus plausible (A. SCHMIDT, 1861, 1862, 1871, 1874, 1876, 1882, 1892, 1895), il se formerait, sous l'influence du corps étranger, et grâce à l'activité des éléments figurés incolores du sang, un ferment spécial (*Fibrinferment*, *Thrombine* d'ALEX. SCHMIDT) qui provoquerait la transformation du *fibrinogène dissous* dans le plasma sanguin en *fibrine solide*.

Le fibrinogène est dissous dans le plasma sanguin. — La substance qui se transforme en fibrine lors de la coagulation (le *fibrinogène*) est contenue dans la partie liquide du sang, et non dans les globules rouges, comme le montra HEWSON (1777). Il suspendit la coagulation en mélangeant le sang immédiatement au sortir de la veine, avec une solution de sulfate de sodium. Ayant attendu que les globules se fussent précipités par leur propre poids, il put décanter la partie liquide surnageante. Ce liquide étendu d'eau se prit spontanément en un caillot transparent.

Malheureusement cette belle expérience ne fut pas assez remarquée. Elle était à peu près tombée dans l'oubli, et la théorie tout opposée de PRÉVOST et DUMAS (1821), qui faisait jouer aux globules rouges le rôle principal dans le phénomène, était adoptée par la plupart des physiologistes, quand J. MÜLLER (1832), par une expérience calquée sur celle de HEWSON, parvint à dissiper définitivement l'erreur. Il employa une solution de sucre, pour retarder la coagulation du sang de grenouille, et en sépara le plasma par filtration. Le liquide clair, privé de ses globules, ne tarda pas à se coaguler.

DENIS (1859) montra que le générateur de la fibrine, contenu dans le plasma sanguin obtenu par le procédé de HEWSON (mélange du sang avec un sixième de son volume de solution saturée de sulfate de soude), peut en être précipité par la saturation au moyen du chlorure de sodium. Ce précipité, auquel il donna le nom de *plasmine*, peut être redissous dans l'eau, et fournit alors une solution, qui se coagule spontanément comme le plasma sanguin qui a servi à le préparer.

DENIS (1859) admettait que la *plasmine* se dédouble par la coagulation en fibrine (*fibrine modifiée concrète*) qui se dépose, et en une substance albuminoïde qui reste en solution (*fibrine pure dissoute* = *paraglobuline*).

Il est facile de montrer que la *plasmine* est elle-même un mélange d'au moins deux substances albuminoïdes, se coagulant par la chaleur l'une vers + 56°, l'autre vers + 75° (LÉON FREDERICQ, 1877). La première est le véritable générateur de la fibrine : le *fibrinogène* d'ALEXANDRE SCHMIDT, la seconde n'est autre que la *paraglobuline* du même auteur ou *globuline du sérum*.

Théorie de Schmidt. — ALEXANDRE SCHMIDT, auquel on doit la découverte du ferment de la fibrine, et d'un grand nombre de faits importants, se rapportant à la coagulation du sang, avait édifié une théorie de la coagulation un peu différente de celle de DENIS.

Pour ALEXANDRE SCHMIDT (1864-62), la fibrine résultait de l'action réciproque¹ du *fibrinogène* (la substance albuminoïde du plasma qui se coagule à + 56°) et d'une autre substance albuminoïde, à laquelle il donna le nom de *fibrinoplastique*. Le *fibrinoplastique* d'ALEXANDRE SCHMIDT, paraît être identique avec la *caséine* du sérum de PANUM, avec la *paraglobuline* et l'*albuminate de soude* de KÜHNE. Elle est connue aujourd'hui sous le nom de *paraglobuline* ou *globuline du sérum*. Ce *fibrinoplastique* existe non seulement dans le plasma et dans le sérum sanguin, mais aussi dans une série assez nombreuse de tissus et de liquides organiques, notamment dans l'albumine de l'œuf et dans les leucocytes.

BUCHANAN avait découvert en 1848 (Voir GAMGEE, 1879) que le liquide de l'hydrocèle, produit de transsudation qui ne se coagule pas spontanément, peut donner un caillot de fibrine au bout de quelque temps, si l'on y ajoute du sang défibriné.

A. SCHMIDT, sans avoir connaissance de la découverte de BUCHANAN, était arrivé à des résultats analogues. Il trouva que le sang défibriné peut être dans cette expérience remplacé par du sérum ou par d'autres liquides contenant du *fibrinoplastique*, ou enfin par le *fibrinoplastique* lui-même (obtenu par la dilution aqueuse du sérum et la précipitation par un courant de CO²). Plus tard il découvrit que le phénomène de la coagulation doit être rangé dans la catégorie des *fermentations*, et nécessite par conséquent l'intervention d'un *ferment*. SCHMIDT montra aussi que l'intervention du fibrinogène, du fibrinoplastique et du ferment ne suffit pas. Il faut encore que le liquide au sein duquel se produit la réaction, présente un certain équilibre salin, qu'il contienne une proportion de sels neutres, ni trop forte, ni trop faible.

Voici quelques-unes des expériences fondamentales qui ont servi de points de départ à l'édification de la théorie de SCHMIDT.

a) Expériences avec les liquides *proplastiques*, c'est-à-dire avec les liquides qui contiennent du *fibrinogène* et de la *paraglobuline* (*fibrinoplastique*), mais qui ne contiennent pas de *ferment* (ni de substances *zymoplastiques*). Ces liquides sont : le plasma du sang de cheval qui a été reçu au sortir de la veine directement dans un tiers de son volume de solution saturée de MgSO⁴, et beaucoup d'exsudats ou de transsudats, notamment le liquide de l'*hydrocèle*. Le plasma au sulfate de magnésium doit être dilué avec plusieurs volumes d'eau; on peut aussi le conserver après l'avoir desséché dans le vide au-dessus de H²SO⁴. Le résidu pulvérisé est dissous au moment des expériences dans 7,5 parties d'eau. Ces liquides ne coagulent ni spontanément, ni après addition de leucocytes ou d'autres cellules; ils se coagulent au contraire par addition de *ferment de la fibrine*.

b) Expériences faites au moyen de liquides *fibrinogènes*, c'est-à-dire contenant du *fibrinogène*, mais ni *ferment*, ni *paraglobuline*. Exemple : le liquide péricardique du cheval. On n'obtiendrait la coagulation de ce liquide qu'en l'additionnant à la fois de *ferment* et de *paraglobuline*.

c) Expériences faites au moyen de *plasma* filtré de cheval obtenu en refroidissant rapidement le sang au sortir de la veine à 0° et en le filtrant ensuite à 0°. Ce liquide se coagule par addition de *leucocytes* et à plus forte raison de *ferment* de la fibrine.

SCHMIDT admet que les leucocytes contiennent non du ferment préformé, mais un *proferment* auquel il donne le nom de *prothrombine*, proferment qui se transformerait en ferment ou *thrombine*, sous l'influence de substances *zymoplastiques*, contenues dans le plasma sanguin. Ces substances *zymoplastiques* sont solubles dans l'eau, et non altérées par l'ébullition. Leur nature chimique est inconnue. LILIEFELD admet que le phosphate de sodium est une de ces substances. A. SCHMIDT (1882) et ses élèves ont constaté que le nombre des leucocytes diminue considérablement pendant la coagulation de sang. Les globules blancs, en se détruisant, fourniraient et ce ferment (sous forme de *prothrombine*) et, au moins en partie, la substance *fibrinoplastique*. Dans ses premières publications, SCHMIDT était tenté d'admettre que le plasma ne contient pas de *fibrinoplastique* avant la coagulation, et que la totalité du *fibrinoplastique* que l'on retrouve dans le sérum après coagulation est de formation nouvelle et provient des leucocytes.

1. On a cru assez généralement que SCHMIDT avait voulu parler d'une *combinaison directe* entre fibrinogène et fibrinoplastique. Il s'en est vivement défendu (A. g. P., XIII, 1876, 146).

Dans ses dernières publications, A. SCHMIDT (1892, 1895) admet que le *fibrinogène* dérive dans le plasma sanguin de la *paraglobuline* ou *fibrinoplastique* (Voir plus loin).

On sait aujourd'hui par les recherches de HAMMARSTEN que certains sérums (cheval, bœuf) contiennent plus de fibrinoplastique (paraglobuline) que l'albumine. Il est matériellement impossible que les 3 ou 4 p. 100 de paraglobuline du sérum de cheval se ferment aux dépens des leucocytes au moment de la coagulation.

Quant au ferment, il présente les propriétés générales des ferments solubles ou *enzymes* : solubilité dans l'eau ou la glycérine, insolubilité dans l'alcool ; sa solution perd immédiatement son activité par l'ébullition, lentement par une température de 65° environ. A sec le ferment peut supporter impunément une température de + 100°. On le prépare en s'adressant soit au sérum de bœuf (SCHMIDT, 1875, -76), soit au sang coagulé, lavé au préalable (GANGEE-1879), soit aux globules [blancs]. On coagule par une grande quantité d'alcool (15 à 20 volumes) qu'on laisse agir pendant fort longtemps (plusieurs semaines ou mieux plusieurs mois) ; on recueille le précipité, on l'expose à l'air pour éliminer l'alcool et l'on reprend par l'eau. L'extrait aqueux contient le ferment dont on essaye l'action sur les *liquides proplastiques*.

Le sang circulant, reçu directement au sortir du vaisseau dans l'alcool, ne contient pas de ferment ou seulement des traces insignifiantes, et n'a pas d'action sur les liquides proplastiques. Le sang de la saignée présente une richesse croissante en ferment depuis le moment où on l'a tiré, jusqu'à la consommation du phénomène de coagulation.

La quantité de fibrine fournie par un liquide varie avec la proportion de sels et de paraglobuline.

SCHMIDT a constaté qu'une certaine proportion de sels neutres (NaCl par exemple) est indispensable au phénomène de la coagulation, qui ne s'établit pas si le liquide est trop pauvre ou trop riche en sel. Il existe pour chaque sel un *optimum* de teneur, pour lequel on atteint le maximum du poids de fibrine. L'addition de paraglobuline augmente également, et dans certaines limites, la récolte de fibrine.

Une série de substances accélèrent la coagulation, sans augmenter le poids de la fibrine formée. Il faut citer en premier lieu les globules rouges, ou, ce qui revient au même, la solution d'hémoglobine. SCHMIDT recommande d'ajouter de l'hémoglobine (on laisse reposer du sang de cheval pendant un ou deux jours, on décante le sérum et les couches supérieures de cruor pour ne garder que la bouillie de globules du fond. On lave à plusieurs reprises les globules avec deux fois leur volume d'eau que l'on rejette, de manière à éliminer les dernières traces de sérum. Le résidu est finalement dissous dans une plus grande quantité d'eau et filtré pour éloigner le stroma des globules rouges) aux liquides qui ne contiennent que peu de ferment et dont on veut provoquer la coagulation. La plupart des corps qui décomposent l'eau oxygénée agissent plus ou moins activement dans le même sens que l'hémoglobine : charbon animal, mousse de platine, fibrine lavée à la solution diluée d'acide acétique, papier à filtrer, etc. L'hémoglobine en cristallisant perd la faculté de catalyser l'eau oxygénée et d'agir sur la coagulation.

SCHMIDT a constaté que chez les oiseaux, les amphibiens, la substance des globules rouges (noyau) fournissait, aussi bien que le plasma, le substratum matériel de la fibrine.

SCHMIDT (1892, 1895) s'est occupé dans les dernières années de déterminer l'origine du fibrinogène et de la paraglobuline, et a émis à ce sujet une théorie assez compliquée, pour les détails de laquelle nous renvoyons à ses dernières publications.

Le point de départ de cette théorie, ce sont ses recherches sur la constitution chimique des leucocytes et des cellules en général. Les cellules contiennent une substance soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool, à laquelle SCHMIDT donne le nom de *cytoglobine*. La *cytoglobine* se transforme facilement sous l'action de l'acide acétique en *préoglobuline*. Les deux substances contiennent du phosphore et sont sans doute voisines ou identiques au *fibrinogène des tissus* de WOOLDRIDGE, à la *nucléo-histone* de LILIENFELD ou à la *nucléo-protéide* de PEKELHARING.

La *cytoglobine* ainsi que la *préoglobuline* se transforment toutes deux en *paraglobuline*, au contact du sérum sanguin. Enfin SCHMIDT admet une transformation ultérieure de *paraglobuline* en *fibrinogène*.

D'autre part le résidu insoluble des cellules, provenant de la préparation de la *cytoglobine*, résidu auquel il donne le nom de *cytine* (voir ce nom), se transforme facilement lui-même en *cytoglobine*. Il suffit pour cela de traiter la *cytine* par du carbonate de sodium.

SCHMIDT admet que ces différentes transformations se passent normalement dans l'organisme et se succèdent dans un ordre déterminé, de sorte que la cytine se transforme en cytoglobine, la cytoglobine en préglobuline, celle-ci en paraglobuline, puis en fibrinogène, pour aboutir, par l'intermédiaire du fibrinogène modifié, à la fibrine proprement dite. Tous les corps qui participent à la coagulation du sang seraient en dernière analyse des produits cellulaires. Le plasma sanguin ne serait le siège que d'une partie des transformations qui de la cytoglobine aboutissent à la formation de fibrine. Le plasma ne contiendrait ni cytoglobine, ni préglobuline, mais seulement de la paraglobuline. Le fibrinogène n'y préexisterait probablement pas, mais se formerait au moment de la coagulation, aux dépens de la paraglobuline, sous l'influence du ferment de la fibrine. Le même ferment transformerait ultérieurement le fibrinogène en fibrine.

SCHMIDT admet que les produits cellulaires influencent la coagulation du sang dans deux sens diamétralement opposés. La *cytoglobine* suspend ou empêche la coagulation, tandis que les produits de la métamorphose régressive la favorisent (Voir plus loin).

En résumé, d'après ALEX. SCHMIDT, le phénomène de la coagulation appartient au groupe des *fermentations*, et consiste essentiellement dans le passage à l'état insoluble (*fibrine*) d'une substance primitivement dissoute dans le plasma sanguin (le *fibrinogène*) sous l'influence de substances (*ferment, fibrinoplastique*) qui proviennent des leucocytes et qui en sortent au moment de la coagulation. La sortie de ces substances est provoquée par le contact des corps étrangers.

Cette théorie, devenue pour ainsi dire classique, au moins en Allemagne, dès son apparition, a subi certaines modifications que nous allons examiner.

L'intervention de la paraglobuline n'est pas nécessaire dans le phénomène de la coagulation. — HAMMARSTEN (1876) a montré qu'une solution de fibrinogène exempte de paraglobuline, préparée d'après un procédé spécial (demi-saturation du plasma au sulfate de magnésium, par le chlorure de sodium, et dissolutions et reprecipitations répétées du fibrinogène), peut cependant éprouver la coagulation typique, si on l'additionne de ferment. Dans ce cas, le poids de fibrine formée est toujours inférieur au poids du fibrinogène employé, une partie du fibrinogène échappe à la coagulation, peut-être en se transformant en une globuline nouvelle qui reste en solution (point de coagulation + 64°). Le fait fut confirmé par FREDERICQ (1878) et ARTHUS et PAGÈS (1890). Pour HAMMARSTEN, la coagulation pourrait donc être un phénomène de dédoublement. Sous ce rapport sa théorie se rapproche de celle de DENIS.

La présence des sels de calcium est indispensable à la coagulation du sang. — L'un des arguments sur lesquels ALEX. SCHMIDT se basait pour combattre les idées de HAMMARSTEN, c'est que le poids de fibrine fourni par une solution de fibrinogène augmente notablement, si l'on introduit de la paraglobuline dans le liquide. Dans ses premiers travaux, HAMMARSTEN (1876) ne contesta pas le fait, mais fit observer que d'autres substances, notamment le chlorure de calcium et la caséine, peuvent jouer le même rôle adjuvant que la paraglobuline.

Dès 1846, VIRCHOW avait montré que la cendre de la fibrine contient toujours une certaine quantité de calcium. Le fait fut confirmé par BRÜCKE et par un grand nombre d'expérimentateurs.

J. R. GREEN (1888) admit que la présence des sels de calcium est nécessaire à la coagulation, et que, dans une série de cas, la coagulation des liquides contenant du fibrinogène se produit par la simple addition de sulfate de calcium; il compara l'action des sels de calcium dans la coagulation à celle de l'acide chlorhydrique dans la digestion gastrique.

RINGER et SAINSBURY (1890) confirmèrent les recherches de GREEN et montrèrent que les solutions de strontium ou de baryum peuvent jusqu'à un certain point jouer le même rôle que celle de calcium, et remplacer le calcium.

