

L'énigme de la grippe russe de 1889
Un coronavirus ?

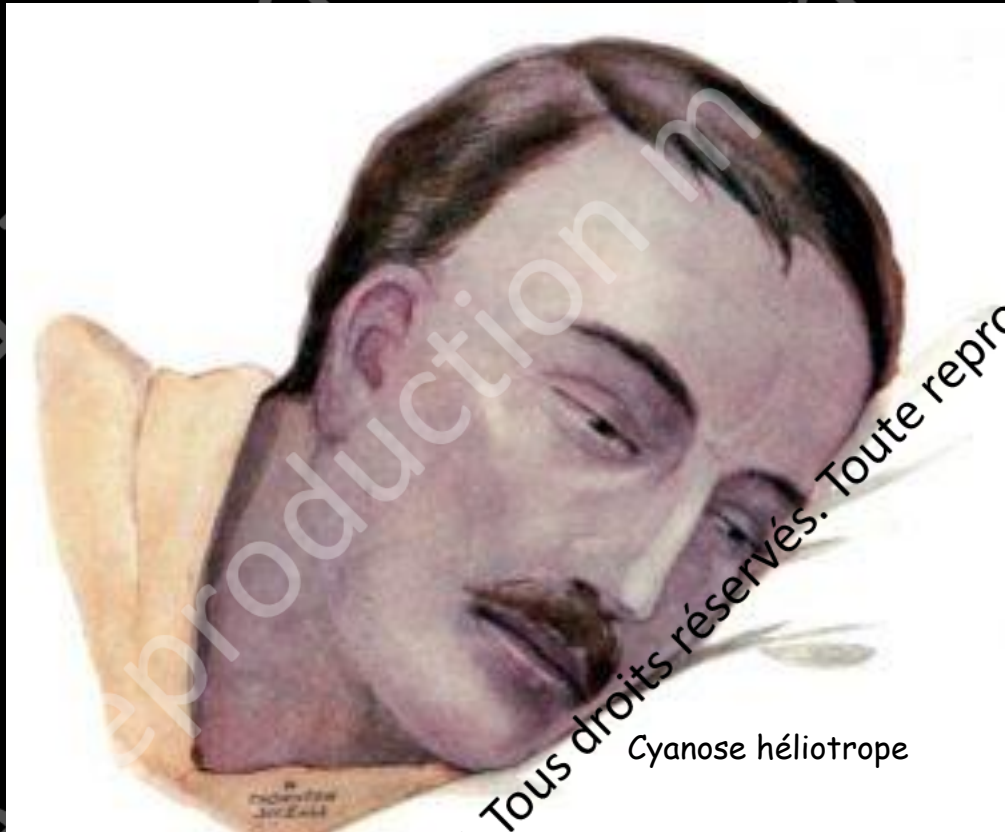
Patrick Berche

41^e Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti Infectieuse

14 décembre 2021

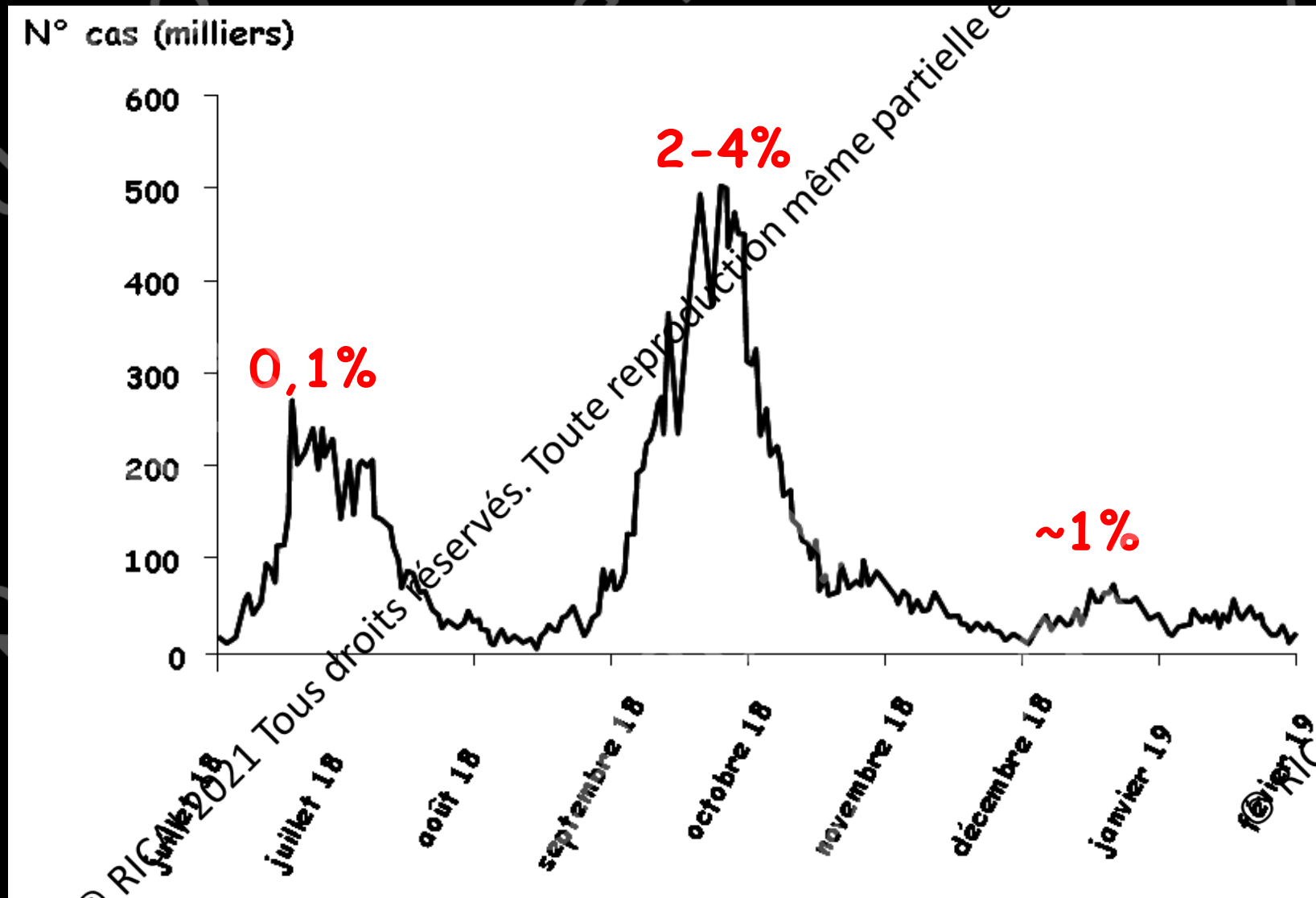
Aucun conflit d'intérêt

La grippe espagnole



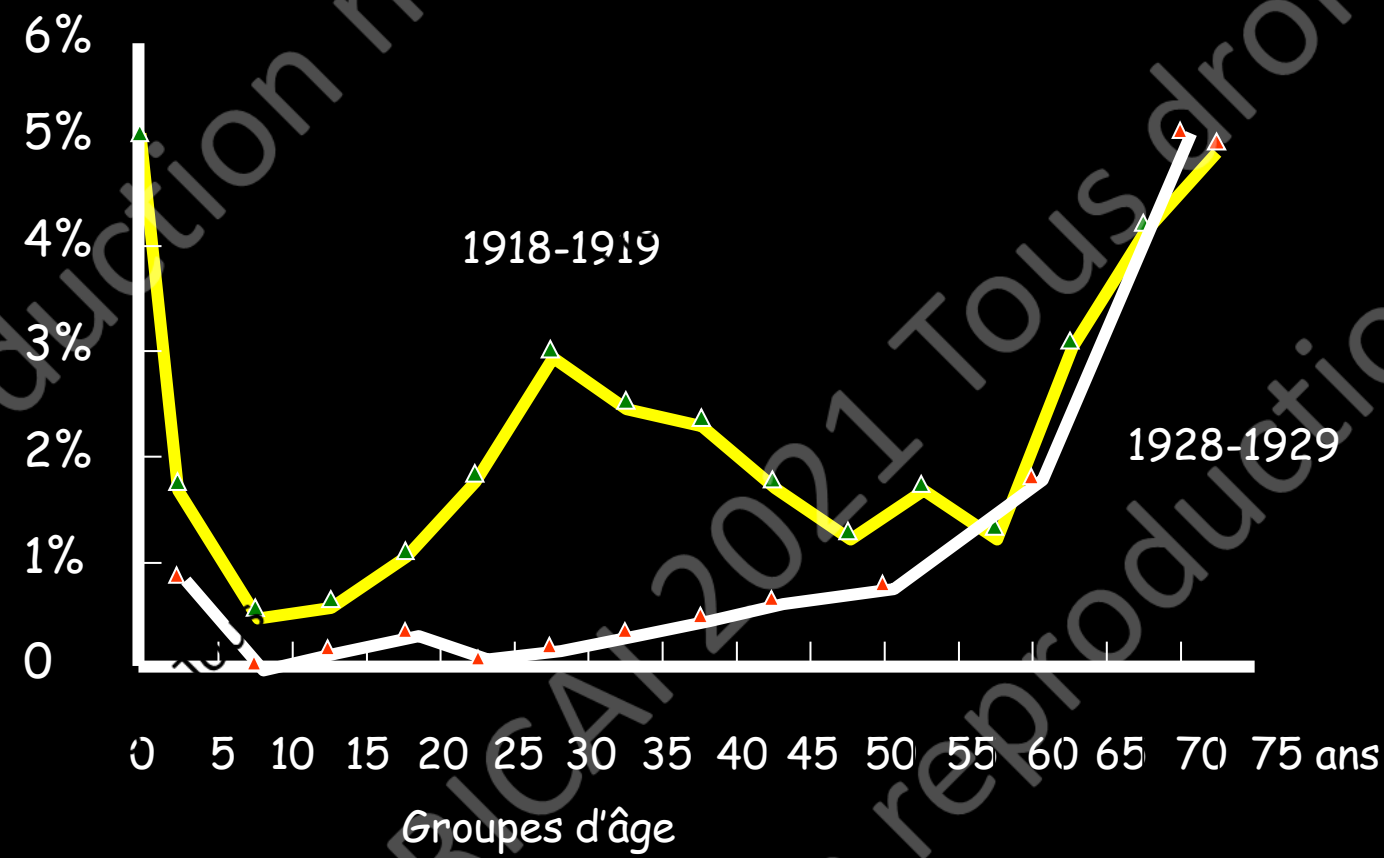
Grippe maligne: fièvre 40-41°C, frissons, céphalées, courbatures, nausées, maux de gorge, toux sèche, crachats sanglants, prostration, léthargie, délire, cyanose, mousse sanglante. Mort en 10 j, parfois en 48 h.

