

Modifications de la coagulation sanguine dans la fièvre jaune.

Par les Drs. J. VELLARD et MIGUELOTE VIANNA.

(Note préliminaire)

La diminution de la coagulabilité sanguine dans la fièvre jaune a été souvent signalée, sans que son origine et son mécanisme aient été bien établis. Etant donné le rôle important du foie comme régulateur de la coagulation, et les lésions profondes de cet organe au cours de la fièvre jaune, nous avons jugé intéressant d'aborder l'étude de la coagulation sanguine dans cette affection.

Grâce à la très grande amabilité du Dr. CARLOS CHAGAS, directeur de l'Institut Oswaldo Cruz, et des Drs. EVANDRO CHAGAS et ALVARO LOBO, médecins de l'hôpital de cet Institut, auxquels nous sommes particulièrement heureux d'exprimer ici nos sincères remerciements, nous avons pu examiner une quarantaine de malades de fièvre jaune, atteints de formes diverses, et à différentes périodes de la maladie. Ce sont les résultats de ces premières recherches que nous allons exposer.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES.

La coagulation sanguine présente au cours de nombreux états pathologiques des altérations profondes, pouvant se ramener à trois types principaux: augmentation ou diminution de l'agent coagulant du sang, la thrombine; variations de l'élément coagulable du plasma, le fibrinogène; enfin, apparition dans le sang circulant de diverses substances, pouvant exalter ou diminuer l'action des deux éléments précédents; parmi ces substances, les antithrombines, bien étudiées par DOYON, jouent un rôle des plus importants dans l'équilibre du milieu sanguin, dont elles concourent à maintenir la fluidité.

Ces trois facteurs varient indépendamment les uns des autres dans un même organisme, sous l'influence de divers états physiologiques, et, de leurs variations respectives dépend l'ensemble de la coagulation sanguine. C'est ainsi que l'un de nous (J. VELLARD) a vérifié avec V. BRAZIL que dans la fièvre typhoïde, la quantité de thrombine du serum est notablement augmentée, tandis qu'elle diminue dans la syphilis ou chez certains cancéreux. La diminution du fibrinogène a été signalée à la suite de diverses lésions graves de la cellule hépatique, dans certaines intoxications ou après l'ablation du foie (DOYON, NOC, etc.). Les antithrombines augmentent pendant la fièvre typhoïde, d'après A. C. MILLS et K. V. KITZMILLER.

Il existe de nombreux procédés pour l'étude de la coagulation sanguine. Les uns, utilisés en clinique, de maniement très simple, consistent simplement à mesurer le temps de saignement, ou la vitesse de coagulation du sang "in vitro", et ne donnent qu'une idée très générale du phénomène.

D'autres techniques, beaucoup plus minutieuses, ont été proposées pour doser les différents éléments admis par les théories actuelles comme agents de la coagulation : fibrinogène, fibrine, thrombines, antithrombines etc.; elles sont trop longues et trop délicates pour être employées dans des recherches en série.

A la suite de leurs études sur les serums et plasmas normaux, V. BRAZIL et J. VELLARD, se basant sur le fait que la thrombine et les antithrombines passent en grande partie dans le serum après la rétraction du caillot, ont montré que, laissant de côté les considérations théoriques, l'étude expérimentale de la coagulation peut être réalisée avec une grande précision en déterminant seulement trois facteurs principaux : pouvoir coagulant du serum (dosage de la thrombine), coagulabilité du plasma (dosage du fibrinogène), et dosage des antithrombines. C'est ce procédé que nous avons adopté avec de légères modifications de détail dans ce travail.

TECHNIQUE

L'action coagulante d'un serum est évaluée d'après le volume de ce serum nécessaire pour coaguler en une heure 1 c.c. de plasma étalon de coagulabilité connue.

Inversement, le volume de serum étalon nécessaire pour coaguler 1 c.c. de plasma à étudier donne l'index de coagulabilité de ce plasma.

Enfin la teneur en antithrombines d'un serum ou d'un plasma est indiquée par le retard apporté par celui-ci à la coagulation d'1 c.c. de plasma étalon par le serum étalon.

Dans tous ces dosages, il est indispensable, pour obtenir des résultats concordants, de se placer toujours dans des conditions expérimentales rigoureusement identiques.

Comme réactifs, nous avons utilisé le serum et le plasma stabilisé d'un seul cheval, réservé uniquement pour ce service, et dont les propriétés sont périodiquement vérifiées; le serum est obtenu après la rétraction naturelle du caillot à la température ambiante; le plasma, fluoré à 3 o/oo (1 c.c. de sol de fluorure de soude à 3 o/o + 9 c.c. de sang), est privé, par centrifugation, de tout élément figuré; plasma et serum ont toujours été employés de 3 à 4 heures après leur préparation.

Le serum et le plasma des malades sont préparés de la même façon que le serum et le plasma étalon; toutefois il est important pour obtenir le plasma, de recueillir directement le sang dans une seringue contenant déjà la solution de fluorure, étant donnée la grande coagulabilité du plasma humain normal. Le matériel d'examen ne parvenant au laboratoire que plusieurs heures après avoir été recueilli, nous avons réalisé tous nos dosages avec des serums et plasmas de 24 heures (conservation à la glacière, de + 2° à + 4° dès leur arrivée au laboratoire) afin d'uniformiser les conditions d'expérience; ce délai n'altère pas la netteté des réactions.

Les dosages sont faits au bain-marie à 37°; les tubes de réaction, doucement inclinés pour homogénéiser leur contenu, ne doivent plus être remués avant la lecture des résultats.

Pouvoir coagulant du serum : Dans une série de cinq petits tubes (du type de ceux d'hémolyse), on place les doses suivantes du serum à étudier: 0,6 c.c.—0,8 c.c.—1 c.c.—1,2 c.c.—1,5 c.c.; le volume de chaque tube est complété à 1,5 c.c. avec une solution physiologique de NaC à 8 o/oo, puis chacun d'eux reçoit 1 cc. de plasma étalon; homogénéisation du liquide; lecture après une heure de bain marie à 37°.

