

II FIÈVRE BILIEUSE HÉMOGLOBINURIQUE

ÉVOLUTION ET HISTORIQUE

1. Les anciennes descriptions
2. Terminologie
3. Recherche des causes
 - 3.1. La relation avec le paludisme
 - 3.2. Recherche d'agents pathogènes spécifiques
 - 3.3. Le rôle de la quinine

PROBLÈMES ET APPROCHES

1. Mécanismes physiopathologiques
 - 1.1. Les hémolyses
 - 1.1.1. Premières hypothèses
 - 1.1.2. Mécanismes de l'hémolyse pathologique
 - 1.2. Facteurs intrinsèques et extrinsèques de la lyse érythrocytaire
 - 1.2.1. Anomalies intra-corporelles
 - a) Hérités
 - b) Acquis
 - 1.2.2. Anomalies extra-corporelles ou exogènes
 - a) Facteurs déclenchants
 - b) Les mécanismes immunologiques
 - 1) Mécanismes de lyse
 - 2) Mécanismes et lésions tissulaires
2. La maladie
3. Facteurs étiologiques et déclenchants actuels
4. Le diagnostic
 - Diagnostic différentiel
5. Le traitement
 - 5.1. Règles anciennes
 - 5.2. Traitement recommandé
6. Distribution et devenir de la FBH
 - La FBH et les Africains noirs
7. Positions actuelles et orientations de recherches

BIBLIOGRAPHIE

EVOLUTION HISTORIQUE

A l'époque, pas tellement éloignée, où bon nombre de maladies graves à pronostic sévère guettaient l'européen qui s'embarquait pour l'Afrique tropicale et ses périls, l'une d'entre elles, dénommée erronément «hématurie» était particulièrement redoutée. Cette crainte était d'autant plus justifiée qu'il n'était pas rare de voir un camarade, un collègue emporté en quelques jours par une fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH).

Une épidémie de fièvre jaune, de variole, de peste, de grippe décimait la communauté. La FBH frappait un individu de manière imprévisible. L'inattendu du risque augmentait d'autant l'appréhension, parfois l'anxiété.

La caractéristique dominante de syndrome hémolytique paroxystique, notamment l'apparition d'urines noires, ne pouvait échapper à l'esprit d'observation des médecins de l'antiquité. De fait, on peut lire dans les livres sur les épidémies du «Corpus hippocraticum» la description clinique de 6 cas présentant des urines noires et 3 des urines rouges.

1. *Les anciennes descriptions*

La qualité des descriptions cliniques, en particulier celle du malade «Philiscos», devait retenir l'attention des historiens de la médecine. Un grand nombre d'entre eux se sont penchés sur ce problème et ont émis des avis souvent contradictoires. Nous ne retiendrons que celui de H. Foy et Athena Kondi (1935) et celui de M.D. Grmek (1983). Ces auteurs ont fait une analyse fouillée des textes, dont il existe des variantes dues aux traductions en langues différentes (Foy et Kondi regrettent que la traduction de Littré laisse tomber des mots et des parties de phrases). Quoiqu'il en soit, il n'est guère difficile d'admettre avec Grmek que le cas Philiscos est la première description d'une fièvre bilieuse hémoglobinurique et de poser avec Foy et Kondi la question: «si ce n'est pas une fièvre bilieuse hémoglobinurique, qu'est-ce?»

Le problème se complique toutefois lorsqu'il faut tenter d'expliquer qu'entre le cas Philiscos et la description des cas suivants il y ait un hiatus de quelque 2 500 ans! Galenos a commenté les cas, sans apporter d'observations complémentaires; il se contente de souligner la valeur prédictive de la recrudescence fébrile du 3^e jour de l'évolution, s'accompagnant d'une soif intense et de l'émission d'urines noires. Au VII^e siècle Théophile Protospatharios, et au XII^e Jean Actuarios, le dernier des médecins byzantins de renom, mentionnent eux aussi l'apparition possible d'urines noires, de pronostic funeste, sans cependant établir un lien avec les cas d'Hippocrate.

Le syndrome, tel que nous le connaissons, n'est décrit qu'après un nouveau hiatus au début du XIX^e siècle. Pour la Grèce, où le lien géographique apporterait une signification plus directe, il faudra toutefois attendre

Antoniades (1858), et surtout Veretas (1859), dont l'exposé fait à Paris a eu un retentissement plus grand. Ce dernier cite Rubini (1779) qui aurait constaté l'apparition de troubles urinaires après la prise de quinquina. Les cas se multiplient au cours des épidémies de paludisme de 1858-59 et 1864-66. Papavasiliou (1861) décrit 5 cas de FBH provoqués par la quinine. Karamitsas (1878) expose le problème dans son ensemble. Stephanos (1884) situe la question en faisant remarquer que le syndrome, rare ou inconnu au cours de premières années qui ont suivi l'indépendance de la Grèce, devient plus fréquent.

Avant même que l'existence de cette pathologie se précise en Grèce, le syndrome hémoglobinurique avait été observé dans différentes régions du globe. Par la force des choses, cette identification s'est faite un peu au gré de l'intérêt qu'il soulevait chez des cliniciens confrontés avec une pathologie nouvelle. Le processus débute au cours du premier quart du XIX^e siècle, mais ne prend une certaine ampleur qu'au cours de la deuxième moitié du même siècle.

Selon les sources tant anglaises que françaises, c'est sur la côte de l'Afrique occidentale que sont faites les premières observations. Dans la monographie qu'il consacre aux fièvres d'Afrique occidentale, Boyle (1831) spécifie que la première observation a été faite en 1822 par Tedlie en Côte d'Or (Ghana). Ce médecin aurait observé des fièvres s'accompagnant de l'émission d'urines sanguinolentes. L'histoire des missionnaires bâlois dont un membre est mort d'une affection compatible avec le diagnostic de FBH, décès qui a été suivi de plusieurs autres entre 1832 et 1840, est une donnée importante en ce qui concerne cette côte occidentale.

La fièvre pernicieuse ictérique, signalée par Lebeau (1847), médecin de marine, dans le rapport du Service de Santé de Mayotte (Comores) est une entité clinique très suggestive. Le Roy de Méricourt (1853) la signale à Madagascar. Dans son livre, qui traite «De la fièvre mélanurique des pays chauds comparée à la fièvre jaune», Berenger-Feraud (1874) signale la survenue de 109 cas, avec 25 décès, entre 1864 et 1870 et certifie qu'elle était présente à Dakar et à Gorée depuis 1820. Cette opinion se base sur une revue des archives de l'hôpital St. Louis, disponibles à partir de 1820.

De l'autre côté de l'Atlantique, la fièvre jaune des acclimatés et des créoles, décrite en Guadeloupe en 1858 par Dutroulau (1861) est fort convaincante. Ces observations seront suivies par bien d'autres: en 1830, à Santa Lucia (Evans, 1837), au Nicaragua en 1850 (d'après Mense), en Jamaïque avec urines «porto foncé» (Croskey, 1860), en Guyane britannique (1862), à Panama lors de la première tentative de creusement du canal (1880). Elle est observée aussi dans les Etats du Sud de l'Amérique du Nord, notamment au Texas en 1853 par H.C.

Ghent (1868) ainsi qu'aux Antilles, en Amérique Centrale et au Vénézuëla.

En Asie, le premier cas est signalé en 1861 par Jacobs, qui complète son information en précisant qu'à la côte occidentale de Sumatra, en province d'Atjeh, les cas sont nombreux. D'autres foyers seront découverts, dont le plus important se situe le long des côtes de la Nouvelle Guinée.

Au cours du XIX^e siècle, ce syndrome hémolytique grave se manifeste un peu partout dans le monde, sous forme de cas sporadiques dans des régions tropicales, subtropicales ou méditerranéennes. La prise de conscience a été très graduelle et le fait de médecins de la marine, de praticiens grecs, américains et autres. Le nom de «fièvre hémoglobinurique» est utilisé par Corré (1878-1883).

2. Terminologie

La grande diversité des termes utilisés pour identifier cette entité nosologique reflète la somme des incertitudes quant à son identité. Un exemple précis est fourni par les noms qui reflètent une analogie avec les cas sporadiques de fièvre jaune, dont la séméiologie est, à l'exception du vomito negro, très voisine: fièvre jaune des acclimatés et des créoles (1861), fièvre jaune des marais (swamp yellow fever, Bailey, 1883) fièvre jaune malarienne avec hémoglobinurie (Davidson, 1892), pseudo-fièvre jaune (Stone, 1900). Une autre série de termes met l'accent sur la fièvre bilieuse: fièvre bilieuse grave des pays chauds (Duchassaing, 1850), fièvre bilieuse hématurique (Barthélémy-Benoit, 1865 et Veillard, 1851), fièvre bilieuse mélanurique (Beranger-Feraud, 1874). D'autres cliniciens sont impressionnés par les symptômes urinaires: fièvre rémittente pernicieuse mélanurique (Duchassaing, 1850), fièvres à urines noires (Pellarin, 1876), hématurie par cinchonisme (Barton, 1880).

Une terminologie plus conforme à l'étiologie et à la pathogenèse se fera jour lorsque Michel (1869) parlera de fièvre hémorragique malarienne et surtout lorsque Karamitsas (1882) aura précisé par le titre «Fièvre hémoglobinurique palustre» qu'il ne s'agit pas d'une hématurie mais d'une hémoglobinurie et qu'elle est d'origine palustre. La voie est ouverte pour la terminologie courante: fièvre bilieuse hémoglobinurique (Corré, 1883), blackwaterfever (Easmon, 1884), hémoglobinurie malarienne (Jones, 1892), Scharzwasserfieber (Plehn, 1895) et même des noms plus alambiqués comme «Febris tropica intermittens biliosa hemoglobinurica» (Kohlstock, 1892).

3. Recherche des causes

3.1. La relation avec le paludisme

Un lien avec le paludisme est établi quasi d'emblée. La terminologie utilisée par divers médecins français, de Lebeau (fièvre pernicieuse ictérique, 1847) à Berenger-

Feraud, orientent vers cette étiologie. Il en est de même pour les auteurs américains, Cummings et Ghent qui parlent d'hématurie malarienne.

Comme la FBH n'était présente que dans des régions traditionnellement impaludées, ce facteur géographique orientait vers le rôle possible du paludisme. Il sera confirmé par A. Plehn (1895) lorsqu'il mettra le parasite malarien en évidence dans le sang de malades souffrant de ce syndrome. La présence de leucocytes mélanifères dans le sang de ces malades apportera une évidence complémentaire.

Il faudra attendre que Marchiafava et Bignami établissent en 1892 les caractéristiques microscopiques qui permettent de différencier *Plasmodium vivax*, *P. malariae* et *P. falciparum* pour que le rôle spécifique de ce dernier devienne patent. Certes l'hématozoaire n'est pas toujours présent dans le sang périphérique: ce fait était surtout fréquent au cours de la période où l'utilisation de la goutte épaisse, technique mise au point par Ross en 1903, n'était pas encore entrée dans la routine des examens de laboratoire. Il faut tenir compte également des habitudes d'auto-médication en région tropicale, qui peut négativer le sang avant l'examen médical.

Un autre fait d'ordre général est que la FBH n'est pas présente dans toutes les zones malariennes; elle peut en outre être plus fréquente dans certains secteurs, parfois même dans certains quartiers; cette prépondérance avait déjà retenu l'attention des médecins grecs. L'explication de ce phénomène a été cherchée dans une éventuelle capacité hémolysante plus marquée de certaines souches de *P. falciparum* (Nocht), ou à la suite des modifications induites dans les parasites lors de leur passage par des vecteurs différents (Strickland et Chowdury, 1930). Foy et Kondi ont soumis ces hypothèses à l'expérimentation lors d'impaludations thérapeutiques. L'utilisation de trois vecteurs différents (*Anopheles elutus*, *A. superpictus* et *A. maculipennis*) infectés sur des malades atteints de bilieuse hémoglobinurique n'ont transmis aucun cas secondaire. Il en a été de même pour les essais d'inoculation directe de sang prélevé chez de tels malades. Ni ces essais, ni d'autres observations n'ont apporté la preuve de la valeur de ces hypothèses.

3.2. Recherche d'agents pathogènes spécifiques

Les quelques incertitudes concernant le rôle des plasmodiums malariens ont amené divers médecins et microbiologistes à chercher des micro-organismes spécifiques dont le pouvoir pathogène permettrait d'identifier une association «sui generis». L'essor de la microbiologie vers la fin du XIX^e siècle a fait porter l'effort sur la recherche de protozoaires ou de bactéries répondant à ces critères.

La première hypothèse a porté sur l'association possible avec un protozoaire. Par analogie avec la *fièvre hémoglobinurique du bétail* (fièvre du Texas), Sambon

(1892) s'est intéressé au rôle possible de piroplasmidés, notamment le *Pyrosoma bigeminum*, actuellement *Babesia bigemina*. Cette supposition a été reprise par Hassell et Wright (1920) sous forme d'une infection mixte. Quoique cette voie n'ait conduit à aucun résultat concret, elle n'était certainement pas illogique, si on se réfère à la découverte d'une babesiose humaine, présente aux Etats-Unis ou en France. Toutefois, si la ressemblance morphologique des petits anneaux malarieux à ceux des babesia est très nette, la transmission par tiques et la découverte du petit nombre de cas humains de babesiose faite chez des splénectomisés, a rendu cette hypothèse non recevable.

Coles (1910) estimait avoir observé des *corpuscules de Koch* (blue bodies) caractéristiques du genre *Theileria* dans le sang d'un hémoglobinurique. Outre une erreur d'interprétation, il faut retenir que la *East Coast fever* ne s'accompagne pas d'hémoglobinurie. Leishman (1912) signale dans les grands monocytes et les cellules endothéliales de malades atteints de FBH, la présence d'inclusions qu'il estime être des *Chlamydozoa*.

La bactériologie a fourni davantage de candidats. Yersin (1895) avait isolé à Madagascar chez deux hémoglobinuriques un petit bacille qu'il considérait comme l'agent pathogène. Cette hypothèse ne fut jamais confirmée, ni par Plehn, ni par Koch, ni par Broden. Bréaudat (1896) incrimine au Tonkin le *B. coli communis*. Marchoux a trouvé un bacille au Sénégal. La bactériologie a fourni bien d'autres germes présumés responsables de la FBH: staphylocoques, streptocoques, *B. perfringens* etc., qui n'étaient que des germes d'accompagnement ou de surinfection.

La situation deviendra plus sérieuse lorsqu'on incriminera des spirochètes. Ashburn, Vedder et Genty (1912) isolent, à Manille, chez un malade atteint de FBH, un spirille. Schüffner (1918) isole un spirochète auquel il attribue un rôle pathogène. Cette observation au sujet d'un leptospire différent de celui de la *maladie de Weil* déclencherà un intérêt très grand. Il n'est sans doute pas inutile de placer cet intérêt dans le contexte des publications par le célèbre bactériologiste Noguchi (1919 à 1925): il décrit un leptospire isolé chez un malade atteint de fièvre jaune à Guayaquil, lorsqu'il y fut membre de la Mission Fièvre jaune en 1918. Il confirmera cette découverte dans d'autres pays latino-américains. Il sera toutefois incapable de prouver l'existence de son *Leptospira icteroides* au cours de ses recherches dans le cadre de la Mission Fièvre jaune en Afrique occidentale.