Les vagues épidémiques



Mortalité annuelle, par grippe dans 8 états des États-Unis

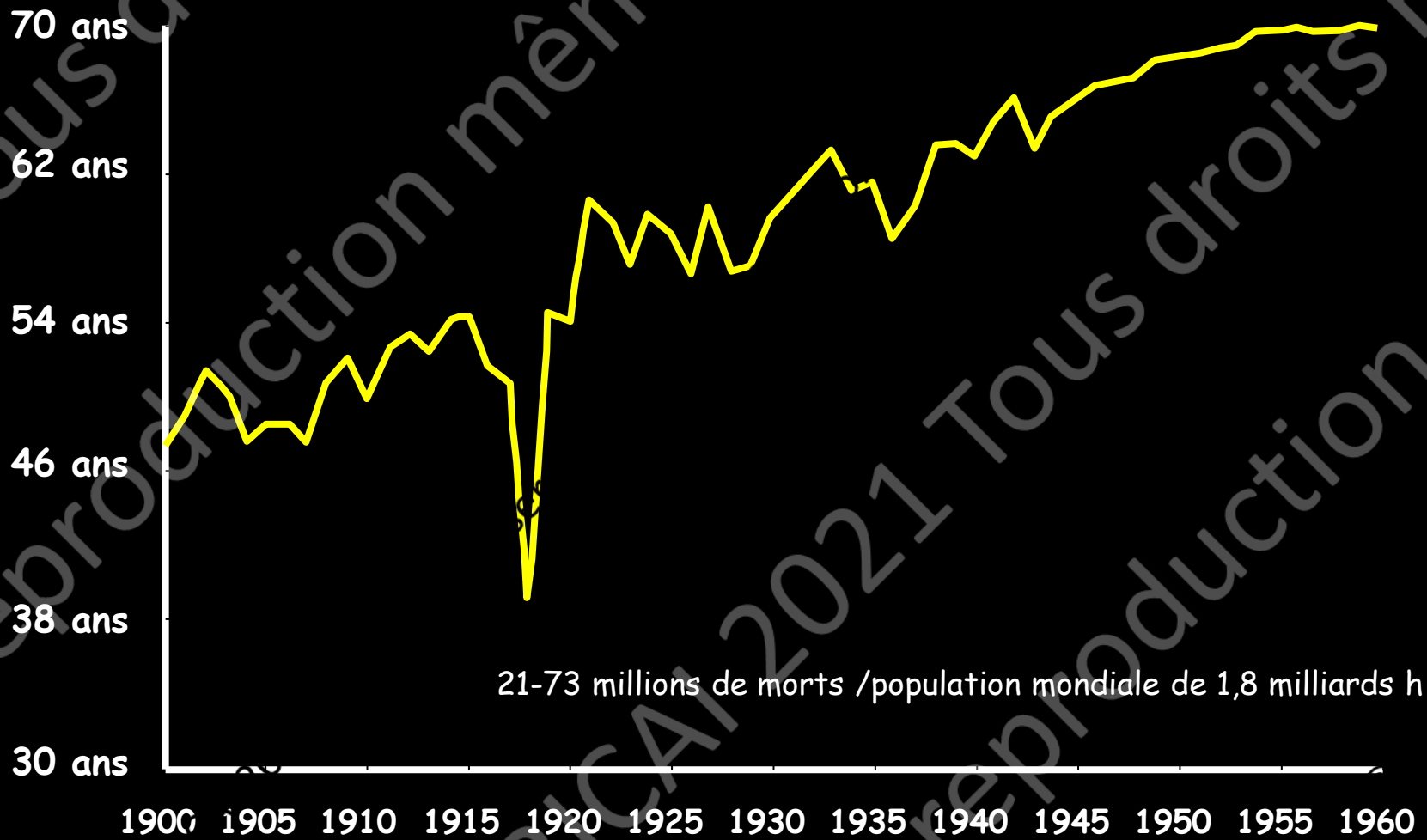
% mortalité







Espérance de vie 1900-1960 aux États-Unis



Découverte de l'agent de la grippe

La fausse piste du bacille de Pfeiffer 1892



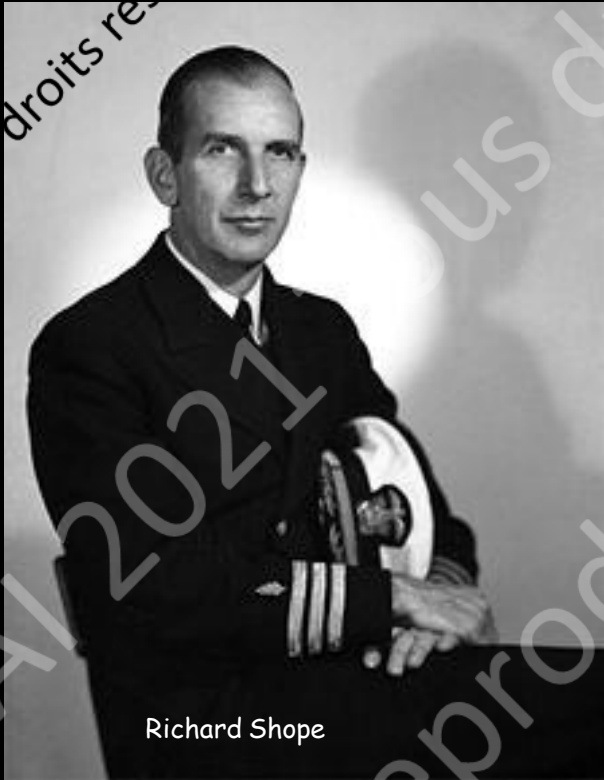
Richard Pfeiffer (1858-1945)



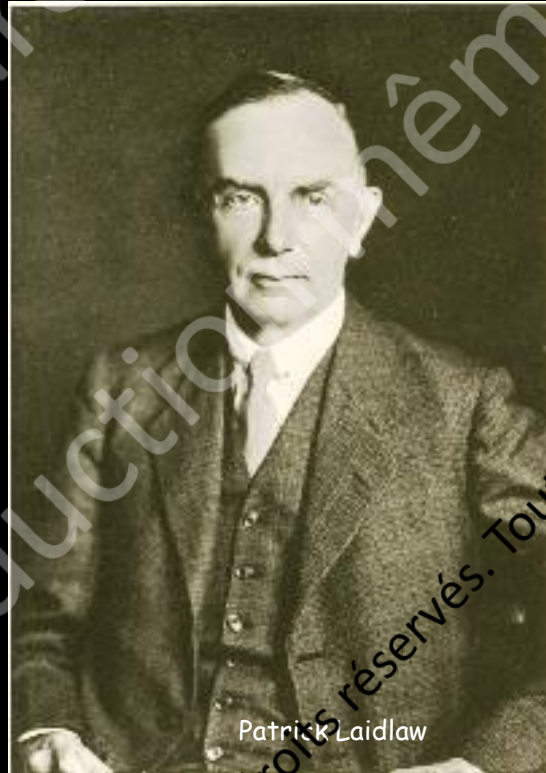
« *Bacillus influenzae* »

- 1889, Pfeiffer et Kitasato isolent en 1892 à Berlin un bacille croissant sur milieu enrichi de sang: *Bacillus influenzae*, très souvent retrouvé dans les crachats des grippés. En 1918 il est tenu responsable de la grippe.
- Mais le bacille de Pfeiffer est fréquemment isolé dans des infections sans atteintes respiratoires (otites, sinusites, méningites purulentes), en dehors de toute épidémie.