ARTHUS et PAGÈS (1890) et ARTHUS (*Rech. coag. sang.*, 1890) appelèrent à nouveau l'attention sur le rôle des sels de calcium, et firent faire à la question un pas décisif. Ils découvrirent qu'il suffit d'additionner le sang, au sortir de la veine, d'une substance qui précipite les sels de calcium du plasma, pour rendre le sang incoagulable (1 p. 100 d'*oxalate alcalin*, ou 2 p. 100 de *fluorure de sodium*). Si l'on rend à ce sang décalcifié, non spon-

tanément coagulable, ses sels de chaux solubles, sous forme de chlorure de calcium, par exemple, ce sang se coagule, comme le sang retiré des vaisseaux.

ARTHUS a conclu de cette expérience et d'autres analogues que les sels de calcium sont indispensables à la formation de la fibrine, cette dernière étant un composé calcique.

En résumé, dit ARTHUS, sous l'influence du Fibrin ferment (*Éléments de chimie physiologique*. Paris, Masson, 2^e éd., 1897, 117), ferment soluble, dérivant des éléments de la couche des globules blancs hors des vaisseaux, le fibrinogène du plasma sanguin en présence des sels calciques solubles du plasma, subit un dédoublement en deux substances, dont l'une, globuline coagulable à 64°, se retrouve dans le sérum, dont l'autre se précipite sous forme de substance organo-calcique, la fibrine.

L'action fibrinoplastique de la paraglobuline, dans les expériences d'ALEX. SCHMIDT, est peut-être due aux sels de calcium qui souillaient le précipité de paraglobuline.

L'idée de la nécessité de l'intervention des sels de calcium dans le phénomène de la coagulation a été combattue par ALEX. SCHMIDT et par HAMMARSTEN (1896). Tous deux ont cité des conditions expérimentales, dans lesquelles la transformation du fibrinogène en fibrine s'effectue dans des liquides privés de sels de calcium. HAMMARSTEN admet que la fibrine contient du calcium : mais il en serait de même du fibrinogène qui en contiendrait sensiblement la même proportion. La transformation du fibrinogène en fibrine se ferait donc sans addition de calcium.

Les idées d'ARTHUS et PAGÈS ont au contraire été acceptées et développées par PEKELHARING (1892, 1895, 1896), et LILIENFELD (1891, 1892, 1893, 1895).

Les éléments incolores du sang agiraient sur la coagulation en émettant dans le plasma une nucléoprotéide. — PEKELHARING (1892, 1896) admet que le ferment de la fibrine est une combinaison calcique de nucléine qui se formerait au moment de la coagulation du sang. Le sel de calcium préexisterait seul dans le plasma sanguin. La nucléine proviendrait des globules blancs du sang et sortirait sous l'influence du contact des corps étrangers, sous forme de nucléoprotéide.

La nucléoprotéide provenant des leucocytes se dédoublerait dans le plasma sanguin en une substance voisine de la propeptone (exerçant comme la propeptone une action suspensive sur la coagulation) et en nucléine. Cette dernière, véritable *zymogène* (*prothrombine* de SCHMIDT) se transformerait en *thrombine* ou ferment, au contact des sels de calcium (qui joueraient le rôle de *zymoplastique*). L'action de ce ferment consisterait à fournir du calcium au fibrinogène, ce qui permettrait la formation de la combinaison calcique ou *fibrine*. Le ferment se régénérerait en reprenant au plasma le calcium disponible. Son action consisterait donc à transporter le calcium, du plasma où il est dissous, sur la molécule de fibrinogène.

Les sels de calcium joueraient donc un double rôle : 1^o transformation de la *prothrombine* en *thrombine* ou ferment; 2^o transformation du fibrinogène en combinaison calcique insoluble : *fibrine*.

Les nucléo-albumines provenant du thymus, du testicule, de la caséine, etc., traitées par les sels de chaux, agissent de la même façon que la nucléo-albumine des leucocytes, c'est-à-dire se transforment en ferment de la fibrine. Ces nucléo-albumines, exemptes de calcium, sont sans action sur les solutions pures de fibrinogène : elles transforment au contraire le fibrinogène en fibrine dès qu'on les additionne de traces de sels de calcium. Les nucléo-albumines injectées en petite quantité *in vivo* agissant comme la propeptone, provoquent l'incoagulabilité du sang. Introduites en grande quantité dans le torrent circulatoire, elles amènent des *thromboses* plus ou moins étendues. La nucléo-albumine se décompose dans l'organisme en nucléine, agent de coagulation et en une substance analogue à l'albumose qui exerce une action anticoagulante. On comprend, tout de suite, dans cette théorie, pourquoi le sang qui a été traité par un savon ou par un oxalate, et qui est privé de ses sels de chaux, ne se coagule plus. Sa nucléine ne trouve plus les sels de chaux nécessaires à sa transformation en ferment de la fibrine. On peut démontrer la présence de la nucléo-albumine dans le plasma oxalaté (privé de fibrinogène au préalable) en la précipitant par l'acide acétique dilué. PEKELHARING explique pareillement l'action anticoagulante de la peptone en admettant une combinaison de peptone avec les sels de chaux du plasma. Il a constaté que la peptone saturée au préalable de

chaux avait perdu son action anticoagulante. De même une injection de sels de chaux pratiquée en même temps qu'une injection de peptone, ou immédiatement après, supprimerait l'action suspensive de la peptone. On sait que le ferment de la fibrine perd son activité à une température de + 65°. Or c'est précisément la température de coagulation de la nucléo-albumine.

Enfin PEKELHARING affirme que les solutions de ferment préparées d'après les méthodes de SCHMIDT ou d'HAMMARSTEN contiennent du calcium, et que ces solutions de ferment peuvent produire des coagulations intravasculaires, des thromboses quand on les injecte en quantité suffisante.

Tels sont quelques-uns des faits que PEKELHARING fait valoir à l'appui de sa théorie.

Si elle répond à la réalité, la *thrombine* de PEKELHARING serait le premier ferment dont la composition chimique et le mode d'action seraient établis.

HAMMARSTEN, LILLENFELD (1895) ont objecté à cette théorie que le ferment de la fibrine n'est pas une combinaison calcique. Les sels de calcium qui peuvent se rencontrer dans les solutions de ferment sont pour eux des impuretés.

Pour LILLENFELD, le ferment de la fibrine est une globuline et ne contient pas de phosphore. HALLIBURTON avait signalé plusieurs propriétés qui différencient le ferment de la fibrine d'une part, et les nucléo-albumines des tissus, de l'autre. Les nucléo-albumines n'exerceraient pas d'action coagulante *in vitro*, mais seulement *in vivo* (injectées dans le torrent circulatoire), tandis que le ferment de la fibrine agirait *in vitro*, mais non *in vivo*. (HALLIBURTON et BRODIE, 1892).

Ultérieurement, HALLIBURTON (1895) a atténué quelques-unes de ses critiques, et s'est rallié à l'idée que le ferment est une combinaison de nucléo-albumine.

LILLENFELD (Voir surtout le mémoire de 1895 dans Z. p. C. xx, 88-165) fait également intervenir les sels de calcium dans le phénomène de la coagulation. Il a montré que le noyau des leucocytes (ainsi que les noyaux cellulaires en général et la tête des spermatozoïdes) est formé principalement de nucléo-histone, combinaison d'un corps albuminoïde basique, l'*histone*, et d'une nucléoprotéide (leuconucléine) acide. Les plaquettes sont également formées en grande partie de nucléohistone, ce qui semble indiquer qu'elles proviennent des noyaux des leucocytes. Quoi qu'il en soit, au moment où le sang va se coaguler, la nucléohistone provenant sans doute des noyaux par *karyoschise*, passe dans le plasma. Sous l'influence des sels de calcium du plasma, la nucléohistone se scinde en *histone* qui exerce sur la coagulation une action suspensive analogue à celle des albumoses ou propepton. et en nucléine (leuconucléine), qui, elle, est un agent de coagulation énergique. En effet, cette nucléine provoque le dédoublement du fibrinogène dissous dans le plasma sanguin en deux nouveaux corps : l'un, voisin des albumoses, ne se forme qu'en petite quantité et reste en solution dans le sérum ; l'autre, qu'il appelle *thrombosine*¹, est également soluble dans le plasma ou sérum, mais se transforme au contact des sels de calcium du plasma en un composé insoluble : la *fibrine*. Les sels de calcium jouent donc ici le même rôle que dans la précipitation de la caséine par le ferment de la présure ou du lab. Ils rendent insoluble le produit provenant du dédoublement du fibrinogène.

Les sels de calcium interviennent ainsi, d'après LILLENFELD, à deux stades différents de la coagulation, en provoquant d'abord le dédoublement de la nucléohistone en leuconucléine et en *histone*, et ultérieurement en rendant insoluble, c'est-à-dire en transformant en fibrine, la *thrombosine*, c'est-à-dire un des deux dérivés formés aux dépens du fibrinogène par l'action de cette même nucléine.

Quant au ferment de la fibrine (dans le sens que SCHMIDT attache à ce mot), LILLENFELD admet, d'accord avec les premiers résultats expérimentaux de HALLIBURTON, que c'est une globuline ne contenant pas de phosphore, et qu'elle ne joue pas de rôle actif dans la coagulation physiologique, extra-vasculaire, du sang. Le ferment de la fibrine de SCHMIDT

1. La *Thrombosine* de LILLENFELD est identique avec le *fibrinogène typique*, d'après SCHÄFER (1895), HAMMARSTEN et CRAMER (1897). Ces auteurs rejettent donc la théorie de LILLENFELD, au moins en ce qui concerne le stade final de ce dernier auteur. D'après LILLENFELD, l'acide acétique dilué jouit aussi de la propriété de dédoubler le *fibrinogène* en *thrombosine* et en substance voisine de l'albumose.

serait un produit de la coagulation et non un antécédent nécessaire du phénomène. Les conditions des expériences exécutées *in vitro* sur les solutions de fibrinogène additionnées de ferment (expériences de SCHMIDT, de HAMMARSTEN, etc.) différeraient radicalement de celles de la coagulation du sang, telle qu'elle se produit au moment de la saignée.

Ajoutons que LILIEFELD prépare la *nucléohistone* en faisant un extrait aqueux de la bouillie cellulaire provenant des ganglions lymphatiques ou d'autres organes riches en cellules, en précipitant cet excès aqueux (séparé par l'appareil à force centrifuge) par de l'acide acétique dilué, en redissolvant le précipité dans une solution diluée de soude. Le produit est purifié en répétant plusieurs fois la précipitation par l'acide acétique, et la redissolution par la solution alcaline.

L'injection intravasculaire de *nucléohistone* provoque chez l'animal vivant des coagulations intra-vasculaires. La thrombosine est ordinairement limitée au système de la veine porte, le reste du sang ayant au contraire perdu plus ou moins sa coagulabilité (par l'action de l'*histone* provenant du dédoublement de la *nucléohistone*). La *nucléohistone* agit donc comme le *fibrinogène des tissus* de WOOLDRIDGE, et paraît d'ailleurs être identique avec ce dernier produit.

Le plasma du sang de cheval obtenu par le refroidissement et filtré à froid se coagule quand on l'additionne de petites quantités de *nucléohistone*. En quantité plus considérable, la *nucléohistone* empêche au contraire la coagulation du plasma filtré.

La *nucléohistone* ne provoque pas la coagulation des liquides proplastiques (liquides de transsudation), ni celle des solutions pures de fibrinogène. Pour que la coagulation se produise ici, il faut en outre l'addition d'une certaine quantité de sels de calcium. La *nucléohistone* amène la coagulation du plasma de peptone dans lequel le ferment de la fibrine ne donne pas de coagulation.

Quant à l'*histone*, cette substance exerce une action anti-coagulante des plus marquées tant *in vivo* qu'*in vitro*. Il suffit d'injecter 0^{er},3 d'*histone* par kilogramme d'animal (même dose que celle de *propeptone*) pour que le sang ne se coagule plus au sortir des vaisseaux. L'*histone* agit sans doute en se combinant à la *nucléine* et en rendant cette dernière inactive. Ajoutons que le plasma du sang des animaux auxquels on a injecté de l'*histone* ne se coagule ni par CO², ni par neutralisation au moyen d'acide acétique, ni par dilution par l'eau, ni par filtration à travers une cloison poreuse de biscuit (différence d'avec le plasma de peptone). L'injection d'*histone* conserve admirablement les leucocytes, qui montrent encore leurs mouvements amiboïdes au bout de vingt-quatre heures.

Les coagulations intra-vasculaires qui se produisent par injection d'extrait d'organe, avaient été observées par WOOLDRIDGE. WOOLDRIDGE admettait que le corps phosphoré qui joue ici un rôle important est de la *lecithine*. D'après ce qui vient d'être dit, on voit qu'il s'agit d'une *nucléoprotéide*. Ces coagulations intra-vasculaires ont été étudiées avec soin par WRIGHT (1891-1894), HALLIBURTON (1893-1895) et d'autres. HALLIBURTON et BRODIE (1895) constatèrent que les coagulations intra-vasculaires qui se montrent après injection de nucléo-protéides chez les chiens, lapins, chats, etc., font défaut chez les lapins albinos.

HALLIBURTON et PICKERING (1895 et suiv.) produisirent les mêmes coagulations intra-vasculaires au moyen d'injections de colloïdes synthétiques (colloïdes amidobenzoïque et aspartique), et constatèrent aussi que le sang des lapins albinos ne se coagule pas dans ce cas. PICKERING eut l'occasion de répéter l'expérience chez le lièvre arctique (*Lepus variabilis*) qui devient albinos pendant l'hiver. L'injection de nucléo-albumine ou de colloïde synthétique produit des coagulations intra-vasculaires chez le *Lepus variabilis* à pelage pigmenté (été), mais est sans effet chez le *Lepus variabilis* atteint d'albinisme hivernal.

Il nous reste à dire quelques mots de deux théories qui n'ont plus qu'un intérêt historique, celles de FREUND et de WOOLDRIDGE.

La théorie de FREUND, comme celles que nous venons d'étudier, faisait également jouer aux sels de calcium et aux éléments figurés du sang un rôle important dans la coagulation.

Comme on l'a vu plus haut, FREUND (1888, 1889, 1891) a découvert que le sang peut être conservé dans des vases enduits de vaseline, ou même battu avec des baguettes vaselinées, sans se coaguler. L'absence d'adhésion entre le sang et la paroi du vase est ici pour lui le facteur prépondérant. Il admet qu'il en est de même à l'intérieur du vaisseau, que le sang n'adhère pas à la paroi vasculaire. FREUND voit la preuve de l'absence

d'adhésion entre le sang et la paroi vasculaire, dans ce fait que la paroi des vaisseaux ne se colore pas en rouge au contact du sang comme le font les corps étrangers. La preuve me paraît peu satisfaisante. D'ailleurs, on peut se demander comment se font les phénomènes de diffusion à travers la paroi vasculaire, si le sang n'adhère pas à celle-ci et ne la mouille pas. Quoi qu'il en soit, le point de départ de la coagulation est pour FREUND l'adhésion du sang avec un corps étranger. Les globules, grâce à cette adhésion, abandonnent au plasma les phosphates qu'ils contenaient, ceux-ci réagissent sur les sels de chaux du plasma, d'où formation de phosphates insolubles. Cette précipitation de phosphate entraînerait la fermentation de la fibrine.

Cette théorie a été vivement combattue par LATSCHENBERGER (1888, 1889), WALTHER (1888), STRAUCH (1889), ARTHUS, etc., et réfutée victorieusement.

Théorie de Wooldridge (1883, 84, 85, 86, 87, 88, 89). — Il est assez difficile de donner en quelques mots une idée de la théorie de WOOLDRIDGE, dont plusieurs points manquent de clarté. WOOLDRIDGE (Voir le volume : *Uebersicht...* 1887 et le volume de 1889) admet que le plasma contient deux combinaisons de lécithine et d'albumine auxquelles il donne le nom de *fibrinogène A* et de *fibrinogène B*. Le *fibrinogène A* se dépose quand on refroidit fortement du plasma (plasma de peptone). Il paraît bien être identique avec la *nucléoalbumine* de PEKELHARING qui entre dans la constitution du ferment de la fibrine. Le *fibrinogène A* agit par sa lécithine sur le *fibrinogène B* et le transforme en un troisième corps, le *fibrinogène C*, qui ne préexistait pas dans le plasma sanguin, et qui est identique avec le *fibrinogène* de HAMMARSTEN. La lécithine seule suffit d'ailleurs pour transformer le *fibrinogène B* en *fibrinogène C*. Le *fibrinogène C* se transforme en *fibrine*. Le ferment de la fibrine est un produit de la coagulation et non un antécédent du phénomène. Ce que WOOLDRIDGE a pris pour de la lécithine est sans aucun doute de la nucléine. De même, les combinaisons de lécithine et d'albumine qu'il annonce [avoir extrait du testicule, du thymus et des différents organes et auxquelles il donna le nom de *fibrinogène des tissus*, doivent être identifiées avec les *nucléoprotéides* extraites des mêmes tissus par WRIGHT. L'injection de lécithine dans les vaisseaux suffirait pour produire des coagulations intravasculaires d'après WOOLDRIDGE (contesté). WOOLDRIDGE découvrit que les solutions de *fibrinogène des tissus* (extraits aqueux des tissus précipités par l'acide acétique, et redissolution dans la soude du précipité = nucléoprotéides), injectées dans les vaisseaux de l'animal vivant, produisent des coagulations intravasculaires généralisées chez le lapin, limitées au système porte chez le chien (*phase positive* de W.). Ultérieurement la coagulation peut être diminuée chez le chien (*phase négative* de W.). WOOLDRIDGE nie complètement la participation des éléments cellulaires du sang, et celle du ferment de la fibrine au phénomène de la coagulation. Il admet que tous les facteurs matériels de la coagulation sont contenus à l'avance dans le plasma sanguin. Je renvoie pour la critique détaillée de cette théorie aux travaux de HALLIBURTON. Je me borne à signaler une des nombreuses objections qui lui ont été faites : si le plasma contient à l'avance tous les éléments de la coagulation, pourquoi attend-il sa sortie des vaisseaux pour se coaguler, et comment se fait-il qu'il puisse rester liquide à l'intérieur des vaisseaux ?