Blanchard et Lefrou (1921) trouveront le leptospire chez deux européens atteints de FBH à Brazzaville après triple centrifugation du sang et lui attribueront une valeur causale; Van Hoof (1924) fera une observation similaire chez trois malades à Léopoldville, mais spécifiera que les urines sont toujours négatives et que les organismes isolés du sang ne peuvent être transmis aux animaux de laboratoire. Gonnal (1925) isole chez un

patient à Lagos un spirochète qui n'est ni cultivable, ni inoculable au cobaye. Thomson (1923) applique la méthode de la triple centrifugation chez 15 cas de FBH provenant de diverses régions de Rhodésie: aucun n'a de leptospores dans le sang, mais uniquement des pseudospirochètes, qui sont des artefacts non cultivables ni inoculables. Dudgeon (1921) avait tenté vainement de démontrer la présence de leptospores dans le sang et/ou les urines de malades atteints de FBH en Macédoine. Kouwenaar retrouve en 1924-1925 un leptospire en association avec un cas de FBH, mais se demandera ultérieurement si ce leptospire pourrait jouer un rôle uniquement associatif dans la FBH. Van Steenis (1951) émet l'hypothèse que la découverte de leptospores peut avoir été exacte chez certains malades, mais que le diagnostic correct aurait été maladie de Weil et non FBH.

Une observation de Van Riel et Szpajshendler (1955) concernait deux cas d'association de FBH et de leptospirose chez deux travailleurs congolais présentant un tableau clinique de FBH. L'un d'eux, chez lequel on avait diagnostiqué d'abord une leptospirose, était porteur de lésions anatomopathologiques fort suggestives de FBH. L'hémoculture a mis en évidence, chez l'un un leptospire du groupe *hebdomadis*, et chez l'autre un sérodiagnostic positif pour *Leptospira bataviae*. Ces faits amènent les auteurs à conclure que des leptospores pathogènes pourraient être des agents déclenchants de la FBH. On peut aussi se rappeler que le syndrome FBH n'est pas cliniquement univoque et que dès lors les confusions dans le diagnostic ne sont pas humiliantes.

3.3. Le rôle de la quinine

Une analyse du rôle éventuel de la quinine dans l'apparition d'un accès de FBH doit comporter un rappel de ses indications et contre-indications. Une idiosyncrasie à la quinine (urticaire, accès asthmatiforme, albuminurie) était bien connue et imposait un test de tolérance avant tout premier départ pour les tropiques. La quinine a été utilisée pendant 2 siècles sans produire de FBH, mais à partir de la seconde moitié du XIX^e siècle son usage est devenu plus généralisé et on a signalé une relation entre l'administration d'une dose de quinine et l'apparition de FBH.

Cette relation a été observée d'abord par des médecins grecs. Antoniadès (1858) observe des «hématuries» massives chez des paludéens traités par la quinine. Veretas (1859) déclare que la fièvre mélanurique est due à une action toxique de la quinine. Cette opinion dominera pendant longtemps. S. Tomaselli (1877), clinicien à Catania, a étudié l'intoxication quinino-malarienne (syndrome de Tomaselli) et constate que la fièvre «ictéro-hématurique» se déclenche chez les malarieux chroniques qui ont utilisé la quinine pendant longtemps et qui ont une prédisposition à être sensibilisés par la quinine. Les frères Plehn, praticiens réputés au Cameroun, incrimi-

nent également la quinine et soulignent son influence défavorable sur l'évolution de la FBH. Ce sera toutefois R. Koch qui, faisant état dans ses «Reiseberichte» (1898) de 14 cas de FBH qu'il considère comme étant la conséquence d'une intolérance à la quinine acquise en régions tropicales, influencera fortement l'opinion médicale. Il n'exclut pas la possibilité d'autres causes et reviendra ensuite sur l'idée de nocivité de la quinine; il était d'ailleurs un propagandiste convaincu de la prophylaxie à la quinine (une dose hebdomadaire de 1g). Le mal était fait. Il créera un climat d'inquiétude concernant l'usage de la quinine et apportera du poids à des campagnes lancées contre son emploi «abusif» (Inspecteur Général Treille).

Une réaction se fera jour et remettra de l'ordre dans les opinions. Mense (1899) fait chez les médecins coloniaux une enquête portant sur le rôle possible d'une intoxication par la quinine dans le déclenchement de la FBH. Van Campenhout (1899) précise que la quinine à dose rationnelle, notamment pour une prophylaxie antimarienne (1g par semaine, porté à 2 x 1g en voyage) n'a aucune action négative sur le cours de la FBH, dont elle favorise au contraire la guérison.

Broden (1906) confirme que 35 des 39 cas de FBH qu'il a suivis lui-même, avaient pris une dose de quinine avant le début de la crise hémolytique, mais que 2 autres n'en avaient pas pris et qu'il n'avait pas de renseignements pour les 2 derniers. La corrélation entre l'accès et l'absorption s'explique par le geste classique d'ingérer une dose de quinine lorsqu'un malaise fébrile est ressenti. En outre, ceux qui se soumettent à une prophylaxie régulière ne font pas de FBH. Un exemple démonstratif est fourni par les rapports de la Société des Pères Blancs

d'Afrique: ils ont perdu un nombre important de leurs membres par FBH et cette hécatombe s'est arrêtée lorsque la prophylaxie régulière fut imposée.

Entre temps, de nombreuses expériences ont été faites en laboratoire en vue de déterminer une activité hémolytique de la quinine. Stephens et Christophers (1900) ont mis des erythrocytes normaux et ceux de malades atteints de FBH en présence de solution de quinine et de sérum de personnes qui avaient ingéré 2g de quinine: dans aucun de ces cas «in vitro» une hémolyse n'a été observée. Ces essais ont été repris sous diverses modalités et ont tous fait conclure à l'absence d'une action hémolytique directe de la quinine sur les erythrocytes circulants. Si elle joue un rôle, il ne pourrait être qu'accessoire.

Le rôle incontestable de la quinine, mais non le mécanisme de son intervention, seront mis en évidence lors de la substitution à la quinine, pour la thérapeutique et surtout la prophylaxie anti-marienne, d'autres antipaludiques. Le remplacement de la quinine par la mépacrène en mars 1943 comme prophylactique obligatoire pour l'effectif britannique en Afrique occidentale a fait diminuer le nombre de cas de FBH de manière spectaculaire: avant cette date on avait enregistré 169 cas; pour la période 1943-1945 seulement 19, dont 17 en 1943, parmi lesquels 12 avaient une relation avec la quinine (Fairley, 1949). Cette observation a été confirmée partout. L'utilisation quasi générale de la chloroquine a fait disparaître la FBH du tableau des maladies tropicales.

La substitution à la quinine d'antipaludiques «oxydants», amino-8-quinoléines, a ouvert un nouveau chapitre.

PROBLEMES ET APPROCHES

1. Mécanismes physiopathologiques des hémolyses

1.1. Les hémolyses

Le phénomène majeur de la FBH est une hémolyse brutale intravasculaire dont l'origine a retenu pendant des années l'attention des médecins tropicalistes. Ceux-ci ne se trouvaient pas en «terre inconnue». Landois avait déjà décrit l'hémolyse en 1874. L'hémoglobinurie paroxystique «a frigore» avait été observée par Hartley en 1865. Ce ne sera que progressivement qu'elle sera reconnue comme étant due à un défaut moléculaire de la membrane erythrocytaire qui, sous l'influence d'une auto-hémolysine active à basse température, provoque une hémolyse passagère; elle se rencontre e.a. dans la syphilis tertiaire et congénitale.

Lors de la période charnière entre le XIX^e et le XX^e siècle, les connaissances acquises concernant l'hémolyse due à un «laquage» de l'hémoglobine contenue dans le

corps des erythrocytes, et celles ayant trait aux hémolysines étaient déjà étendues. Bordet (1898 et 1899) avait pu mettre en évidence la production dans le sérum d'hétéro-hémolysines moyennant certaines conditions d'isotonie et de tension osmotique. Ehrlich et Morgenroth (1900) avaient démontré l'existence d'iso-hémolysines actives en présence de complément. Donath et Landsteiner (1904) avaient mis en évidence la présence d'auto-hémolysines chez les sujets atteints d'hémoglobinurie «a frigore». En outre, des rapprochements avaient été faits avec le phénomène de bactériolyse, le rôle de substances sensibilisatrices et celui du complément; on connaissait aussi les similitudes entre lysines et agglutinines, et une distribution des iso-agglutinines et des iso-hémolysines qui se recouvrait. La diffusion des connaissances était à cette période encore très large, parce qu'elle était à l'abri de la surproduction et de l'émission actuelles.

1.1.1. Premières hypothèses

C'est dans le cadre de ces connaissances médicales qu'il faut situer le grand nombre d'hypothèses, souvent assez spéculatives, qui sont nées des observations et des réflexions des médecins. Parmi elles on peut citer:

- une moindre résistance des globules rouges à des variations osmotiques du plasma (Thayer, 1898), ce qui sera contredit par Stephens et Christophers (1900), qui auraient constaté au contraire une plus grande résistance des érythrocytes;
- une déminéralisation du plasma sous l'influence des sels de quinine, en particulier du sulfate, qui ne pourrait se produire avec la quinine base (McKaye, 1908);
- la sécrétion d'une hémolysine spécifique par les hématozoaires, par analogie avec la production d'une hémolysine par les ankylostomes;
- une production continue d'hémolysine suite à la phagocytose des érythrocytes (Christophers et Bentley, 1908);
- l'injection accidentelle d'une hémolysine par un insecte (Balfour, 1913);
- l'influence de la lumière après sensibilisation par la quinine;
- l'intervention des pigments biliaires et de l'hématoporphyrine (Hinton, 1916);
- les suites d'une spléno-contraction, induite par la fatigue ou par un refroidissement, mettant brusquement en circulation des érythrocytes fragilisés par leur rétention dans les sinus de la rate (Blacklock et MacDonald, 1926-1928).

L'attention se portait essentiellement vers un mécanisme produisant des hémolysines.

1.1.2. Mécanismes de l'hémolyse pathologique

L'hémolyse est en fait l'expression d'une rupture de l'équilibre qui préside à la cohabitation des érythrocytes et du plasma dans le système endothélial qui les contient. La vie limitée des globules rouges entraîne une hémolyse physiologique libérant de façon continue de l'hémoglobine. Celle-ci est captée par l'haptoglobine pour former un complexe qui ne passe pas le filtre glomérulaire (Dukes et al, 1968). L'hémoglobinurie n'apparaît que lorsque la capacité de captation de l'haptoglobine est dépassée par un laquage exagéré des hématies; l'hémoglobine en excès filtre alors par le rein. Cette hémolyse excessive peut être due à plusieurs mécanismes pathologiques.

Les facteurs physiopathologiques et immunopathologiques qui interviennent dans la FBH sont bien connus: le système sanguin (érythrocytes, plasma et ses constituants, endothélium vasculaire) et les organes qui interviennent dans l'hémolyse (foie, rate, rein). Une classification des problèmes en fonction de ces éléments peut être utile, mais en réalité leurs interactions sont si intriquées que ce compartimentage sera rarement valable.

L'hémolyse est la conséquence d'un épanchement du contenu des globules rouges dans le plasma, et plus spécifiquement de leur hémoglobine. Les progrès dans la compréhension de la constitution physique et des phénomènes biochimiques vitaux des érythrocytes permettent de mieux cerner les différentes modalités qui peuvent déclencher ce phénomène.

Il faut se souvenir que l'érythroblaste précurseur du globule rouge perd son noyau lorsqu'il est déversé dans le système sanguin. Cette perte entraînera celle d'une partie importante de la machinerie métabolique cellulaire (mitochondries, ribosomes, système cytochrome et autres). Malgré cette perte, l'érythrocyte dispose encore d'une batterie d'enzymes qui lui assurent un *métabolisme intracellulaire* bien équilibré et des moyens énergétiques suffisants pour remplir ses fonctions, notamment son rôle essentiel qui est le transport d'oxygène aux tissus, pendant les 100 à 120 jours qui le séparent de sa sénescence et de son élimination par le système réticulo-endothélial. Les besoins énergétiques sont satisfaits par le métabolisme du glucose par voie anaérobie selon les modalités du cycle Emden-Meyerhof (EM) ou par voie aérobie par le shunt hexose-monophosphate (HMP).

Une propriété essentielle de l'érythrocyte mature est sa *forme* en lentille biconcave qui lui fournit une capacité de déformation permettant à cette cellule de 7 μ de passer par des capillaires de 0,5 μ . Le maintien de cette forme dépend de la constitution et de la fonction équilibrante de la membrane ainsi que du métabolisme énergétique de la cellule, et d'une protéine contractile, ATP dépendante. Les formes ovales, elliptiques ou sphériques manquent de souplesse, ce qui favorise un arrêt dans les sinus spléniques. La sphérocytose héréditaire (Minkowski, 1900), ainsi que la fragilité osmotique, l'hyperbilirubinémie et la splénomégalie qu'elle entraîne, en constitue l'exemple classique.

La *membrane* de l'érythrocyte mature n'est pas une simple enveloppe, mais le siège des échanges métaboliques entre le plasma et le corps de la cellule. Elle est constituée par une couche bimoléculaire de lipides (cholestérol, phospholipides, glycolipides) dont une forte proportion de glycoprotéines. A la face interne de cette double couche s'insèrent de nombreuses protéines, dont les transporteurs d'anions, les sialoglycoprotéines (alpha, bêta, gamma, delta) qui définissent les groupes sanguins, mais aussi d'autres protéines, au sein d'un squelette constitué par des protéines entrecroisées, notamment la spectrine et l'actine, qui sont fixées à la membrane par l'ankyrine. Les groupes SH de la membrane sont des ligands fonctionnellement importants. Les propriétés physiques de la membrane sont d'une importance majeure.

Le rôle fondamental de l'érythrocyte est d'assurer le transport de l'oxygène par l'entremise de l'hémoglobine, son pigment respiratoire, qui doit rester disponible à l'état réduit. Cette substance doit capter l'O₂ dans les capillaires pulmonaires et le mettre à la disposition des organes dans leurs capillaires.

L'hémoglobine est une chromoprotéine formée par l'assemblage d'une fraction «globine» et d'un pigment respiratoire complexe ferrugineux à noyau porphyrrique ou fraction «hème». Celle-ci est constituée par l'union de 4 groupes pyrroliques et d'un ion ferreux. La fonction «hème» est assurée par une série d'enzymes et de cofacteurs (Vit. B12, B6 ou pyridoxine, acide folique) qui activent la jonction de la glycine et du succinate, et par l'intervention de l'acide amino-lévulique synthétase en présence de fer, réaction qui est complétée par l'érythropoïétine (d'origine rénale) pour assurer l'assemblage «hème-globine».

La fraction «globine» est composée de deux paires de chaînes polypeptidiques (alpha, bêta, gamma, delta) ayant chacune sa séquence propre d'acides aminés (la chaîne alpha en a 141 et la chaîne bêta 146). La biosynthèse de ces éléments se fait sous contrôle génétique, qui peut déterminer des variétés structurelles et fonctionnelles. Elles peuvent déterminer des variantes, telles que l'Hb F (foetale) par la chaîne gamma, l'Hb S (sicklanémique) par la chaîne bêta, qui changent les propriétés physiques de l'hémoglobine, et bien d'autres variantes, dont plus d'une centaine ont été identifiées.