Découverte du virus de la grippe humaine 1933



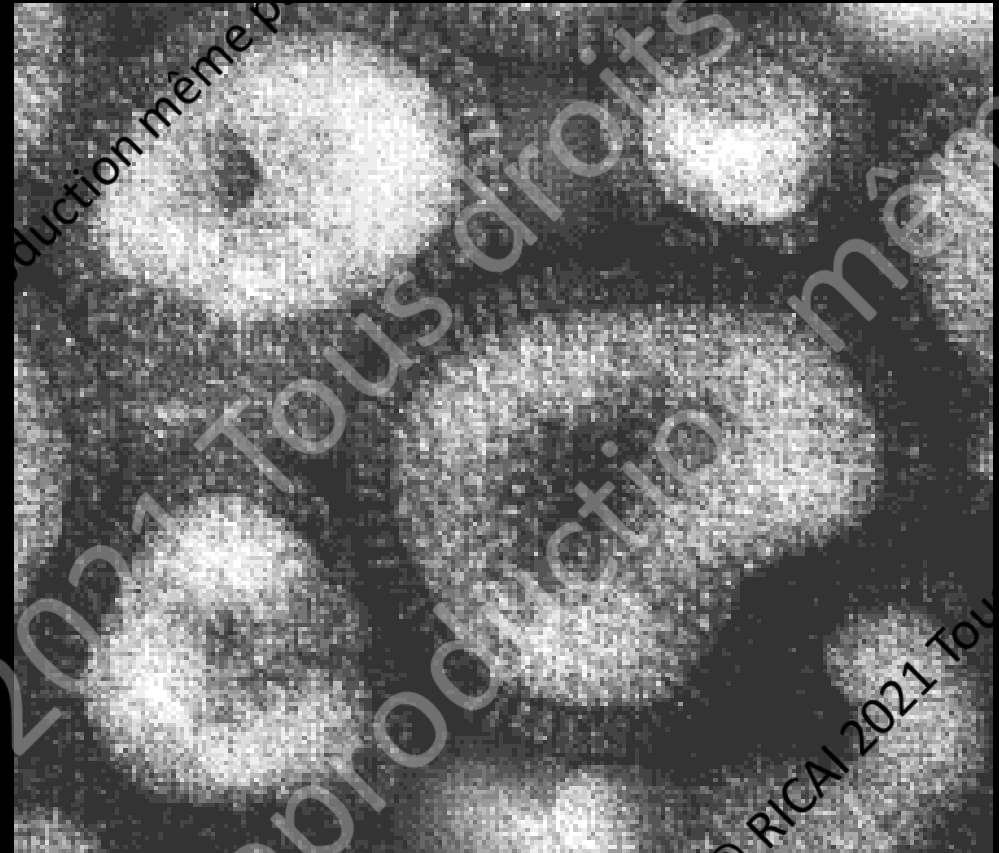
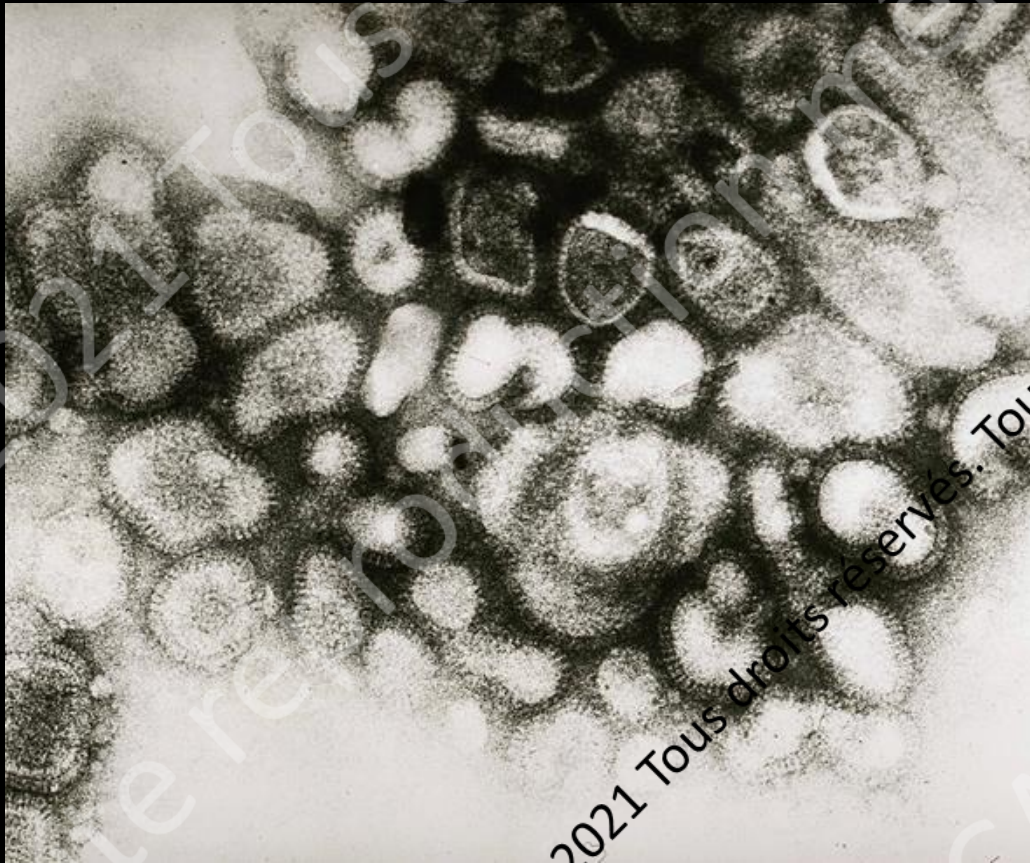
1929-1931, Shope transmet la grippe par des sécrétions pulmonaires filtrées de porcs malades.



1933 découverte du virus de la grippe humaine par transmission au furet



Le virus de la grippe au microscope électronique 1943



Le virus : 100 nm, hérissé de spicules de qq nm (hémagglutinine H, neuraminidase N).

Le séquençage complet du virus H1N1 de 1918

Taubenberger 1997-2005



Blocs de paraffine poumons d'un soldat mort 26 septembre 1918



Femme inuit morte en 1918 dans le permafrost

H1N1 13500 nt

```
GCAGGGGTATAATCTGTCAAAATGGAGAAAATAGTGCTTCTTTGCAATAGTCAGTCTTGTAAAAGTACCAGATTTGCATTGGTTACCATGCAAACAACCTCGACAGAGCAGTTGACACAATAATGGAAAAGA
ATGTACTGTACACATGCCCAAGACATACTGGAGAAGACACACAACGGGAAGCTCTGCAGCCTAAATGGAGTGAAGCCTCTCATTTTGAGGGATTGTAGTGTAGCTGGATGGCTCCTCGGAAACCCCATGTGTGACG
AATTCCTCAATGTGCCGAATGGTCTTACATAGTGGAAAGGACAATCCTGTCAATGGCCTCTGCTACCCTGGGGATTCAACGACTATGAAGAAGTGAACACCTTTTAAGCAGCACAACCATTTTGAGAAAAT
TCAAATCATCCCCAGAAGTTCTTGGTCCAATCATEATCCCTCATCAGGGGTGAGCTCCGCATGTCCATATAATGGGAGGTCTCTTTTTTCAGGAATGTGGTATGGCTTATCAAAAAGAATAATGCATACCCAACAA
TAAAGAGGAGTTACAGTAATACCAACCAGGAAGATCTTTTGGTACTGTGGGGGATTCACCATCCTAATGATGCGGCAGAGCAAACAGAGCTCTATCAAAACCCAACCACTACGTTTCCGTTGGAACATCAACACT
GAACCAGAGATCAGTCCCAGCAATAGCCACTAGGCCAAAGTAAATGGGCAAAGTGAAGAATGGAGTTCTTCTGGACAATTTTGAAGCCGAATGATGCCATCAATTTTGAGAGTAATGGAAATTTTATTGCTCCA
GAATATGCATACAAAATTGTC...
```

Patrick Berche

Résurrection du virus de la grippe espagnole

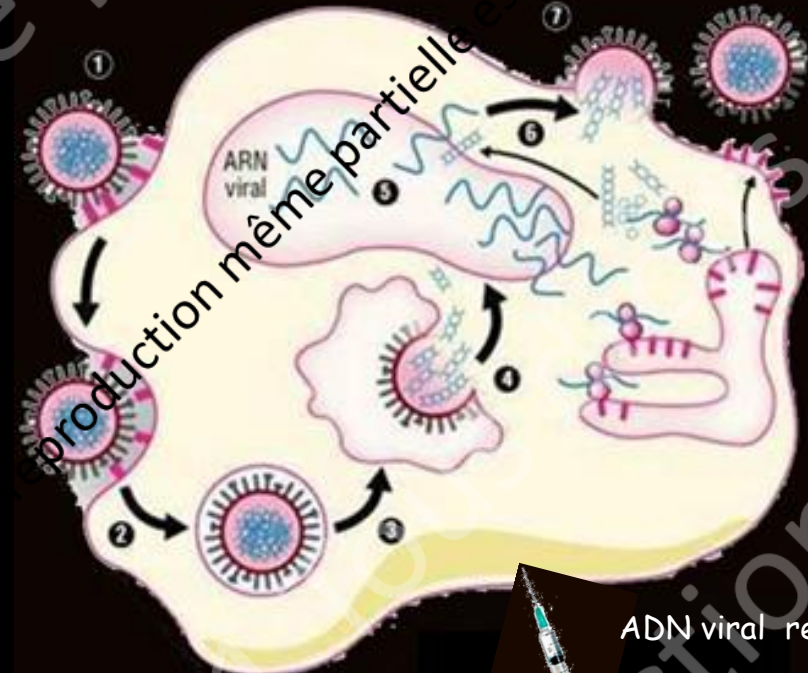


Characterization of the Reconstructed 1918 Spanish Influenza Pandemic Virus

Terrence M. Tumpey,^{1*} Christopher F. Basler,²
Patricia V. Aguilar,² Huifeng Chen,² Alicia Solórzano,²
David E. Swayne,⁴ Nancy J. Cox,¹ Jacqueline M. Katz,¹
Jeffery K. Taubenberger,² Peter Palese,² Adolfo Garcia-Sastre²