Quant aux théories plus anciennes de RICHARDSON (1856, 67), MATHIEU et URBAIN (1874-75), etc., nous renvoyons le lecteur aux publications originales citées dans la bibliographie.

Influences diverses qui modifient la coagulation. — La coagulation du sang est favorisée par une élévation de la température (optimum vers + 40°), par l'agitation, par le contact avec des corps étrangers, surtout des corps à surface rugueuse, par l'addition de petites quantités d'eau, par le contact de la mousse de platine, du charbon finement pulvérisé, du sang laqué, par l'addition de leucocytes ou d'extraits cellulaires de divers organes (contenant des nucléoprotéides telles que la nucléohistone). DASTRE a constaté aussi que l'injection d'une solution de gélatine augmentait notablement la coagulabilité du sang.

La coagulation du sang étant un phénomène de fermentation, est soumise aux influences générales qui agissent sur les fermentations. Elle est ralentie ou suspendue par une température suffisamment basse (0°), abolie par une température qui altère la substance (+ 56°, température de coagulation du fibrinogène).

La production de la fibrine est retardée ou empêchée dans le sang de la saignée par

la dilution du sang avec une grande quantité d'eau, par l'addition de glycérine, de sels des acides biliaires, de sucre de canne, de sels neutres en solutions suffisamment concentrées, substances qui empêchent la formation du ferment, ou s'opposent à la fermentation.

HEWSON (1774) avait essayé toute une série de sels, notamment le sulfate de sodium, que DENIS (1839) employa également pour suspendre la coagulation et séparer le plasma.

SEMMER (1874), ALEXANDRE SCHMIDT (1875), HAMMÄRSTEN, FREDERICQ, etc., ont employé dans le même but la solution saturée de sulfate de magnésium (mélanger le sang au sortir de la veine avec le tiers de son volume de la solution saturée de sulfate de magnésium). A. GAUTIER (1875) mélange le sang avec du chlorure de sodium de manière à ce que la teneur du mélange atteigne 4 p. 100 de NaCl.

Les substances qui altèrent le fibrinogène, les alcalis ou les acides suffisamment concentrés, les sels des métaux pesants, empêchent la coagulation.

La coagulation est simplement suspendue par l'addition de substances qui précipitent les sels calcaires du plasma : savon médicinal (IM. MUNK, 1890), oxalate ou fluorure alcalin (ARTHUS ET PAGÈS, 1890, 1891). L'oxalate d'ammonium (à 2 p. 1000 du sang) est un excellent moyen de prévenir la coagulation. Il suffit de restituer au sang oxalaté une petite quantité de chlorure de calcium, pour que le liquide reprenne la faculté de se coaguler.

Le sang reste liquide à l'intérieur d'une veine, même extraite du corps. Si l'on parvient à priver le plasma des éléments figurés, en opérant à une température à laquelle le ferment ne peut guère se produire, on pourra obtenir un plasma limpide, ne présentant qu'une faible tendance à la coagulation.

Le sang ne se coagule pas chez les animaux empoisonnés par le phosphore, ainsi que dans certains états pathologiques (hémophilie). Chez l'embryon du poulet, la coagulation ne se montre pas avant le douzième jour de l'incubation (BOLL).

Le sang qui ne circule qu'au contact du cœur et des poumons, perd au bout de peu de temps la faculté de se coaguler (voir plus loin).

On a, dans ces dernières années, signalé toute une série de substances dont l'injection intravasculaire produit chez l'animal vivant l'incoagulabilité du sang : *Propeptone* (SCHMIDT-MÜLHEIM, 1880, FANO, 1881), *Histone* (LILIEFELD, 1892), *Ferments digestifs* (SALVIOLI, 1885), *Cytoglobine*, *Préoglobine* (ALEX. SCHMIDT, 1892), *Extrait de sangsue médicinale* (HAYCRAFT, 1884), ou de *sangsue chevaline* (HEIDENHAIN, 1891), *Extrait de muscles d'écrevisses*, de *mollusques lamellibranches* (HEIDENHAIN, 1891), *Extraits de divers tissus et organes* (HEIDENHAIN, A. g. P., ¹²II, 209, 1891), etc. Quelques-unes de ces substances agissent aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. La peptone n'agit qu'*in vivo*. Nous examinerons spécialement l'action de la peptone et celle de l'*extrait de sangsue*.

Coagulations intravasculaires. — L'injection dans les vaisseaux de ferment de la fibrine peut produire des coagulations intravasculaires. Il faut, pour réussir, employer une solution très active. De petites quantités de ferment que l'on injecte, sont détruites dans l'organisme et ne se retrouvent plus au bout d'un certain temps. C'est de cette façon que l'on s'explique qu'une transfusion ordinaire de sang défibriné, qui évidemment contient du ferment, puisse être supportée sans entraîner d'ordinaire des coagulations intravasculaires. AL. SCHMIDT et ses élèves, WOOLDRIDGE (1883-1889), WRIGHT (1891-1894), LILIEFELD (1891-1896), etc., ont étudié les coagulations intravasculaires qui se produisent, après injection dans les vaisseaux d'extraits d'organes contenant des *nucléoprotéides*. La coagulation chez le chien est en général limitée au système porte, ce que WRIGHT attribue à une teneur plus élevée du sang porte en CO². Une augmentation de CO² du sang, un commencement d'asphyxie provoquée par l'occlusion de la trachée, pourront chez le chien amener des coagulations intravasculaires généralisées, après injection d'extraits d'organes contenant des *nucléoprotéides*.

À côté de la coagulation du sang dans le système porte, on peut chez le chien observer la fluidité persistante du reste du sang. On peut aussi, après une *phase positive* de coagulabilité augmentée, observer ultérieurement une *phase négative* ou de coagulabilité diminuée ou abolie (WOOLDRIDGE). On peut admettre avec WRIGHT, PEKELHARING, LILIEFELD, que la nucléoprotéide se dédouble dans l'organisme en fournissant un produit excitant la coagulation (*nucléine*) et un autre qui l'empêche (*albumose* ou *histone*). L'action de la nucléine expliquerait la phase positive; celle de l'albumose expliquerait

la phase négative. WRIGHT et PEKELHARING retrouvent dans le sang et dans l'urine l'*albumose* provenant de la décomposition de la *nucléoprotéide*. L'*albumose* elle-même agirait en se combinant aux sels de calcium du sang et en empêchant ainsi la formation du ferment et la coagulation.

L'injection dans les vaisseaux d'hémoglobine dissoute ou de sang laqué provoque également la formation de thromboses plus ou moins généralisées NAUNYN (1873). Il peut en être de même après injection d'agents qui dissolvent les globules : eau distillée en grande quantité, transfusion de sérum ou de sang d'espèce différente, etc.

Action de la propeptone. La propeptone suspend la coagulabilité du sang en provoquant dans l'organisme vivant la formation d'une substance nouvelle anticoagulante. — SCHMIDT-MÜLHEIM¹ découvrit en 1880 que, si l'on injecte à un chien à jeun, dans les veines, 0^{gr},3 à 0^{gr},6 de peptone par kilogramme d'animal, les saignées que l'on fait pendant l'heure qui suit l'injection fournissent un sang incoagulable. Au bout de quelques heures, la coagulabilité du sang resté dans l'animal reparait et est même plus marquée qu'à l'état normal. Lorsque la coagulabilité est revenue, elle persiste alors malgré de nouvelles injections de peptone. La peptone paraît se transformer rapidement en une autre substance dans le torrent circulatoire, car on ne la retrouve ni dans le sang, ni dans l'urine (contredit par HOFMEISTER et d'autres).

FANO (1881) montra que la peptone n'exerce son action anticoagulante que si elle est injectée rapidement. La peptone injectée lentement n'a pas d'action, et rend alors inefficace une nouvelle injection, même faite rapidement. D'une façon générale, d'ailleurs, un animal qui a reçu une première injection de peptone, efficace ou non, présente pendant un temps assez long, vingt-quatre heures par exemple, une véritable *immunité* vis-à-vis d'une nouvelle injection de peptone, qui ne produit plus ni l'incoagulabilité du sang, ni les autres effets habituels.

FANO montra aussi que la peptone, mélangée directement à du sang *in vitro*, n'a pas d'action spécifique anticoagulante, fait confirmé par LEDOUX (1893), SHORE (1890), contesté par GLEY (1895, 1896). Cette action, différente de ce qu'elle est *in vivo*, ne s'explique qu'en admettant (avec SCHMIDT-MÜLHEIM) qu'elle donne naissance à une autre substance non déterminée, à laquelle est due l'action anticoagulante.

Le sang perd sa coagulabilité une demi-minute après l'injection de peptone : à ce moment, la peptone a déjà disparu du sang². On ne peut pas admettre son élimination par la voie rénale, attendu que la sécrétion urinaire s'arrête en général, par suite de l'abaissement de la pression sanguine.

La peptone n'a guère d'action chez le lapin, qui supporte l'injection de doses considérables, sans modifications notables de la coagulabilité du sang³. Mais le sang de lapin, réfractaire à l'action de la peptone, ne l'est pas au produit inconnu formé dans l'organisme du chien sous l'influence de l'injection de peptone. On rend le sang du lapin incoagulable *in vivo* et *in vitro*, en lui ajoutant une quantité suffisante de sang de chien propeptoné avec succès.

Le chat (GROSJEAN, 1892) et les oiseaux (DELEZENNE, 1896) sont comme le chien sensibles à l'action de la propeptone. FANO constata que le plasma du sang de chien propeptoné se comporte comme le sang de propeptone lui-même. Ce plasma se coagule si on le dilue avec de l'eau ou si l'on y fait passer un courant de CO². Cette coagulation est d'autant moins marquée que l'on a mieux privé le plasma de ses leucocytes par l'action de la force centrifuge.

Le sang de propeptone finit ordinairement par se coaguler plus ou moins complète-

1. Les résultats sont moins démonstratifs si l'animal est en pleine digestion. W. H. THOMPSON (1896) constate que de petites doses de peptone de WITTE (moins de 2 centigrammes par kilogramme d'animal) accélèrent la coagulation du sang. La dose de 2 centigrammes retarde encore la coagulation. Mais 1 centigramme l'accélère manifestement.

2. Ce point affirmé par FANO (1881-1882) est contesté par STARLING (1895). En employant l'acide trichloracétique pour précipiter les albuminoïdes du sang, STARLING a pu retrouver la peptone un quart d'heure, une demi heure, une heure après l'injection.

3. GLEY (1895, 1896) admet que le lapin n'est pas absolument réfractaire à l'action de l'injection de peptone. Seulement il lui faut des doses considérables de peptone, doses qui amènent la mort avant que l'incoagulabilité soit complète.

ment au bout de quelques jours. Dans ce cas, la coagulation débute à la limite du plasma et des globules rouges, c'est-à-dire dans la zone des leucocytes et autres éléments incolores du sang (FANO, 1881; CONTEJEAN, 1896).

Il est probable que les données contradictoires que l'on trouve sur la coagulation spontanée ou provoquée du plasma de propeptone proviennent de ce que les différents expérimentateurs opéraient avec du plasma plus ou moins privé de ses éléments morphologiques.

La neutralisation du sang de propeptone favorise sa coagulabilité spontanée. Il en est de même de l'addition de petites quantités d'acide. Les alcalis au contraire retardent la coagulation.

Si l'on refroidit le plasma de propeptone, il laisse déposer un précipité : le *fibrinogène A* de WOOLDRIDGE, *nucléoalbumine* pour PEKELHARING. Ce précipité une fois enlevé, le plasma de propeptone ne se coagule plus par CO_2 .

FANO admettait que l'injection de peptone exerce les mêmes effets sur la lymphe que sur le sang, c'est-à-dire provoque l'incoagulabilité des deux liquides dans les mêmes conditions et aux mêmes moments.

SHORE (1890) contesta le fait et montra que dans certains cas (injection lente ou insuffisante) l'injection de peptone, quoiqu'elle ne modifie pas la coagulabilité du sang, supprime celle de la lymphe.

POLLITZER (1885) et GROSJEAN (1892) montrèrent que SCHMIDT-MÜLHEIM (1880) et FANO (1881-1882) avaient employé non de la *peptone pure*, mais des mélanges de *peptone* et d'*albumoses*, et que c'est à ces dernières substances que l'injection de peptone doit son activité.

Les peptones pures (*amphopeptone* ou *peptone* de pepsine, *antipeptone* ou *tryptone* ou *peptone de trypsine*, substances non précipitables par $(\text{AzH}^+)_2\text{SO}_4$) ont peu d'action sur la coagulation. Il en est de même des *albumoses* solubles dans l'eau distillée (*Protalbumose* et *deutéroalbumose*, la première précipitable par NaCl seul, la seconde précipitable par NaCl et un acide, solubles dans les solutions neutres de sel). Seule, la *propeptone* qui se précipite par dialyse dans la digestion peptique (*hétéroalbumose*, intégralement précipitée par $(\text{AzH}^+)_2\text{SO}_4$ ou par NaCl), ou les préparations qui en contiennent (*peptone* de WITTE, *hémialbumose* de KÜHNE de de GRÜBLER de Leipzig, etc.) sont capables de suspendre la coagulation chez le chien.

GROSJEAN a montré qu'une injection de 0^{sr},15 à 0^{sr},20 (par kilogramme d'animal) d'*hémialbumose* de GRÜBLER ou de *propeptone pure*, préparée d'après son procédé, suffisait en général pour suspendre pendant une heure la coagulation du sang chez le chien. Les échantillons tirés moins d'une heure après l'injection restent liquides pendant vingt-quatre heures au moins, parfois indéfiniment. Quand la coagulation s'y montre, elle est tardive et incomplète.

Pourquoi le sang de propeptone ne se coagule-t-il pas? — SCHMIDT-MÜLHEIM avait constaté que le sang de propeptone se coagule quand on y ajoute du ferment de la fibrine. FANO admettait que la substance anticoagulante protège les leucocytes, les empêche de se détruire et de fournir les éléments du ferment.

LEDoux (1893) constata également que le sang de propeptone ne contient pas de ferment de la fibrine (contesté par plusieurs expérimentateurs, notamment par DASTRE, 1896) et jouit jusqu'à un certain point du pouvoir de détruire le ferment. Le plasma de ce sang contient du fibrinogène et se coagule lorsqu'on y ajoute du ferment de SCHMIDT en quantité suffisante (contesté par FANO), ou des liquides qui contiennent du ferment, notamment du sérum ou du sang désfibriné, ou du chlorure de calcium (CONTEJEAN, 1895).

J. ATHANASIU et J. CARVALLO (1896) admettent aussi que le plasma de peptone ne contient pas de ferment. Si on le prive d'éléments figurés par une centrifugation prolongée, il ne se coagule pas par addition d'eau distillée, d'eau chloroformée, d'eau éthérée d'eau, de chaux, ni par le sulfate de calcium, toutes substances qui provoquent la coagulation dans ce même plasma pourvu de ses globules blancs. Le seul procédé pour faire coaguler le plasma privé de leucocytes, c'est d'y ajouter du ferment de la fibrine (contesté par DASTRE, 1896).

Les mêmes auteurs ont d'ailleurs constaté (1896) que l'injection intravasculaire de peptone produit chez le chien une diminution très notable du nombre des globules

blancs. WRIGHT (1893) avait constaté le même fait. Les leucocytes contenus dans ce sang qui reste incoagulé présentent une très grande vitalité, émettent des prolongements et se déplacent à la température ordinaire. Ils résistent mieux aux agents de destruction.

Causes de l'immunité vis-à-vis d'une seconde injection de propeptone. — Revenons à la question de l'immunité procurée par une première injection contre les effets d'une injection ultérieure.

GROSJEAN (1892) a constaté que l'injection de *peptone proprement dite* (inefficace), faite chez le chien, immunisait l'animal vis-à-vis d'une injection ultérieure de *propeptone*.