Il se produit dans l'hématie une hémolyse continue physiologique, qui fait suite à une dénaturation progressive des protéines enzymatiques (de l'ordre de 50%), phénomène de vieillissement qui comporte également une diminution de l'ATP dans l'érythrocyte concerné. Ce phénomène est susceptible d'être accéléré par certains produits chimiques (médicaments), par des toxines, par des produits alimentaires. Cette destruction accélérée ou exagérée connaît des limites assez imprécises et produira un ictère hémolytique ou une hémoglobinurie. Cette hyperhémolyse peut se produire également lorsque la fonction de la membrane cellulaire n'atteint plus que 70% de sa valeur initiale.

1.2. Facteurs intrinsèques et extrinsèques de la lyse érythrocytaire

L'hémolyse pathologique est donc une exacerbation ou un trouble de l'hémolyse physiologique, qui peut faire suite à un grand nombre de causes uniques ou multiples. Comme ces divers paramètres peuvent entraîner une hémolyse pathologique, une approche réaliste consiste à tenter de les grouper de diverses manières, d'une part selon leur origine héréditaire ou acquise, et d'autre part selon la localisation intrinsèque ou extrinsèque du désordre dans l'érythrocyte.

1.2.1. Anomalies intracorporelles

a) Héréditaires

L'ictère hémolytique congénital classique

Cette *sphérocytose héréditaire* est connue également sous le nom de *maladie de Minkowski* (1900) et fait suite

à un défaut congénital d'ankyrine, dont la protéine mutée empêche la mise en place du squelette du globule rouge, ce qui entraîne la sphérocytose; celle-ci peut être due également à un dysfonctionnement de la pompe cationique de la membrane, provoquant un excès d'eau et de Na dans la cellule. Il en résulte une diminution de la résistance osmotique des hématies déformées, leur immobilisation et leur destruction dans les sinus de la rate.

Une autre déformation est l'*elliptocytose*, due à l'absence d'une sialoglycoprotéine qui occasionne une forme elliptoïde de l'hématie (forme normale chez le chameau), entraînant une séquestration dans les sinus de la rate par manque de souplesse.

La présence d'hémoglobines anormales

Il en existe deux types: l'un est dû à un retard ou à une absence de synthèse des chaînes polypeptidiques, c'est le cas des thalassémies; l'autre est dû à une mutation produisant une modification structurelle au sens strict, dont la drépanocytose est l'exemple typique. La mutation produit l'hémoglobine S.

Une déficience enzymatique (dont la plus répandue est la déficience en G6PD).

La G6PD est une enzyme fort commune; sa fonction dans l'érythrocyte est d'orienter le catabolisme du glucose, qui se fait généralement par la voie dite d'«Emden-Meyerhof», mais aussi en partie, pour environ 10%, par le shunt des pentoses de «Horecker»; ce dernier transforme le glucose-6-phosphate en 6-phospho-gluconate et réduit le nicotinamide-adenine-dinucléotide-phosphate (NADP, antérieurement TNP ou triphosphate-pyridine-nucléotide) en NADPH. Ce réducteur énergétique est vital pour la survie de l'érythrocyte car il le protège contre l'oxydation de l'hémoglobine; il est indispensable à la protection des constituants membranaires contre les dommages produits par les oxydants. Il assure aussi la présence du glutathion à l'état réduit (GSH), dont le dosage servira de détecteur de l'activité de l'enzyme (Beutler et coll., 1955). De plus, la G6PD est une enzyme du type «ménager» qui doit assurer la production du ribose indispensable à la réplication des acides nucléiques nécessaire à la division cellulaire.

La *déficience en G6PD* entraîne une hémolyse lorsque certaines molécules oxydantes pénètrent dans l'érythrocyte. Cette erythropathie enzymopénique résulte d'une anomalie de la molécule enzymatique dont le locus du gène est situé sur le chromosome Xq28. Il s'ensuit que cette déficience atteint essentiellement le sexe masculin et exceptionnellement des homozygotes du sexe féminin. On en connaît plus de 100 variantes. Cette hétérogénéité a pu être ramenée par électrophorèse à deux types fondamentaux: A et B.

L'apparition d'une hémolyse suite à l'administration d'une 8-amino-quinoléine chez certaines personnes sensi-

bles avait été observée parmi les noirs en Amérique Centrale en 1926 par Cordes. Henderson (1934) au Soudan et Smith (1943) au Basutoland feront des observations similaires. Cette susceptibilité des noirs retiendra davantage l'attention de l'opinion médicale aux Etats-Unis. Ce sera toutefois A. Turchetti qui fera le rapprochement de cette hémolyse médicamenteuse des soldats américains noirs, ou blancs d'origine méditerranéenne, avec le favisme. Ce phénomène était connu du peuple, mais n'attirait guère l'intérêt des médecins. La première publication faite par un médecin, Manuel Pereira de Mira Franco, le fut sous forme d'une lettre à un magazine de Lisbonne, signalant le phénomène comme une anecdote curieuse survenue chez un habitant de la ville de Cuba (Portugal). L'affection a retenu l'attention dans la région méridionale de l'Italie, en Sicile et en Sardaigne, lorsque l'étude de G. Montano (1894) qui utilise le nom de «favisme», insiste sur le fait qu'il s'agit d'une hémoglobinurie et non d'une hématurie, et qu'elle est conditionnée par une cause déterminante et par une cause favorisante (*Vicia faba*). L'enquête épidémiologique de Fermi (1905) complétera l'information.

Il faudra toutefois attendre les ennuis rencontrés à l'occasion de l'utilisation de la primaquine comme prophylactique antipaludique par l'armée américaine pendant la guerre de Corée, pour confirmer les observations de Feldman et coll. (1947). A l'occasion de recherches systématiques effectuées parmi des volontaires du pénitencier de l'Etat à Joliet (Illinois), Paul E. Carson et coll. (1956) ont pu identifier que l'origine de la susceptibilité à la primaquine était une déficience en G6PD. Depuis, des progrès considérables ont été enregistrés tant dans le domaine biochimique que dans la distribution géographique de cette érythropathie enzymatique. De très importantes différences de fréquence liées à des caractères ethniques ont été enregistrées; les taux extrêmes sont par exemple ceux des juifs séphardiques (62%) et ceux des européens nordiques (0,1%). Les populations centrafricaines (Zaïre, Burundi, Rwanda) présentent de grandes variations de fréquence selon leur origine bantoue, soudanaise, nilotique, et selon l'altitude à laquelle elles habitent.

b) Anomalies acquises

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ou maladie de Marchiafava-Micheli, est due à l'acquisition d'une susceptibilité accrue des érythrocytes qui, en présence de complément, se lysent à l'occasion de la légère acidose physiologique nocturne. Elle se produit en l'absence d'un couple antigène-anticorps. Elle peut être associée ou non à une déficience en acétylcholine.

La *cyto-adhérence des érythrocytes parasités*. Une adhérence aux cellules endothéliales des érythrocytes parasités par des plasmodiums, suivie de séquestration qui entraîne une obstruction dans la circulation capillaire, a été signalée déjà par Marchiafava et Bignami en 1892. Le

mécanisme de cette cytoadhérence a été précisé en 1966 par Trager et coll. qui ont constaté qu'elle est occasionnée par l'apparition de protrusions à la surface de l'hématie parasitée, dans laquelle une protéine riche en histidine (HRP) joue un rôle important comme ligand. Les cellules endothéliales contiennent une «thrombospondine» qui contribue à l'adhérence sélective des érythrocytes contenant des schizontes.

Ce phénomène a été démontré «in vitro» à l'aide de la filtration sur micropores: les hématies parasitées ne filtrent pas aussi facilement que les hématies normales parce qu'elles ont perdu une partie de leur potentiel de déformabilité, perte proportionnelle à l'âge du parasite.

1.2.2. Anomalies extracorporelles ou exogènes

Les causes et les mécanismes en sont fort nombreux et divers.

a) Facteurs déclenchants

Chimiques: phenylhydrazine, chlorates, sulfamides, etc.
Toxines (champignons), *poisons*, *venins* (serpents) qui sensibilisent les hématies;

Bactéries: *C. Welchii* agit par une alpha-lecithinase attaquant les protéines de la membrane; divers germes capables de provoquer des septicémies (streptocoques);

Protozoaires: les plasmodiums augmentent la fragilité osmotique et mécanique des hématies parasitées, mais aussi des érythrocytes non parasités. L'hypothèse de Fernan Nunez postule que certains individus développent, non une immunité mais une allergie à ce parasite. Les modèles expérimentaux, *P.knowlesi* chez *M.rhesus*, *P. vinckei* chez les rongeurs, provoquent des hémoglobinuries, mais elles font suite à des parasitémies intenses. Il en est de même des bartonnellas et des piroplasmes;

Le complément: parmi ses 9 facteurs, C8 et C9 peuvent produire des anomalies de la membrane cellulaire (80 à 100 AO) qui offrent un «bypass» de la pompe cationique de la membrane entraînant une perte de K par la cellule.

b) Les mécanismes immunologiques

1) Mécanismes de lyse

a) Orthériques:

- Les transfusions de sang incompatible (A,B, Rh),
- L'érythroblastose foetale,
- La présence en excès d'agglutinines froides, qui peuvent accompagner certaines infections par mycoplasmes, bactéries ou virus. Elles sont responsables de la positivité de l'épreuve de Donath-Landsteiner: les agglutinines se fixent à froid sur les hématies et s'hémolysent à 37°C en présence de complément. Cette épreuve est négative dans la FBH.

b) *L'hémoglobinurie paroxystique a frigore* apparaît chez les sujets dont le sérum contient des hémolysines se fixant à froid sur les hématies; il s'agit le plus souvent de

syphilis tertiaire ou congénitale. Elle simule une FBH légère mais est due à un mécanisme différent; elle peut se reproduire à volonté par simple refroidissement du sujet.

c) L'accès aigu à *P. falciparum* déverse dans le sang une grande quantité de substances, notamment de protéines «non-propres» qui mettent à contribution les moyens et équilibres immunitaires. L'augmentation des IgM est peu ou pas malaria-spécifique, elle est due à une stimulation polyclonale des cellules B. L'augmentation des IgG n'est malarienne que pour quelques 10%, car d'autres antigènes en sont aussi à l'origine. Il était tentant de s'employer à trouver dans la production d'anticorps une réponse sur l'origine de l'hémolyse que d'autres données n'apportaient pas. Et cela, malgré d'une part la présence de divers antigènes, et d'autre part le manque de précisions concernant la production d'anticorps au cours d'expositions discontinues à ces antigènes et l'évolution chronique de la pathologie qu'ils provoquent.

d) La production d'auto-anticorps: ce mécanisme a été suggéré, par analogie avec ce qui se passe avec certains virus, pour expliquer les hyperhémolyses du paludisme à *P. falciparum* (Gear, 1946). Le plasmodium formerait avec l'hématie qu'il parasite un auto-antigène: ce complexe produirait au contact du système réticulo-endothélial, un auto-anticorps qui sensibiliserait les cellules non parasitées; la présence de complément entraînerait leur lyse. Ce mécanisme habilement imaginé n'a jamais trouvé de confirmation. Les résultats de recherches récentes de Merry et coll. (1986) infirment même cette théorie. A l'aide de tests directs détectant les autoglobulines, ils n'ont pas pu mettre en évidence la présence de molécules IgG fixées sur les érythrocytes. Des auto-anticorps existent d'ailleurs dans les maladies du système lymphatique.

Cette longue liste, non exhaustive, des modalités qui peuvent déclencher une hémolyse, et le fait que celle-ci à son tour déclenche une anémie, un ictère, voire une hémoglobinurie, souligne les progrès dans la connaissance de ce phénomène, tant physiologique qu'éventuellement pathologique.

Ces connaissances nouvelles ont permis de mieux comprendre les mécanismes qui produisent certaines anémies à première vue mystérieuses: des ictères hémolytiques avec bilirubine préhépatique (réaction d'Hymans van den Bergh indirecte positive) et des hémoglobinuries parfois surprenantes. Toutefois, ils n'ont pas encore permis de préciser l'étiopathogénèse de la FBH au sens strict, qui est une forme d'exacerbation du paludisme à *P. falciparum* chronique, exacerbation liée à des causes déclenchantes, parmi lesquelles la quinine est un exemple.

2) Mécanismes et lésions tissulaires

Après qu'on ait cherché vainement à mettre en évidence un mécanisme qui impliquerait, à l'origine de la lyse, l'hématie parasitée par une souche hémolysante de *P. falciparum*, présente sous diverses variantes antigéniques, les recherches ont été orientées très tôt vers les

tissus atteints dans la FBH, plus particulièrement le rein et le foie. Le rôle de la rate est l'épuration des hématies anormales et de leurs débris.

a) Le dysfonctionnement rénal étant la cause principale des décès, c'est le rein qui est devenu l'organe «phare» pour le clinicien. Si l'hypothèse de Plehn, qui situait le siège de l'hémolyse dans le rein, s'est avérée dénuée de fondement, cet organe montrait d'incontestables altérations à l'examen macroscopique. Des observations de l'évolution possible d'une oligurie vers l'anurie, s'est dégagée l'opinion très répandue qu'un blocage mécanique du système tubulaire par des précipités d'hématine (hème-oxyde) constituerait le mécanisme essentiel de la FBH; d'ailleurs on observait que l'urine contenait des cylindres tubulaires. Ce point de vue était toutefois en contradiction avec les observations d'anuries réversibles.

L'examen histo-pathologique du rein de cas de FBH, dont les données post-mortem ont été complétées par des biopsies, a mis en évidence des lésions typiques, sans qu'on puisse leur attribuer un rôle étiopathogénique. Au niveau du cortex l'ischémie est nette: cette diminution de la perfusion entraîne une baisse de la filtration glomérulaire. Ce phénomène vasculaire peut être mis en évidence par l'urographie IV et l'angiographie, ainsi que par l'observation du flux rénal de radio-isotopes; toutes ces techniques démontrent que la perfusion rénale est réduite. L'absence de débris de fibrine dans la microcirculation rénale exclut la présence de DIC (coagulation intravasculaire disséminée). Dans la malaria aiguë à *P. falciparum* on peut observer un épaississement occasionnel de la membrane basale glomérulaire ainsi que la présence de macrophages mélanifères et d'érythrocytes parasités (Sitprija et coll., 1969 et 1977).

La lésion capitale est localisée dans le système tubulaire. L'épithélium des tubes contournés distaux, qui font suite à l'anse de Henle, est nécrosé. Cette dégénérescence aiguë produit l'insuffisance rénale. Cette lésion est à rapprocher de celle qu'on observe après écrasement des membres, le «lower nephron nephrosis» de Bywaters et Dible (1943) et de Luké (1946). Des lésions nécrotiques tubulaires ont aussi été décelées dans le paludisme aigu à *P. falciparum* (Phillips, 1984). L'examen par immunofluorescence fait apparaître dans le tissu interstitiel et les parois des capillaires des dépôts granuleux formés d'Ig, essentiellement des IgM. L'examen au microscope électronique met en évidence des dépôts denses subendothéliaux suggérant la présence d'immun-complexes. On n'attribue encore aucune signification particulière à cette présence d'IC, mais des développements ultérieurs pourraient faire de nouveau envisager une intervention immunologique dans l'étiologie de la FBH.

b) L'atteinte du foie et de ses fonctions est semblable aux troubles observés lors du paludisme à *P. falciparum*. Les images histopathologiques ne montrent aucune atteinte, ni aucune destruction des hépatocytes. Seules les mitochondries sont altérées. Le nombre de cellules de

Küpfers chargées de pigment est plus élevée et elles ont tendance à s'accumuler dans les espaces portes, ce qui entrave la circulation. Les veines centrales et les sinusoides sont congestionnés.