Tumpey T.M. et al. Science 7 octobre 2005

Infection par un virus H1N1 avirulent



ADN viral reconstitué

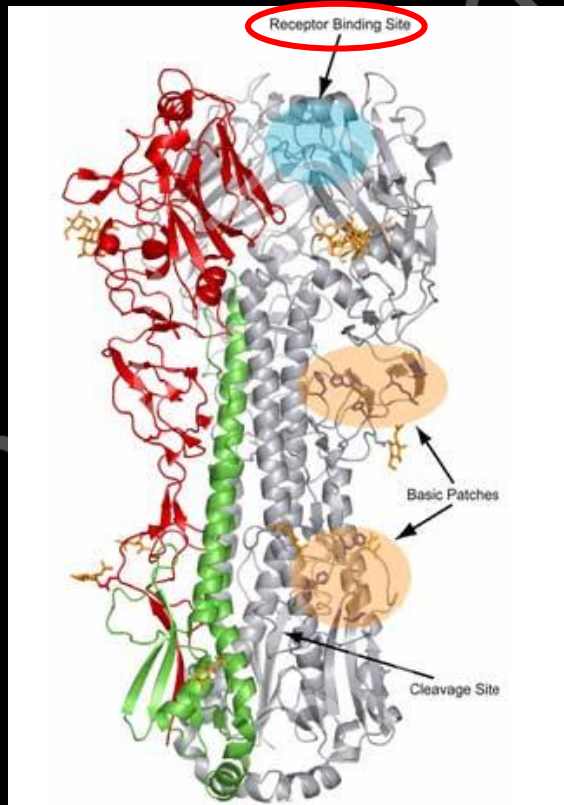


Virus 1918 > 40 000 fois plus virulent pour la souris et le chimpanzé

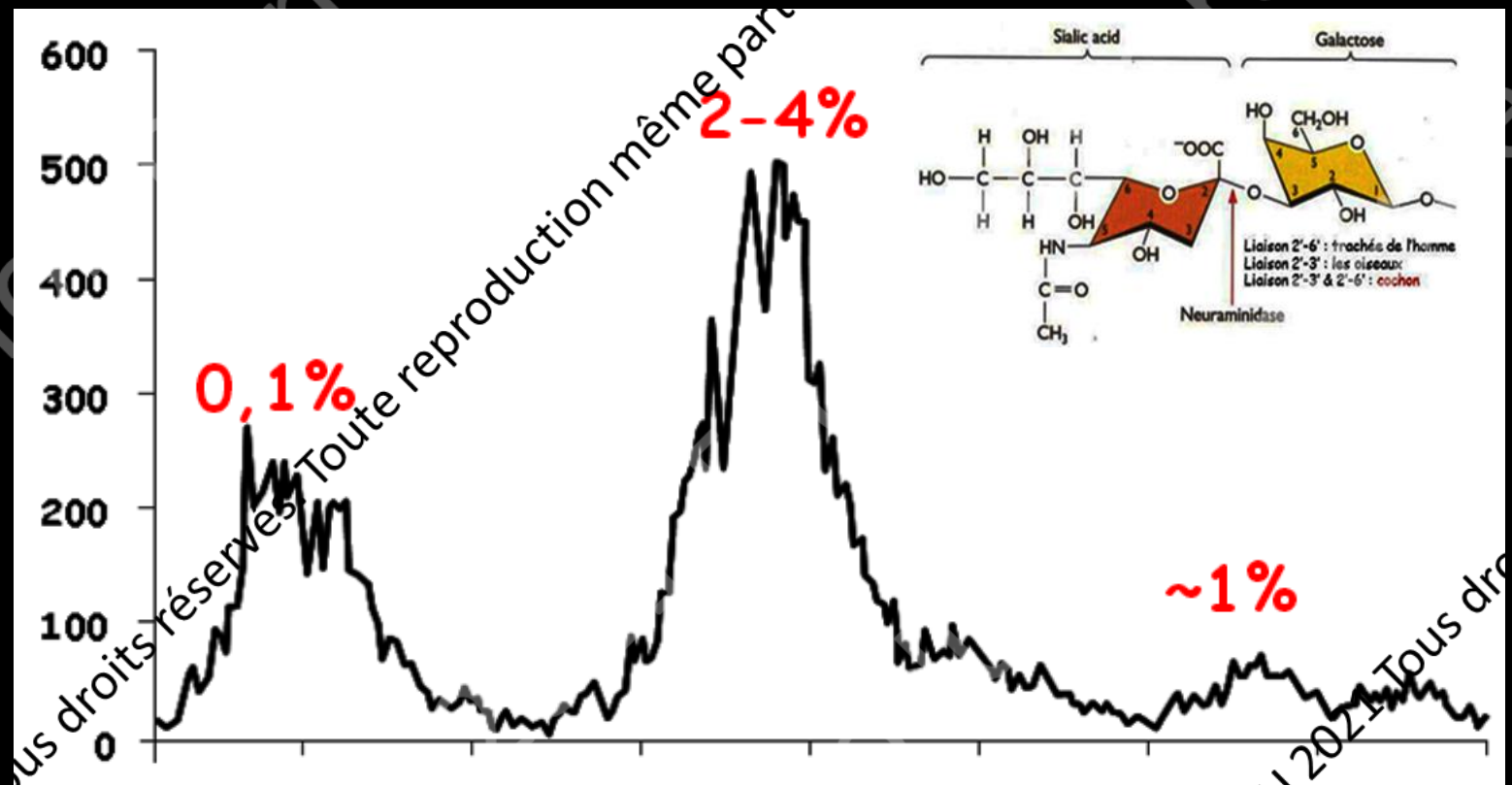
Patrick Berche

L'évolution du virus au cours de la pandémie de 1918

Hémagglutinine H1

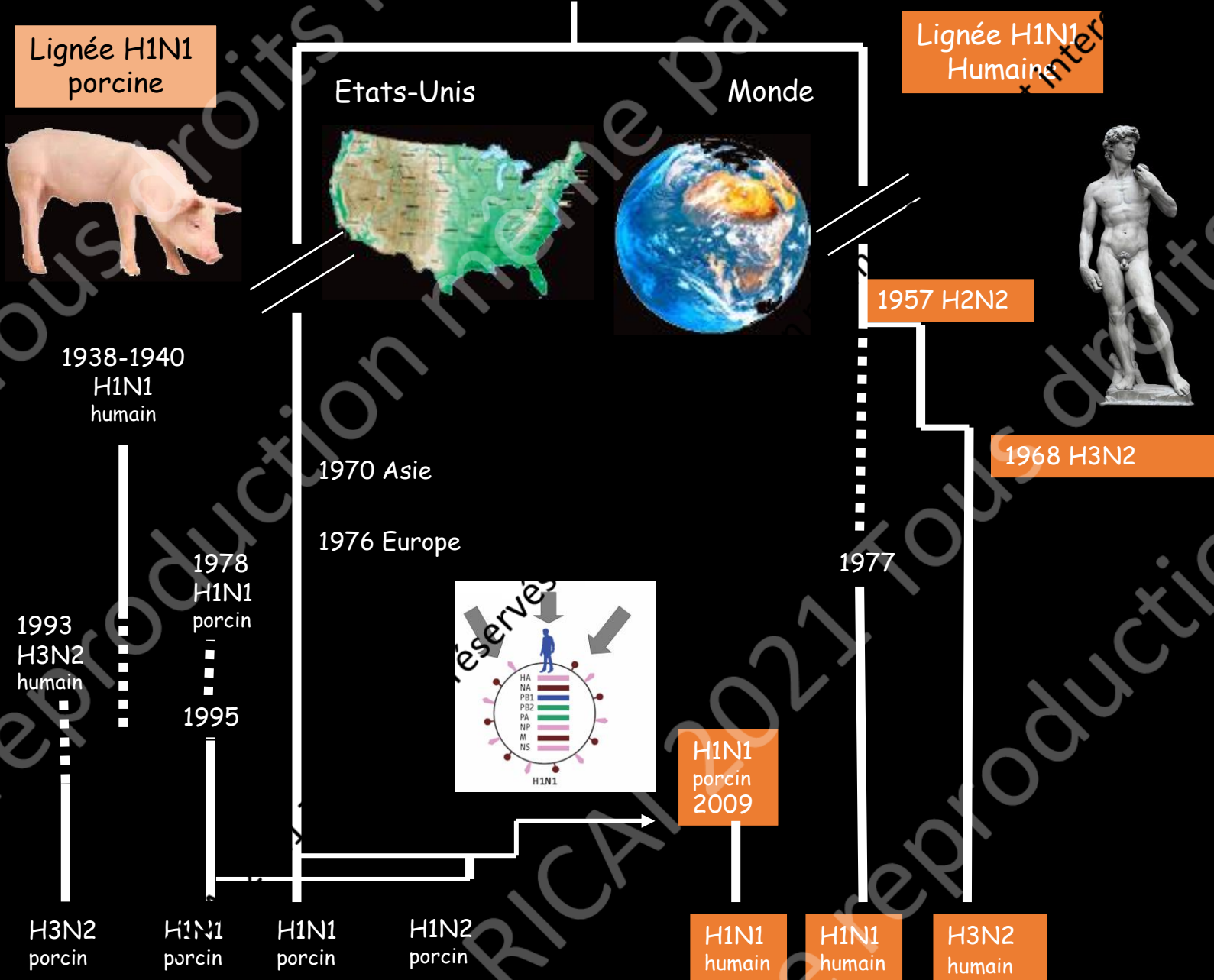


Récepteurs HA : les acides sialiques



- Les souches du virus isolées en mai 1918 (prélèvements autopsiques) : mutations dans le domaine récepteur de HA (notamment G222 à D222) qui modifie l'affinité du virus pour les acides sialiques AS (aviaire AS α 2-3; **humain AS α -2-6**).