Coagulabilité du plasma : Dans une série de cinq tubes on met les doses suivantes de serum étalon: 0,1 c.c.—0,2 c.c.—0,3 c.c.—0,4 c.c.—0,5 c.c.; on complète à 1 c.c. avec la solution physiologique, puis on ajoute à chaque tube 1 c.c. du plasma à étudier; homogénéisation; bain-marie 37°; lecture après 1 heure.

Dosage des antithrombines : Les antithrombines peuvent être dosées dans le plasma fluoré ou dans le serum, mais ce dernier doit être inactivé à 56° pendant 30 minutes; les antithrombines étant plus abondantes dans le plasma, nous ne tiendrons compte que des résultats obtenus avec celui-ci. La technique dans les deux cas est la même: Deux tubes seulement sont nécessaires; le premier reçoit 0,5 c.c. du plasma à étudier (ou du serum inactivé) + 1 c.c. de plasma étalon; après 15 minutes de contact, on ajoute 0,5 c.c. de serum étalon. Le second tube, servant de témoin, reçoit 1 c.c. de plasma étalon + 0,5 c.c. de serum étalon. Le volume de chaque tube est complété à 2,5 c.c. avec la solution physiologique; homogénéisation; les deux tubes sont portés en même temps au bain-marie à 37°; lecture comparée des deux tubes, de 15 en 15 minutes, pendant une heure.

Pour transcrire les résultats, nous avons adopté la notation suivante :

+ Commencement de coagulation, caractérisé par l'apparition d'un léger flocon de fibrine.

+ + Coagulation partielle; caillot mou, se fragmentant.

+ + + Coagulation subtotale; caillot ferme, glissant le long des parois sans se fragmenter.

+ + + + Coagulation totale; caillot ferme, ne se détachant pas du fond du tube.

— Absence de coagulation.

I

ETUDE DE LA COAGULATION CHEZ LES MALADES DE FIÈVRE JAUNE.

Les malades que nous avons étudiés rentrent dans les catégories suivantes :

- a) formes mortelles : 10
- b) formes graves : 11
- c) formes bénignes : 4
- d) convalescents : 10 de formes graves et 2 de formes bénignes.
- e) cas suspects, non confirmés : 7.

Chez 6 malades seulement, les dosages ont pu être répétés plusieurs fois au cours de la maladie et de la convalescence; tous les autres n'ont été examinés qu'une seule fois. Ces dosages ont été réalisés à diverses périodes de la maladie, du 2^{ème} au 10^{ème} jour, et de la convalescence, entre le 10^{ème} et le 20^{ème} jour après le début de l'affection.

L'âge des malades variait en général de 19 à 50 ans; quatre seulement étaient plus jeunes (14, 15, 16 et 17 ans). Dix appartenaient au sexe féminin et 34 au sexe masculin. Dans de nombreuses observations antérieures, nous avons pu vérifier l'influence sensible de l'âge ou du sexe sur la coagulation; la question des races n'a pas été étudiée.

Pouvoir coagulant du Serum. L'examen du pouvoir coagulant du serum ne révèle aucune modification caractéristique dans la fièvre jaune; les variations observées dans une quinzaine de dosages sont très irrégulières, ne gardant aucune relation directe avec les variations des antithrombines et sont du même ordre que celles qui se rencontrent chez les sujets normaux (Tableau 1); dans l'observation 8, par exemple, le serum est très coagulant, tandis que le plasma est très peu coagulable. Au cours de la

convalescence, le pouvoir coagulant du serum varie peu, tandis que les antithrombines disparaissent.

Cette stabilité du pouvoir coagulant, malgré la présence de quantités élevées d'antithrombines dans la circulation à la phase aigüe de la maladie, laisse supposer que la thrombine subit une certaine augmentation pendant cette période; la difficulté de séparer la thrombine des antithrombines ainsi que les grandes variations du pouvoir coagulant chez l'homme normal, ne nous ont pas permis de vérifier cette hypothèse. Il s'agit peut-être d'une réaction compensatrice analogue à celle qui s'observe dans la fièvre typhoïde, dans laquelle V. BRAZIL, J. VELLARD et B. RIBEIRO ont noté une élévation notable du pouvoir coagulant, tandis que MILLS et KITZMILLER ont trouvé une augmentation des antithrombines.

Coagulabilité du Plasma. Au contraire, la coagulabilité du plasma présente dans la fièvre jaune des variations constantes et très caractéristiques.

De nombreuses recherches antérieures nous ont montré que le plasma humain normal présente toujours un degré de coagulation plus ou moins avancé avec 0,1 c.c. de notre serum étalon, dans les conditions expérimentales que nous avons indiquées (1 heure bain-marie 37°); des résultats identiques ont été obtenus au cours de diverses affections: paludisme, verminose, pemphigus, syphilis, lèpre, tumeurs etc.; parfois même, la coagulabilité est augmentée, par exemple dans la grossesse.

Chez tous les malades de fièvre jaune que nous avons examinés pendant la phase aigüe de la maladie, au nombre de 25, le plasma présentait sans aucune exception, quelle que soit la forme observée, une diminution accentuée de la coagulabilité; tandis que chez 7 individus, envoyés à l'hôpital comme suspects, et dont, par la suite, le diagnostic de fièvre jaune ne fut pas confirmé cliniquement, le plasma coagulait normalement avec 0,1 c.c. de serum étalon.

Cette diminution de la coagulabilité est précoce; elle était déjà notable (++) avec 0,2 c.c. de serum étalon) à la fin du 2ème jour, chez un sujet atteint d'ailleurs d'une forme très bénigne, non hémorragique (Obs. 34); le troisième jour, elle était considérable dans deux formes mortelles (Obs. 23 et 24). Elle diminue encore les jours suivants pour atteindre dans les formes moyennes ou graves son chiffre le plus bas, entre le 7ème et le 9ème jour. Pendant la convalescence, la coagulabilité se relève plus ou moins rapidement, suivant la gravité de l'affection: elle était presque revenue au taux normal, au 11ème jour de la maladie, dans une forme cardiaque moyenne, non hémorragique (Obs. 1); au contraire, 20 jours après le début de la maladie et 5 après celui de la convalescence, la coagulabilité était encore très diminuée dans une forme hémorragique très grave (Obs. 28).