La perturbation des tests hépatiques, de la bilirubinémie et des valeurs enzymatiques est difficile à évaluer en présence d'une hémolyse. Les troubles de la coagulation, avec abaissement du taux des facteurs responsables, de l'albuminémie et de la clearance des antipaludiques sont à même d'apporter des renseignements.

2. La maladie

La FBH au sens strict est une entité nosologique bien définie, comportant :

- un état paludéen fébrile,
- une crise hémolytique intravasculaire entraînant une hémoglobinurie,
- un syndrome oligo-anurique
- un ictère modéré.

Le début est brusque: accès paludéen avec fièvre rémittente s'accompagnant de lombalgies, suivi immédiatement, ou après une évolution de 2 à 3 jours, de l'apparition d'urines colorées par l'hémoglobine, en brun foncé (bière Stout) en milieu alcalin, rouge en milieu acide, ou brun plus léger (Porto). L'apparition de l'urine foncée provoque l'angoisse; son volume est variable. Il y a une barre épigastrique, des nausées, des vomissements, parfois un hoquet. La soif qui s'y ajoute est difficile à étancher lorsqu'il y a intolérance gastrique. Une poussée fébrile peut reprendre après quelques heures ou un jour. Le foie est sensible et l'ictère est discret. Le pouls est rapide, faible, filant et s'accompagne d'hypotension. La crise hémoglobinurique peut être unique, ou se reproduire; elle est d'importance très variable.

Si le tableau clinique est assez peu diversifié, il n'en est pas de même de l'évolution qui est très variable et imprévisible. L'accès peut être court et léger et se terminer en 24 à 36 heures. Il peut être fulminant et grave avec anémie aiguë et collapsus. De nombreux cas ont une évolution de type prolongé oligo-anurique, dont la guérison s'amorce par une reprise de la diurèse, parfois une crise urinaire. L'anurie est de mauvais pronostic. Paradoxalement, l'accès peut être transitoire: une mauvaise nuit, une émission d'urine noire au lever, et tout rentre ensuite dans l'ordre.

3. Facteurs étiologiques et déclenchants actuels

Si l'étiologie de la FBH n'est pas encore tout à fait claire, la diminution des cas tant redoutés à la fin du siècle passé et pendant le premier tiers de ce siècle, semble à l'heure actuelle faire place à une recrudescence qui donne une nouvelle importance à ce syndrome. On ne peut donc le reléguer comme une entité historique.

Force est d'essayer de faire le point sur les divers facteurs qui sont à l'origine de la maladie:

- l'hématozoaire *P. falciparum* est en cause même si la recherche du parasite s'avère difficile, lors d'un accès parce qu'il a tendance à ne plus apparaître dans le sang périphérique, dès les premiers jours de l'apparition de la FBH, ou parce qu'un antimalarien a été administré; le syndrome semble lié à certains endroits bien déterminés où de telles souches se sont développées;
- la prise de quinine antérieure, de manière souvent espacée en prophylaxie, ou en dose élevée brutale qui déclenche l'hémolyse chez des sujets impaludés depuis plusieurs mois;
- l'existence de souches hémolysantes de *P. falciparum* qui n'a pu être prouvée, souches qui pourraient produire une hémolysine ou une fragilisation métabolique de la membrane de l'érythrocyte;
- une fragilité héréditaire de l'érythrocyte par déficience enzymatique;
- une réponse immunologique avec formation d'immun-complexes;
- des causes favorisantes telles que la fatigue et le refroidissement;

Lorsque l'un de ces facteurs toxiques exogènes déclenche une hémoglobinurie qui n'est pas d'origine malarienne, ce n'est pas une FBH, car celle-ci est malarienne ou quinino-malarienne (Dubois et van den Berghe, 1947).

4. Le diagnostic

L'existence d'une FBH est assez aisée à affirmer cliniquement. La plupart des bons auteurs parlent d'une «triade» typique, mais les éléments pris en considération ne sont guère identiques. Il semble plus prudent d'être un peu plus explicite pour définir la FBH au sens strict et d'exiger que soient associés un paludisme à *P. falciparum*, une hémolyse brutale intra-vasculaire suivie d'hémoglobinurie et une oligo-anurie (en l'absence d'une déficience en G6PD), s'accompagnant d'un ictère modéré et de l'existence d'un état immuno-allergique.

L'examen des urines, qui donnent le signal d'alarme par leur coloration due à l'oxy- et la méthémoglobine, la première rouge, l'autre brun sale, offre un aspect variable selon la proportion de ces deux substances. La preuve de la présence d'hémoglobine, permettant d'exclure l'hématurie, préoccupait les praticiens tropicalistes au point qu'on pouvait trouver dans des laboratoires d'hôpitaux à équipement modeste, des petits hématospectroscopes à main de Henocque permettant de reconnaître les raies d'absorption caractéristiques. La quantité d'urines émises était une donnée capitale. Les urines, à poids spécifique inférieur à 1030, contenaient aussi des protéines (2-15 g/l), de la bilirubine, de l'urobilinène et un taux abaissé de NaCl.

L'examen du culot de centrifugation faisait apparaître des cylindres granuleux bruns et hyalins et des substances amorphes. La présence de quelques hématies n'infirmait pas le diagnostic d'hémoglobinurie.

L'examen du sang doit avoir comme premier objectif d'établir la présence d'une infection paludéenne. L'usage de la goutte épaisse, à partir de 1903, a permis d'éliminer beaucoup de résultats faussement négatifs et d'évaluer correctement le rôle du *P. falciparum*. A cet effet, il faut également s'interroger sur le rôle de l'auto-administration réflexe d'une dose de quinine ou d'un antipaludique de synthèse au début du malaise, qui pourrait limiter les chances de trouver le plasmodium. En outre, les parasites disparaissent à la suite de l'hémolyse, mais pourront réapparaître plus tard. Les moyens modernes de détection d'anticorps spécifiques, hémagglutination indirecte (IHA), Elisa et surtout l'immunofluorescence (IF) qui fait usage d'antigènes figurés, permettent de s'assurer de l'existence d'un paludisme aigu ou chronique.

Les taux des protéines plasmatiques sont perturbés: le taux des albumines est abaissé, mais il y a une augmentation des globulines, d'abord des IgM, puis des IgG, qui accompagnées de la chute du nombre des érythrocytes, provoquent une accélération de la vitesse de sédimentation sanguine. La numération des hématies et les taux de l'hémoglobine doivent être contrôlés régulièrement.

L'urée et la créatinine du sang sont augmentées et sont de bons indicateurs de l'évolution. La baisse du cholestérol correspond à un signe qui accompagne régulièrement le paludisme. La glycémie peut être abaissée.

L'élévation du taux de la bilirubine et la réaction de Hymans van den Bergh «indirecte» positive, indiquant qu'il s'agit d'une bilirubine préhépatique, sont la conséquence de la destruction globulaire. En cas de dysfonctionnement hépatique, la réaction de HVB peut aussi être «directe».

La réserve alcaline, à laquelle on attribuait jadis une certaine importance, peut être légèrement diminuée (< 60 vol).

Diagnostic différentiel

La confusion avec une hématurie peut être évitée par l'examen du culot des urines. La distinction entre la FBH et les hémoglobinuries d'une autre origine repose le plus souvent sur le simple bon sens. Ce sont des syndromes voisins pour lesquels on dispose d'une ample moisson de données utiles dans le domaine étiopathogénique. Ainsi une hémoglobinurie qui apparaît après une transfusion de sang incompatible ne posera jamais de problème diagnostique. L'hémoglobinurie paroxystique «a frigore» et l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) sont des curiosités: la première se présente sous forme d'accès d'hémoglobinurie reproductibles à volonté, dont le facteur fondamental est une anomalie plasmatique acquise chez des sujets prédisposés par une syphilis ou une autre pathologie: le test de Donath-Landsteiner est positif, alors qu'il est négatif dans la FBH; dans la maladie de Marchiafava et Micheli on observe, à côté d'érythrocytes normaux, des érythrocytes à métabolisme

troublé, dont le déséquilibre est plus marqué durant la nuit, de telle sorte que l'hémoglobinurie se retrouve dans l'urine matinale. Il y a une dysfonction permanente qu'on reconnaît par une hémosidérinurie persistante. Un test simple permet de déterminer la présence d'érythrocytes de l'HPN. Ce test à l'eau sucrée (Hartman et coll., 1966) consiste à mélanger 1 ml de sang citraté et 9 ml d'une solution aqueuse de sucre à 10%: les érythrocytes HPN s'hémolysent.

L'anamnèse des circonstances qui ont permis de constater l'anomalie permettent aussi d'identifier les hémoglobinuries d'effort ou de marche qui se produisent à l'occasion d'efforts physiques importants ou de traumatismes répétés des pieds (efforts musculaires prolongés, marathon et courses de longue durée); des chaussures mieux appropriées feront éliminer le facteur traumatique. Il ne faut pas confondre ces états avec la myoglobinurie d'effort (maladie de Meyer-Betz), ni avec ceux liés à l'écrasement (crush syndrome), à des myopathies, à l'électrocution ou à des intoxications diverses. La lyse de fibres musculaires met en circulation de la myoglobine qui, ayant moins d'affinité pour l'haptoglobine, passe rapidement par le rein en y produisant des lésions tubulaires et interstitielles.

Les rares cas d'idiosyncrasie à la quinine s'exprimant par une hémoglobinurie à chaque prise ne seront pas difficiles à reconnaître car de tels incidents étaient exclus chez les européens engagés pour les tropiques, puisqu'ils étaient soumis avant le départ à un test de tolérance à la quinine.

Les hémolyses d'étiologies fort diverses, y compris les hémoglobinopathies, la drépanocytose, les thalassémies majeures et mineures, ne posent pas de problèmes de diagnostic différentiel avec la FBH. Il n'en est pas de même pour les déficiences enzymatiques, en particulier en G6PD, qui doivent être exclues systématiquement par les tests appropriés, telle la technique au bleu de crésyl brillant de Motulski ou une variante, en tenant compte du fait que tous les colorants ne fournissent pas des résultats satisfaisants (Van Ros, 1963).

5. Le traitement

5.1. Règles anciennes

Il est instructif de rappeler les règles qui présidaient dans un passé pas tellement lointain à la mise en traitement des cas de FBH, qui se faisait de préférence sur place; il consistait en alitement et soins infirmiers très assidus assurant le confort du malade. Le fait que la proportion des décès était plus élevée dans les hôpitaux qu'en brousse, justifiait cette attitude. Le résultat de thérapeutiques «actives» était décevant dans l'ensemble. De nombreux hémoglobinuriques guérissaient spontanément. Les schémas de traitement n'avaient souvent que des justifications spéculatives, ayant apporté, dans quel-

ques cas, des succès qui relèvent du «post hoc ergo propter hoc». Malgré les échecs entamant l'efficacité et la confiance que méritaient les formules, on maintenait leur usage «par acquit de conscience», en raison de la réputation que leur attribuaient quelques cliniciens en vue, et de la pression exercée par le malade et son entourage sur le médecin traitant, exigeant de tout essayer pour le sauver.

Le sentiment profond d'impuissance des praticiens s'est exprimé par une profusion de remèdes pour des motifs variés et sous forme d'associations empiriques.

a) La lutte contre l'hémolyse et ses effets orientait les premiers efforts et se basait sur des analogies ou des raisonnements fort spécieux. On a fait appel au sérum antivenimeux, généralement disponible, (10 à 50 ml s/cutané, méthode de Boyé), à la papavérine en doses répétées de 40 mg par voie orale ou parentérale, au chlorure de calcium, 15 à 30 g par jour, aux barbituriques (luminal sodique, Burkett, 1943), à la vitamine K.

b) Augmenter ou rétablir la diurèse était un objectif intuitif. L'ingestion de boissons en abondance était la solution la plus simple (eau minérale, thés variés, champagne, etc.) à condition que l'estomac les tolérât; sinon le sérum physiologique, glucosé ou non, était administré par voie parentérale en évitant de surcharger l'organisme et de provoquer un oedème pulmonaire. Ces moyens combattaient aussi la déshydratation, conséquence des transpirations abondantes, des vomissements, de la diarrhée, et rétablissaient la balance hydrique. Pour le public, ils assuraient le lavage du sang et des reins. L'administration de diurétiques, caféine (250 à 500 mg), théobromine (250 à 500 mg), théophylline (100 à 400 mg), diurétiques mercuriels (salyrgan), était inutile et dangereuse. On peut y ajouter les médications alcalinisantes (bicarbonate de soude, 500 mg, ou «Fruitsalt») destinées à combattre une acidose à laquelle on attachait une grande importance, mais surtout dans le vain espoir d'éviter le blocage des tubules rénaux par des précipités d'hémoglobine.

La liste est interminable: sulfate de soude isotonique, lactate de soude, arsénicaux, novocaïne sans adrénaline (5-10 ml en injections IV lentes), solutions colloïdes destinées à bloquer le système réticulo-endothélial. Divers médicaments traditionnels utilisés pour combattre l'oligo-anurie ont été essayés sans succès (Madagascar, Indes, etc). La méthode la plus originale a été l'administration en lavement d'une macération de reins de porc, présumée constituer une opothérapie rénale.

L'oligurie et l'anurie très préoccupantes étaient également combattues par une thermo- et locthérapie de la région lombaire: chaleur, ventouses, infiltrations à la novocaïne, visant à améliorer la circulation rénale. La décapsulation du rein était un geste désespéré devant l'échec de la thérapeutique.

c) Le *shock vasculaire* exige le rétablissement du volume circulatoire par l'administration de plasma et de liquide isotonique.

Une *anémie* de l'ordre de 1,5 million d'érythrocytes par mm³ et même moins, demande une transfusion sanguine très prudente, par petites quantités; sa compatibilité sera attestée par un dernier test direct de contrôle entre les globules rouges du donneur et le sérum du receveur, évitant une malencontreuse nouvelle hémolyse.

d) Le traitement du *paludisme* était une question importante et délicate, en particulier par la quinine, mais également par d'autres antipaludiques. Malgré de nombreux exemples de l'innocuité de leur administration après la crise hémolytique, on jugea prudent, mais également recommandable, de traiter le paludisme dès que la parasitémie faisait sa réapparition.

e) La dialyse péritonéale continue, mise au point en 1923, aurait pu être une technique de remplacement ou de soulagement temporaire de la fonction rénale. Malheureusement, les risques d'infection du péritoine étaient trop grands et les moyens antiseptiques peu efficaces. Le rein artificiel, tant sous sa forme initiale qu'après ses importantes simplifications techniques, n'était qu'une solution sans espoir en raison des conditions dans lesquelles il fallait traiter la FBH.