Une injection de sang de chien propeptoné, faite en petite quantité à un autre chien, suffit pour immuniser ce dernier vis-à-vis d'une injection de *propeptone* (LEDoux, 1895; CONTEJEAN, 1895).

CONTEJEAN (1895) a découvert aussi qu'on peut injecter dans les cavités séreuses du chien des quantités considérables de propeptone, sans rendre le sang incoagulable, et sans que ces injections aient une action préventive sur l'effet anticoagulant d'une injection intravasculaire, pratiquée quelque temps après la première; il est donc probable que le produit anticoagulant n'est pas de la propeptone transformée, mais doit être sécrété dans le corps de l'animal sous l'influence de la propeptone toxique introduite brusquement en grande quantité dans le sang.

On peut protéger un chien contre l'action anticoagulante des injections de propeptone en lui injectant préalablement dans les vaisseaux une petite quantité de sang de propeptone, ou dans le péritoine du sérum de sang de chien momentanément immunisé vis-à-vis de l'effet anticoagulant de la peptone. L'animal immunisé, momentanément réfractaire à une injection de propeptone, n'en n'est pas moins resté très sensible à la substance anticoagulante. Il suffit de lui injecter du sang de propeptone en quantité suffisante pour rendre son propre sang incoagulable. L'immunisation serait ici due à ce fait que l'organisme de l'animal ne sécrète plus, sous l'influence de la propeptone, la substance qui rend le sang incoagulable. Mais elle pourrait être encore due à un autre facteur. En effet, une façon assez satisfaisante de se représenter l'action de la propeptone et d'expliquer l'immunité, serait d'admettre que la propeptone introduite dans l'organisme du chien, provoque la formation de deux substances antagonistes, A et B, l'une empêchant la coagulation du sang, l'autre B la favorisant. La première substance A prédominerait au début de l'empoisonnement, mais elle se détruirait peu à peu, laissant le champ libre à la seconde B, ce qui conduirait au stade d'immunité et de coagulabilité exagérée du sang, pendant lequel une nouvelle injection de propeptone reste sans effet, c'est-à-dire n'arrive pas à contrebalancer l'action coagulante de B.

ATHANASIU et CARVALLO (1896) montrent que les extraits de foie ou d'autres tissus d'un chien en digestion et dont le sang est rendu incoagulable par la propeptone, déterminent la mort par coagulation intravasculaire, si on les injecte à un animal de la même espèce. Si l'on injecte la peptoné à un chien en inanition, l'extrait de son foie injecté à un autre chien y provoque l'incoagulabilité du sang.

Ils ont constaté également que l'immunité vis-à-vis d'une seconde injection n'est pas complète après une première injection de propeptone chez les animaux soumis à l'inanition.

Les animaux en pleine digestion résistent mieux à l'action de la propeptone : il leur faut une dose plus forte. L'immunité se montre bien chez eux après une première injection.

Ajoutons que CONTEJEAN (1896) a constaté que les extraits aqueux d'organes de chien (foie, muqueuse intestinale, muscles, cerveau, testicules) suspendent chez cet animal la coagulation du sang, si on les injecte *in vivo*. Ajoutés *in vitro* à du sang normal, ces extraits provoquent au contraire immédiatement la coagulation. Les résultats différents (coagulations intra-vasculaires) obtenus par BUCHANAN, FOA et PELLACANI, s'expliquent, d'après CONTEJEAN, parce que ces expérimentateurs employaient des extraits empruntés à des organes d'animaux d'espèce différente de celle à laquelle ils injectaient l'extrait.

La substance anticoagulante est fabriquée dans le foie sous l'action de la propeptone. — Quel est l'organe qui, chez le chien, transforme la propeptone, ou produit, sous l'influence de la propeptone, la substance qui empêche la coagulation du

sang? L'extirpation des thyroïdes ou des reins, ou du pancréas, est sans influence appréciable sur le phénomène. La substance en question ne paraît pas non plus se produire dans les muscles. CONTEJEAN (*A. d. P.*, 1895, 244-251) isole par une ligature en masse une des pattes postérieures chez un grand chien vivant, en ne laissant que l'artère et la veine, en dehors de la ligature. Il traverse par une canule piquante la paroi de l'artère, et injecte sans interruption dans ce vaisseau une solution de peptone (7 grammes). Cette injection n'a pas d'effet sur la coagulabilité du sang qui s'écoule par la veine crurale.

Dans une autre série d'expériences, CONTEJEAN élimine l'action du foie et des organes abdominaux, en provoquant au moyen d'un ballon de caoutchouc, introduit à l'intérieur de l'aorte thoracique, l'obstruction de ce vaisseau, ou en liant le tronc cœliaque, la grande et la petite mésentériques et la veine porte (avec ligature en masse du rectum) : l'injection de propeptone n'a plus qu'un effet peu marqué sur la coagulabilité du sang. Le sang se coagule un peu moins vite, et le caillot formé subit ultérieurement la fibrinolyse.

CONTEJEAN considère comme probable que toutes les cellules de l'organisme, dont en somme le protoplasma est plus ou moins identique, produisent plus ou moins de substance anticoagulante sous l'influence de l'excitation apportée par la peptone. Le foie et la masse intestinale se distingueraient seulement par une superactivité notable. L'expérience suivante prouve d'après lui que d'autres organes que le foie peuvent contribuer à produire l'incoagulabilité du sang, sous l'influence d'une injection de propeptone. Un chien à jeun est abattu par section de la moelle allongée. Trachéotomie et respiration artificielle. On sectionne entre deux ligatures tous les organes entrant dans le hile du foie : artère hépatique, veine porte, lymphatiques, etc. On déchire le petit épiploon et le ligament hépato-rénal. Le foie complètement libéré n'est plus retenu que par le ligament suspenseur. On serre en masse le pédicule, en ayant soin de ne pas entraver la circulation dans la veine cave supérieure. On injecte alors immédiatement de la propeptone dans une veine. Le sang, coagulable auparavant, se coagule maintenant très mal, et est ultérieurement le siège d'une *fibrinolyse* plus ou moins complète. Ce sang liquéfié immunise en outre des chiens lorsqu'on le transfuse dans leur péritoine. Il semble donc qu'il peut se produire de la substance anticoagulante dans d'autres organes que le foie.

CONTEJEAN (*A. d. P.*, 1896, 157-166) a constaté aussi que l'intégrité des ganglions cœliaques et des nerfs qui en émanent, est nécessaire pour qu'une injection intra-veineuse de peptone puisse agir normalement.

Le rôle prépondérant, ou même unique, que le foie joue dans la fabrication de la substance anticoagulante a été mis hors de doute par les expériences de E. GLEY et V. PACHON (*A. d. Ph.*, 1895, 710-718). Ils ont d'abord découvert que la ligature des lymphatiques du foie apporte un obstacle à l'action anticoagulante de la peptone. Ce fait permet déjà de supposer que c'est le foie qui, sous la provocation de la peptone, fabrique la substance anticoagulante.

Il est vrai que STARLING (*J. P.*, 1895) n'a pas confirmé les résultats de ces expériences. Contrairement à GLEY et PACHON, il a observé, qu'après la ligature des lymphatiques du foie, et même après ligature simultanée des lymphatiques et du canal cholédoque, une injection de peptone suspendait encore la coagulation du sang. STARLING suppose que les résultats négatifs obtenus par GLEY et PACHON sont dus à ce que ces physiologistes ont expérimenté sur des animaux en immunité naturelle vis-à-vis de la peptone. DELEZENNE (1896) et CONTEJEAN n'ont pas été plus heureux que STARLING.

Mais, dans une autre série d'expériences, GLEY et PACHON (*A. d. P.*, 1896, 715-723) ont fourni une preuve plus directe du fait avancé. Ils ont vu que toute cause qui diminue, suspend ou supprime le fonctionnement hépatique, entrave l'action de la propeptone sur la coagulation du sang. Cette action est supprimée complètement chez le chien après destruction des cellules hépatiques, au moyen d'une injection dans le canal cholédoque d'une solution d'acide acétique à 2^o,5 p. 100, et surtout par l'extirpation du foie que l'on peut pratiquer à peu près complète, en s'adressant à des chiens de petite taille. Quant aux lésions des nerfs du foie ou à la cocaïnisation du plexus cœliaque, elles ont une action suspensive moins marquée.

Le système nerveux central n'a pas d'action sur le phénomène (piqûre, section de la moelle allongée, cervicale, dorsale).

L'action de la propeptone n'est donc possible qu'à la condition que cette substance traverse le foie. Peut-être conviendrait-il, disent GLEY et PACHON, de ne voir dans ce phénomène que l'exagération d'un phénomène normal resté jusqu'à présent inexpliqué. On sait que le sang qui sort des veines sus-hépatiques est normalement moins coagulable que tout autre sang. Cette propriété de diminuer la coagulabilité du sang serait stimulée par la peptone.

DELEZENNE (1896) constate également qu'après extirpation du foie une injection intra-veineuse de peptone n'est plus capable de suspendre la coagulation du sang. Il a renouvelé avec le même résultat l'expérience, en pratiquant au préalable la fistule d'Eck, c'est-à-dire en établissant une communication artificielle entre la veine porte et la veine cave. Cette modification avait été imaginée pour ne pas entraver la circulation de retour de l'intestin et pour permettre à cet organe de manifester son action, si elle existait.

DELEZENNE (A. d. P., 1896, 654-668) a réussi à donner une autre preuve pour ainsi dire directe de l'intervention du foie. Il enlève le foie à un chien qu'on vient de sacrifier et fait circuler à travers l'organe une solution de propeptone. Il obtient, au sortir de l'organe, un liquide capable de suspendre la coagulation du sang *in vitro*, et de rendre incoagulable le sang du lapin. Le foie paraît être le seul organe capable de former cette substance.

DELEZENNE admet que le principe anticoagulant est très vraisemblablement un produit de transformation de la propeptone dans son passage à travers le foie. Par ses propriétés (résistance au moins partielle à une température de + 100°), ce principe se rapproche de la substance non encore isolée qui donne à l'extrait de sangsue son activité.

Ajoutons que la ligature de la veine porte seule (CONTEJEAN. A. d. P., 1896, 159) n'empêche pas l'action anticoagulante de la peptone de se développer.

Suspension de la coagulation par l'extrait de sangsue. — HAYCRAFT découvrit en 1884 que la tête de la sangsue médicinale contient une substance soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool qui supprime la coagulation du sang, tant *in vivo* qu'*in vitro* (différence d'avec la propeptone). Cette substance paraît donc agir directement sur la coagulation du sang, en empêchant la fermentation du ferment, ou l'action du ferment. L'élimination de cette substance se fait par les reins. Elle agit aussi bien chez le lapin que chez le chien, mais non sur le sang des crustacés.

L. DICKENSON (1890) montra que la substance active de l'extrait de sangsue peut supporter la température de l'ébullition sans perdre son activité; et présente quelques réactions qui la rapprochent des albumoses ou propeptones; elle est notamment précipitée ou entraînée avec le précipité formé par le sulfate d'ammoniaque. La substance en question détruit le ferment de la fibrine. Le sang maintenu liquide par l'extrait de sangsue se coagule par addition d'extraits de ferment, mais ni par CO², ni par neutralisation au moyen d'acide acétique, ni par l'eau distillée, si l'on a eu soin d'enlever au préalable les éléments figurés (différences d'avec le plasma de peptone).

LEDoux (1895) coupe l'extrémité antérieure (1 à 1 1/2 centimètres de long) de la sangsue médicinale, la jette dans l'alcool fort, qui est renouvelé au bout de 24 heures et laisse macérer dans cet alcool pendant huit jours. Il retire ensuite les fragments coagulés, les dessèche, puis les fait infuser dans l'eau distillée, à froid d'abord, puis au bain marie. Cette solution peut être injectée directement (additionnée de 8 p. 1000 de NaCl. On peut aussi évaporer l'infusé au bain marie et conserver à sec l'extrait noir-verdâtre ainsi obtenu. Au moment de s'en servir, on le dissout à chaud dans du sérum physiologique. Ce procédé donne avec 100 sangsues environ 0^{gr}, 75 d'extrait sec, soit 3/4 centigramme par tête de sangsue. On trouvera dans le mémoire de LEDoux des indications détaillées concernant les doses à employer. Il faut environ 1/2 centigramme (2 sangsues) par kilogramme d'animal pour suspendre la coagulation pendant 1/2 heure chez le chat et le chien, pendant 1 heure chez le lapin. La dose d'extrait de sangsue nécessaire pour maintenir *in vitro* la fluidité du sang est la même que celle qui agit dans le courant circulatoire : 2 centigrammes (2 1/2 sangsues) par 75 grammes de sang (correspondant à un kilogramme d'animal). La pression sanguine et la respiration sont à peine influencées : l'extrait de sangsue est donc un moyen précieux, très préférable à la propeptone, pour produire l'incoagulabilité du sang sans mettre la santé de l'animal en danger.

Une première injection ne confère pas, contrairement à ce qui a lieu pour la propeptone, l'immunité pour une injection ultérieure.

Il n'y a pas non plus d'immunité pour la propeptone après une injection d'extrait de sangsue, ni *vice versa*.

C'est bien en détruisant le ferment de la fibrine que l'extrait de sangsue semble empêcher la coagulation du sang. Les sels de calcium ne jouent aucun rôle dans ce phénomène pour LEDOUX.

Il a constaté que la substance injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané ou dans la cavité péritonéale ne produit aucun effet sur le sang.

CONTEJEAN (1895) a constaté également que le sang, rendu incoagulable par l'extrait de sangsue, se coagule si l'on y ajoute du ferment de la fibrine.

WRIGHT (1893) constate que le sang conservé *in vitro* au contact de l'extrait de sangsue ne présente pas de diminution dans le nombre de ses leucocytes.

Phénomènes accessoires de la coagulation. — VALENTIN (1844), SCHIFFER (1868), LÉPINE (1876) ont constaté un temps d'arrêt dans le refroidissement du sang des animaux à sang chaud qui coïncide avec le moment où la fibrine se dépose et qui indique que le phénomène est accompagné d'une mise en liberté de chaleur. FREDERICQ (1878), en observant à distance un thermomètre placé dans du plasma de sang de cheval, conservé à la température de l'appartement, avait constaté également une légère élévation de la température, au moment de la coagulation du plasma. Cette élévation a été récemment niée par JOLYET et SIGALAS (1894).

ZUNTZ (1867) a découvert que le sang présente très peu de temps après sa sortie des vaisseaux une diminution notable de son alcalinité, d'où élévation de la tension de CO². Il y a, grâce à ce phénomène, une différence notable d'alcalinité entre le sérum sanguin et le plasma provenant du même sang.

On ignore s'il y a une relation entre cette production d'acide et le phénomène de la coagulation du sang. FREDERICQ (1878) n'a pas constaté de changement dans la réaction d'une solution neutre de fibrinogène et de ferment, par le fait de la coagulation.

Action des différents organes sur la coagulation du sang. — DASTRE (1893), se basant sur la difficulté de coagulation du sang sus-hépatique (admis d'après LEHMANN (1851-1853) et BROWN-SÉQUARD) et du sang de la veine rénale (affirmé par CL. BERNARD (1848), SIMON et BROWN-SÉQUARD), admet que ces deux organes, détruisent constamment le fibrinogène, tandis que la peau, la muqueuse intestinale, le poumon seraient des organes producteurs de fibrinogène du sang. Cette théorie cadre mal avec les faits découverts par PAWLOW (1887) et BOHR (1888).

PAWLOW (1887) avait constaté que, si on limite la circulation au cœur, aux gros vaisseaux et aux poumons (obturation de l'aorte thoracique, ligature des carotides et des sous-clavières, sauf un tronc artériel qui verse son sang dans la veine jugulaire, chez le chien), le sang perd au bout de peu de temps sa coagulabilité. Le passage répété du sang à travers le poumon semble donc lui enlever la propriété de se coaguler.

BOHR (1888) obtint le même résultat rien qu'en excluant les viscères abdominaux de la circulation, par occlusion de l'aorte thoracique ou par ligature des vaisseaux artériels abdominaux. Ce fait a été contesté par CONTEJEAN. Mais j'ai eu à différentes reprises l'occasion de constater au cours d'expériences sur l'occlusion de l'aorte thoracique, qu'au bout d'un temps plus ou moins long, le sang perdait en effet plus ou moins complètement sa coagulabilité.