Dans les formes bénignes, la diminution de la coagulabilité est aussi précoce, mais beaucoup moins accentuée et le retour à la normale plus rapide (0,1++ au 9ème jour de la maladie dans l'Obs. 2). Dans les formes mortelles, la coagulabilité s'abaisse souvent plus rapidement que dans les autres formes, sans que ceci soit un fait constant (Graphique 1); dans l'observation 35, par exemple, (forme acholique), le plasma présentait, au 8ème jour de la maladie, un degré de coagulabilité supérieur à celui observé dans plusieurs formes non mortelles à la même période. La dissociation relative entre l'indice de coagulabilité et la gravité de la maladie s'observe surtout dans les formes cérébrales (Obs. 32) et cardiaques (Obs. 5), où les phénomènes hémorragiques sont également moins accentués que dans les autres formes.

La diminution de la coagulabilité est au contraire beaucoup plus accentuée dans les formes hémorragiques, dans lesquelles seulement s'observent des plasmas complètement incoagulables par le serum étalon; dans quelques cas même, le sang restait fluide "in vitro" pendant plusieurs jours, sans addition de substances anti-coagulantes (Obs. 11, 20, 38). Nous avons toujours trouvé une relation étroite entre les altérations de la coagulabilité et l'importance des hémorragies.

Le graphique I, ainsi que les tableaux II, III et IV résument toutes nos observations pendant la phase aigüe de la maladie chez des individus atteints de formes mortelles (II), graves (III) et bénignes (IV). Dans le tableau V sont réunis les malades isolés comme suspects de fièvre jaune, et reconnus plus tard atteints d'affections fébriles différentes, broncho-pneumonie, grippe et paludisme; chez tous ceux-ci, l'indice de coagulabilité était normal. Les tableaux VI et VII se rapportent aux convalescents; à peu d'exceptions près, le plasma était revenu à la normale le 20ème jour après le début de la maladie.

Antithrombines. Les altérations de la coagulabilité du plasma peuvent avoir une double origine: la diminution, ou même la disparition presque totale du fibrinogène, ou l'apparition d'une grande quantité d'antithrombines dans la circulation.

La diminution du fibrinogène a été signalée par différents auteurs à la suite de lésions profondes de la cellule hépatique (intoxications par le chloroforme, l'arsenic, le phosphore), après l'extirpation du foie (chien grenouille, poissons), ou à la suite de l'oblitération expérimentale des artères de cet organe. Certains venins, tels que ceux des *Lachesis* sud-américaines, doués d'une action protéolytique intense, altèrent complètement toutes les substances protéiques du plasma et rendent ainsi le sang incoagulable.

D'autres substances déterminent la diminution de la coagulabilité sanguine en provoquant dans l'organisme la formation d'antithrombines; ainsi après l'injection de peptone, de certains serums, de morphine, le sang devient incoagulable sans qu'il y ait altération du fibrinogène. On admet généralement que les antithrombines se forment dans le foie; la bile ou les sels biliaires, très peu actifs in vitro, rendent rapidement le sang incoagulable par injection endo-veineuse. Dans différents états pathologiques (fièvre typhoïde, hémophilie, états anaphylactiques, etc.), l'apparition d'antithrombines a également été signalée.

Nos premières recherches ont visé à vérifier la présence d'antithrombines dans le plasma des malades, à l'aide de la technique décrite un peu plus haut.

La coagulation normale du plasma étalon par le serum étalon employés dans ces expériences dans les conditions indiquées (1 c.c. de plasma + 0,5 c.c. de serum, le volume étant complété à 2,5 c.c. avec une solution physiologique) est déjà avancée après 15 minutes de bain-marie, et totale en 30 minutes. Le plasma humain normal est d'ordinaire dépourvu d'antithrombines et active la coagulation au lieu de la retarder; mais dans différents états pathologiques, broncho-pneumonie, typhoïde, malaria, etc., les antithrombines apparaissent, généralement dans des proportions assez faibles, et déterminent un léger retard de la coagulation du plasma étalon par le serum étalon.

Dans presque tous les cas de fièvre jaune, graves ou mortels, examinés pendant la première décade, au nombre de 18, le plasma occasionnait un retard marqué de la coagulation dans les tubes de réaction, la coagulation totale ne se produisant que plus de 30 minutes après celle des témoins; trois plasmas seulement ont fait exception (Obs. 5, 32, 4). Quelques plasmas, dont la coagulabilité était très diminuée (Obs. 31, 20), ou même

nulle (Obs. 38), empêchaient même pendant 24 heures toute trace de coagulation.

Dans les formes bénignes, où la coagulabilité du plasma était moins modifiée, les antithrombines étaient également moins abondantes, ne déterminant qu'un retard léger (Obs. 21), quelquefois très peu marqué (Obs. 34) dans la coagulation des tubes de réaction.

Les antithrombines existent dès le second jour de la maladie; elles atteignent leur maximum entre le 7ème et le 9ème jour, quand la diminution de la coagulabilité est également plus marquée, mais elles sont souvent assez longues à disparaître totalement; chez plusieurs convalescents, l'action inhibitoire du plasma était encore notable quand la coagulabilité était déjà redevenue normale (Obs. 11, 13).

La comparaison de la courbe des antithrombines avec celle de la coagulabilité du plasma (graphiques II et III) montre ainsi dans l'ensemble des relations étroites entre ces deux phénomènes sans que l'on puisse toutefois établir entre eux un parallélisme absolu. La diminution de la coagulabilité est quelquefois plus forte que ne permettrait de le supposer le dosage des antithrombines (Obs. 23, 30, 4); dans certains cas, ces dernières étaient même très peu abondantes (Obs. 5, 32).