Par contre, la *dialyse péritonéale discontinuée* à un tube (sonde de Pezzer stérile introduite sur la linea alba) était utilisable sous couverture d'antibiotiques. Elle est apparue au moment où la FBH était en voie de disparition. Il vaut la peine de faire remarquer qu'en 1961, dans un hôpital aussi prestigieux que le Peter Brigham de Boston, le rapport était de 121 péritoneo-dialyses pour 37 hemo-dialyses.

5.2. Traitement recommandé

Le traitement consiste en repos, médication antimalarienne et thérapeutique de l'insuffisance rénale (voir chapitre maladies rénales 6. Dialyse, p. 759).

6. Distribution et devenir de la FBH

Vers 1850, cette entité pathologique avait été reconnue le long de la Côte occidentale de l'Afrique tropicale (Baie du Bénin). Sa présence a été signalée peu à peu dans d'autres régions tropicales, subtropicales et méditerranéennes.

La FBH, au sens large, a été signalée dans les cinq continents:

En Europe: en Grèce, Sardaigne, Sicile, Italie méridionale, Yougoslavie, dans les Etats Balkaniques et le Sud de la Russie. A la lumière des connaissances actuelles, il semble évident que cette étiologie à dû couvrir le favisme, certaines hémoglobinopathies, la maladie de Weil, à côté de cas indiscutables de FBH.

En Asie: Au Proche Orient, en Inde, en Birmanie, en Thaïlande, au Vietnam, en Indonésie, en Chine (Yun-

nan, île de Hainan), dans le Sud-Est Asiatique, au Nord de l'île de Bornéo.

En Océanie: en Nouvelle Guinée, aux îles Solomon, aux Nouvelles Hébrides.

En Amérique: dans les Etats du sud des E.U., au Mexique, en Amérique Centrale (Costa Rica, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panama), à Cuba, en Guadeloupe, à Haïti, au Brésil, en Colombie, en Ecuador, dans les Guyanes, au Venezuela.

En Afrique: au Nord en Algérie, au Sud dans le Zimbabwe, au Botswana (ex-Bechuanaland) et à Madagascar; dans l'ensemble des zones tropicales, du Sénégal au Cameroun à l'Ouest, et du Sud Soudan à la Zambie et au Mozambique à l'Est. Au Centre, le Zaïre représente le foyer le plus vaste.

Depuis la fin du XIX^e siècle, de nombreuses statistiques (Panama, Nyassaland, actuellement Malawi, Guyane britannique etc.) avaient montré que statistiquement les blancs étaient atteints 5 à 10 fois plus que les noirs, et que les Hindous occupaient une place intermédiaire. Il est clair que ces différences étaient conditionnées par le degré de prémunition malarienne et par les conditions d'hygiène, et non par une hyper- ou une hyposensibilité raciale.

Le changement des habitudes de prophylaxie antipaludique qui s'est amorcé au cours de la deuxième guerre mondiale, soit le remplacement de la quinine par des antipaludiques de synthèse, qui s'est poursuivi et généralisé à partir des années 50, a fait pratiquement disparaître la FBH. On est tenté d'attribuer ce changement à l'élimination du facteur déclenchant de la crise hémolytique. A la réflexion, en se basant sur le fait que la quinine n'était pas un facteur obligatoire de déclenchement, qu'elle n'était réellement efficace qu'à dose curative (insupportable), et qu'aux doses prophylactiques son rôle était de maintenir la parasitémie à un niveau infra-clinique, équilibre précaire si la prise était en plus irrégulière (*), on peut se demander si les prophylactiques nouveaux plus performants n'ont pas modifié le terrain, c.à.d. la cause lointaine (le paludisme chronique), ou même la cause immédiate (l'accès déclenchant).

Déjà, au cours de la période de l'Etat Indépendant du Congo, la FBH constituait un problème médical préoccupant par sa fréquence et sa gravité auprès du personnel recruté en Europe. Le premier témoignage est celui de Mense. Pendant son séjour à la station du Stanley Pool (Léopoldville) de 1885 à 1887, qui comptait un effectif européen de 30 personnes, il avait en plus la charge des malades ramenés de l'intérieur du pays. Dans son rapport il écrit: «de toutes les infections, la malaria est la fièvre qui exerce les effets les plus perniciose sur la santé des blancs. Elle est le fléau de la race caucasienne

en régions tropicales, aucun européen n'échappe complètement à ses atteintes... Les formes bilieuses et hématuriques constituent la forme la plus grave de la maladie. La couleur «bien brun» ou brunâtre de l'urine, les vomissements de bile, la couleur jaune de la peau et de la membrane muqueuse constituent les principaux symptômes de la fièvre bilieuse».

En 1897, Mense spécifie que la dénomination correcte est «hémoglobinurie». Il a eu à soigner pendant son séjour 22 cas, dont un noir qui avait séjourné plusieurs années en Allemagne et vivait à l'européenne. Il n'eut à déplorer aucun décès. Dans l'exposé qu'il fait en 1897, il écarte le point de vue qui estime que la FBH est une fièvre jaune en soulignant qu'il s'agit de cas sporadiques et qu'ils ne sont pas contagieux. Il est convaincu de l'étiologie malarienne. Il souligne l'indigence des moyens de laboratoire, malgré son insistance auprès de l'administration de Bruxelles pour obtenir un équipement de laboratoire minimum. Il lui fut répondu: «vous trouverez tout sur place»; mais la réalité était tout autre: il n'y avait rien sur place et sa mission comportait en plus l'obligation d'assurer le rôle de pharmacien et de préparer les médicaments dans des conditions tout aussi difficiles. Il attribue ses succès thérapeutiques à l'administration de fortes doses de quinine, 1,5 à 2 g per os, par voie rectale ou sous-cutanée, selon l'état du malade.

Le rapport suivant est de Van Campenhout, en charge du Laboratoire de Léopoldville après 2 séjours dans le Haut Congo où il avait vu les premiers cas de FBH. Dans le rapport du Laboratoire établi avec Dryepondt pour la période 1899-1900, il consacre 66 pages sur 117 (soit plus de la moitié) à une étude clinique et de laboratoire remarquablement détaillée portant sur 16 cas de FBH, dont 4 avec issue fatale (25%). Ces descriptions sont une mine de renseignements sur l'évolution de ces cas représentatifs de FBH; ils comportent une gamme étendue de tests de laboratoire et de leurs variations au cours de la maladie, ainsi que des protocoles d'autopsie.

Il fait ensuite une analyse critique de ses observations; elle lui permet d'arriver à des conclusions valables sur les causes déterminantes ou occasionnelles de la FBH: il s'agit d'impaludation chronique sur laquelle se greffe une manifestation aiguë souvent liée à une prise de quinine. Le rôle de cette médication, suspecté depuis Tomaselli, n'est pas de révéler une idiosyncrasie quinique de l'individu, ni de faire apparaître une hypersensibilité chez un impaludé. La FBH est une maladie «distincte» qui n'atteint jamais de nouveaux arrivés, mais est précédée d'accès malarieux plus ou moins nombreux. Il met l'hémolyse en rapport avec «une modification de la constitution intime du globule rouge» et une plus grande sensibilité au refroidissement brutal (frissons).

Ce dernier élément recevra une attention particulière, parce qu'il s'agit d'une cause occasionnelle importante. Les informations générales indiquent une plus grande fréquence sur les Hauts Plateaux et les plateaux plus

(*) Il faut rappeler les statistiques des Pères Blancs qui permettent d'affirmer qu'il n'y a plus eu parmi leurs 600 religieux de cas de FBH à partir du moment où la prise journalière de quinine prophylactique a été imposée.

aérés: les postes de Vivi et Nord-Mayanga ont été abandonnés et celui du Mont Léopold a été descendu dans la plaine. En outre, l'expérience acquise au cours du dernier trimestre de 1899 à l'hôpital de la Croix Rouge à Boma n'était que trop démonstrative: 4 cas parmi les 20 militaires du fort de Shinkakassa, érigé sur un plateau peu abrité, et 1 seul cas parmi les 200 habitants de Boma, soit 20% contre 0,5%, car 2 autres cas étaient des étrangers. Les médecins de cette génération portaient une plus grande attention aux conditions physiques environnantes et météorologiques que leurs successeurs. Abstraction faite des exagérations, ils n'avaient pas tort.

En ce qui concerne la quinine, la preuve fut faite que la FBH peut guérir sans quinine et que son administration au cours de la maladie ou comme traitement d'un accès malarien pendant la convalescence ne déclenchait pas de crise hémolytique. La quinine ne méritait pas la mauvaise réputation qu'on lui avait faite, car la FBH peut apparaître sans prise de quinine. Elle est au plus responsable d'une albuminurie faussement positive au tube d'Esbach. Il faut se méfier des conclusions hâtives; il n'est pas suffisant de constater une FBH chez un syphilitique pour en déduire le rôle de la tréponématose comme facteur étiologique. Les fatigues excessives constituent un élément prédisposant, comme les excès de table; les excès sexuels et les auto-intoxications (alcool) sont des causes éloignées.

Ces observations et ces réflexions ont gardé toute leur valeur et sont d'une lecture attachante. Il en est de même du rapport Broden sur les travaux du laboratoire de Léopoldville pour la période de 1900 à 1905. Il consacre 69 pages (sur 196, soit 35%) à l'hémoglobinurie au Congo. Dans son exposé, il émet l'opinion que la FBH ne doit pas être classée parmi les accès perniciose du paludisme aigu, qui sont des formes graves soit par le nombre des parasites, soit par les organes principalement atteints.

L'hémoglobinurie, qu'il appellera *hémoglobinurie tropicale*, paraît devoir occuper une place spéciale dans la pathologie malarienne. Il en relève les données historiques et géographiques et dans ce contexte évoque l'opinion fort répandue que la FBH serait d'introduction récente. Il souligne qu'elle ne survient que chez des résidents qui ont déjà souffert fréquemment d'accès malarieux. Il se penche à son tour sur les influences climatiques et la fréquence plus élevée des cas en saison sèche et froide, fait qu'il n'a pas observé à Léopoldville. Il n'a pas non plus observé d'hémoglobinurie chez les noirs, mais par contre de nombreux chinois employés à la construction du chemin de fer du Bas-Congo ont succombé à la FBH. Il insiste aussi sur le fait qu'un accès d'hémoglobinurie ne confère aucune immunité: des récurrences ne sont pas exceptionnelles. Il mentionne à son tour le rôle occasionnel de circonstances favorissantes, telles que de grandes fatigues physiques, le refroidissement ou de fortes émotions.

Vingt observations très soigneuses étayaient la description clinique, celle de l'évolution, qui dure de quelques heures à 3-4 jours sauf rare exception, et celle de l'issue. Il rappelle qu'une série de 12 cas traités à la quinine a eu à déplorer 7 décès (58%), alors que dans une autre série de 25 cas qui n'ont pas reçu de quinine il n'y a eu que 2 décès (8%). Broden n'a vu aucun de ses cas mourir d'anurie, mais de coma succédant à une phase d'excitation et de délire. Il regrette de n'avoir pu autopsier que quelques cas et seulement de façon sommaire; les constatations confirment les descriptions d'autres auteurs, tels Corré, Kelsch et Kiener, Marchiafava et Bignami, De Haan.

La condition essentielle, mais non suffisante pour que survienne l'hémoglobinurie tropicale est que le sujet ait souffert antérieurement d'accès malarieux de tierce tropicale ou estivo-automnale. Dans certaines régions on note des atteintes plus nombreuses que dans d'autres, alors que les parasites sont morphologiquement identiques. Broden a recherché, mais n'a pas pu confirmer, la présence d'autres hématozoaires comme le *Pirosoma bigeminum*, ou le *bacille de Yersin*. Il constate également que les hématozoaires disparaissent du sang périphérique au cours de l'accès.

En ce qui concerne la quinine, il ne partage pas l'avis de ceux qui croient à une intoxication quinique, mais il note qu'il faut être méfiant en ce qui concerne l'administration de la quinine pendant l'hémoglobinurie.

Il conclut en spécifiant «qu'il doit y avoir un facteur dont l'essence même nous échappe» et «qu'il n'y a pas d'explication satisfaisante». Quatre vingt ans plus tard, ces opinions restent valables.

Cette étude de Broden et les communications de Vedy (1904) et de Janssen (1904) clôturent la période où la FBH retenait en priorité l'attention des médecins. Cette préoccupation était justifiée, car cette maladie mystérieuse, grevée d'une mortalité de l'ordre de 25% et pratiquement sans traitement valable, atteignait de manière imprévisible un certain nombre d'européens qui devaient assumer le développement de l'Etat Indépendant, en passe de devenir bientôt une colonie. L'engagement et le réengagement de ce personnel de cadre étaient fortement contrecarrés par cette hémoglobinurie.

Cette préoccupation se déplacera vers la maladie du sommeil qui venait de prendre une extension épidémique et menaçait de tarir le recrutement de la main-d'œuvre indispensable aux travaux d'infrastructure et des divers secteurs du développement économique.

En matière de FBH, il n'y aura plus guère à partir de 1918 que les rapports sur l'hygiène du Gouvernement général. Il faut toutefois préciser que les chiffres ne concernent que les patients traités par les médecins du gouvernement. De tous temps de nombreuses organisations philanthropiques, missionnaires, industrielles ont assuré les soins médicaux de nombreux malades, y compris de certains fonctionnaires au service de l'état,

sans qu'il soit possible d'estimer même approximativement cette participation d'ailleurs essentiellement variable. Un seul rapport (1952) fait état de 15 cas, avec 8 décès qui devraient s'ajouter aux chiffres du rapport, soit 72 cas et 19 décès.

Un aperçu général du nombre de cas, basé sur la déclaration aléatoire des cas hospitalisés, peut donner une idée de l'importance du problème, sans que l'on puisse confronter ces chiffres avec ce qui s'est réellement produit. Il a néanmoins semblé utile de grouper les données par périodes en vue de fournir un tableau de leur évolution.

Relevé synoptique des cas de FBH chez les européens.

Période	Nombre cas	Décès	Pourcentages
1918-1927	644	125	19,4%
maximum	90 (1927)	18 (1918)	29% (1925)
minimum	59 (1918)	7 (1921)	10% (1927)
1928-1937	551	97	19,4%
maximum	86 (1929)	19 (1932)	39,4% (1934)
minimum	33 (1937)	5 (1935)	9,4% (1931)
1938-1947	327	77	23,5%
maximum	41 (1942)	13 (1946)	40% (1946)
minimum	28 (1941)	5 (1940)	13,9% (1940)
1948-1957	276	27	9,8%
maximum	43 (1948)	6 (1946)	14% (1948)
minimum	6 (1957)	0 (1957)	0% (1957)
1958	6	1	16,6%

Ces chiffres soulignent qu'il n'y a pas eu de changement notable au cours de la période 1918-1948. Il ne s'amorcera dans les statistiques qu'à partir de 1953 pour devenir très marqué en 1957. Il est sans doute superflu de faire remarquer que ces chiffres reflètent des diagnostics qui n'ont pas nécessairement été établis selon des critères identiques et ne pourraient tous être des FBH au sens strict.