Virus H1N1 1918



La pandémie de grippe russe

1889-1895

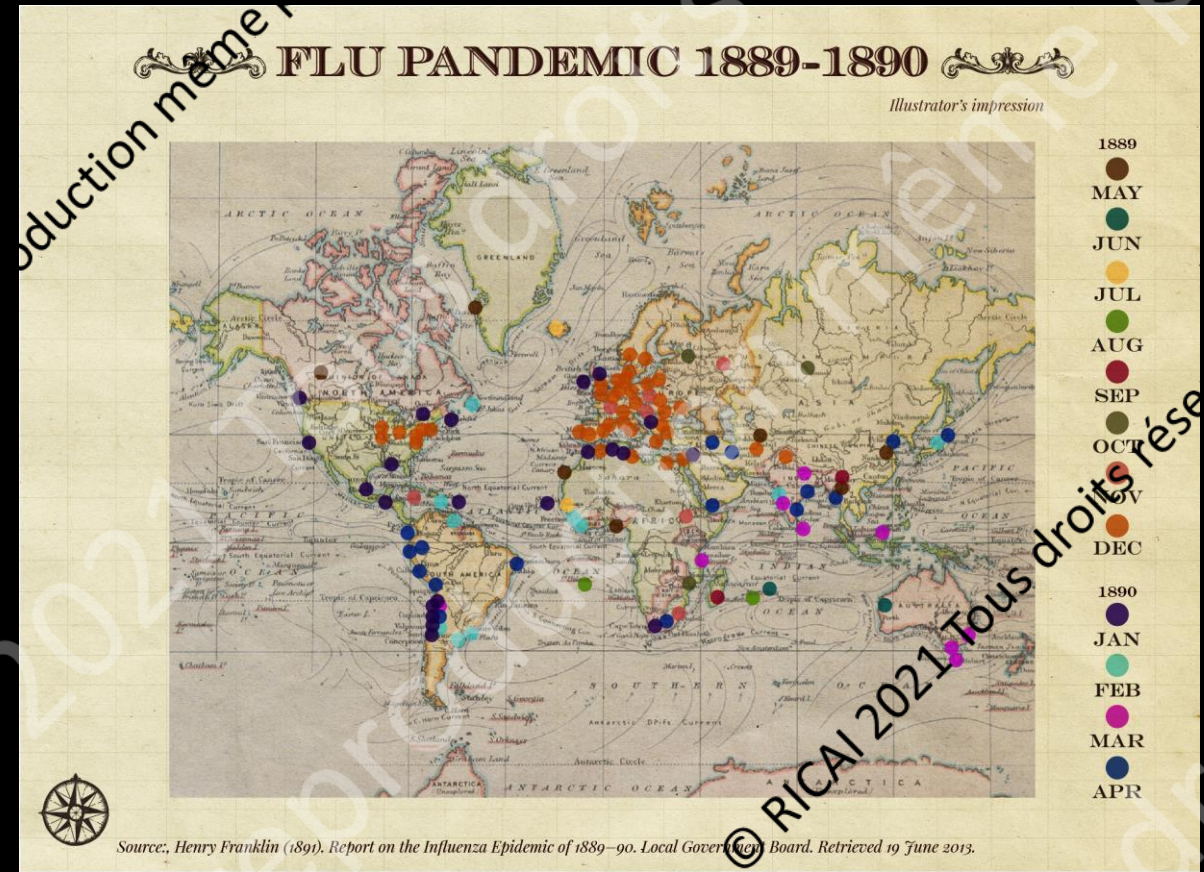
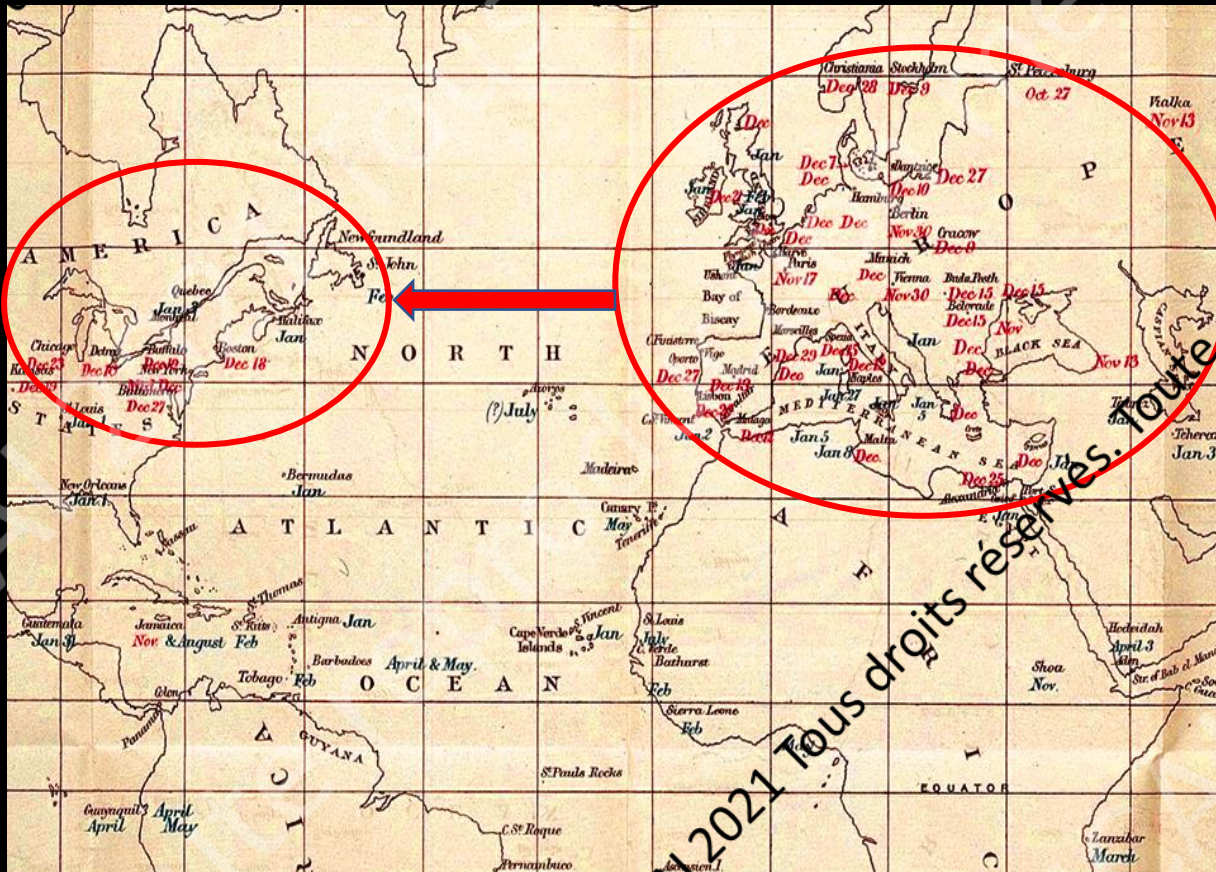


Emergence de la grippe russe

- Mai 1889, **Boukhara** (Turkestan), la grippe ramenée d'Asie centrale vers l'Empire russe par la ligne ferroviaire transcaspienne vers **Samarcande** en août, puis à **Tomsk** en octobre (3200 km), **Saint-Pétersbourg** par la Volga en novembre 1889.
- Puis les pays baltes, Empire allemand, France, Royaume-Uni, Amérique du Nord...
- **Pandémie urbaine, transportée par voie ferroviaire et fluviale** (Volga, Dniepr).
- La 1^o vague a frappé d'abord les villes et capitales, fortement connectées par **des voies ferrées**, avant de rayonner vers les provinces. Cela explique son impact urbain prédominant. La pandémie remonte aussi le cours des fleuves.



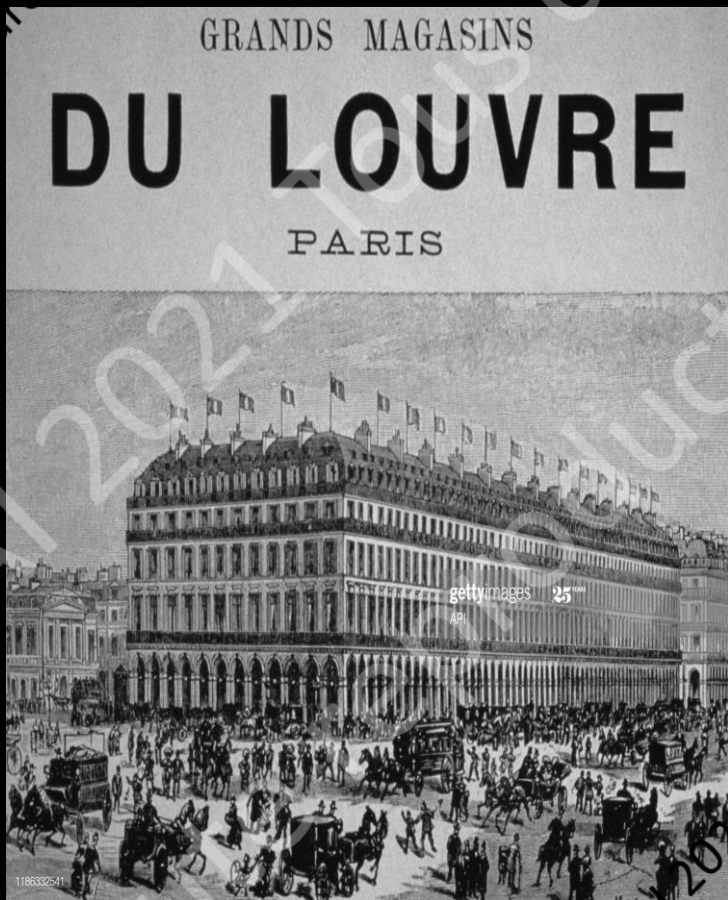
Diffusion mondiale de la pandémie de grippe russe (1889-1890)



Source: Henry Franklin (1891). Report on the Influenza Epidemic of 1889-90. Local Government Board. Retrieved 19 June 2013.

Source Henry Franklin 1891 Report on the Influenza Epidemic of 1889-1890

La grippe russe à Paris 1889-1890



- ❑ Surcharge des hôpitaux: baraquements et de tentes de secours dans les jardins (Beaujon). Tous les médecins de l'Hôtel-Dieu à Paris grippés,
- ❑ Grippe bénigne régressant en 4 jours avec des formes graves (pneumonies): 200 morts à Paris en une semaine. 30% de surmortalité.
- ❑ Vagues 5-6 semaines, taux d'attaque 40-60%,
- ❑ Mesures barrières et d'hygiène: ventilation et désinfection des lieux publics, chambres de malades, interdiction des rassemblements publics, isolement à la maison...
- ❑ Fermeture des écoles, lycées, universités, services publics, transports, usines, manufactures...
- ❑ Désastre économique.

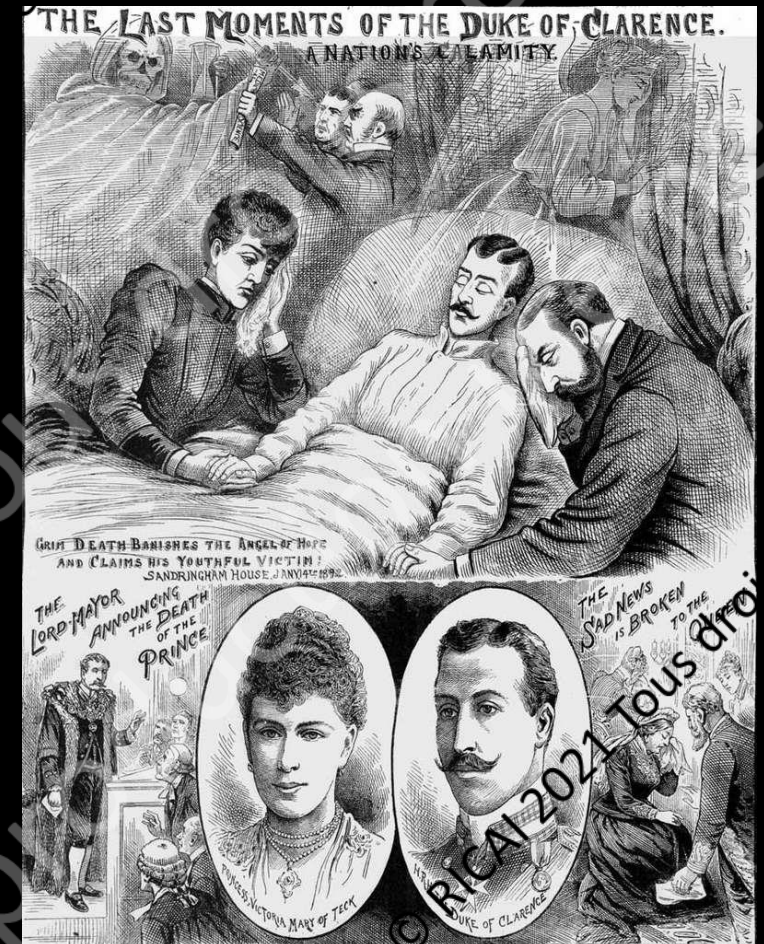


Symptômes de la grippe russe

- Début brutal: céphalées intenses, fièvre élevée, frissons, sueurs, éternuements, larmoiements, toux sèche. Parfois insupportables **douleurs osseuses et musculaires**, dans le dos et tout le corps, prostration, anorexie, parfois avec un léger délire. Régression en 3-5 jours.
- Dans **les formes sévères**, difficultés à respirer, jusqu'à la détresse respiratoire, témoin d'une grave pneumopathie à l'origine de décès.