A côté du facteur principal, représenté par les antithrombines, interviennent probablement, dans certaines formes particulièrement graves des altérations ou une diminution du fibrinogène. Mais, même dans ces formes où le sang devient spontanément incoagulable, surtout à la période agonique, ces altérations du fibrinogène ne sont jamais très accusées. En employant comme réactif le venin de *Lachesis jararaca*, nous avons toujours obtenu la coagulation totale du plasma; tout au plus observait-on, avec des plasmas très riches en antithrombines et de faibles doses de venin (0,001mg.), un certain retard sur les témoins (Obs. 38), retard disparaissant en augmentant la dose de venin; le caillot observé était toujours parfaitement normal (Tableau VIII).

Enfin, la présence, dans le plasma des malades de fièvre jaune, de nombreux pigments biliaires, dont le rôle anti-coagulant "in vivo" est connu, peut renforcer l'action des antithrombines.

II

RECHERCHES EXPERIMENTALES CHEZ LE MACACUS RHESUS.

Le Dr. H. ARAGÃO, qui poursuit des recherches extrêmement intéressantes sur la fièvre jaune expérimentale, a eu la très grande complaisance, dont nous sommes heureux de pouvoir le remercier ici, de nous confier du sang de *Macacus rhesus* inoculés avec du virus de fièvre jaune, afin de comparer les modifications de la coagulation chez l'homme et chez le singe.

La coagulabilité normale du plasma de Rhesus est peu différente de celle du plasma humain (entre 0,05 et 0,15); les antithrombines y font entièrement défaut.

Rhesus 371, inoculé avec 0,5 c.c. de sang d'un autre Rhesus; le sang recueilli le 4ème jour après l'inoculation, dans la période d'hypothermie finale,

peu avant la mort, montrait une grande diminution de la coagulabilité (0,3—; 0,4 + +); et une forte proportion d'antithrombines (retard de 45 minutes dans le début de la coagulation).

Rhesus 373, inoculé avec 0,5 c.c. de sang du précédent; le plasma ne présentait pas de modifications nettes de la coagulabilité (0,2 + +), et était dépourvu d'antithrombines le 3ème jour après l'inoculation, au premier jour de fièvre (mort en 5 jours).

Deux autres Rhesus, chez qui l'affection évolua lentement (mort le 13ème jour), l'un inoculé avec du sang virulent d'un autre Rhesus (369), l'autre piqué par des moustiques infectés (370), ne montrèrent le 5ème et le 6ème jour après l'inoculation, au moment d'une première élévation de température, ni modifications de la coagulabilité, ni présence d'antithrombines.

Nous continuons actuellement cette étude. Ces premiers résultats ne permettent de tirer aucune conclusion; il semble cependant que les modifications de la coagulation sanguine chez le Rhesus sont de même nature que celle observées chez l'homme, mais apparaissent plus tardivement et sont moins accusées.

CONSIDÉRATIONS FINALES.

Les altérations de la coagulation sanguine, observées dans la fièvre jaune, paraissent dépendre exclusivement des lésions hépatiques, dont elles indiquent la gravité. Elles n'ont rien de spécifique, mais leur constance dès le début de la maladie et dans toutes les formes, même dans des cas légers, peut leur donner une certaine importance pour le diagnostic de cette affection. L'action inhibitoire du plasma n'a par elle-même que peu de valeur, à moins d'être très accusée, puisqu'elle peut se retrouver dans des affections très diverses: tumeurs, lèpre, grippe, broncho-pneumonie, paludisme, etc. Au contraire, la diminution de la coagulabilité du plasma, toujours très accentuée dans la fièvre jaune, n'a pas encore été signalée dans d'autres affections fébriles et nous a toujours permis de confirmer le diagnostic dans les cas douteux (Obs. 7, 10, 16, 35 notamment). Il serait important de rechercher cette réaction dans d'autres affections hépatiques, et surtout dans les ictères graves; chez un malade atteint de carcinome du foie, et chez un autre atteint de carcinome de la tête du pancréas avec ictère très accusé, l'un de nous (J. VELLARD) a déjà eu l'occasion de vérifier une grande diminution du pouvoir coagulant du serum et l'apparition de petites quantités d'antithrombines, sans diminution sensible de la coagulabilité du plasma.

Telle qu'elle est actuellement, cette réaction nous paraît pouvoir être de quelque utilité dans le diagnostic précoce de la fièvre jaune.

L'importance des altérations de la coagulation sanguine ne doit pas être négligeable dans l'origine des hémorrhagies si fréquentes au cours de cette affection, et que de nombreux auteurs attribuent exclusivement à des lésions des parois des petits vaisseaux, surtout des capillaires, dues à la dégénérescence graisseuse de leurs parois ou même à la diapédèse. Les hémorrhagies très abondantes coïncident toujours avec un très grand abaissement de la coagulabilité.

En ce qui concerne l'évolution de la maladie, une diminution précoce et très accentuée de la coagulabilité assombrit beaucoup le pronostic.

SOMMAIRE.

L'étude des modifications de la coagulation sanguine à l'aide de la technique BRAZIL-VELLARD, réalisée chez 25 malades atteints de formes diverses, mortelles, graves, et bénignes, entre le IIème et le XIIIème jour de maladie, et chez 12 convalescents, a permis d'arriver aux conclusions suivantes :

1°. Les variations du pouvoir coagulant du serum sont très irrégulières et peu différentes de celles observées chez de sujets normaux.

2°. La coagulabilité du plasma, dès le IIème jour de la maladie, présente une diminution marquée, constante chez tous les malades, atteignant son chiffre le plus bas entre le VIIème et le IXème jour et revenant progressivement à la normale pendant la convalescence.

3°. Cette diminution de la coagulabilité est due principalement à l'apparition de grandes quantités d'antithrombines dans la circulation ; la diminution du fibrinogène observée dans quelques cas, est toujours peu accusée.