Le sang paraît donc soumis dans l'organisme à deux influences, l'une qui tend à supprimer sa coagulabilité et qui sans doute émane du poumon, l'autre qui tend à exalter la coagulabilité, à la rétablir quand elle a été supprimée et qui émane des organes abdominaux (foie? intestin). AL. SCHMIDT (*Zur Blutlehre*, 1892), WOOLDRIDGE (1883-1889), LILIENTFELD (1891-1895), etc., admettent d'ailleurs que les produits extraits des leucocytes ou des autres cellules de l'organisme peuvent influencer la coagulation du sang dans ces deux sens opposés. Pour SCHMIDT, la *cytoglobine* et son dérivé, la *préoglobuline*, exercent une action suspensive sur la coagulation du sang, tandis que d'autres produits cellulaires, produits de la métamorphose régressive, l'exaltent au contraire. La *nucléohistone* de LILIENTFELD fournit en se décomposant de l'*histone*, substance basique, qui jouit à un haut degré de la propriété d'empêcher la coagulation du sang, et la *leuconucléine*, sub-

stance acide, qui, elle, provoque au contraire des coagulations intra-vasculaires. C'est sans doute par l'action antagoniste de ces produits cellulaires que s'expliquent les *phases positive et négative* décrites par WOOLDRIDGE dans l'action des extraits d'organe (fibrinogène des tissus), phénomènes confirmés par WRIGHT (1891-1894) et autres expérimentateurs.

ALEX. SCHMIDT (1892) admet que les deux ordres de substances existent côte à côte et pour ainsi dire en conflit dans le plasma sanguin normal. Dans le sang circulant les deux actions antagonistes, l'action coagulante et l'action inhibitrice, se contrebalancent. Dans le sang de la saignée, c'est l'influence coagulante qui l'emporte.

Bibliographie¹. — MALPIGHI. *Opera omnia. De polypo cordis dissertatio*, 1666. — RUYSCH. *Thesaurus anatomicus septimus*, Amstel., 1707, 4^o, 11. — HEWSON. *An experimental inquiry into the properties of the blood*, London, ch. I, exp. III, 1770. — *The works of Hewson* (Sydenham Society Edition, London, 1846, 76). — DAVY. *Observ. on the coagulation of the blood* (*Edinburgh med. and surgical Journal*, 1828, xxx, 248). — SIR CHARLES SCUDAMORE. *An essay on the blood*, 1824. — TURNER THACKRAH. *An inquiry into the nature and the properties of the blood in health and disease*, 1^o édit., London, 1819, 29. — JOHN HUNTER. *Works, edited by Palmer* (*On the blood*, vol. III, London, 1837); et *Oeuvres complètes*, trad. Richelot, Paris, 1843. — SCHRÖDER VAN DER KOLK. *Comm. de sang coagul.*, Groning. 1820. — PRÉVOST et DUMAS. *Examen du sang* (*Bibliothèque univ. de Genève*, 1821, xvii). — MÜLLER (J.). *Beobachtungen zur Analyse der Lymphe, des Blutes und des Chylus* (*Poggen-dorff's Annalen für Physik*, 1832, xxv, 514, trad. franç. dans *Ann. des sc. natur.*, (2), 1, 339). — ANDREW BUCHANAN. *Contributions to the physiology and pathology of animal fluids, etc.* (*London medical Gazette*, 1835-1836, xviii, 50); — *On the coagulation of the blood and other fibriniferous liquids* (*Proceedings of the Glasgow Phil. Soc.*, 1845 ou 1848; *London Med. Gazette, or Journ. of pract. Med.*, 1845, 1, (new ser.), 617, réimpr. par GANGEY (J. P., 1879-1880, II, 458-463). — GULLIVER. *On the softening of coagulated fibrine* (*Med. chir. Trans.*, 1839, xx, 136). — HAMBURGER. *Dissertatio experimentorum circa sanguinis coagulationem specimen primum*, Berolini, 1839. — POLLI. *Dello stato della sangue nelle malattie infiammatorie* (*Annali univ. di medic.*, 1845, cxiii, 327). — VIRCHOW. *Ueber die chemischen Eigenschaften des Faserstoffs* (*Zeits. f. rat. Med.*, 1846, 262; *Arch. f. pathol. Anat., et Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftliche Medicin*). — BÉCLARD (*Archives générales de médecine*, 1848, et *Traité de physiologie*). — P. S. DENIS (DE COMMERCY). *Études chimiques, physiologiques et médicales, faites de 1835 à 1840, sur les matières albuminoïdes, etc.*, Paris, J.-B. Baillièrre et fils, 1842, 1-182; — *Nouvelles études chimiques, etc.*, Paris, J.-B. Baillièrre, 1856, 1-236; — *Mémoire sur le sang considéré quand il est fluide, pendant qu'il se coagule et lorsqu'il est coagulé, etc.*, Paris, J.-B. Baillièrre et fils, 1859, 1-208; aussi C. R., XLII, XLVII, LI, etc. — NASSE. *Blut*, in *Wagner's Handwörterbuch der Physiologie*, Braunschweig, 1842, I, 127. — FUNKE. *Ueber das Milzvenenblut* (*Zeits. f. rat. Medicin*, 1851, 1). — LEHMANN (*Journ. f. prakt. Chemie*, 1851, LIII); — (*Lehrb. d. physiol. Chemie*, Leipzig, 1853, 2^e Aufl., II, 196). — WUNDERLICH (*Handb. d. Pathol. u. Therap.*, Stuttgart, 1852, I, 560). — ROBIN et VERDEIL. *Traité de chimie anatomique, etc.* Paris, J.-B. Baillièrre, 1853, III, 199. — VIRCHOW. *Ueber den Ursprung des Faserstoffs und die Ursachen seiner Gerinnung aus thierischen Flüssigkeiten. Gesammelte Abhandlungen*, 1856, 104. — HEADLAND (G.). *Coagulation of the blood*, *Lancet*, 1856, II, n^o 18; A. A. P., 1). — RICHARDSON. *The cause of the coagulation of the blood, being the Astley Cooper Prize Essay for 1856*. London, 1858, 460. — HOPPE (F.). *Ueber den Einfluss, welchen der Wechsel des Luftdruckes auf das Blut ausübt* (A. P., 1857). — BRÜCKE (E.). *Ueber die Ursache der Gerinnung des Blutes* (A. A. P., 1857, XII, 81-108 et 172-196; *British and foreign medical and chirurgical quarterly Review*, janv. 1857, 183). — MILNE-EDWARDS. *Leçons sur la physiologie et l'anatomie comparée*, 1, Paris, 1857. — NAUMANN. *Ueber Faserstoff* (*Verh. naturl. Ver. der preuss. Rheinl. u. West.*, 1857, I, 5). — ZIMMERMANN. *Ueber den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung* (*Moleschott's Unters.*, 1856, I, 2); — *Gegen eine neue Theorie der Faserstoffgerinnung* (*Ibid.*, 1857, II, 207); — *Zur Kritik der Richardson'schen Hypothese...* (*Zeits. f.*

1. On n'a cherché à donner une bibliographie à peu près complète qu'à partir des travaux d'ALEX. SCHMIDT, 1861.

rat. Med., 1859, VIII, 304). — LISTER (J.). *On spontaneous gangrene from arteritis and the causes of coagulation of the blood in diseases of the blood vessels* (Edinburgh medic. Journal, avril 1858; Arch. f. physiol. Heilk., 1858, 259); — *Notice of further researches on the coagulation of the blood* (Edinburgh medic. journal, déc. 1859, 536). — BROWN-SÉQUARD. *Sur des faits qui semblent montrer que plusieurs kilogrammes de fibrine se forment et se transforment, etc.* (Journal de la physiologie, 1858, I, 298).

1860. — COHN (B.). *Klinik der embolischen Gefässkrankheiten*, Berlin. — LUSSANA. *Intorno alla dottrina di Beltrami sulla fibrina del sangue* (Gaz. med. ital., nos 10-13, 23-25).

1861. — SCHMIDT (A.). *Ueber den Faserstoff und die Ursache seiner Gerinnung* (Arch. f. Anat. u. Phys., 545 et 675).

— 1862. — SCHMIDT (A.). *Weiteres ueber den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung* (Arch. f. Anat. u. Phys., 428-533).

1864. — BEALE (L. S.). *On the germinal matter of the blood with remarks upon the formation of fibrin* (Quarterly Journ. of micr. science, XIV, 47).

1865. — MASIA. *Zur quantativen Analyse des Blutes* (Arch. f. path. Anat., XXXIV, 436). — SÉE (G.). *Études sur les matières plasmiques, la coagulation et la couenne du sang* (Journ. de l'anat. et de la physiol., 672). — SCHMIDT (A.) (Hématologische Studien, Dorpat).

1867. — ZUNTZ (N.). *Zur Kenntniss des Stoffwechsel im Blute* (Centrabl. f. med. Wiss., n° 51). — BENVENISTI. *Distinzione dei principii chimici che si hanno dalle metamorfosi regressive dei diversi tessuti fondamentali e critica delle due funzioni fibrinogena e respiratoria che si accordano ai muscoli* (Atti del R. Istituto Veneto, Venezia, 1867-68). — BRÜCKE. *Ueber das Verhalten einiger Eiweisskörper gegen Borsäure* (Wiener Sitzungsber, LV, (2), 891). — DAVY (J.). *On the effect of reduction of temperature on the coagulation of the blood* (Proceed. of the royal Soc. of Edinburgh, VI, 157). — LUSSANA. *Ricerche fisio-patologiche sulla fibrina del sangue*, Firenze. — MAYER (S.). *Ueber die bei der Blutgerinnung sich ausscheidenden Fibrinquantitäten* (Wiener Sitzungsber, LVI, (2), juin). — RICHARDSON (B.). *On the coagulation of the blood* (Brit. med. Journ., II, 257). — SCHIFFER (J.). *Ueber Wärmebildung im erstarrenden Muskel* (Centrabl. f. med. Wiss., n° 54; aussi Arch. f. Anat. u. Physiol., 1868, 442).

1868. — MANTEGAZZA. *Sulla genesi della fibrina nell' organismo vivente; ric. speriment.* (Gazetta med. ital., VI).

1869. — ALLGHIN (W. H.). *On the preparation of fibrinogen and fibrinoplastin* (Journ. of Anat. and Physiol., II, (2), 278). — BÉCHAMP et ESTOR (C. R., 20 sept.). — EICHWALD (A.). *Ueber die eiweissartigen Stoffe der Blutflüssigkeit und des Herzbeutelwassers* (Petersburger medic. Zeitschrift, 239; Chemisches Centralblatt, 561). — GRÜNHAAGEN (A.). *Ueber einen merkwürdigen Einfluss des Glycerins auf die Generatoren des Blutfibrins* (Zeit. f. rät. Medic., XXXVI, 239). — HEYNSIUS (A.). *Ueber die Eiweisskörper des Blutes* (A. g. P., II, 1); — *Fibrin a constituent of the stroma of the blood corpuscles* (Journ. of Anat. and Physiol., III, 122); — *Fibrine een bestanddeel van het stroma der roode bloedlichaampjes. De bron van de vezelstof van het bloed* (Onderzoekingen physiol. lab., Leiden, 143 et 158). — SANGALI. *Osservazioni sull' efficacia dei globuli bianchi del sangue a produrre le coagulazioni di esso e degli altri liquidi fibrinosi et altre osservazioni contrario all'idea... etc.* (Rendiconto del R. Istituto Lombardo, I, 15 et 29; Iuglio, II).

1870. — BÉCHAMP (A.) et ESTOR (A.). *De la nature et de l'origine des globules du sang* (C. R., 265). — BOLL. *Ein Beitrag zur Kenntniss der Blutgerinnung* (Arch. f. Anat. u. Physiol., 718). — FRANCKEN (FERDINAND). *Ein Beitrag zur Lehre von der Blutgerinnung im lebenden Organismus und ihren Folgen*, Dorpat, H. Laakmann, 1-68. — HEYNSIUS. *Der direkte Beweis dass die Blutkörperchen Fibrin liefern* (A. g. P., III, 414; C. W., n° 25 et Onderzoekingen physiol. Lab., Leiden, II).

1871. — LUSSANA. *Sull' origine della fibrina* (Lo Sperimentale, XXV, 577-611). — MANTEGAZZA (P.). *Ricerche sperimentali sull' origine della fibrina e sulla causa della coagulazione del sangue* (Annali universali di Medicina, Milano, 1-90. D'après une analyse de BOLL dans C. W., n° 45). — SCHMIDT (ALEX.). *Ueber die Beziehung des Blutfarbstoffs zur Fibringerinnung* (C. W., 755); — *Neue Untersuchungen ueber Faserstoffgerinnung* (A. g. P., V, 481-482 et VI, 413-538). — SMEE (ALFR. H.). *On the phys. nature of Bloodclotting* (Proc. of the Royal Society, XX, 442).

1872. — ALBINI (G.). *Studi sulla coagulazione del sangue* (Atti dell' Acad. delle scienze

fis. e matem. di Napoli, Jul.). — SCHIFFER (J.). Die angebliche Gerinnung des Blutes im lebenden Thier nach Injection freier fibrinoplastischer Substanz in die Gefässbahn (Centralbl. f. d. med. Wiss., n° 10).

1873. — EICHWALD JUN. (E.). Beiträge zur Chemie der gewebebildenden Substanzen und ihre Abkömmlinge, Hft. 1, Berlin, Hirschwald, 8°, 1-230. — FALK (F.). Ueber eine Eigenschaft des Capillarblutes (A. P. P., LIX, 26). — SMEE HUTCHINSON (A.). On the physical nature of the coagulation of the blood (Journ. of Anat. und Physiol., VII, 210-218). — NAUNYN (B.). Untersuchungen ueber Blutgerinnung im lebenden Thiere and ihre Folgen (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., I, 1-17). — POLLI (G.). Sulla coagulazione del sangue (Ann. di chimica applicata alla medicina, LVII, 270). — RANVIER. Du mode de formation de la fibrine dans le sang extrait des vaisseaux (Gaz. méd. de Paris, 93).

1874. — GAUTIER (A.). Sur un dédoublement de la fibrine du sang (C. R., LXXIX, 227-229). — KISTIAKOWSKY (B.). Ein Beitrag zur Charakteristik der Pancreas-Peptide (A. g. P., IX, 438-459). — LANDOIS (L.). Mikroskopische Beobachtung der Fibrinbildung aus den rothen Blutkörperchen (Centralbl. f. med. Wiss., n° 27). — MATHIEU (C.) et URBAIN (O.). Du rôle des gaz du sang dans la coagulation du sang (C. R., LXXIX, 665-698 et 698-702); — Réponse aux objections de M. GAUTIER relatives au rôle de l'acide carbonique dans la coagulation spontanée du sang (Bull. Soc. chim., XXIII, 483). — PLÓSZ (P.) et GYÖRGYAI (A.). Zur Frage über die Gerinnung des Blutes im lebenden Thiere (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., II, 211-224). — SCHMIDT (ALEX.). Ueber die Beziehungen des Faserstoffes zu den farblosen und den rothen Blutkörperchen und über die Entstehung der letzteren (A. g. P., IX, 353-358). — SEMMER. Ueber die Faserstoffbildung in Amphibien- und Vogelblut und die Entstehung der rothen Blutkörperchen der Säugethiere, Dorpat.

1875. — BRÜCKE (Vorlesungen über Physiologie, Wien, I, 100). — DEUTSCHMANN (R.). Zur Kenntniss des Blutfaserstoffes (A. g. P., XI, 509-514). — GAUTIER (A.). Sur la production de la fibrine du sang (C. R., LXXX, 1360-1363); — Réponse à la dernière note de MATHIEU et URBAIN. LXXXI, 899-901); — Recherches sur le sang. Première note relative à la coagulation (Bull. Soc. chim., XXIII, 530); — Sur la coagulation spontanée du sang, gaz du sang avant et après la production de la fibrine. Réponse à la dernière note de MATHIEU et URBAIN (Bull. Soc. chim., XXIV, 531). — GLÉNARD (FRANTZ). Contributions à l'étude des causes de la coagulation spontanée du sang à son issue de l'organisme. Paris, Savy, 1-86; — (C. R., LXXXI, 102-897); — (C. R., LXXX); — (Gaz. des hôpitaux, n° 133); — Sur le rôle de l'acide carbonique dans les phénomènes de la coagulation (Bull. Soc. chim., XXIV, 517). — OLOF HAMMARSTEN. Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung (Nova acta reg. soc. scient. Upsal., X, (3), 1 à 130). — JAKOWICKI (ANTON). Zur physiologischen Wirkung der Bluttransfusion, Dorpat, H. Laakmann, 1-48; — Zur Frage über das Fibrinferment (Centralbl. f. med. Wiss., 468). — MATHIEU (ED.) et URBAIN (V.). Causes et mécanisme de la coagulation du sang et des principales substances albuminoïdes, Paris, Masson, 8°, 1-292. — ORÉ. De l'influence des acides sur la coagulation du sang (C. R., LXXXI). — SCHMIDT (A.). Ueber die Beziehung der Faserstoffgerinnung zu den körperlichen Elementen des Blutes. I. Die Faserstoffgerinnung. II. Ueber die Abstammung des Fibrinfermentes, und der fibrinoplastischen Substanz; ueber gewisse im Säugethierblute vorkommenden Uebergangsformen der farblosen Blutkörperchen zu den rothen (A. g. P., XI, 291-369 et 515-577, 4 pl.).