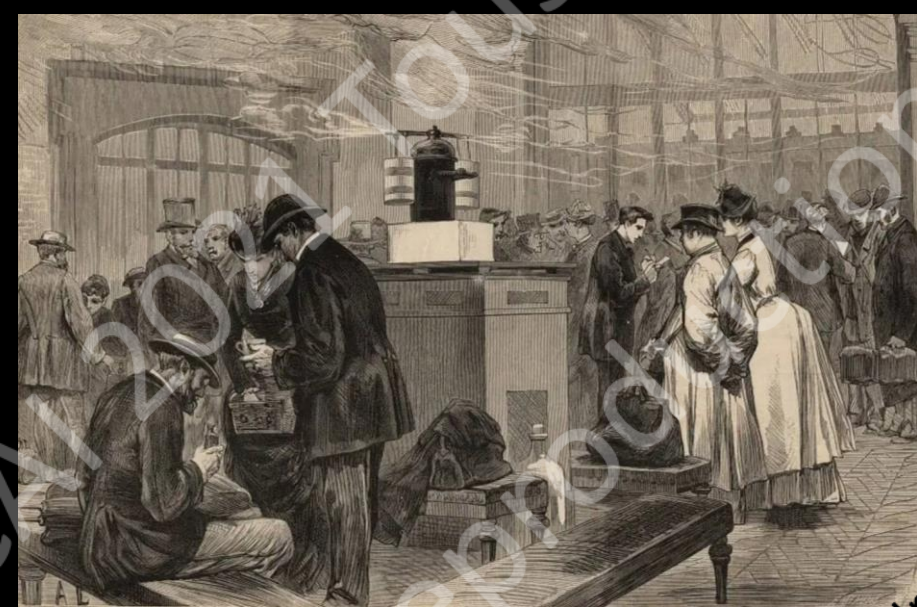
Les médecins à l'époque distinguent 4 formes cliniques de la grippe russe :

- **Forme simple fébrile** non compliquée, avec symptômes respiratoires légers et fièvre qui augmente en 48 h et disparaît en 3-4 jours
- **Forme gastro-intestinale** avec symptômes gastriques modérés, fièvre et prostration
- **Forme catarrhale rare**
- **Forme nerveuse** avec fortes douleurs névralgiques paroxystiques.



Mort du duc de Clarence, 26 ans, petit-fils de la reine Victoria :
© The British Library Board

Prévention et traitement de la grippe russe



Contrôles dans les gares (Nice)

£100 REWARD
WILL BE PAID BY THE
CARBOLIC SMOKE BALL CO.
to any Person who cures the following Epidemic.

INFLUENZA,
which is now spreading rapidly by using Carbolic Smoke Ball after having used the
CARBOLIC SMOKE BALL according to the printed directions
supplied with each Ball.

£1000 IS DEPOSITED
with the ALLIANCE BANK, Regent Street, London, in the name of
the donor.

During the last epidemic of INFLUENZA, many thousand
CARBOLIC SMOKE BALLS were sold as preventives against
the disease, and in an uncounted case was the disease prevented by their
use of the CARBOLIC SMOKE BALL.

THE CARBOLIC SMOKE BALL,

TESTIMONIALS

AS RECOMMENDED BY
SIR MORDELL MACKENZIE, M.D.,
and MADE AVAILABLE TO
H.M. THE GERMAN EMPRESS.

TESTIMONIALS

The Editor of THE LANCET writes: "I am much obliged
for the Carbolic Smoke Ball which you have sent me, and
which I find most efficacious."

The Editor of THE LANCET writes: "The Carbolic Smoke
Ball has benefited me greatly."

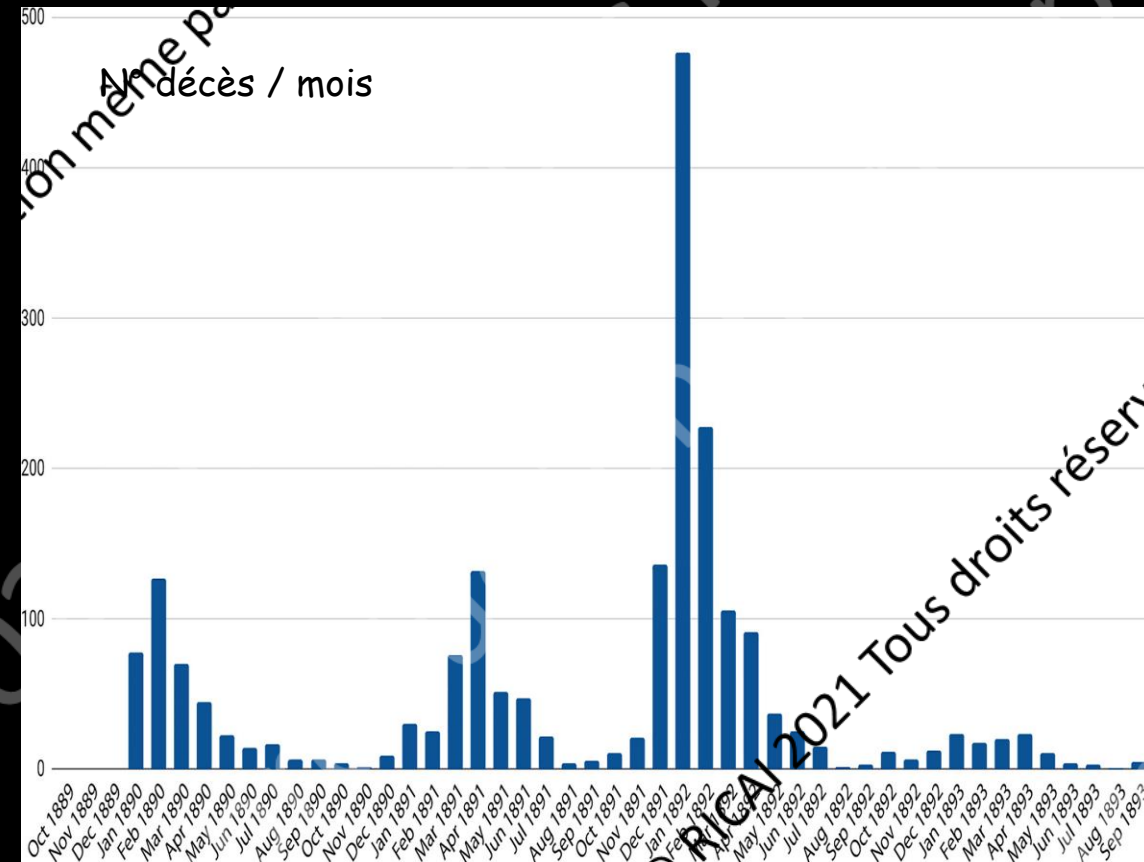
The Yearly Review on 14th March 1890 (from February issue)
writes: "The Carbolic Smoke Ball is the best of its kind."



Bilan de la pandémie de grippe russe

- ❑ Recueil rigoureux des données dans les rapports officiels, comparativement aux épidémies précédentes.
- ❑ La grippe russe : 250 000 † en Europe (125 000 Angleterre-Galles, 100 000 aux États-Unis): **1 million décès dans le monde (population 1,5 milliard)**, bilan faible comparé à la grippe espagnole (25-75 millions †)
- ❑ **Vagues successives** (~4) 1889-1894, de gravité variée. Royaume-Uni, les 2^e et 3^e vagues plus mortelles que la 1^e. (Ex Indiana)
- ❑ **Taux d'attaque 40-60%** (symptomatiques/population), R0 2,15 (données épidémiologiques hebdomadaires de 33 villes européennes nov. 1889 à fév. 1890, AJ Valleron).
- ❑ **Taux de létalité** (N° décès /N° symptomatiques) : **0,1- 0,28 %** Europe (AJ Valleron), ~ grippe asiatique 1957 et grippe de Hong Kong 1968.
- ❑ **Taux de mortalité** (N° décès/population) Royaume-Uni : 1890 157/million, 1891 674/million, 1892 533/million. **Mortalité plus forte chez les plus de 50 ans**, alors que la grippe touche les âges extrêmes.

Variation de la virulence



Mortalité 1890-1893 dans l'Indiana (USA): 3^e vague plus mortelle

Singularités cliniques

- **Rashs cutanés** assez fréquents: face et corps: inhabituels gonflements des mains (vascularites).
- **Formes sévères**: atteintes multiviscérales (rénales, digestives, neurologiques). Présence d'une **splénomégalie** très inhabituelle au cours de la grippe,
- **Symptômes neurologiques** fréquents et divers : névralgies faciales, algies diverses, névrites du nerf pneumogastrique (alternance tachycardie et bradycardie), névrites périphériques avec parésies, parfois perte de l'odorat (anosmie).
- **Troubles psychiques**: fréquents, **prostration** contrastant avec l'apparente bénignité de la maladie, asthénie profonde et durable, **dépression** ou mélancolie post-grippale, tendance suicidaire, états léthargiques, cataleptiques, voire psychotiques avec accès de folie .
- **Récidives à court terme**: ~ 15 % des patients (incluant le tsar de Russie), parfois jusqu'à 3, la 1^e étant la plus sérieuse
- **Séquelles**: la grippe laisse des milliers de convalescents, affaiblis, déprimés, endettés et incapables de travailler du fait de séquelles durant des mois (engourdissement des membres avec paralysie spinale après une seconde rechute, atrophie des muscles respiratoires, insuffisance cardiaque, paralysie de la langue...).