4°. La diminution de la coagulabilité du plasma, qui n'a jusqu'ici été observée avec cette intensité que dans la fièvre jaune, peut être d'un certain secours pour le diagnostic précoce de cette affection; elle n'a jamais été vérifiée chez des malades atteints d'autres affections fébriles.

5°. Au point de vue du pronostic, la diminution précoce et très accentuée de la coagulabilité est un symptôme grave, indiquant une lésion profonde de la cellule hépatique.

6°. Dans la fièvre jaune expérimentale du *Macacus rhesus*, les altérations de la coagulation sanguine sont de même nature, mais paraissent plus tardives et moins accusées que chez l'homme.

Travail de l'Institut Vital Brazil.
Niteroi, Etat Rio de Janeiro.

TABLEAU I. Pouvoir coagulant du serum.

N ^o . des malades	Sexe	Âge	Jours de maladie	Pouvoir * coagulant du serum 60'	Pouvoir anti-coagulant du serum (0,5) c.c. 60'	Coagulabilité * du plasma 60'	Observations
8 I. D.	masc.	14a	IV	0,6 c.c. + +		0,4 c.c. ±	HH. gg.
7 A. P.	masc.	22a.	IV	1 c.c. + +		0,1 c.c. + +	Broncho pneumonie
3) D. E.	masc.	17a.	IV	1,2 c.c. -	Nul		h. g.
2 S. I.	masc.	20a.	V	1 c.c. +	Nul	0,2 c.c. + + +	Ho.
4 M. C.	fem.	15a.	VI	1,2 c.c. -	++++(R 30')	0,3 c.c. +	H. † VII jour.
9 F. C.	masc.	19a.	VII	1 c.c. +		0,4 c.c. ±	H. † VIII jour.
1 M. M.	masc.	28a.	VII	1,2 c.c. -	+ + +	0,3 ^u c.c. +	Ho.
2 S. I.	masc.	20a.	IX	1 c.c. +	Nul	0,1 c.c. + +	C. le VIII jour.
1 M. M.	masc.	28a.	XI	1,2 c.c. -	Nul	0,1 c.c. + + +	C. le IX jour.
33 G. P.	masc.	24a.	XII	1,2 c.c. +	Nul	0,1 c.c. + +	H. C. le XI jour.
3 A. A.	masc.	19a.	XIII	1,2 c.c. -	Nul	0,2 c.c. + + +	h.
3 A. A.	masc.	19a.	XX	1,2 c.c. -	Nul	0,1 c.c. +	h. C. le XIV jour.

* Les chiffres indiquent le premier tube où la coagulation a été observée.

Abréviations : HH. grandes hémorrhagies — H. hémorrhagies discrètes ; vomito negro peu abondant — h. hémorrhagies très peu marquées, limitées aux gencives et à la muqueuse nasale — Ho. absence d'hémorrhagies — g. forme grave — gg. forme très grave — C. début de la convalescence — † mort — R. retard de la coagulation.

TABLEAU II. Modifications du plasma dans les formes mortelles.

No. des malades	Sexe	Âge	Jours de maladie	Coagulabilité du plasma 60'	Pouvoir anti-coagulant du plasma (0,5) c.c. 60'	Observations
23 A. A.	fem.	20a.	III	0,4 c.c. +	+ + +	H. † du Vème au VIe jour.
24 A. A.	masc.	51a.	III	0,3 c.c. + + +	+ + +	H. † du Vème au VIe jour
22 A. R.	masc.	25a.	IV	0,4 c.c. + +	+	HH. † le VIIe jour.
5 J. J.	masc.	31a.	IV	0,2 c.c. +	Nul	h. † le VIIIème jour.
31 J. A.	masc.	40a.	V	0,4 c.c. -	- - - -	HH. † le VIe jour.
38 E. O.	masc.		V	0,5 c.c. -	- - - -	HH. † le Ve jour.
32 A. S.	masc.	19a.	V	0,3 c.c. + + +	+ + + + (R. 15')	H. forme cérébrale † le VI jour.
4 M. C.	fem.	15a.	VI	0,3 c.c. +	+ + + + (R. 30')	H. † le VIIe jour.
9 F. C.	masc.	19a.	VII	0,4 c.c. ±		H. † le VIIIe jour.
35 M. A.	masc.		VIII	0,3 c.c. + +	+ +	H. † le IXe jour.

TABLEAU III. Modifications du Plasma dans les formes graves.

No. des malades	Sexe	Âge	Jours de maladie	Coagulabilité du plasma a 60'	Pouvoir anti-coagulant du plasma (0,5) c.c. 60'	Observations
16 E. M.	masc.	20a.	IV	0,2 c.c. +	+ + ±	Ho.
8 I. D.	masc.	14a.	IV	0,4 c.c. +		HH. gg.
30 A. R.	fem.	30a.	V	0,3 c.c. + + +	+ + +	H.
29 C. F.	masc.	34a.	V	0,2 c.c. + +	+ + +	h.
14 D. M.	masc.	38a.	VI	0,3 c.c. +	+ + ±	H.
1 M. M.	masc.	28a.	VII	0,3 c.c. +		Ho.
11 A. M.	masc.	42a.	VIII	0,4 c.c. -	+	HH. gg.
20 A. P.	masc.	24a.	IX	0,4 c.c. -	- - - -	H. gg.
18 J. C.	masc.	25a.	IX	0,5 c.c. +	+ +	Ho.
17 R. L.	masc.	23a.	IX	0,3 c.c. + +	+ +	HH. gg.
3 A. A.	masc.	19a.	XIII	0,2 c.c. + + +	+ + +	h.

TABLEAU IV. Modifications du Plasma dans les formes bénignes.

N ^o . des malades	Sexe	Âge	Jours de maladie	Coagulabilité du plasma 60'	Pouvoir anti-coagulant du plasma (0,5) c.c. 60'	Observations
34 P. X.	masc.	34a.	II	0,2 c.c. + +	+ + + + (R. 15')	Ho.
2 S. I.	masc.	20a.	V	0,2 c.c. + + +		Ho.
19 E. C.	fem.	29a.	VII	0,2 c.c. + +		h.
21 A. S.	fem.	31a.	VIII	0,3 c.c. + + +	+ + +	Ho.