1876. — OLOF HAMMARSTEN. Undersökningar af de s. k. fibrinogeneratorerna, fibrinet samt fibrinogenets koagulation (Upsala läkareförenings förhandlingar, XI, 538); — Zur Lehre von der Faserstoffgerinnung (A. g. P., XIV, 211-274). — LÉPINE (Gaz. méd., 155). — LÉPINE (R.). Note sur la chaleur développée pendant la coagulation du sang (Gaz. méd. de Paris, n° 12). — MATHIEU (E.) et URBAIN (V.). Réponse à la dernière note de F. GLÉNARD relative au rôle de l'acide carbonique dans la coagulation du sang (C. R., LXXXII, 515-517 et 422. Voir aussi C. R., LXXXIII, 275 et 543); — Réponse à une note de ARM. GAUTIER relative au rôle de l'acide carbonique dans la coagulation du sang (C. R., LXXXIII, 422-424). — SCHMIDT (ALEX.). Ueber die Beziehung des Kochsalzes zu einigen thierischen Fermentationsprocessen (A. g. P., XIII, 93-146); — Bemerkungen zu Olof Hammarsten's Abhandlung: Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung (A. g. P., XIII, 146-176); — Bemerkung zu Gautier's Fibrinogenversuch. (Centralbl. f. med. Wiss., n° 29, tiré à part); — Die Lehre von den fermentativen Gerinnungserscheinungen, in den eiweissartigen thierischen Körperflüssigkeiten. Zusammenfassender Bericht über die früheren, die Faserstoffgerinnung betreffenden Arbeiten des Verfasser,

- Dorpat, C. Mathiesen, 8°, 1-62). — WEYL (TH.). *Beiträge zur Kenntniss thierischer und pflanzlicher Eiweisskörper* (Diss. Strassburg et A. g. P., XII, 633-638).
1877. — BÉCHAMP (A.). *Sur la fibrine du sang* (*Journ. de pharm. et de chim.*, XXV, 44). — FREDERICQ (LÉON). *De l'existence dans le plasma sanguin d'une substance albuminoïde se coagulant à + 56° C. et d'une méthode nouvelle de dosage des éléments albuminoïdes du sang* (commun pr.) (*Ann. Soc. méd. Gand*, tiré à part, 7 p.); — *Rech. sur la coagulation du sang* (*Arch. zool. exp.*, et *Bull. Acad. Belg.*, XLIV, (2), tiré à part, 48 p.). — GORUP-BESANEZ. *Zur Abwehr* (A. g. P., XV, 43). — KÖHLER (ARMIN). *Ueber Thrombose und Transfusion, Eiter und septische Infection und deren Beziehung zum Fibrinferment* (*Inaug. Diss.*, Dorpat). — MANTEGAZZA (P.). *Experimentelle Untersuchungen über den Ursprung des Faserstoffs und über die Ursache der Blutgerinnung* (Moleschott's *Unters. z. Naturlehre*, XI, 523-577. — Voir 1874). — SCHMIDT (ALEX.). *Expériences sur la coagulation de la fibrine* (C. R., LXXXIV, 78 et 112). — WEYL (TH.). *Zur Kenntniss thierischer und pflanzlicher Eiweisskörper* (*Zeits. f. physiol. Chem.*, I, 72-100; aussi *Diss. Strassburg*).
1878. — ALBERTONI (P.). *Wirkung des Pepsins auf das lebende Blut* (*Centralbl. f. med. Wiss.*, n° 36, 644); — *Azione della pancreatina sul sangue* (*Rendiconto R. Università di Siena*, Siena, 8°, 5-29). — FREDERICQ (LÉON). *Recherches sur la constitution du plasma sanguin* (*Diss.*, 8°. Gand, F. Clemm, et Paris, J. B. Baillièrre et fils, 8°, 1-56). — HAYEM. *Recherches sur l'évolution des hématies dans le sang de l'homme et des vertébrés* (*Arch. de physiol. norm. et path.*, V, (2), 692-734, pl. XXXIV-XXXV); — (*Gaz. méd.*, 107); — *Recherches sur l'anat. norm. et pathol. du sang*. Paris, Masson, 8°, 1-143; — *Sur la formation de la fibrine du sang, étudiée au microscope* (C. R., mars, LXXXVI, 58-61); — *Des hémotoblastes dans la coagulation du sang* (*Rev. intern. des sciences*). — HAMMARSTEN. *Ueber das Paraglobulin* (A. g. P., XVII, 413; et A. g. P., XVIII, 38). — LEICHTENSTERN. *Unters. über d. Hämoglob., etc.*, Leipzig. — SCHMIDT (ALEX.) (*Annales de chimie et de physique*, XIV, 134). — VIERORDT (Hermann C.). *Die Gerinnungszeit des Blutes in gesunden und kranken Zuständen* (*Arch. f. Heilk.*, XIX, 193-221).
1879. — ANDREW BUCHANAN. *On the coagulation of the blood and other fibriniferous liquids* (J. P., 1879-80, II, 158-163 (réimpression d'un travail de 1845, par A. GAMGEE). — GAMGEE (ARTHUR). *Some old and new experiments on the fibrin-ferment* (J. P., 1879-80, II, 145-157). — HAYEM. *Recherches sur l'évolution des hématies dans le sang de l'homme et des vertébrés* (*Arch. de physiol. norm. et path.*, VI, (2), 201-261, pl. I-V). — HAMMARSTEN. *Ueber das Fibrinogen* (A. g. P., XIX, 563-622). — SCHÖNLEIN (K.). *Vergleichende Messungen der Gerinnungszeit des Wirbelthierblutes* (Z. B., XV, 394-424).
1880. — ALBERTONI (P.). *Ueber die Peptone* (*Centralbl. f. med. Wiss.*, n° 32). — BIRK (Ludwig). *Das Fibrinferment im lebenden Organismus* (*Inaug. Diss. Dorpat*). — EDELBERG (MAX). *Ueber die Wirkungen des Fibrinferments im Organismus; ein Beitrag zur Lehre von der Trombosis und vom Fieber* (A. f. exp. Path. u. Pharm., XII, 283-333). — P. FOÀ E P. PELLACANI. *Contribuzione allo studio della coagulazione del sangue* (*Riv. clin.*, (2), X, 241-243). — HAMMARSTEN (OLOF). *Ueber das Fibrinogen* (II^{er} Abschnitt) (A. g. P., XXII, 431-503). — ROLLETT (A.). *Physiologie des Blutes und der Blutbewegung* dans *Handbuch der Physiologie* de HERMANN, Leipzig, Vogel, IV, (1), 8°, 1-8 et 103-120. — SACHSEND AHL (JOHANNES). *Ueber gelöstes Hämoglobin im circulirenden Blute* (*Inaug. Diss. Dorpat*). — SCHMIDT-MÜLHEIM (A.). *Beiträge zur Kenntniss des Peptons und seiner physiologischen Bedeutung* (A. P., 33-56).
1881. — BOJANUS (NICOLA). *Experimentelle Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Blutes der Säugethiere* (*Inaug. Diss. Dorpat*) — FANO. *Das Verhalten des Peptons und Tryptons gegen Blut und Lymphe* (A. P., 277-297). — HOFMEISTER (FR.). *Zur Lehre vom Pepton. Ueber das Schicksal des Peptons im Blute* (*Zeits. f. physiol. Chemie*, V, 127-152). — HOFFMANN (FERDINAND). *Ein Beitrag zur Physiologie und Pathologie der farblosen Blutkörperchen* (*Inaug. Diss. Dorpat*).
1882. — BIZZOZERO (J.). *Sur un nouvel élément morphologique du sang des mammifères et sur son importance dans la thrombose et dans les coagulations* (A. i. B., I); — *Ueber einen neuen Farbestandtheil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung* (*Arch. f. pathol. Anat.*, XC, 261-332; aussi dans *Centralbl. f. med. Wiss.*, 17, 353, 564). — GIULO FANO. *Beiträge zur Kenntniss der Blutgerinnung* (*Ibid.*, 210); — *De la substance qui empêche la coagulation du sang et de la lymphe lorsqu'ils contiennent de la peptone* (A. i. B., 1882, II, 146-154); — *Della sostanza che impedisce la coagulazione del sangue e*

della linfa peptonizzati (Lo Sperimentale, Maggio, 1-15, tiré à part). — HASEBROEK (CARL). *Ein Beitrag zur Kenntniss der Blutgerinnung* (Zeits. f. Biologie, xviii, 41-59). — HAYEM (G.). et FÉRY. *Dosage comparatif de la fibrine dans le sang et dans la lymphe* (A. d. P., (2), x, 274-276). — HEYL (NICOLAS). *Zählungsergebnisse betreffend die farblosen und die rothen Blutkörperchen* (Dorpat, Laakmann, 1-61). — WOLDEMAR KIESERITZKY. *Die Gerinnung des Faserstoffs, Alkalialbuminates und Acidalbumins verglichen mit der Gerinnung der Kieselsäure* (Diss. Inaug. Dorpat, Laakmann, 1-88, 1 pl.). — LANDERER. *Einige Versuche über Blutgerinnung und über gelungene Transfusion nicht geschlagenen Blutes* (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., xv, 426-431). — MAISSURIANZ (M.). *Experimentelle Studien über die quantitativen Veränderungen der rothen Blutkörperchen im Fieber* (Inaug. Diss. Dorpat). — RAUSCHENBACH (Friedrich). *Ueber die Wechselwirkungen zwischen Protoplasma und Blutplasma mit einem Anhang betreffend die Blutplättchen von Bizzozero* (Dorpat, Laakmann, 1-95). — VON SAMSON-HIMMELSTJERNA (Edward). *Experimentelle Studien über das Blut in physiologischer und pathologischer Beziehung* (Inaug. Diss. Dorpat, Laakmann, 1-126). — SCHÄFER (E. A.). *Notes on the temperature of heat coagulation of certain of the proteid substances of the blood* (J. P., 1880-82, III, 181-187). — SCHMIDT (ALEXANDRE). *Recherches sur le rôle physiologique et pathologique des leucocytes du sang faites et résumées par le professeur* (A. d. P., IX, (2), 513-592) (Travaux de JACOWICKI, KÖHLER, EDELBERG, BIRK, SACHSEND AHL, BOJANUS et HOFFMANN).

1883. — BIZZOZERO (J.). *Die Blutplättchen im peptonisirten Blute* (Centralbl. f. med. Wiss., 529-532). — FEIERTAG (Hermann). *Beobachtung über die sogenannten Blutplättchen (Blutscheibchen)* (Inaug. Diss. Dorpat, Laakmann, 1-31). — FOA (P.) et PELLAGANI (P.). *Sur le ferment fibrinogène et sur les actions toxiques exercées par quelques organes frais* (A. i. B., IV, 56-63, et Arch. d. Scien. méd., VII). — HAMMARSTEN (OLOF). *Ueber den Faserstoff und seine Entstehung aus dem Fibrinogen* (A. g. P., XXX, 437-484). — HAYEM (G.). *Nouvelle contribution à l'étude des concrétions sanguines intra-vasculaires* (C. R., xcvi, 144-147). — HLAVA (JAROSL.). *Die Beziehung der Blutplättchen Bizzozero's zur Blutgerinnung und Thrombose. Ein Beitrag zur Histogenese des Fibrins* (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., xvii, 392-418); — *Zur Histogenese des Fibrins* (Centralbl. f. med. Wiss., 580-581). — LAKER (CARL). *Studien über die Blutscheiben und den angeblichen Zerfall der weissen Blutkörperchen bei der Blutgerinnung* (Wiener Akad. Sitzungsber., LXXXVI, 173). — SCHMIDT (ALEX.). *Recherches sur les leucocytes du sang, résumées par le professeur* (A. d. P., I, (3), 112-122. Travaux de HEYL et MAISSURIANZ). — FEDOR SLEVOGT. *Ueber die im Blute der Säugethiere vorkommenden Körnchenbildungen* (Inaug. Diss. Dorpat, Schnakenburg, 1-36). — WOOLDRIDGE (LÉONARD). *Zur Gerinnung des Blutes* (A. P., 389-393).

1884. — GROHMANN (WOLDEMAR). *Ueber die Einwirkung des zellenfreien Blutplasmas auf einige pflanzliche Mikroorganismen* (Inaug. Diss. Dorpat). — GROTH (OTTO). *Ueber die Schicksale der farblosen Elemente im kreisenden Blute* (Ibid., Carl Krüger, 1-90). — HAYCRAFT (JOHN B.). *Ueber die Einwirkung eines Secretes des officinellen Blutegels auf die Gerinnbarkeit des Blutes* (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., xviii, 209-218, aussi *Action of a secretion from the medicinal leech* (Proc. Roy. Soc., xxxvi). — LAKER (CARL). *Die ersten Gerinnungserscheinungen des Säugethierblutes unter dem Mikroscope* (Wiener Sitzungsber., xc, (3), 147-158). — LEA et GREEN (J. R.). *Some notes on the fibrin ferment* (Journal of Physiology, IV, 380-386). — LÖWIT (M.). *Beiträge zur Lehre von der Blutgerinnung. 1° Mittheilung über das coagulative Vermögen der Blutplättchen; 2° Mittheilung über die Bedeutung der Blutplättchen* (Wiener Acad. Sitzungsber., LXXXIX, (3), 270-307, et xc, (3), 80-132). — OTTO (J.-G.). *Beiträge zur Kenntniss der Umwandlung von Eiweissstoffen durch Pankreasferment* (Z. ph. C., VIII, 129-148). — WOOLDRIDGE (L. C.). *Ueber einen neuen Stoff des Blutplasmas* (A. P., 313-315); — *On the coagulation of the blood* (Journ. of physiology, IV, 367-369).

1885. — HOLZMANN (C.). *Ueber das Wesen der Blutgerinnung* (A. P., 210-240). — MOROCHOWETZ (L.). *Recherches exp. sur la coag. du sang* (en russe) (Arzt., n° 19-20). — POLLITZER (KÜHNE). *Albumosen und Peptonen* (Verhandl. des naturhist. med. Vereins zu Heidelberg, III, (N. F.), Hft 4, 292). — SALVIOLI (G.). *Ueber die Wirkung des diastatischen Ferments auf die Blutgerinnung* (Centralbl. f. med. Wiss., 913-914). — V. SAMSON-HIMMELSTJERNA (JACOB). *Ueber leukämisches Blut nebst Beobachtungen betreffend die Entstehung des Fibrinfermentes* (Inaug. Diss. Dorpat, H. Laakmann, 1-44). — SCHIMMELBUSCH (C.). *Die Blutplättchen und*

die Blutgerinnung (*Arch. f. pathol. Anat.*, CI, 201-245, et *Fortschr. d. Med.*, III, 97-103). — WOOLDRIDGE (L. C.). *On a new constituent of the blood and its physiological import. On the fibrin yielding constituents of the blood plasma* (*Proc. Roy. Soc. London*, XXXVIII, 69-72 et 260-264).

1886. — EBERTH (J. C.) et SCHIMMELBUSCH (C.). *Experimentelle Untersuchungen über Thrombose* (*Fortschr. d. Medic.*, IV, 115-123, 581-587); — *Die Thrombose nach Versuchen und Leichenbefunden* (*Ibid.*, Stuttgart, 417-419). — FREUND (ERNST), *Ein Beitrag zur Kenntniss der Blutgerinnung* (*Wiener med. Jahrb.*, 46-48). — HANAU (A.). *Zur Entstehung und Zusammensetzung der Thromben* (*Fortschr. d. Medic.*, IV, 385-388). — LAKER (CARL). *Beobachtungen an den geformten Bestandtheilen des Blutes* (*Wiener Acad. Sitzungsber.*, LCIII, (3)). — LÖWIT (M.). *Ueber die Beziehung der Blutplättchen zur Blutgerinnung und Thrombose* (*Prager med. Wochenschr.*, n^{os} 6 et 7). — NAUCK (AUGUST). *Ueber eine neue Eigenschaft der Produkte der regressiven Metamorphose der Eiweisskörper* (*Inaug. Diss. Dorpat, Laakmann*, 1-52). — SCHIMMELBUSCH. *Ueber Thrombose im gerinnungsunfähigen Blut* (*Inaug. Diss. Halle*). — SIEBEL (W.). *Ueber das Schicksal von Fremdkörpern in der Blutbahn* (*Archiv f. path. Anat.*, CIV, 514-531). — WOOLDRIDGE (L. C.). *Ueber intravasculäre Gerinnungen* (A. P., 397-399).