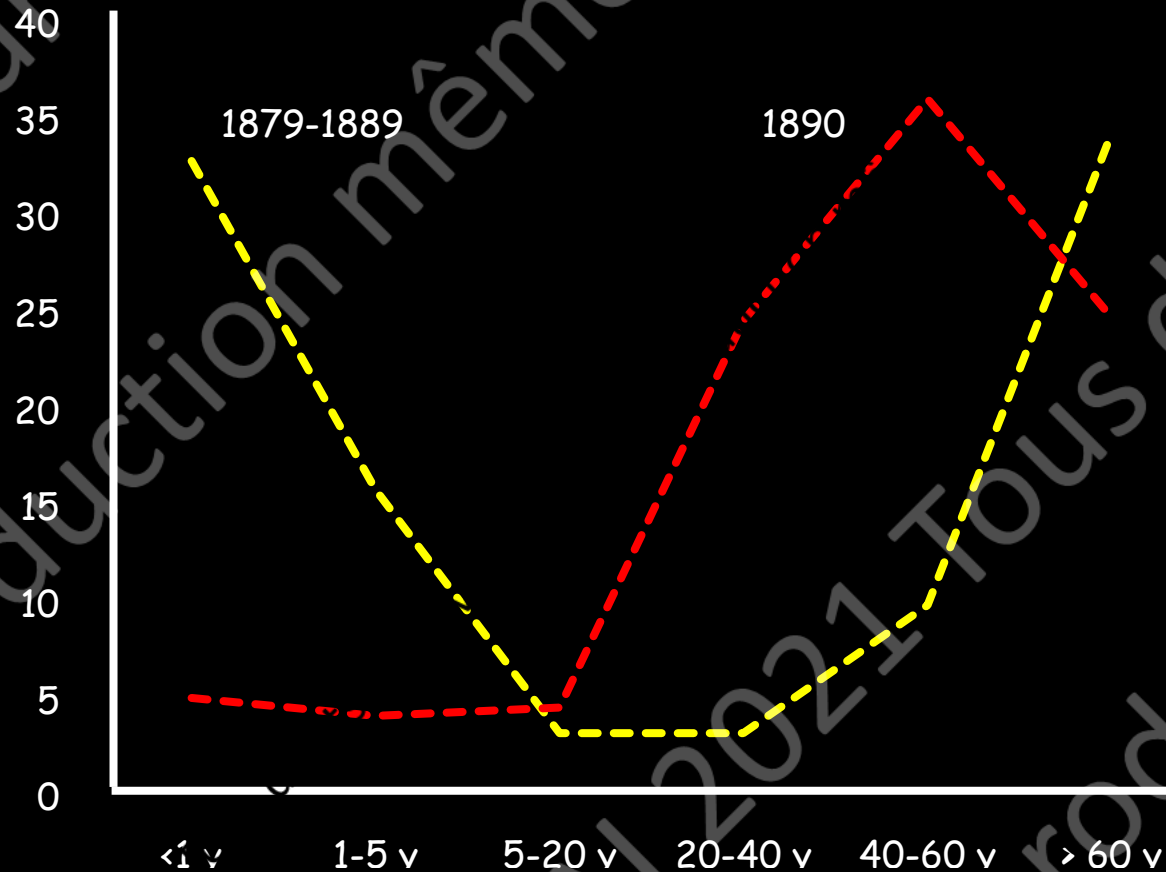
- Virus neurotrophe
- Récidives
- Séquelles

Terrible épidémie — St-Petersbourg, 1^{er} décembre. — L'épidémie d'influenza a récemment d'intensité : elle se propage même avec des cas de récurrence dans de nombreuses régions de la Russie, notamment dans la province de Moscou, les médecins étudient activement les moyens d'enrayer le fléau pour conjurer des conséquences plus graves.

Article paru dans « Le Réveil de Haute Saône » Mercredi 4 décembre 1889

Singularités épidémiologiques : l'âge

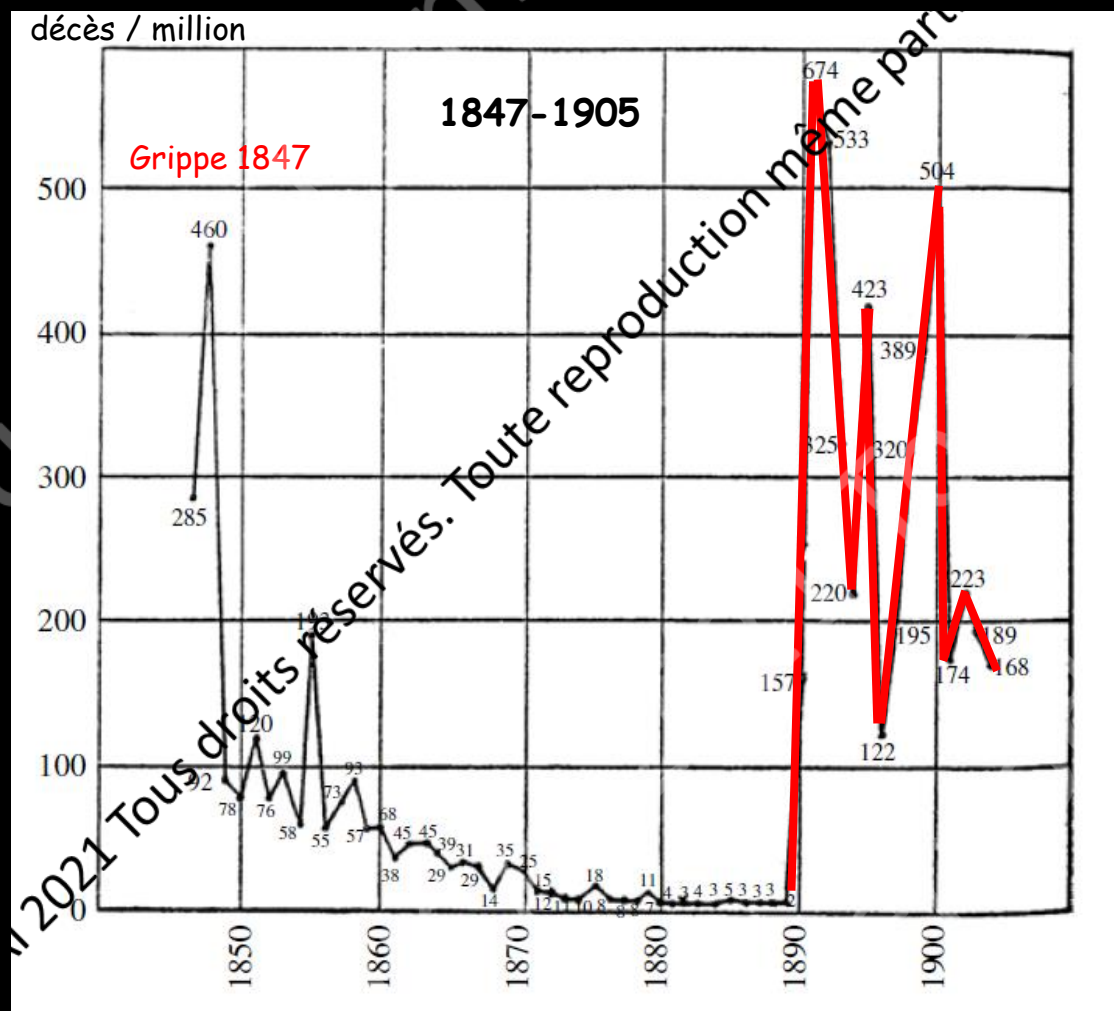
% décès par grippe



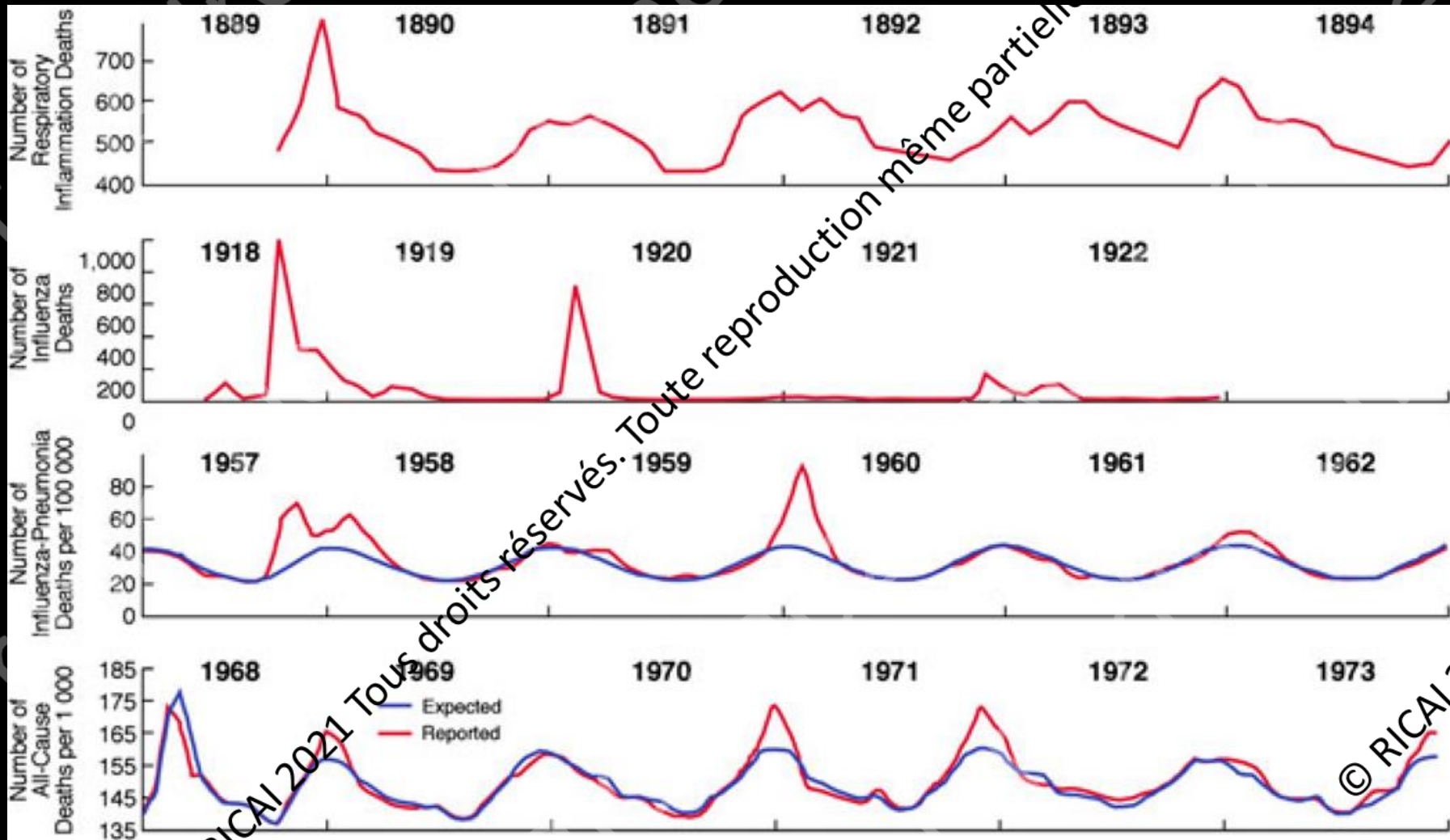
➤ La grippe russe plus fréquente chez les hommes et très grave chez les personnes âgées ou présentant des comorbidités (phtisiques, cardiaques, néphritiques, AVC...). **Les enfants sont peu touchés et n'ont pas de formes graves.**