TABLEAU V. Cas suspects, non confirmés.

N ^o . de malades	Sexe	Age	Jours de maladie	Coagulabilité du plasma 60'	Pouvoir anti-coagulant du plasma (0,5) c.c. 60'	Observations
6 A. M.	masc.	33a.		0,1 c.c. + +		Grippe.
7 A. P.	masc.	22a.	IV	0,1 c.c. + +		Broncho-pneumonie.
10 M. R.	fem.	42a.		0,1 c.c. +	+ + + + (R. 15')	Malaria (tierce bénigne).
12 S. L.	masc.	22a.	24 heures	0,1 c.c. + +	+ + + + (R. 15')	Grippe.
15 M. C.	fem.	29a.	24 heures	0,1 c.c. +	+ + + +	Grippe.
36 A. B.	masc.		48 heures	0,1 c.c. + + +	+ + +	Grippe.
37 M. P.	masc.	47a.	IV	0,1 c.c. +	+ + + + (R. 15')	Broncho-pneumonie.

TABLEAU VI. Modifications du plasma chez les convalescents de fièvre jaune.

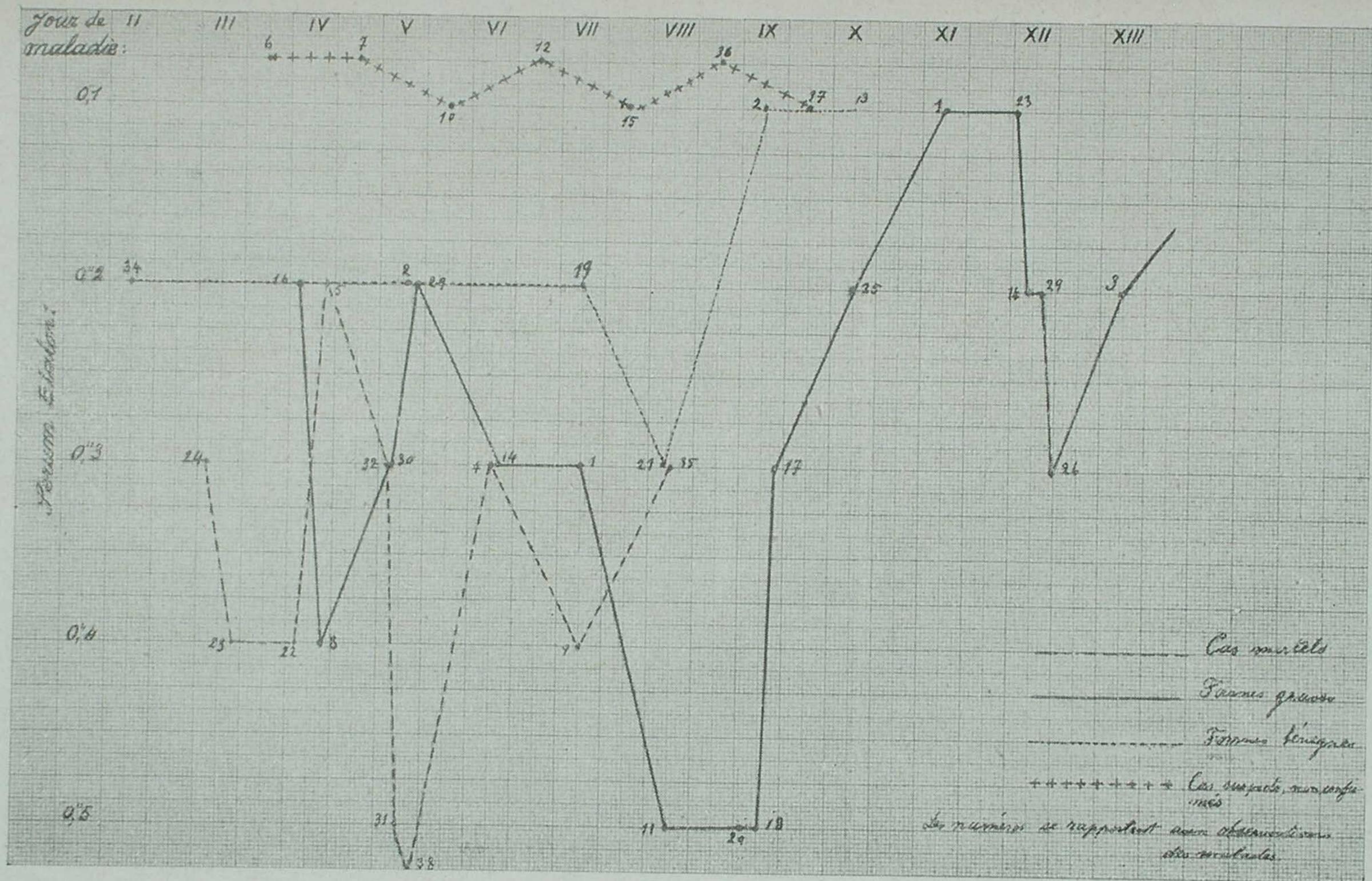
N ^o . des malades	Sexe	Age	Jours de maladie	Coagulabilité du plasma 60'	Pouvoir anti-coagulant du plasma (0,5) c.c. 60'	Observations
<i>Formes graves</i>						
25 M. J.	fem.	16a.	X	0,2 c.c. + + +	+ + + + (R. 30')	H. C. le IX ^{ème} jour.
1 M. M.	masc.	28a.	XI	0,1 c.c. + + +		Ho. C. le IX ^{ème} jour.
26 G. A.	fem.	17a.	XII	0,3 c.c. + +	+ + +	H. C. le XII ^{ème} jour.
14 D. M.	masc.	45a.	XII	0,2 c.c. +	+ + + + (R. 30')	H. C. le XII ^{ème} jour.
33 G. P.	masc.	24a.	XII	0,1 c.c. + +		H. C. le XI ^{ème} jour.
29 C. F.	masc.	34a.	XII	0,2 c.c. + + + +	+ + +	h. C. le IX ^{ème} jour.
11 A. M.	masc.	42a.	XIV	0,2 c.c. + +	+	HH. gg. C. le XIV ^{ème} jour.
27 A. S.	masc.	26a.	XVII	0,2 c.c. + + +	+ + +	H. C. le X ^{ème} jour.
28 M. F.	fem.	18a.	XX	0,2 c.c. + +	+ + +	H. gg. C. le XV ^{ème} jour.
3 A. A.	masc.	19a.	XX	0,1 c.c. +	+ + + + (R. 15')	h. C. le XIV ^{ème} jour.
<i>Formes bénignes</i>						
2 S. I.	masc.	20a.	IX	0,1 c.c. + +		Ho. C. le VIII ^{ème} jour.
13 R. H.	masc.	38a.	X	0,1 c.c. + +	+ + +	Ho. C. le X ^{ème} jour.