1887. — GREEN (J. R.). *Note on the action of sodium chloride in dissolving fibrin* (*J. of P.*, VIII, 372-377); — *On certain points connected with the coagulation of the blood* (*J. P.*, VIII, 354-371). — HALLIBURTON (W. D.). *On muscle plasma* (*J. P.*, VIII, 132-202. Voir p. 150, *Fibrine*). — NEUMEISTER Z. B., XXIII, 339). — HASEBROEK (K.). *Ueber erste Produkte der Magenverdauung* (*Z. ph. C.*, XI, 349-360). — HERRMANN (AUGUST). *Ueber die Verdauung des Fibrins durch Trypsin* (*Ibid.*, XI, 508-524). — KRÜGER (FRIEDRICH). *Zur Frage über die Faserstoffgerinnung im Allgemeinen und die intravasculäre Gerinnung im Speciellen* (*Zeits. f. Biologie*, XXIV, 189-225). — LÖWIT (M.). *Weitere Beobachtungen über Blutplättchen und Thrombose* (*Arch. f. exper. Path. u. Pharmak.*, XXIV, 188-220); — *Die Beobachtung der Circulation beim Warmblüter. Ein Beitrag zur Entstehung des weissen Thrombus* (*Ibid.*, XXIII, 1-35). — PAWLOW. *Einfluss des Vagus auf die linke Kammer* (A. P., 452). — WOOLDRIDGE. *Uebersicht einer Theorie der Blutgerinnung* (*Beitr. zur Physiologie, Carl Ludwig gewidmet*, Leipzig, F. C. W. Vogel, 231-234).

1888. — BOHR (CHRISTIAN). *Ueber die Respiration nach Injection von Pepton und Bluteinfluss und über die Bedeutung einzelner Organe für die Gerinnbarkeit des Blutes* (*Centralbl. f. Physiologie*, n^o 41). — FREUND (ERNST). *Ueber die Ursache der Blutgerinnung* (*Wiener med. Jahrb.*, (2), III, 259-302); — *Ueber die Ausscheidung von phosphorsaurem Kalk als Ursache der Blutgerinnung* (*Ibid.*, 554-568). — GREEN (J. R.). *On the coagulation of the blood* (*Proc. Roy. Soc.*, XLIV, 282-284); — *On certain points connected with the coagulation of the blood* (*Journ. of Physiol.*, VIII, 354-371). — HALLIBURTON (W. D.). *On the nature of fibrin-ferment* (*J. P.*, IX, 229-286); — *On the coagulation of the blood. Prelim. Notice* (*Proc. Roy. Soc.*, XLIV, 255-268). — HAYCRAFT (J. B.). *An account of some experiments which show that fibrin-ferment is absent from circulating blood* (*Journ. of Anat. and Physiol.*, XXII, 172). — HAYEM (G.). *Nouvelle contribution à l'étude des concrétions sanguines par précipitation* (*C. R.*, CVII, 632-635). — KRÜGER (F.). *Zur Frage über die Faserstoffgerinnung im Allgemeinen und die intravasculäre Gerinnung im Speciellen* (*Z. B.*, XXIV, 189-225). — LATSCHENBERGER (J.). *Ueber Dr. Freund's Theorie der Blutgerinnung* (*Wiener med. Jahrb.*, (2), III, 479-508). — SILBERMANN (OSCAR). *Ueber die gerinnungserregende Wirkung gewisser Blutgifte* (*Centralbl. f. med. Wiss.*, 305-306); — *Ueber intravitale Blutgerinnungen hervorgerufen durch toxische Gaben gewisser Arzneikörper und anderer Substanzen* (*Deutsche med. Wochenschr.*, n^o 25). — WOOLDRIDGE (L. C.). *Beiträge zur Lehre von der Gerinnung* (A. P., 174-183); — *On the coagulation of the blood* (*Proc. Roy. Soc.*, XL, 320-321); — *Versuche über Schutzimpfung auf chemischem Wege* (A. P., 526-536); — *Zur Frage der Blutgerinnung* (*Z. B.*, XLIV, 562-563); — *The Nature of Coagulation* (*Report to the scientific Committee of the Grocer's Company, London*, 1-54).

1889. — BONNE (GEORGE). *Ueber das Fibrin-ferment und seine Beziehung zum Organismus. Ein Beitrag zur Lehre von der Blutgerinnung mit besonderer Rücksicht der Therapie*. Würzburg, Herz, 1-128. — FICK (A.). *Ueber die Wirkungsart der Gerinnungsfermente* (A. g. P., XLV, 293-296). — FREUND (E.). *Ueber die Ausscheidung von phosphorsaurem Kalk als Ursache der Blutgerinnung* (*Wiener medic. Jahrbücher*, 553-568). — HAYEM (G.). *Du mécanisme de*

la mort des lapins transfusés avec le sang de chien (C. R., CVIII, 415-418). — LATSCHENBERGER (J.). Noch einmal über Dr. E. Freund's Theorie der Blutgerinnung (Wiener med. Wochenschr., n° 40-41). — LIMBOURG. Ueber Lösung und Fällung von Eiweisskörpern durch Salze (Z. ph. C., XIII, 450-463). — LÖWIT (M.). Blutgerinnung und Thrombose (Prager med. Wochenschr., C., XIII, 430-436); — Ueber Blutplättchen und Thrombose (Fortschr. der Medicin., VI, 369-374); — Ueber die Preeistenz der Blutplättchen und die Zahl der weissen Blutkörperchen im normalen Blute des Menschen (Arch. f. pathol. Anat., CXVII, 545-569). — STRAUCH (PHILIP). Controllversuche zur Blutgerinnungstheorie von Dr. E. Freund (Inaug. Diss. Dorpat, Schnackenburg, 1-51). — WOOLDRIDGE. The Coagulation question (J. P., X, 329-340). — 1890. — ARTHUS (MAURICE). Recherches sur la coagulation du sang (Thèse de Paris, H. Jouve, 1-83). — ARTHUS (M.) et PAGÈS (C.). Nouvelle théorie chimique de la coagulation du sang (Arch. de physiol. norm. et pathol., V, (2), XXII, 739-746). — DEMME (WILHELM). Ueber einen neuen Eiweiss liefernden Bestandtheil des Protoplasma (Cytooglobine) (Inaug. Diss. Dorpat, Schnackenburg, 1-38). — DICKINSON (W. L.). Note on a Leech-extract "and its action on blood (Journ. of physiology, XI, 566-572). — HAMMERSCHLAG (ALB.). Ueber die Beziehung des Fibrinfermentes zur Entstehung des Fiebers (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., XXVII, 414-418). — HAYCRAFT (JOHN BERRY). An account of some experiments which show that fibrin-ferment is absent from circulating blood (Journ. of anat. and physiol., XXII, 172-190). — HAYCRAFT (JOHN BERRY) et CARLIER (E. W.) (Ibid., XXII, 582-592). — GAGLIO (G.). Sulla proprietà di alcuni sali di ferro e di sali metallici pesanti di impedire la coagulazione del sangue (Ann. di chim. e di farmacol., XI, 232); — Sur la propriété qu'ont certains sels de fer et certains sels métalliques pesants d'empêcher la coagulation du sang (A. i. B., XIII, 487-489). — LATSCHENBERGER (J.). Ueber die Wirkungsweise der Gerinnungsfermente (C. P., IV, 3-10). — LEA (A. S.) et DICKINSON (W. L.). Notes on the mode of action of Rennin and Fibrin-ferment (Journal of Physiology, XI, 307-311). — SYDNEY RINGER et HARRINGTON SAINSBURY. The Influence of certain salts upon the act of Clotting (Ibid., XI, 369-383). — LÖWIT (M.). Ueber die Beziehungen der weissen Blutkörperchen zur Blutgerinnung (Ziegler's und Nauwerk's Beiträge zur pathol. Anatomie, V, 469). — MUNK (IM.). Ueber die Wirkungen der Seifen im Thierkörper (A. P., Suppl.-Bd., 116-141). — SHORE (L. E.). On the effect of Peptone on the Clotting of Blood and Lymph (Journ. of Physiology, XI, 561-565). — SCHMIDT (ALEX.). Ueber den flüssigen Zustand des Blutes im Organismus (Centralbl. f. Physiologie, IV, 527-529).

1891. — ARTHUS (M.) et PAGÈS (C.). (C. R., CXII, 241-244). — BÉCHAMP (A.). La fibrine et la coagulation du sang (Bull. Soc. chim., V, (3), 758-769 et 769-773). — BIZZOZERO (G.). Ueber die Blutplättchen (Intern. Festschr. zu Virchow's 70 Geburtstag, Berlin). — FERMI (CLAUDIO). Die Auflösung des Fibrins durch Salze und verdünnte Säuren (Z. B., XXVIII, 229-236). — FICK (A.). Zu P. Walther's Abhandlung über Fick's Theorie der Labwirkung und Blutgerinnung (A. g. P., XLIX, 110-111). — FREUND (E.). Ueber die Ursache der Blutgerinnung (Wiener med. Blätter, n° 32). — GRIESBACH. Beiträge zur Histologie des Blutes (Arch. f. mikr. Anatom., XXXVII). — LILIENFELD. Ueber die chemische Beschaffenheit und die Abstammung der Plättchen (A. P., 536-540). — LÖWIT (M.). Die Präeistenz der Blutplättchen (Centralbl. f. allg. Pathol., n° 25). — RENNENKAMFF (E. V.). Ueber die in Folge intravasculärer Injection von Cyto-globin eintretenden Blutveränderungen (Diss. inaug. Dorpat). — WALTHER (P.). Ueber Fick's Theorie der Labwirkung und Blutgerinnung (A. g. P., XLVIII, 529-536). — WOOLDRIDGE (L. C.). Die Gerinnung des Blutes (Nach dem Tode des Verf. herausg. von M. v. Frey, Leipzig. Veit u. C., 1-51); — (Journ. of Physiol., X, 329-340). — WRIGHT (A. E.) (Brit. med. Journ., 19 déc., 8).

1892. — DASTRE. Observations sur la fixité de la fibrine du sang (A. d. P., 588-593); — Sur la préparation de la fibrine du sang par le battage (B. B., XLIV, 426-427); — Fibrine de battage et fibrine de caillot (Ibid., XLIV, 554-555); — Relation entre la richesse du sang en fibrine et la rapidité de la coagulation (Ibid., 937-938, 998-999). — FERMI (CL.). Die Auflösung des Fibrins durch Salze und verdünnte Säuren (Z. B., XXVIII, 229-236). — FUBINI (S.). Ueber das von der Bluteleg gezogene Blut (Moleschott's Untersuchungen z. Naturlehre, XIV, 520-521). — GRIESBACH. Beitrag zur Kenntniss des Blutes (A. g. P., L, 473-550); — Zur Frage nach der Blutgerinnung (Centralbl. f. med. Wiss., XXVII, 497-500). — GROSJEAN (ALFRED). Recherches sur l'action physiologique de la propeptone et de la peptone (Travaux du labor. de L. FREDERICQ, IV, 45-82, et Arch. Biologie, 381-418). — GRÜTZNER (P.). Einige neuere

Arbeiten, betreffend die Gerinnung des Blutes (Deutsche med. Wochenschr., nos 1-2, 14-15, 31-33). — GÜRBER. Blutkörperchen und Blutgerinnung (Sitzungsber. d. physik. med. Ges. in Würzburg, 95-100). — HAUSER (G.). Ein Beitrag zur Lehre von der pathologischen Fibrin-gerinnung (Deutsches Arch. f. klin. Med., L, 363-38). — HEINS-HELLIN. Der giftige Eiweiss-körper Abrin und seine Wirkung auf das Blut (Inaug. Diss. Dorpat, Karow, 1-108). — KOLLMANN (P.). Ueber den Ursprung der Faserstoffgebenden Substanzen des Blutes (Ibid., Karow, 1-81). — LILIENTHAL (LÉON). Hématologische Untersuchungen. Ueber Leucocyten und Blutgerinnung. Ueber den flüssigen Zustand des Blutes und die Blutgerinnung (A. P., 115-154, 167-174, 550-556). — LOEWIT. Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe, Iena. — NOWICKI (O.). Morphologie de la coagul. du sang (Thèse russe, Saint-Pétersbourg). — PEKELHARING (C. A.). Ueber die Gerinnung des Blutes (Deutsche med. Wochenschrift, 1133-1136); — Over de samenstelling van het fibrineferment en de stolling van het bloed (Koninkl. Akad. van Wetens. te Amsterdam, 30 jan., 1-5, 2 apr., 3-7); — Onderzoekingen over het fibrineferment (Onderzoek. physiolog. Labor. Utrecht, (4), II, 1-74); — Ueber die Bedeutung der Kalksalze für die Gerinnung des Blutes (Festschr. f. Virchow, I, 435); — Untersuchungen über das Fibrinferment (Verhandl. d. kon. Akad. v. Wetensch. te Amsterdam (Tweede Sectie), I, n° 3, 1-52). — SALVIOLI (J.). Sur les modifications du sang par l'effet de la peptone et des ferments solubles (A. i. B., XVII, 155-162); — De la co-participation des leucocytes dans la coagulation du sang (Ibid., XVIII, 318-319). — SCHMIDT (A.) Zur Blutlehre, Leipzig, Vogel, 8°, 1-270). — WRIGHT (J. E.). A study of the intravascular coagulation produced by [the injection of Wooldridge's tissue fibrinogen (Proc. roy. ir. Ac., II, (3), 117-146). — WRIGHT (A. E.). Lecture on tissue or cell-fibrinogen in its relation to the pathology of blood (Lancet, Feb. 27 and March 5).

1893. — ARTHUS (M.). Sur la fibrine (A. d. P., XXV, V, (3), 392-400); — Recherches sur quelques substances albuminoïdes. La classe des caséïnes; la famille des fibrines (Thèse Fac. sc., Paris, Paul Dupont, 8°, 1-77); — Sur les caséïnes et les fibrines (B. B., XLV, 327-329); — Parallèle de la coagulation du sang et de la caséification du lait (Ibid., XLV, 435-437). — ARTHUS (M.) et HUBER (A.). Sur les solutions de fibrine dans les produits de digestion gastrique et pancréatique (A. d. P., XXV, V, (3), 447-454). — BERG (H.). Ueber das Verhalten der weissen Blutkörperchen bei der Gerinnung (Inaug. Diss. Dorpat, Karow, 1-37). — DASTRE. Fibrinolyse dans le sang (A. d. P., V, (5), 661-663); — Conditions nécessaires à une exacte détermination de la fibrine du sang (Ibid., V, (5), 670-672); — Incoagulabilité du sang et réapparition de la fibrine chez l'animal qui a subi la défibrination totale (B. B., XLV, 71-73); — Action du poumon sur le sang au point de vue de sa teneur en fibrine (A. d. P., V, (5), 628-632); — Sur la défibrination du sang artériel (A. d. P., V, (5), 169-176); — Comparaison du sang de la veine cave inférieure avec le sang artériel quant à la fibrine qu'ils fournissent (A. d. P., N, (5), 686-687); — Pouvoir rotatoire de la fibrine et de ses congénères (Ibid., V, (5), 791); — Contribution à l'étude de l'évolution du fibrinogène dans le sang (Ibid., V, (5), 327-334; B. B., XLV, 995). — HALLIBURTON (W. D.) et BRODIE (J. G.). On nuclealbumine (Proc. of the physiol. Soc. March 14; Journ. of physiol., XIV, n° III, vii-viii). — KOSSEL (A.). Neuere Untersuchungen über die Blutgerinnung (Berliner klin. Wochenschr., n° 21, 498-501, 1-10 du tiré à part). — LEDOUX. Recherches comparatives sur l'action physiologique des substances suspendant la coagulation (Travaux labor. de LÉON FREDERICQ, IV, 45-82). — LILIENTHAL (L.). Weitere Beiträge zur Kenntniss der Blutgerinnung (A. P., 560-566). — STARLING (ERNEST H.). Contribution to the physiology of lymph secretion (J. P., XIV, 131-153). — WRIGHT (A. E.). On a method of determining the condition of blood coagulability for clinical and experimental purposes, and on the effect of the administration of calcium salts in hæmophilia and actual or threatened hæmorrhage (Brit. med. Journ., 29 juli, 6 p.); Lancet, 2 déc., 1390); — On the leucocytes of peptone and other varieties of liquid extravascular blood (Proc. of the roy. Soc., LII, 564-569); — A contribution to the study of the coagulation of the blood (Journ. of pathol. and bacteriol., 434-451).