La FBH et les Africains noirs

Depuis l'identification de la FBH comme entité nosologique, il était admis que cette affection n'atteignait que les blancs. Néanmoins on observait régulièrement mais rarement des cas chez des noirs. Ainsi Ziemann (1900) décrit un cas de FBH chez un noir qui n'avait pas pris de quinine, argument allant contre le rôle étiologique de ce médicament. Le Dantec (1907) en observe 26 cas à Madagascar. On se souviendra qu'un des 22 cas de FBH soignés par Mense (1885) était un noir, qui avait vécu il est vrai pendant de nombreuses années en Allemagne et vivait à Léopoldville à l'européenne, mode de vie dont il est difficile de supputer ce que cela pouvait représenter en 1885, mais justifiait cette exception à la règle. Van Campenhout (1901) a vu des gens de couleur provenant

du Soudan, d'Abyssinie, de la Côte des Somalis souffrant d'hémoglobinurie comme les Européens. Bien plus, la Compagnie du chemin de fer du Congo a engagé, pendant un certain temps, des noirs des îles Barbades dont certains ont succombé à des accès hémoglobinuriques. Il fait part de l'expérience de H. Dupont qui a soigné, à Basoko, des Bangalas atteints de FBH, et à Boma, des Mayumbe's souffrant du même syndrome. Gouzien (1911) signale que la FBH est très rare chez les autochtones vivant dans une zone épidémique, mais qu'elle les atteint autant que les Européens ou les Asiatiques lorsqu'ils sont transportés ailleurs.

A partir de la période où des statistiques de mortalité et de morbidité ont été rassemblées dans les rapports annuels des services médicaux du Congo belge sur l'Hygiène publique, il n'y a pratiquement pas une année sans qu'un ou quelques cas indigènes soient recensés, avec ou sans décès; ainsi, en 1918, 2 cas et 2 décès sont signalés. Toutefois, en 1924, ces chiffres s'élèvent à 6 cas et 5 décès et en 1925 à 9 cas et 5 décès, au sujet desquels Mouchet (1926) fait remarquer que la direction générale n'a reçu aucun détail. En 1927 et 1928, les chiffres seront respectivement de 14 cas et 3 décès et 11 cas et 5 décès, sans plus ample information.

En 1929, Moncarey décrit deux cas, une femme (Mu)Lendu et un homme (Mu)Hema qui ont présenté un syndrome d'hémoglobinurie, avec présence de *P. falciparum*. La première est morte en anurie et le second s'est rétabli à la suite du traitement par la quinine. L'auteur signale qu'il a retrouvé à cette occasion dans les documents cliniques, deux autres cas de FBH légère chez des indigènes. Il fait remarquer de plus que, si le paludisme aigu est fréquent au cours de l'enfance, les accès graves sont très rares à l'âge adulte. Ce clinicien expérimenté fait remarquer d'autre part que la FBH se présente chez les européens sous deux formes principales: l'une d'origine malarienne bien confirmée, justifiable d'un traitement à la quinine et dont le pronostic est moins grave que l'autre qui, essentiellement non malarienne, est d'un pronostic plus sombre et dont le traitement par la quinine est d'une utilité douteuse.

Un fait nouveau apparaît en 1930: la FBH se déclare parmi les travailleurs recrutés dans le territoire du Rwanda-Burundi qui sont mis au travail dans les exploitations de l'UMHK. Recrutés à partir de 1926, ils font au Katanga des accès graves de paludisme qu'on essaie de combattre par une quininisation préventive avec un résultat mitigé.

Le premier cas est décrit par Louveaux en 1930 chez un sujet originaire du Ruanda-Urundi, malarien chronique, qui développe un accès de FBH avec présence de *P. falciparum*; il guérit après le traitement classique à cette époque, basé sur l'administration de chlorure de calcium (2,5 mg), de bicarbonate de soude (3 g) per os et l'injection de sérum antivenimeux.

Leclef (1931) publie 11 cas, tous travailleurs Banyan-

ruanda et Barundi transférés au Katanga, qui font des accès aigus de paludisme comme les Européens. Deux étaient des travailleurs de fond qui recevaient chaque jour à la sortie de la mine 50 ctg de quinine, ce qui n'empêchait pas la survenue d'accès aigus; les 9 autres étaient des travailleurs de surface qui ne recevaient pas de quinine préventive. Le traitement usuel guérit 9 d'entre eux et 2 meurent en anurie avec un ictère prononcé, sans qu'on spécifie à quel groupe ils avaient appartenu. L'auteur estime que ces FBH étaient liées à la prise de quinine.

De Decker (1932) rapporte 17 cas, dont il a soigné 15 personnellement. Tous sont à nouveau originaires du Ruanda et du Burundi, sauf une femme venant du Lomami. Il ne partage pas l'opinion de Leclef concernant le rôle provocateur de la quinine, mais est davantage impressionné par la débilité des malades. Tous ont présenté des signes cliniques prémonitoires: barre lombaire, conjonctive subictérique, fièvre. Il déplore 3 décès dont un s'est produit avant même son hospitalisation, un autre des suites de complications amibiennes pendant sa convalescence; le troisième survint chez une femme dont l'état général était particulièrement déficient. L'auteur insiste sur le fait que tous supportaient sans inconvénients la quinine prophylactique et qu'il a remplacé avec succès, lors du traitement de l'accès, la quinine par la plasmochine (décision qui ferait actuellement froncer les sourcils). L'administration d'une solution de chlorure de calcium à 4% présente l'avantage d'inciter à boire par son goût salé. Une remarque est importante: il a observé 3 récurrences et estime que, si on n'avait pas rapatrié les malades guéris, il en aurait observé davantage.

Paul Reyntens (1935) rapporte des FBH chez 2 enfants. L'un, un garçon Muluba âgé de 8 mois, meurt en moins de 12 heures, l'autre, une fillette de 8 mois, fait après l'administration de 25 ctg d'atébriane et 1 ctg de plasmochine un accès de FBH qui guérit rapidement, puis un deuxième 3 mois plus tard, à nouveau après l'administration d'atébriane et de plasmochine; il lui sera fatal. L'auteur, analysant les divers facteurs qui peuvent entrer en jeu dans le déclenchement d'une FBH, estime que rien n'indique qu'un facteur unique soit en cause, mais qu'au contraire divers éléments doivent s'associer, dont la prise irrégulière de quinine, l'administration d'antipaludiques ou fébrifuges autres que la quinine, et qu'il est indiqué de se préoccuper des conditions climatiques et saisonnières, telles que le froid, par analogie avec l'hémoglobinurie paroxystique «a frigore». En tenant compte des connaissances actuelles, il n'est pas irréel d'émettre l'hypothèse que l'auteur a décrit là les premiers cas d'hémoglobinurie par déficience en G6PD.

En 1933, R. Van Nitsen fait le point sur cette série de FBH dans sa monographie sur l'hygiène des travailleurs noirs dans les camps industriels du Haut Katanga. La FBH se présente avec les mêmes symptômes que chez l'europpéen et se déclare après une prise ou non de

quinine ou un refroidissement. En 2 ans et demi, 54 cas ont été observés, soit 44 hommes, 9 femmes et 1 enfant, tous sauf un originaires du Ruanda-Urundi. La mortalité a été de 26%. Il souligne le fait que, introduits au Katanga en 1926, ce n'est qu'en 1930 que le premier cas est apparu.

En 1939, Van Riel décrit une situation fort similaire parmi des travailleurs Wanande des territoires de Beni et Lubero, recrutés en zones d'altitude fort peuplées, non malariennes et sans anophélisme, qui sont mis au travail dans les camps de la MGL situés dans la forêt tropicale de la Lendi où l'impaludation est intense. Ces travailleurs sont soumis à une acclimatation progressive et prolongée à l'environnement et au travail, lors de laquelle ils reçoivent de la quinine préventive. Le recrutement a débuté en 1926 mais la FBH ne fait son apparition, comme au Haut-Katanga, qu'après un délai de 6 ans.

Pendant la période 1932-1937, on enregistre au total, dans les Mines du Nord, 347 cas de FBH et 86 décès qui se répartissent comme suit:

Catégories	Cas	Décès	Pourcentages
Hommes	117	35	30%
Femmes	186	41	22%
Enfants	44	10	23%

L'auteur estime que la quininisation joue un rôle capital; de plus, les montagnards, qui n'ont pas de prémunition paludéenne, sont soumis à des réinfections continuelles, et acquièrent de ce fait une sensibilité particulière à l'hémolyse.

Fain et Bentz (1940) signalent l'apparition de FBH dans deux consultations de nourrissons (à Lufimi-Basse-Sele), qui bénéficiaient d'une distribution de quinine prophylactique.

Ces accidents hémolytiques se sont produits après l'administration de quinine en solution, à la dose de 0,015 g/kg. Sur un effectif de 800 enfants, ils observent eux-mêmes 4 cas d'hémoglobinurie tandis que 2 autres incidents hémolytiques sont portés à leur connaissance par un infirmier. Tous les enfants sont des malariens chroniques (les trois plasmodiums sont présents, mais *P. falciparum* domine). Les accidents se produisent quelques heures après l'administration de la dose de quinine. Pour 4 enfants, dont un est décédé en coma, la symptomatologie est celle de la FBH; chez les deux autres, l'apparition d'urines rouges se reproduit après chaque prise de quinine. Les auteurs font remarquer que toutes leurs observations sont faites chez des enfants de 3 à 4 ans et jamais chez le nourrisson, fait qui incite à penser qu'un certain degré d'imprégnation malarienne est nécessaire pour déclencher l'accès. Ce détail rappelle les observations de Van Nitsen et Van Riel chez des travailleurs importés des hauts plateaux.

FIÈVRE BILIEUSE HÉMOGLOBINURIQUE

Limbos (1947) a observé en 1945 à Zobia (Uele) un cas de FBH chez un garçon âgé de 23 mois, qui recevait de la quinine irrégulièrement pour prévenir des accès fébriles. Quatre heures après l'injection IM de quinine, les urines sont devenues rouges, puis noires. Le lendemain, la présence de *P. falciparum* dans le sang était confirmée. L'enfant était très anémié (hémoglobine à 30%) et oligurique. Il guérit, puis refait des accès malarieux sans hémolyse et sera définitivement mis à l'abri de récurrences par une prophylaxie régulière à l'atébriane. De tels accidents ont été constatés par divers médecins parmi les enfants de leur personnel infirmier.

Statistiques officielles concernant la FBH chez les noirs

Période	Cas	Décès	Pourcentages
1918-1929	59	26	44%
1930-1939	246	54	22%
1940-1949	198	37	18,7%
1950-1958	584	69	11,8%

À côté des chiffres des rapports officiels, deux fortes augmentations du nombre de cas, en 1933 et 1936, sont dues à des cas de FBH observés par le service médical de la MGL. Au cours de la décennie 1940-1949, on y enregistre au total 198 cas, avec 37 décès, soit une mortalité de 18,7%. L'année 1945 est une année record avec 46 cas (4 décès), soit plus du double de la moyenne de 17 cas pour les autres années; ce sont des chiffres bruts sans le moindre commentaire. L'augmentation des cas est nette au cours de la dernière période 1950-1958, qui compte 584 cas, avec un total de 69 décès, ce qui ramène la mortalité à un taux faible de 11,8%. La moyenne annuelle des cas est de 64; toutefois, leur nombre s'élève à 109 et 133 pour les années 1953 et 1954. À défaut de renseignements, on peut émettre l'hypothèse que l'augmentation est due à l'organisation de services spécialisés dans les hôpitaux de référence, notamment ceux de médecine interne et de pédiatrie.

L'attitude générale du corps médical concernant la FBH, en dehors des préoccupations des médecins de sociétés minières qui viennent d'être exposées, peut se déduire des quelques communications publiées de 1921 à 1958. Elles concernent des expériences vécues en matière de traitement, ce qui reste toujours la préoccupation majeure en l'absence de données étiologiques pour l'orienter; ces expériences sont parfois complétées par des réflexions sur la pathogenèse. Des communications d'ordre général ont été fournies par Dupuy (1923), Repetto (1926), Valcke et Bourguignon (1932), Corman (1934 et 1935), Reyntjens (1936) Calewaert (1944), Van de Pitte (1949). Le problème de l'anurie est traité par Rouvroy et Van Nitsen (1925). Des arguments en faveur

ou contre l'emploi de transfusions sanguines sont développés par Lejeune (1921), Stercks (1928) et Thémelin (1934). Les publications de Fain et Betz (1940) et de Limbos (1947) soulignent le rôle de l'imprégnation malarieuse et les avatars liés à l'administration de quinine prophylactique ou thérapeutique.

La publication de Sonnet et coll. (1959) a attiré l'attention sur le rôle essentiel de la déficience en G6PD dans l'apparition d'une hémoglobinurie. Cette hypoenzymie a fait l'objet d'une série d'études auxquelles Van de Pitte a participé activement, en vue d'établir la distribution et l'importance de cette déficience parmi les populations d'Afrique centrale. Dans le travail de Van de Pitte et Styns (1963), les données recueillies par divers chercheurs sont rassemblées en un tableau reproduit ci-dessous:

Nombre de personnes examinées et proportion de déficients en G6PD

Lieu ou tribu	Nombre	Déficients%	Auteurs
Léopoldville	522	21,5	Sonnet et Michaux
Léopoldville	106	14	Styns
Kisangani	98	14,3	Motulsky et coll.
Yaka	628	23,4	Motulsky et Van de Pitte
Ngbaka	49	6,1	Motulsky
Tutsi	90	2,2	Motulsky
Hutu	99	6,1	Motulsky
(Ba)Shi	116	13,8	Motulsky
Pygmées	126	4	Motulsky, Dherte et Ninane

Ces pourcentages montrent une déficience marquée chez les Bantous, une enzymopénie moins marquée chez les Soudanais et faible chez les Hamites.

Lambotte et coll. (1968) soulignent la fréquence de l'apparition d'une anémie hémolytique aiguë chez les déficients en G6PD, à la suite de l'administration de primaquine et d'autres médicaments; la lyse atteint d'abord les hématies les plus âgées, forcément les plus déficientes en G6PD; cette anémie peut s'accompagner d'hémoglobinurie massive et entraîner une anurie qui peut être à l'origine d'une issue fatale. Cette forme de FBH doit être dissociée de la FBH au sens strict. Elle explique, au moins en partie, les chiffres plus élevés qui coïncident avec l'usage plus répandu de 8-amino-quinoléines, de sulfamides, de sulfones, de vit. K etc. Elles sont également la raison d'un abaissement de la mortalité, malgré l'absence d'un traitement performant.

7. Positions actuelles et orientations de recherches

A partir des années cinquante, le monde médical tropical avait acquis la conviction que la FBH n'avait plus de place dans le tableau nosologique. La publication de Dukes et coll. (1968) vint troubler la quiétude en signalant la réapparition de la FBH en 1965-1967 en Rhodésie (Zimbabwe) après son absence de 1955 à 1964. Cette publication a mis fin à la conviction prématurée de la disparition de cette pathologie; cela a été souligné dans un article de tête du *British Medical Journal* qui a éveillé l'attention du corps médical sur ce retour. Dukes et coll. ont attiré l'attention sur une nouvelle catégorie de personnes à risque, plus particulièrement les citadins africains, qui n'ont pas pu acquérir en milieu urbain la résistance au paludisme qui se développe en milieu rural endémique. En effet, parmi les 6 cas qu'ils signalent, il n'y a qu'un caucasien, d'ailleurs le seul dont l'issue fut fatale. Il est important de noter en outre qu'un seul des cinq africains avait un taux réduit de G6PD, dont le rôle potentiel dans l'hémolyse ne doit pas être perdu de vue. L'oligurie soulignait que l'insuffisance rénale dominait le tableau clinique; elle a pu être traitée efficacement par hémodialyse. Celle-ci fut indispensable pendant 33 jours chez l'un des malades. Les techniques d'épuration rénale n'étant pratiquement disponibles que dans des hôpitaux, le vieil adage prétendant qu'il était préférable de soigner les FBH à domicile n'est plus de mise.