TABLEAU VII. Modifications du plasma à différentes périodes de la maladie, chez les mêmes sujets.

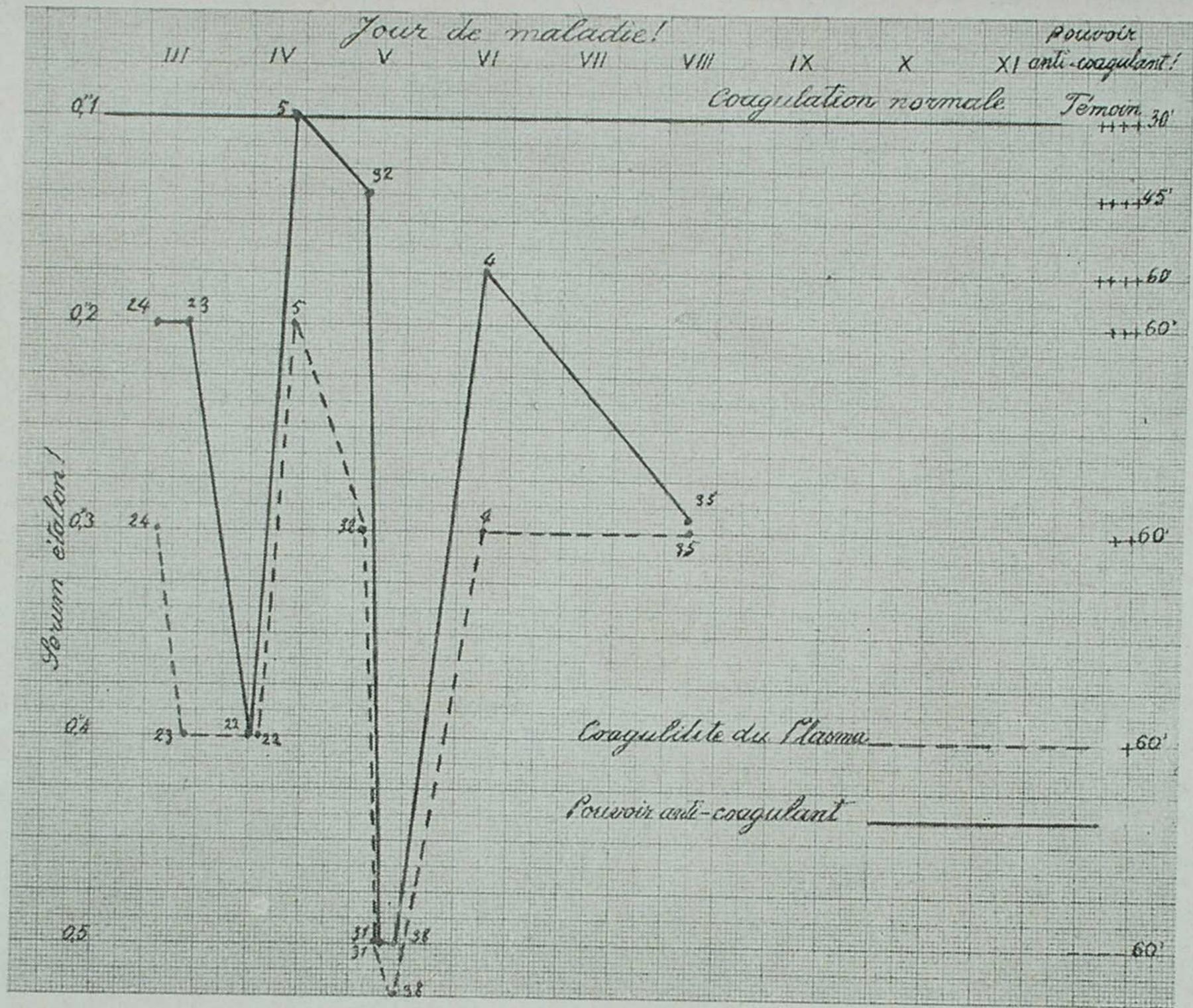
No. des malades	Sexe	Age	Jours de maladie	Coagulabilité du plasma 69'	Pouvoir anti-coagulant du plasma (0,5) c.c. 60'	Observations
<i>Formes graves</i>						
1 M. M.	masc.	28a.	VII	0,3 c.c. +		Ho.
1 M. M.	masc.	28a.	XI	0,1 c.c. + + +		C. le IXème jour.
3 A. A.	masc.	19a.	XIII	0,2 c.c. + + +	+ + +	h.
3 A. A.	masc.	19a.	XX	0,1 c.c. +	+ + + + (R. 15')	C. le XIVème jour.
11 A. M.	masc.	42a.	VIII	0,4 c.c. —	+	HH. gg.
11 A. M.	masc.	42a.	XIV	0,2 c.c. + +	+	C. le XIVème jour.
14 D. M.	masc.	38a.	VI	0,3 c.c. +	+ + +	Ho.
14 D. M.	masc.	38a.	XII	0,2 c.c. +	+ + + + (R. 30')	C. le XIIème jour.
29 C. F.	masc.	34a.	V	0,2 c.c. + +	+ + +	h.
29 C. F.	masc.	34a.	XII	0,2 c.c. + + + +	+ + +	C. le IXème jour.
<i>Formes bénignes</i>						
2 S. I.	masc.	20a.	V	0,2 c.c. + + +		Ho.
2 S. I.	masc.	20a.	IX	0,1 c.c. + +		C. le VIIIème jour.