1894. — ARTHUS (M.). Sur la fibrine (A. d. P., 552-566); — Fibrinogène et fibrine (B. B., 306-309). — CALTELLINO (P.). Sulla natura dello zimogeno del fibrino-fermento del sangue (Archivio italiano di Clinica Medica, n° 3, 1-61 du tir. à part). — CONTEJEAN (CH.). Sur quelques procédés proposés pour rendre le sang incoagulable (B. B., 833-834); — Quelques points relatifs à l'action physiologique de la peptone (Ibid., I, (10), 716). — DASTRE (A.). Digestion sans ferments digestifs (A. d. P., VI, (5), 464-471); — La digestion saline de la fibrine

(*Ibid.*, vi, (5), 918-929); — *Digestion des albuminoïdes frais dans les solutions salines sans addition expresse d'aucun liquide digestif* (B. B., 5 mai, 375); — *Digestion sans ferments digestifs* (C. R., 30 avril, cxviii, 959); — (A. Ph., xxv, 628-632). — FREDRIKSE (J. J.). *Einiges über Fibrin and Fibrinogen* (Zeits. f. physiol. Chemie, xix, 143-163, aussi *Onderzoek. Utrecht*). — HALLIBURTON (W. D.) et T. GREGOR BRODIE. *Nucleoalbumins and intravascular Coagulation* (J. P., xvii, 135-173). — HAYEM (G.). *De la prétendue toxicité du sang. Action coagulatrice des injections de sérum; effets du chauffage à 56-59° sur cette propriété* (B. B., 227-230); — *Observations à l'occasion du travail de M. ARTHUS sur le dosage comparatif du fibrinogène et de la fibrine* (*Ibid.*, 309-310). — HERTIG (A.). *Ueber die Methoden der Erhöhung und Erniedrigung der Gerinnbarkeit des Blutes und ihre therapeutische Verwendung* (Wiener med. Blätter, n° 29). — JAPPELLI (G.). *Sulle modifche della coagulabilità del sangue in seguito alla trasfusione di sangue defibrinato omogeno* (Rendiconto della R. Accad. delle scienze fis. e matem. di Napoli, 12 mai). — JOLYET (F.) et SIGALAS (C.). *Sur la chaleur développée par la coagulation du sang* (B. B., 1894 ou 1893, xlv, 993-994). — MARTIN (C. J.). *Does the non coagulable blood obtained by injections of Wooldridge's Tissue Fibrinogen (Nucleoalbumens) contain peptone or albumoses?* (Journ. of Physiol., xv, 375-379); — *On some effects upon the blood produced by the injections of the venom of the australian black snake* (*Ibid.*, xv, 379-400). — MITTELBACH (F.). *Ueber die spezifische Drehung des Fibrinogens* (Zeits. f. physiol. Chemie, xix, 289-298). — MÜHLEN (RICH. V.). *Ueber die Gerinnungsunfähigkeit des Blutes* (Inaug. Diss., Jurjen Karow). — PICKERING (J. W.). *Coagulation of Colloids* (Preliminary communication) (J. P., xvii, v-vi). — SAHLI. *Ueber den Einfluss intravenös injicirten Blutegeextractes auf die Thrombenbildung* (Centralbl. f. innere Med., xv, 497-501). — SCHÄFFER (E. A.). *Experiments on the condition of coagulation of fibrinogen* (Preliminary note) (J. P., xvii, xviii-xx). — WISTINGHAUSEN (R. V.). *Ueber einige die Faserstoffgerinnung befördernde Substanzen* (Inaug. Diss., Jurjew, E. Karow, 1-79). — WŁASSOW. *Untersuchungen über die histologischen Vorgänge bei der Gerinnung* (Ziegler's Beiträge, xv). — WRIGHT (A. E.). *Remarks on methods of increasing and diminishing the coagulability of the blood* (Brit. Med. Journ., 14 july, 1-12, du tir. à part); — *On the influence of carbonic acid and oxygen upon the coagulability of the blood in vivo* (Proc. Roy. Soc., lx, 279-294).

1895. — ARTHUS (MAURICE). *Coagulation des liquides organiques*. — CONTEJEAN (CH.). *Recherches sur les injections intra-veineuses de peptone et leur influence sur la coagulabilité du sang chez le chien* (A. d. P., (5), vii, xxvii, 45-53); — *Nouvelles recherches* (*Ibid.*, 245-251); — *Influence des injections intra-veineuses de peptone sur la coagulabilité du sang chez le chien* (B. B., xlvii, 93-94); — *Influence du système nerveux sur l'action anticoagulante des injections intravasculaires de peptone chez le chien* (*Ibid.*, xlvii, 729-731). — DASTRE (A.). *Transformations de la fibrine par l'action prolongée des solutions salines faibles* (C. R., cxx, 589-592); — *Appareil pour la préparation de la fibrine fraîche exempte de microbes* (A. d. P., (5), vii, 585-590); — *Fibrinolyse. Digestion de la fibrine fraîche par les solutions salines faibles* (*Ibid.*, (5), vii, 408-414). — GLEY (E.) et PACHON (V.). *Du rôle du foie dans l'action anticoagulante de la peptone* (C. R., cxxi, 383-385); — *Influence des variations de la circulation lymphatique intra-hépatique sur l'action anticoagulante de la peptone* (A. d. P., (5), vii, 711-718); — *Influence de l'extirpation du foie sur l'action anticoagulante de la peptone* (B. B., xlvii, 741-743). — HALLIBURTON AND PICKERING. *The intravascular coagulation produced by synthesised colloids* (J. P., xviii, 285-305). — HALLIBURTON. *Nucleo-proteids (Schmidt's fibrin ferment)* (*Ibid.*, xviii, 386-318). — KUZNETZOW (N.). *Ueber den Einfluss des Secretes des medicinischen Blutegels auf die Blutgerinnung* (Journ. d. russischen Gesellsch. zur Erhaltung der Volksgesundheit, St-Petersburg, nov.; Anal. dans HERMANN (Jahresb. Physiol., iv). — LILIENFELD (L.). *Ueber Blutgerinnung* (Zeits. f. physiol. Chemie, xx, 89-165). — ZUR MÜHLEN (R. V.). *Ueber die Gerinnungsfähigkeit des Blutes* (Inaug. Diss., Jurjew). — PEKELHARING (A.). *Over de betrekking van het fibrineferment van het bloedserum tot de nucleo-proteïde van het bloedplasma (relation entre le ferment de la fibrine du sérum et la nucléo-proteïde du plasma sanguin)* (Koninkl. Akad. van Wetensch. Amsterdam, 18 april); — *Ueber die Beziehung des Fibrinfermentes aus dem Serum zum Nucleoproteïd welches aus dem Blutplasma zu erhalten ist* (C. P., ix, 102-111). — PICKERING (J. W.). *Synthesised colloids and coagulation* (J. P., xviii, 54-66); — *Sur les colloïdes de synthèse et la coagulation* (C. R., cxx, 1348-1351); — *Sur les colloïdes de synthèse et la coagulation* (B. B., 431-443). — SAL-KOWSKI (E.). *Ueber die Wirkung der Albumosen und des Peptons* (Centralbl. f. d. med. Wiss.,

n° 31). — SALVIOLI (J.). *Della compartecipazione dei leucociti nella coagulazione del sangue* (Arch. p. l. sc. mediche, XIX, 239-263). — SCHÄFER (E. A.). *Experiments on the conditions of coagulation of fibrinogen* (J. P., XVII, XVIII-XX). — SCHMIDT (ALEX.). *Weitere Beiträge zur Bluthlehre* (Nach des Verfassers Todes herausgegeben, Wiesbaden, Bergmann, 8°, 1-250). — STARLING (E. H.). *On the asserted effect of ligature of the portal lymphatics on the results of intravascular injection of peptone* (J. P., XIX, 15-17). — WERTHEIMER (E.) et DELEZENNE (C.). *De l'obstacle apporté par le placenta au passage des substances anticoagulantes* (B. B., XLVII, 191). — ZENKER (KONRAD). *Ueber intravasculäre Fibringerinnung bei der Thrombose* (Ziegler's Beiträge, XVII).

1896. — ANNA (E. D'). *Sull'azione dei coagulanti nei vasi sanguigni e sullo scollamento dei medisimi* (Bull. Accad. med. di Roma, XXII, 483). — ARNOLD (JULIUS). *Zur Biologie der rothen Blutkörper* (München. med. Wochenschr., n° 10, A. P. P., CXLV). — ARTHUS (M.). *La coagulation du sang et les sels de chaux. Réfutation expérimentale des objections d'ALEXANDER SCHMIDT (A. d. P., VIII, (3), 47-61). — ARTHUS (M.) et HUBER (A.). Action des injections intraveineuses de produits de digestions peptique et tryptique de la gélatine et du caséum sur la coagulation du sang chez le chien (A. P., VIII, (5), 857-865). — ATHANASIU et CARVALLO. La propeptone comme agent anticoagulant du sang (B. B., 23 mai, III, (10), 526-528); — L'action de la peptone sur les globules blancs du sang (Ibid., 21 mars, III, (10), 328-330); — Contribution à l'étude de la coagulation du sang (C. R., CXXIII, 380-382). — Recherches sur le mécanisme de l'action anticoagulante des injections intra-veineuses de peptone (A. d. P., VIII, (5), 866-884); — De la suppléance des tissus dans le phénomène de la coagulation sanguine (B. B., 19 déc., II, (10), 1094-1095); — Effets des injections de peptone sur la constitution morphologique de la lymphe (Ibid., 11 juillet, III, (10), 769-771). — BOSCH et DELEZENNE. Imputrescibilité du sang incoagulable par l'extrait de sangsue (C. R., CXXIII, 465). — CAMUS (L.) et GLEY. Note concernant l'action anticoagulante de la peptone sur le sang comparativement «in vitro» et «in vivo» (B. B., 13 juin, III, (10), 621-626); — Sur l'augmentation du nombre des globules rouges du sang, à la suite des injections intra-veineuses de peptone (Ibid., juillet, III, (10), 786-787); — L'action anticoagulante des injections intra-veineuses de peptone est-elle en rapport avec l'action de cette substance sur la pression sanguine? (Ibid., 30 mai, III, (10), 558-560). — CONTEJEAN (CH.). Sur la coagulation du sang de peptone (Ibid., 4 juillet, III, (10), 714-716); — Rôle du foie dans l'action anticoagulante des injections intravasculaires de peptone chez le chien (Versus GLEY et PACHON, DELEZENNE et HÉDON) (Ibid., 4 juillet, III, (10), 717-719); — Action anticoagulante des extraits d'organes (Ibid., 11 juillet, III, (10), 752-753); — Nouvelles remarques critiques au sujet du rôle du foie et de la masse intestinale sur l'action anticoagulante des injections intra-vasculaires de peptone chez le chien (Ibid., 11 juillet, III, (10), 753-755); — La peptone et l'incoagulabilité du sang (Ibid., 18 juillet, III, (10), 781-782); — Rôle du foie dans la production de la substance anticoagulante qui prend naissance dans l'organisme du chien sous l'influence des injections intravasculaires de protéoses (Ibid., 26 déc., III, (10), 1117-1119); — Influence du système nerveux sur la propriété que possèdent les injections intra-veineuses de peptone de suspendre la coagulabilité du sang chez le chien (A. d. P., VIII, (5), 159-166). — DASTRE (A.). Sur l'incoagulabilité du sang peptoné (B. B., 6 juin, III, (10), 569-573). — DASTRE (A.) et FLORESCO (N.). Sur l'action coagulante de la gélatine sur le sang. Antagonisme de la gélatine et des propeptones (Ibid., 29 fév., III, (10), 243-245, et A. d. P., VIII, (5), 401-411); — Nouvelle contribution à l'étude de l'action coagulante de la gélatine sur le sang (Ibid., 28 mars, III, (10), 358-360); — De l'incoagulabilité du sang produite par l'injection de propeptone (Ibid., 28 mars, III, (10), 360-362); — Thrombose généralisée à la suite d'injections de chlorure de calcium (Ibid., 30 mai, III, (10), 560-561). — DELEZENNE (C.). Sur la lenteur de la coagulation normale du sang chez les oiseaux (C. R., CXXII, 1281-1283); — Formation d'une substance anticoagulante par le foie en présence de la peptone (Ibid., CXXII, 1072-1075, et A. d. P., VIII, (5), 655-668). — GLEY (E.). Note sur la prétendue résistance de quelques chiens à l'action anticoagulante de la propeptone (B. B., 29 fév., III, (10), 245-246). — De la mort consécutive aux injections intra-veineuses de peptone chez le chien (Ibid., 18 juillet, III, (10), 785-786); — Action de la propeptone sur la coagulabilité du sang du lapin (Ibid., 20 juin, III, (10), 658-660); — A propos de l'effet de la ligature des lymphatiques du foie sur l'action anticoagulante de la propeptone (Ibid., 27 juin, III, (10), 663-667); — Action anticoagulante du sang de lapin sur le sang de chien (Ibid., 11 juillet, III, (10), 759-760); — A propos de l'influence du foie sur*

l'action anticoagulante de la peptone (*Ibid.*, 11 juillet, III, (10), 739-742); — *Nouvelles remarques au sujet du rôle du foie dans l'action anticoagulante de la peptone* (*Ibid.*, 18 juillet, III, (10), 779-781); — *De l'action anticoagulante et lymphogogue des injections intra-veineuses de propeptone après l'extirpation des intestins* (*Ibid.*, 12 déc., III, (10), 1053-1055); — *Défaut de rétractilité du caillot sanguin dans quelques conditions expérimentales* (*Ibid.*, 19 déc., III, (10), 1075-1076). — GLEY (E.) et PACHON (V.). *Influence du foie sur l'action anticoagulante de la peptone* (C. R., CXXII, 1229-1232); — *Influence du foie sur l'action anticoagulante de la peptone* (B. B., 23 mai, III, (10), 523-525); — (C. R., CXXII, 1229-1232); — (A. d. P., VIII, (3), 715-723). — HAMMARSTEN (OLOF). *Ueber die Bedeutung der löslichen Kalksalze für die Faserstoffgerinnung* (Z. ph. Ch., XXII, 333-395). — HAYEM (G.). *Du caillot non rétractile : suppression de la formation du sérum sanguin dans quelques états pathologiques* (C. R., CXXIII, 894). — HÉDON (E.) et DELEZENNE (C.). *Effets des injections intra-veineuses de peptone après extirpation du foie combiné à la fistule d'Eck* (B. B., III, (10), 633). — HORNE (R. M.). *The action of calcium, strontium and barium-salts in preventing coagulation of blood* (J. P., XIX, 356-372). — KOSSLER (A.) et PFEIFFER (TH.). *Eine neue Methode der quantitativen Fibrinbestimmung* (Centrabl. f. innere Med., XVII, 1-8, clinique). — MALASSEZ (J.). *Remarques sur la coagulation du sang* (B. B., III, (10), 597-600). — PEKELHARING (C. A.). *Over de betrekking van het fibrine ferment nit het bloedserum tot de nucleoproteïde die uit het bloedplasma bereid kan worden* (Physiol. Labor., Utrecht, IV, (1), 1-17). — PÉTRONE (A.). *Sulla critica del sunto : « Contributo sperimentale alla fisiopatologia del sangue »*. *Biologia delle piastrine. Teoria piu verosimile della coagulazione* (Arch. p. l. sc. med., Torino, XX, 113-116). — THOMPSON (W. H.). *Contribution to the physiological effects of « peptone » when injected into the circulation* (J. P., XX, 455).

LÉON FREDERICQ.

COBALT (Co=59). — **Chimie.** — Le cobalt a été découvert en 1733 par BRANDT, chimiste suédois, qui l'a extrait du kobolt, sulfoarséniure de cobalt, cobaltine, cobalt gris, minerai qui existe en abondance en Saxe, Bohême, Prusse et Suède. Ce métal se rencontre encore à l'état d'arséniure : la smaltine, et aussi à l'état de sulfure et d'oxyde.

Le cobalt est un métal gris clair d'acier, légèrement rougeâtre, très malléable, d'une ténacité analogue à celle du fer, dont il se rapproche à beaucoup d'égard par ses propriétés chimiques. Réduit à une forte chaleur, le cobalt n'est attaqué ni par l'air ni par l'eau à la température ordinaire. Il donne comme le fer, en se combinant à l'oxygène, naissance à plusieurs oxydes. Le plus important est le protoxyde CoO qui est vert à l'état anhydre, rose lorsqu'il est hydraté. Les sels qu'il forme avec les acides sont isomorphes de ceux du fer, du manganèse, du nickel; ces sels hydratés sont rouges ou roses; anhydres, ils sont bleus. Leurs solutions chauffées et concentrées bleussent. Cette propriété des sels de cobalt les a fait employer comme encre sympathique; incolore lorsqu'elle est humide cette encre se colore en bleu sous l'influence de la chaleur.

L'azotate de cobalt est un précieux réactif, il donne au rouge de l'oxyde de cobalt, lequel colore les verres et les émaux de couleurs variées et caractéristiques. On obtient en le fondant avec :

Le borax	une couleur	bleue.
L'alumine	—	bleue ciel.
La magnésie	—	rose.
L'oxyde de zinc	—	verte.

On peut caractériser les sels de cobalt par les réactions suivantes :

Ces sels sont roses, fleur de pécher, ou rouges. Leur solution concentrée devient bleue par la chaleur. Les sels anhydres sont bleus. Les sels de protoxyde, seuls stables, donnent avec la potasse un précipité bleu, formé par un sel basique; ce précipité devient rose en se transformant en hydrate de cobalt. Le ferricyanure précipite les solutions en rouge. Le sulfhydrate d'ammoniaque donne un précipité noir de sulfure de cobalt.

Les réactions faites au chalumeau avec les substances signalées ci-dessus : borax, alumine, magnésie, oxyde de zinc, sont caractéristiques.