Au Kivu, Delacoelette et coll. ont observé en 1985 une série de cas dont les détails n'ont pas encore été publiés.

L'hémoglobinurie est le résultat de facteurs étiologiques et de mécanismes déclenchants divers; elle est le symptôme «signal» de pathologies variées, parmi lesquelles certaines sont des curiosités, l'une d'entre elles résultant de la déficience enzymatique en G6PD; ce type d'hémoglobinurie recouvre une partie des cas de FBH, de réputation sinistre, fort redoutée par les immigrants en Afrique tropicale.

Après sa disparition ou une vie cachée pendant une décennie, la FBH au sens strict, c.à.d. associée au *P. falciparum*, mais d'une manière différente de ce qui se passe dans les formes pernicieuses, réapparaît, mais elle est devenue un risque réel pour une clientèle nouvelle autochtone, essentiellement citadine, constituée par les habitants des agglomérations urbaines qui n'ont pas eu l'occasion d'acquérir ou d'entretenir un degré de résistance par la coexistence avec le *P. falciparum* qui met à l'abri d'incidents majeurs. Ce groupe constitue un contraste frappant avec le groupe à risque classique qui touchait les immigrants avec une localisation habituellement rurale.

La FBH, une énigme quand elle a été observée pour la première fois, l'est restée aujourd'hui dans une large mesure. On sait à ce jour que *P. falciparum* est l'élément essentiel et que l'infection doit être en principe chronique pour constituer le terrain sur lequel peut se déclencher la

crise hémolytique intravasculaire. Divers mécanismes pathogéniques sont envisagés. L'existence de souches de *P. falciparum* possédant des capacités hémolytiques plus marquées n'a pas pu être prouvée malgré une distribution de la FBH plus restreinte que celle du protozoaire et l'existence de souches différentes de *P. falciparum*. Il en est de même d'une association avec d'autres protozoaires ou d'autres germes, en particulier de spirochètes (leptospires), observées à diverses reprises, mais qui sont au plus occasionnelles. Le fait que les crises de FBH n'apparaissent qu'après une présence de 1-3 ans en zone d'endémie a fait envisager l'existence d'immun-complexes comme mécanisme pathogénique. Cette hypothèse a dû être abandonnée, malgré sa base logique, en raison de l'absence d'un test de Coombs positif.

La coïncidence fréquente entre la crise hémolytique et la prise d'une dose normale ou renforcée de quinine a soulevé le rôle de l'action pharmacodynamique de la quinine ou de produits à activité similaire. Cette question a fait l'objet de controverses passionnées allant du rôle évident de l'abus de prises de quinine (Dutroulau, 1868), à l'absence d'observations cliniques justifiant la capacité de produire des urines noires (Pellarin, 1876) et à l'opinion de Plehn (1896) recommandant de combattre ce point de vue. La quinine, sauf en cas d'intolérance ou d'idiosyncrasie, n'occasionne pas d'hémolyse; de plus, une prophylaxie correcte par la quinine ou par d'autres antipaludiques s'est avérée la meilleure méthode pour prévenir la FBH.

La mise au point de techniques permettant d'identifier des déficiences enzymatiques, notamment en G6PD, a permis de séparer de la FBH au sens strict, des hémoglobinuries liées à la déficience en G6PD qui lyse plus particulièrement les érythrocytes âgés.

Plus récemment, l'attention s'est portée sur la possibilité d'une fragilisation métabolique de la membrane érythrocytaire lors de l'infection paludéenne, touchant même les érythrocytes non parasités. Cette modification fournit une explication de l'hémolyse mais ne définit pas la substance capable de déclencher un mécanisme hémolytique intravasculaire brutal.

Dès le début des observations sur la FBH, on a remarqué avec une grande régularité l'existence de facteurs favorisants, notamment le refroidissement, les fatigues exceptionnelles, sans qu'il ait été possible d'en tirer des conclusions objectives déterminantes.

Cette réapparition de la FBH, quelque regrettable qu'elle soit, offre la possibilité d'observer, en utilisant les techniques biochimiques et immunologiques récentes, des paramètres nouveaux accompagnant les crises brutales d'hémolyse intravasculaire, dont on ignore toujours l'extension ou la localisation (rate, etc). Il serait utile de mieux connaître les circonstances qui ont précédé la crise hémolytique: la saison et ses caractéristiques, les activités du malade, le nombre d'accès, leurs intervalles et la distance séparant le dernier accès de la crise, la question

de la fragilité globulaire en rapport avec d'éventuelles modifications de l'enveloppe du globule rouge, le rôle éventuel de médicaments et d'autres produits, l'importance d'une prophylaxie antipaludique régulière et tant d'autres éléments relevés dans cet exposé du problème.

La réapparition de la FBH en divers endroits de l'Afrique tropicale doit rendre le médecin d'autant plus vigilant que d'une part, s'est développée une résistance à un grand nombre d'antipaludiques rendant la prophylaxie

aléatoire au moment où un nombre toujours croissant de personnes séjournent dans des régions endémiques, et que d'autre part les personnes à risque comprennent les autochtones dont le mode de vie présente à limité considérablement la faculté d'acquérir une prémunition.

La FBH est restée une énigme captivante; il serait souhaitable qu'elle cesse de l'être et qu'on soit à même d'y apporter une solution qui l'élimine définitivement.

BIBLIOGRAPHIE

- ANTONIADES A. (1858-1859), (Concernant les hémorragies et en particulier celles qui se produisent au cours des fièvres intermittentes), en grec, *Iatrikè Ephemeris*, 1, pp. 164-168.
- ASHBURN P.M., VEDDER E.B. & GENTY E.R. (1912), A spirillum in the blood of a case of blackwater fever — *Bull. Manila Med. Soc.*, 4, p. 198.
- BAILEY T.P. (1883), Hemorrhagic malarial fever, — *Med. News*, 42, p. 533.
- BARTHÉLÉMY-BENOIT P.L. (1865), De la fièvre bilieuse hématurique observée au Sénégal, — *Arch. Méd. Nav.*, 4, 5, pp. 105, 209, 298, 379.
- BASTIANELLI G., *La emoglobinuria*.
- BÉRANGER-FÉRAUD L.J.B. (1874), *De la fièvre bilieuse hémoglobinurique des pays chauds comparés avec la fièvre jaune*, A. Delahaye, Paris.
- BERTHIER (1896), Pathogénie et traitement de l'hémoglobinurie paludéenne, — *Arch. Med. Exper.*, 9, pp. 628-686.
- BLACKLOCK B. & MACDONALD G. (1928), The mechanisms of blackwater fever and certain allied conditions, — *Br. med. J.* ii, pp. 145-149.
- BLANCHARD M. & LEFROU G. (1922), Présence de spirochètes dans le sang d'européens atteints de fièvre bilieuse hémoglobinurique. Le problème étiologique de cette spirochètose, — *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 15, pp. 699-755.
- BORDET J. (1898-1899), Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le sérum d'animaux injectés de sang défibriné, — *Ann. Institut Pasteur*, 12, pp. 688-695 et 13, pp. 225-250.
- BOYÉ L. (1922), L'emploi du serum antivénimeux de Calmette dans le traitement de l'hémoglobinurie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, — *Ann. Med. Pharm. Col.* 20, pp. 334-341.
- BOYLE J. (1831), Fevers of Western Africa (causes, symptoms and treatment), in: *A practical medico-historical account of the Western Coast of Africa*, 8 vol., London.
- BRIAUDOT (1896), Contribution à l'étude bactériologique de la fièvre bilieuse hématurique au Tonkin, — *Arch. Méd. Nav.*, 65, pp. 457-463.
- BRODEN A. (1906), *Rapport sur les travaux du laboratoire médical de Léopoldville de 1900 à 1905*, Travaux du Laboratoire Médical de Léopoldville; 2, 1-70, Bruxelles, Hayez, 196 p.
- CALLEWAERT D. (1944), Pathogénie et traitement de l'hémoglobinurie des pays chauds, — *Rec. Trav. Sci. Méd. Congo Belge*, 2, pp. 151-156.
- CARDAMATIS J. (1910), Traitement de 115 cas d'hémoglobinurie chez les paludéens, — *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 4, pp. 303-308.
- CARSSON P.E., FLANAGAN C.H., ICKES C.E. & ALVING A.S. (1956), Enzymatic deficiency in primaquine sensitive erythrocytes, — *Science*, 124, pp. 484-485.
- CHARMOT G. & ANDRÉ L.J. (1966), Infection palustre et réactions immunitaires, — *Méd. Trop.* 26, pp. 115-130.
- CHRISTOPHERS S.R. & BENTLEY C.A. (1908), Blackwater fever, — *Sci. Mem. Govt. India*, 35, 239 p.
- COLES A.C. (1913), Protozoal-like structures in the blood in a case of blackwater fever, — *Lancet*, i, pp. 1230-1232.
- CORMAN A. (1934), L'association atébrine-extrait de foie dans le traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, — *Bull. Méd. Katanga*, 11, pp. 77-82 & pp. 113-115.
- CORMAN A. (1935), L'atébrine et les extraits hépatiques dans le traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique; dix observations personnelles, — *Bull. Méd. Katanga*, 12, pp. 93-108.
- CORRÉ A. (1858), Démonstration spectroscopique de la présence de sang dans les urines de la fièvre bilieuse hématurique et mélanurique, — *Arch. Méd. Nav.* 29, p. 393.
- CORRÉ A. (1883), *Traité des fièvres bilieuses et typhiques des pays chauds*, Paris.
- CROSKY (1860), Observations on the intermittent and remittent fevers in the West Indies, — *Dublin Quart. J. Med. Sci.*, 29, pp. 19-29.
- DACIE J.V. & MOLLISON P.L. (1943), Survival of normal erythrocytes after transfusion to patients with familial hemolytic anemia, — *Lancet*, i, pp. 550.
- DAVIDSON (1892), *Geographical Pathology*, London, 2, 534.

- DE DECKER J. (1932), Quelques observations de fièvre bilieuse hémoglobinurique chez le noir, — *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 12, pp. 213-224.
- DE HAAN J. (1905), Die Niere beim Schwarzwasserfieber, — *Arch. Schiff. Trop. Hyg.*, 9, pp. 22-31.
- DUBOIS A. (1957), *Pathologie Tropicale*, Ed. Erasme, Bruxelles, Tome I, pp. 68-76.
- DUBOIS A. & VAN DEN BERGHE L. (1947), Les maladies des pays chauds, Demoor-Masson, Liège-Paris, p. 144 à 154.
- DUCHASSAING (1850), Maladies endémiques. Études sur la maladie paludéenne. Sect. II, Maladie paludéenne ictérique. *Gaz. Méd. Paris*, 5, pp. 743-746.
- DUDGEON L.S. (1920), Blackwater fever, — *J. of Hyg.*, 19, pp. 208-249.
- DUKES D.C., SEALY B.J. & FORBES J.J. (1968), Oliguric renal failure in blackwater fever, — *Amer. J. Med.*, 45, pp. 899-903
- DUBOIS A & DUREN A. (1947), Soixante ans d'organisation médicale au Congo belge, — *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.* 27 (Suppl. Lib. Jub. J. Rodhain): pp. 1-36.
- DUPUY L. (1923), Considérations sur la pathogénie et le traitement des fièvres bilieuses hémoglobinuriques, — *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 3, pp. 53-62.
- DUPUY L. (1925), Fièvre bilieuse hémoglobinurique, — *Bull. Méd. Katanga*, 2 pp. 121.
- DUTROULAU A.F. (1858), De la fièvre bilieuse grave des climats intertropicaux, — *Arch. Gén. Méd.*, 11, 385, p. 553.
- EASMON J.F. (1884), *The nature and treatment of black-water fever*, with bibliographic notes and temperature charts of cases treated, 8 vol. London.
- EVANS W.J. (1837), A clinical treatise on the endemic fevers of the West Indies, John Churchill, London.
- FAIN A. & BENTZ L. (1940), Observations sur des accès d'hémoglobinurie survenus dans deux consultations de nourrissons chez des jeunes enfants après administration de quinine prophylactique, — *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 20, pp. 273-277.
- FAIN A. & BENTZ L. (1945), Accès d'hémoglobinurie après administration de quinine préventive dans des consultations pour nourrissons, — *Rec. Trav. Sci. Méd. Congo Belge*, 3, pp. 67-68.
- FAIRLEY N.H. & BROMFIELD R.J. (1933-1934), Laboratory studies in malaria and blackwater fever. Part II Blackwater fever. Hemoglobinuria — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 28, pp. 141-156, pp. 307-334.
- FELDMAN H.A., PACKER H., MURPHY F.D. & WATSON R.B. (1947), Pamaquin naphthoate as a prophylactic for malaria infection, — *J. Clin. Invest.*, 26, pp. 77.
- FERMI E. (1938), *La Malaria in Sardegna*, Sassari, Stamparia Libreria italiana e straniera, Vol. 2.
- FIRKET Ch. (1900) De la nature des fièvres hématuriques des pays chauds, — *Bull. Acad. Roy. Méd. Belg.*
- FIRKET Ch. (1900) L'immunité dans la lutte contre la malaria, — *Bull. Acad. Roy. Méd. Belg.*
- FLEISCHER R. (1881), Ueber eine neue Form von Haemoglobinuria beim Menschen, — *Berl. Klin. Wsch.*, 18, pp. 691-699.
- FOY H. & KONDI A. (1935), Researches on Blackwater Fever in Greece. I. Introduction and History, — *Ann. Trop. Med. Parasit.* 29, pp. 383-393.
- FOY H. & KONDI A. (1943), Lyso-lecithin fragility in blackwater fever and hemolytic jaundice, — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 37.
- FRANCHINI G. & MAGGESI B. (1925), Reperto di spirochete in un caso mortale di febbre biliosa emoglobinurica, — *Policlinico S. Med.*, 32, pp. 96-104.
- GHEENT H.C. (1868), *Richmond and Louisville Med. J.*, 5, p. 271.
- GILLET J. (1953), Le paludisme au Congo belge et au Ruanda-Urundi, — *Bulletin des Séances, Institut Royal Colonial Belge*, 24, pp. 1342-1361.
- GEAR J. (1946), Autoantigens and autoantibodies in the pathogenesis of disease with special reference to Blackwater fever. — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 39, pp. 301-314.
- GOEBEL O. (1920) *Note sur des cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique observés au Katanga*. Bruxelles, 21 p.
- GOUZIEN (1911), Fièvre bilieuse hémoglobinurique, in: *Traité de Pathologie Exotique et Thérapeutique*, Grall Ch. & Charac A..
- GRMECK M.D. (1983), *Les maladies à l'aube de la civilisation occidentale*, Payot, Paris, 527 p.
- HARLEAY G. (1865), On intermittent hematuria with remarks upon pathology and treatment, — *Med. Chir. Trans.*, 48, pp. 161-173
- HOUSSIAU M. (1919), De la double forme clinique et du traitement hémoglobinurique. — *Presse Méd.*, 27, pp. 685-686.
- HINTZE K. (1916), Zur Theorie der Schwarzwasserfieber, — *Dtsch. Med. Wschr.*, 42, pp. 1186-1189.
- HIJMANS VAN DEN BERGH H.H. (1918), Die Farbstoffe des Blutserums. I. Eine quantitative Bestimmung des Bilirubins im Blutserum, — *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 110, pp. 540-561.
- JANSSEN (1904), Contribution à la connaissance de la fièvre hémoglobinurique. — *Le Caducée*, 4, p. 215 .
- JONES I.I. (1892), So-called malaria hemoglobinuria (letter), — *Med. Record*, 42, 26.
- KARAMITSAS G. (1879), Sur l'hématurie provoquée par la quinine, — *Bull. Gén. Thér. Med. Chir.*, 96, 58, 108, 149.
- KARAMITSAS G. (1882), Sur la fièvre hémosphérinurique palustre, — *Arch. Méd. Nav.*, 38, pp. 153-156.
- KELSCH & KIENER (1889), *Traité des maladies des pays chauds*, J.B. Baillière, Paris.
- KIVITS M. (1988), Que savait-on de la situation sanitaire en Afrique centrale vers 1885?, in: *ARSOM. Le centenaire de l'Etat Indépendant du Congo; recueil d'études. Bruxelles: Académie Royale des Sciences d'Outre-Mer (ARSOM)*, pp. 265-311.