TABLEAU VIII. Coagulabilité du plasma des malades de fièvre jaune par le Venin de *Lachesis jararaca*.

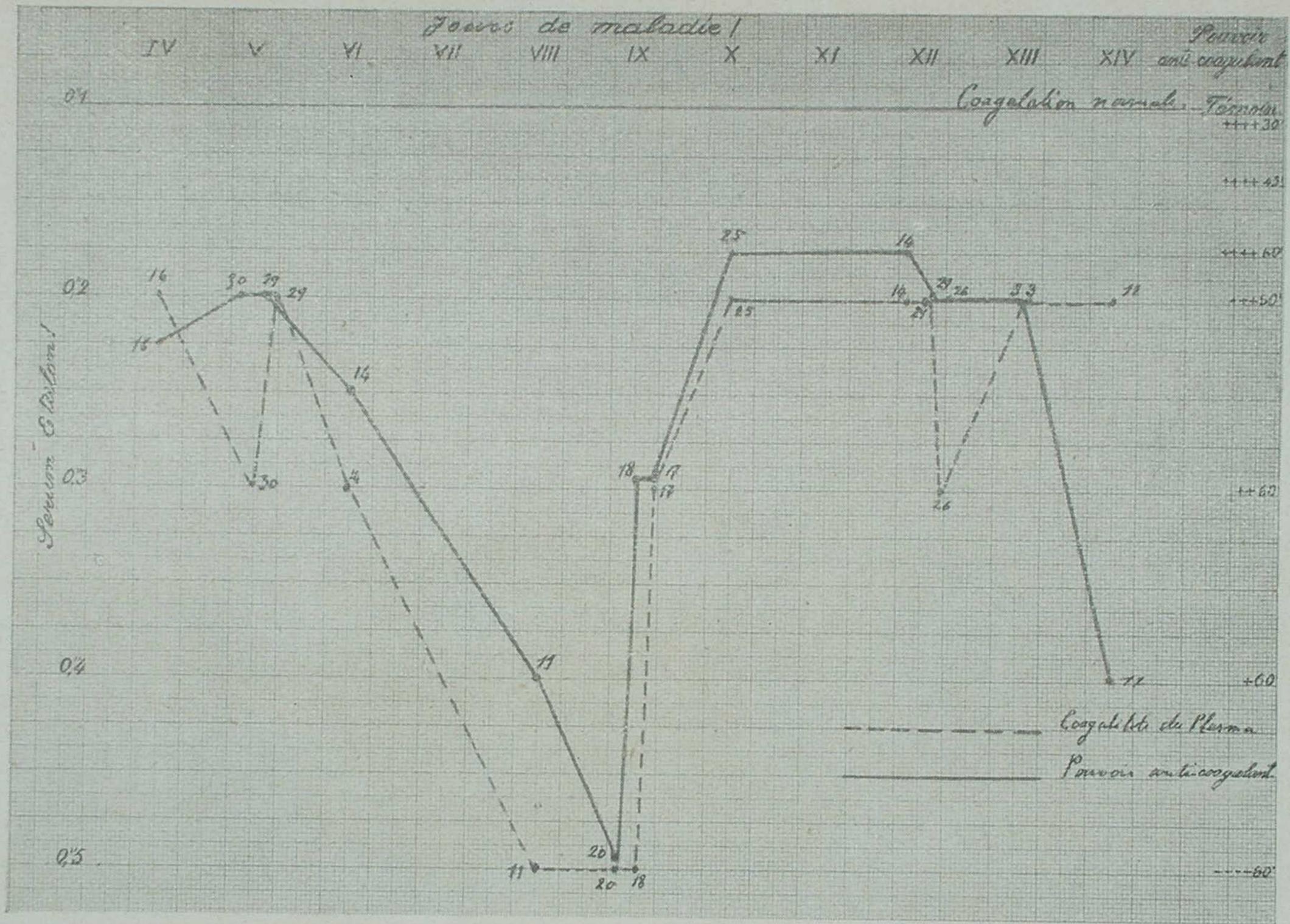
No. des malades	Doses de Venin de L. jararaca en mmg.	COAGULABILITÉ PAR LE VENIN DE L. JARARACA :				Coagulabilité par le Serum Etalon [0,5] c.c. 60'	Observations
		Lecture 15'	Lecture 30'	Lecture 45'	Lecture 60'		
Témoin:							
1 c.c. Plasma Etalon	0,001	—	+ + + +	+ + + +	+ + + +		
Témoin :							
9 1 c.c. Plasma Etalon	0,2	++++ (2')	+ + + +	+ + + +	+ + + +		
34 P. X.	0,001	—	+ + + +	+ + + +	+ + + +	0,2 c.c. + +	Forme bénigne IIème jour
35 M. A.	0,001	—	—	+ +	+ + + +	0,3 c.c. + +	† IXème jour. H.
36 A. B.	0,001	—	+ + + +	+ + + +	+ + + +	0,1 c.c. +++	Grippe
37 M. P.	0,001	—	+ + + +	+ + + +	+ + + +	0,1 c.c. +	Broncho-pneumonie
38 E. O.	0,001	—	—	+ +	+ + +	0,5 c.c. —	† le Vème jour HH.
38 E. O.	0,02	++++ (5')				0,5 c.c. —	† le Vème jour HH.



Graphique I: Coagulabilité du Plasma dans la fièvre jaune.



Graphique II: Courbes comparées de la coagulabilité et du Pouvoir anti-coagulant du Plasma dans les formes mortelles.



Graphique III : Courbes comparées de la coagulabilité et du Pouvoir anti-coagulant du Plasma dans les formes graves.