- KLEINE F.K. (1901), Ueber Schwarzwasserfieber, — *Zsch. F. Hyg. u. Inf. Krankh.*, 38, pp. 472-486.
- KOCH R. — Reiseberichte.
- KOCH R. (1898), Aertzliche Beobachtungen aus den Tropen, (Vortrag gehalten in der Deutschen Kolonial Gesellschaft), — *Dtsch. Med. Wschr.*
- KOCH R. (1899), Ueber Schwarzwasserfieber (Hämoglobinurie), — *Zeits. f. Hyg. u. Inf. Krankh.*, 30, pp. 295-327.
- KOHLSTOCK P. (1892), Ein Fall von tropische, biliöse Malaria Erkrankung mit Haemoglobinuria, — *Basl. Klin. Wschr.*, 29, p. 247, p. 459.
- KOUWENAAR W. (1925), Spirochaetosis febrilis, — *Gen. Tdschr. Ned. Indië*, 65, p. 219.
- KOUWENAAR W. (1961), *Leerboek der Tropische Geneeskunde*, Scheltema & Holkema, Amsterdam.
- LAMBOTTE C., DURENNE J.M. & ISRAËL E. (1968), La déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase au Congo. Aspects génétiques, cliniques et de santé publique, — *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 48, pp. 473-494.
- LANDOIS L. (1874), Auslösung der rothen Blutzellen. — *Zbl. Med. Wiss.*, 12, pp. 419-422.
- LEBEAU (1847), *Rapport sur le Service de Santé de Mayotte pour le troisième trimestre de 1847*, Thèse, Paris, 1851.
- LECLEF G. (1931), Onze cas de bilieuse hémoglobinurique chez les noirs, — *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 11, pp. 293-310.
- LEFROU G. & ARETAS H. (1948), A propos des cas de FBH survenus au Soudan. Considération clinique et thérapeutique, — *Bull. Soc. Exot.*, 41, pp. 413-419.
- LEISHMAN W.B. (1912), Cell-inclusion in the blood of a case of blackwater fever, — *J. Roy. Army Med. Corps.*, 18, pp. 493-504.
- LEJEUNE E. (1920), Transfusion sanguine après hémoglobinurie grave. — *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 21, 1, pp. 299.
- LE ROY DE MÉRICOURT (1853), *Histoire médicale de la campagne de la corvette à vapeur «l'Archimède»*, Thèse, Paris.
- LIMBOS P. (1947), A propos d'un cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique chez un enfant indigène, — *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 27, pp. 285-288.
- LOUVEAUX L. (1930), Observation d'un cas d'hémoglobinurie chez un noir, — *Bull. Méd. Katanga*, 7, pp. 129-130.
- LUCKE B. (1946), Blackwater fever, — *Milit. Surgeon*, 99, pp. 371.
- MAEGRAITH B. (1948), *Pathological Processes in Malaria and Blackwater fever*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 430 p.
- MAEGRAITH B. (1952), Recent advances in Tropical Medicine, n° 1, Blackwater fever in West Africa, — *W. Afr. Med. J.*, 1, pp. 4-10.
- MAEGRAITH B.G. & FLETCHER A. (1972), The pathogenesis of mammalian malaria, — *Adv. in Parasit.*, 10, pp. 49-75.
- MARCHOUX E. (1904), Fièvre hémoglobinurique et quinine, — *Le Caducées*, 4, p. 215.
- MARCHIAFAVA E. & BIGNANMI A. (1904) Malaria, in: *Twentieth Century Practice of Medicine, an International Encyclopedia*, Samson Lowe, Marston Cy, London, 19, 522 p.
- MARIVOET M. (1932), Papavérine et hémoglobinurie tropicale, — *Rev. Méd. Louvain*, 18, pp. 284-286.
- MASSEY A.Y. (1913), *Quelques réflexions sur les maladies tropicales suivantes: la fièvre bilieuse hémoglobinurique, la tick fever, l'éléphantiasis* (dissertation). Antwerpen, Institut de Médecine Tropicale (IMT), 11 pp. (IMT/Examen B; 4).
- MCCAYE D. (1908), Hemoglobinuria and quinine sulphate, — *Ind. Med. Gaz.*, 43, pp. 42-46.
- MENSE C. (1887), *Résumé de l'état sanitaire de la station de Léopoldville, de novembre 1885 à mars 1887*, Publications de l'Etat Indépendant du Congo, p. 44.
- MENSE C. (1897), Hygienische und medicinische Beobachtungen aus dem Congo gebiete, — *Wiener Klin. Rundschau*, pp. 36-38, 74-76, 91-93, 107-108.
- MENSE C. (1899) — Aus eines Umfrage über des Schwarzwasserfieber, — *Arch. fur Schiffs. und Tropenhyg.*, 3, p. 228.
- MERRY A.H., LOOAREESUWAN S. & PHILLIPS R.F. (1986), Evidence against immune haemolysis in falciparum malaria in Thailand, — *Brit. J. Haematology* 64, pp. 187-194.
- MINKOWSKI O. (1900), Ueber eine hereditäre, unter dem Bilde eines chronischen Icterus mit Urobilinuria, Splenomegalie, und Nierensiderosis verlaufende affection, — *Verh. Kongr. Inn Med.* 18, pp. 316-321.
- MONCAREY M. (1929), Deux cas d'hémoglobinurie malarienne chez des indigènes du Congo, — *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 9, pp. 275-277.
- MONTANO G. (1894), Del favismo o intossicassione fabaca, in: *Atti dei XI Congr. Med. Internazionale*, vol. 3, pp. 301-304.
- MOUCHET R. (1948), Le traitement du paludisme, — *Rev. Méd. Liège*, 3, pp. 125-128.
- NOCHT B. (1905), Ueber schwarzwasserfieber, in: *Verh. das Deutschen Kolonialcongresses*, p. 218.
- PAPAVASILIOU A. (1861), 5 cases of quinine haematuria, — *Asclepios*, 6, pp. 137-143.
- PELLARIN A. (1876), La fièvre bilieuse hématurique observée à La Guadeloupe, — *Arch. Med. Nav.*, 25, pp. 81-122, pp. 180-219, pp. 300-330, pp. 369-389, pp. 457-476.
- PLEHN A. (1896), *Beitrage zur Kenntniss von Verlauf und Behandlung der tropischen Malaria in Kamerun*, Berlin, 1, p. 63.
- PLEHN A. (1902), Schwarzwasserfieber und chinin prophylaxis, — *Dsch. Med. Wschr.*, 28, pp. 689-691.
- PULIERI C. (1930), Les collobiasés de quinine et d'arsenic de fer dans le traitement de la malaria et de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, — *Bruxelles Médical* 8, pp. 204-205.

- REPETTO R. (1926), Sur le traitement de l'hémoglobi-
nurie, — *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 6, pp. 161-164.
- REYNTJENS P. (1935), La fièvre bilieuse hémoglobi-
nurique et l'enfance noire, — *Bull. Méd. Katanga*, 12,
pp. 141-147.
- REZNIK J. (1924), Hémoglobiurie et sérum antiveni-
meux, — *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 4, pp. 179-180.
- ROELENS V. (1901), Note sur la fièvre hématurique, —
Missions des Pères Blancs, pp. 33-44.
- ROSS W.G. & LOW G.C. (1903), Experimental hémoglobi-
uria in a case of blackwater fever, — *J. Trop. Med.*, 6,
p. 138.
- ROUVROY H & VAN NITSEN R. (1925), L'anurie au cours de
la fièvre bilieuse hémoglobiurique, — *Ann. Soc. Belg.
Méd. Trop.*, 5, pp. 97-100.
- RUBINI (1709), Sull'azione specifica della china-china
sulle vie orinarii, — *Mem. della Soc. d'Ital.* 18.
- SAMBON L.W. (1898), Blackwater fever, — *Br. Med. J.*, 2,
pp. 866-869.
- SARCINELLA F. (1926), *La fièvre bilieuse hémoglobiurique
dans la région de la Lulonga et ses rapports avec la
quinine et la malaria* (dissertation), — Antwerpen,
Institut de Médecine Tropicale (IMT), 37 pp. (IMT/
Examen B n° 39).
- SCHÜFFNER W. (1918), Ueber infectiösen icterus und
über einen Spirochätenbefund bei einer klinisch als
Schwarzwasserfieber verlaufenden Erkrankung, — *Gen.
T. voor Ned. Indië*, 58, pp. 352-373.
- SCHUMACHER (1911), Schwarzwasserfieber bei Negeren,
— *Arch. F. Schiffs u. Trop. Hyg.* 15, p. 672.
- SCHWETZ J. (1912), L'état sanitaire du Tanganika (la
maladie du sommeil exceptée); extrait du rapport sur
l'année 1910 et le 1er semestre 1911, — *Clinique*, 26-
28, pp. 31.
- SCOTT H. (1939), *History of Tropical Medicine*, Arnold,
London, 1219 p.
- STEPHENS J.W. & CHRISTOPHERS S.R. (1900), *Report to the
Malaria Committee of the Royal Society*, Harrison &
sons, London.
- STEPHENS J.W.W. (1937), *Blackwater fever. An historical
survey and summary of observations made over a cen-
tury*, Liverpool Un. Press., 727 p.
- STERCKX F. (1928), Un cas d'hémoglobiurie grave traité
par transfusion du sang, — *Ann. Soc. Belg. Méd.
Trop.*; 8, pp. 161-163.
- THÉMELIN (1933), Un cas de transfusion avec résultat
favorable chez un malade atteint de fièvre bilieuse
hémoglobiurique grave, — *Bull. Méd. du Katanga*
10, pp. 95-98.
- THOMSON J.G.L. (1924), *Researches on blackwater fever in
Southern Rhodesia*, Research Mem. London School of
tropical Medicine, 140 p.
- TOMASELLI S. (1877), *L'intossicazione chimica e l'infezione
malarica; illustrada da molte casi clinici*, Acad. Gior-
nio di Sci. Natur. in Catania, 2° Memori.
- TROLI G. (1932), Rapport sur la situation sanitaire
générale du Congo belge en 1930, — *Ann. Soc. Belg.
Méd. Trop.*, 12, pp. 587-726.
- TROUT C.L. (1925), The treatment of Blackwater fever,
— *JL. Trop. Med. and Hyg.*, 28, pp. 225-228.
- VALCKE G. & BOURGUIGNON G. (1932), Contribution à
l'étude du traitement de la fièvre bilieuse hémoglobi-
nurique, — *Bull. Méd. Katanga*, 9, pp. 156-165.
- VALCKE G. & VAN DEN BERGHE L. (1939), Le syndrome
de Marchiafava-Micheli (hémoglobiurie nocturne).
Observation clinique. — *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*
19, 2, pp. 235-240.
- VAN CAMPENHOUT E. (1899), La fièvre bilieuse hémoglo-
binurique — *J. Méd. de Brux.*, 2 mars.
- VAN CAMPENHOUT E. & DRYEPONDT G. (1901), *Rapport
sur les travaux du laboratoire médical de Léopoldville
en 1899-1900* (Travaux du Laboratoire Médical de
Léopoldville; 1) pp. 51-117, Bruxelles: Hayez, p. 164.
- VANDEPITTE J.M. (1949), Le facteur Rhésus et sa relation
avec la fièvre bilieuse hémoglobiurique, — *Ann. Soc.
Belg. Méd. Trop.*, 29, pp. 501-507.
- VAN HOOFF L. (1924), Spirochètes dans les accès de bilieuse
hémoglobiurique chez des Européens au Congo belge,
— *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 17, pp. 291-293.
- VAN NITSEN R. (1933), L'hygiène des travailleurs noirs
dans les camps industriels du Haut-Katanga, — *Inst.
Roy. Col. Memoires tome 1, fasc. 6*, p. 248.
- VAN NITSEN R. (1935), Le paludisme chez l'enfant indi-
gène, — *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 15, pp. 229-268.
- VAN RIEL J. (1939), Le service médical de la compagnie
MGL et la structure sanitaire de la main d'œuvre, —
Inst. Roy. Col. belge, Memoires tome IX, fasc. 2, 58 p.
- VAN RIEL J. & SZPAJSHENDLER L. (1955), Fièvre bilieuse
hémoglobiurique et leptospirose, — *Ann. Soc. Belg.
Méd. Trop.*, 35, pp. 93-107.
- VAN SLYPE W. (1933), A propos de la fièvre hémoglobi-
nurique, — *Bruxelles-Médical*, 13, 18, pp. 493-501.
- VAN SLYPE W. (1935), Thérapeutique calcique dans la
fièvre bilieuse hémoglobiurique, — *Bull. Soc. Path.
Exot.*, 28, pp. 85-87.
- VÉDY L. (1904), *La fièvre bilieuse hémoglobiurique dans
le bassin du Congo*, Hayez Ed., Bruxelles.
- VÉDY L. (1904), La fièvre bilieuse hémoglobiurique dans
le bassin du Congo, — *Ann. Soc. Royale des Sciences
Médicales et Naturelles de Bruxelles*, 13, pp. 1-116.
- VERETTAS D. (1859-1860), Concernant l'hématurie qui
apparaît au cours de fièvres intermittentes et spéciale-
ment de la quinine comme la cause déterminante de
l'hématurie (en grec), — *J. Med.*, 54, p. 29.
- VINCENT H. (1905), Pathogénie de la fièvre bilieuse hémog-
lobiurique, son traitement par le chlorure de cal-
cium, — *Comptes Rendus des Séances de la Société de
Biologie*, 633.
- WHITE M.J. (1986), Pathophysiology in Malaria, in: *Clin-
ics in Tropical Medicine*, ed. STRICKLAND G.T., pp. 55-
90, Saunders Cy London, Philadelphia, Toronto.

FIÈVRE BILIEUSE HÉMOGLOBINURIQUE

WENYON C M. (1922), Spirochaetes in blackwater fever:
French work in the Belgian Congo, — *Lancet* 1922;
pp. 1346-1347.

YERSIN A. (1895), Note sur la fièvre bilieuse hématurique,
— *C.R. Soc. Biologie*, 12, pp. 447-449.