Mortalité par la grippe

Angleterre et Pays de Galles 1847-1905



Evolution comparative des vagues épidémiques



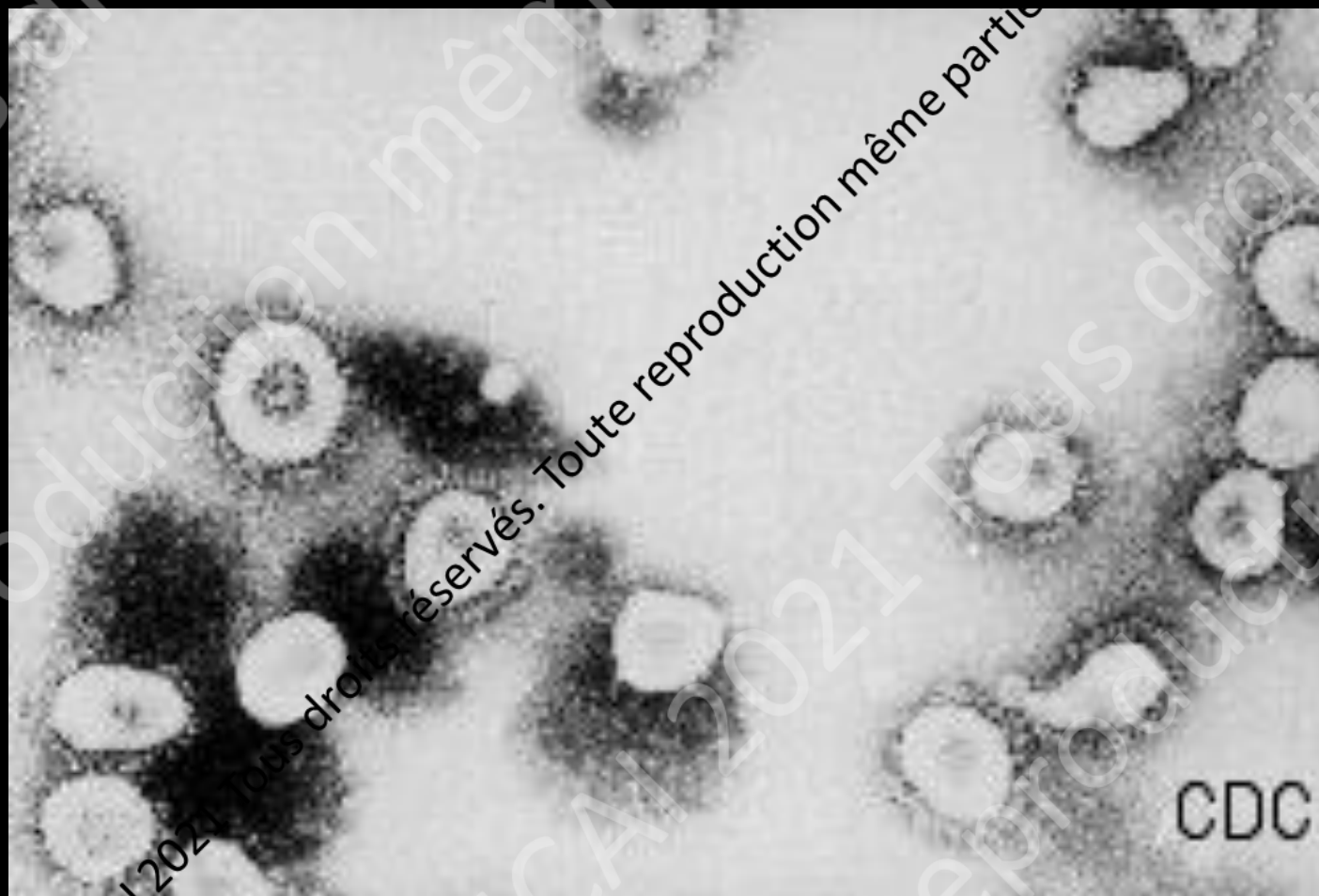
L'hypothèse du virus de la grippe

Approche « séro-archéologique du virus de la grippe russe

Virus H3 de la grippe

- Titrage des anticorps contre des souches portant les hémagglutinines H1, H2 ou H3, dans le sérum de patients nés avant ou après la pandémie de 1889 .
- On a d'abord incriminé un virus H2N2, avec des anticorps chez des personnes âgées de 71 à 94 ans nés entre 1863 et 1886 mais ces anticorps ont aussi été détectée chez des personnes plus jeunes nées après 1910.
- D'autres études sérologiques accusent **un virus H3: moindre mortalité chez les personnes âgées avec un pic d'anticorps anti-H3 plus élevé.**
- L'hypothèse du virus H3 est uniquement basée sur des études séro-épidémiologiques qui sont des preuves indirectes, non exemptes d'artefacts (réactions croisées ...).














L'hypothèse d'un coronavirus



HCoV-OC43

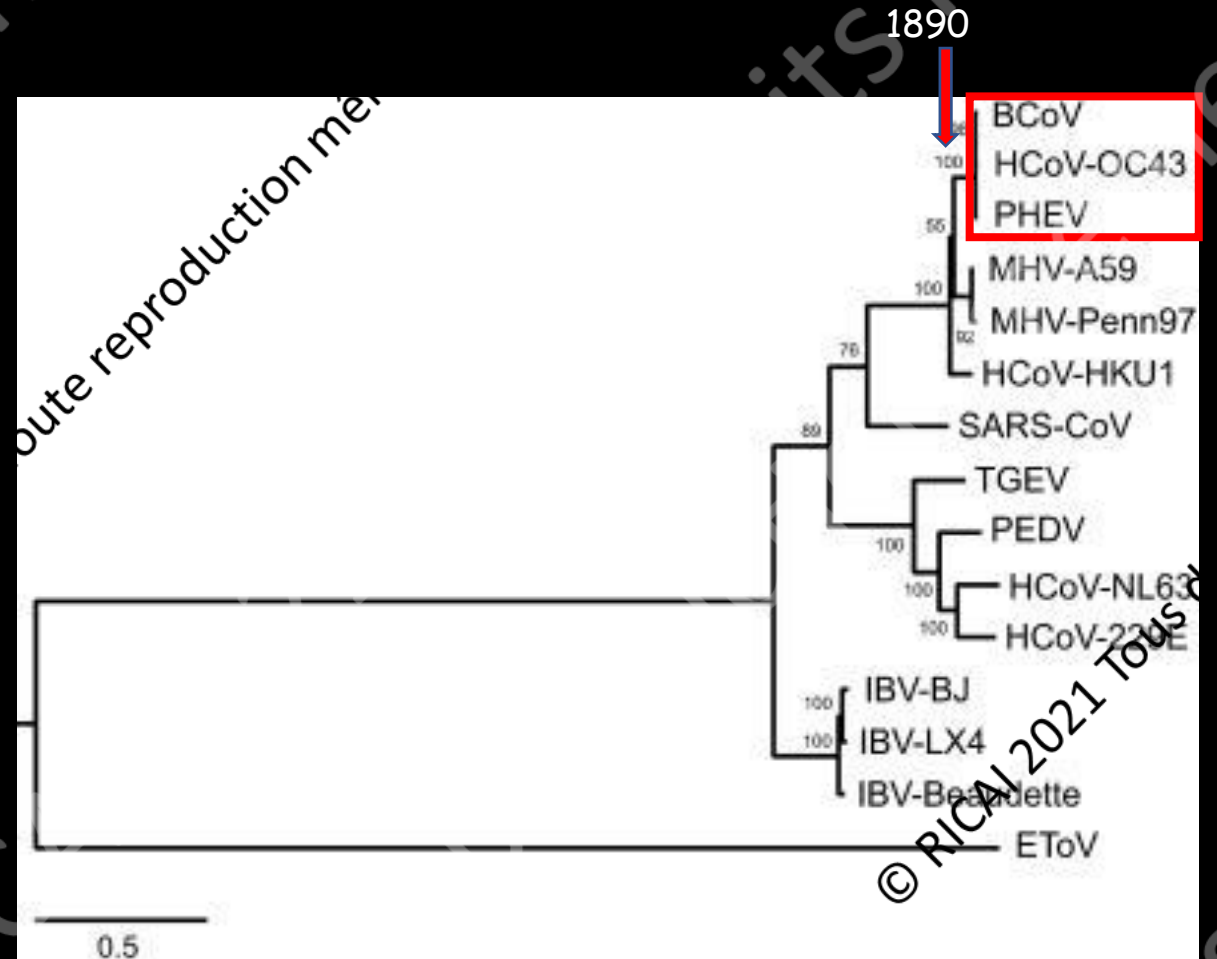
Les coronavirus humains

- 3 virus très pathogènes et épidémiques : le SARS-Cov-1 (mortalité 9%), le MERS-CoV (mortalité 30%) et le virus pandémique actuel, le SARS-Cov-2 (mortalité 0,6%-2%)
- 4 virus peu pathogènes à l'origine de 15-30 % des rhinites banales:
 - HCoV-229E, HCoV-NL63, **HCoV-OC43**, HCoV-HKU1.
 - Virus d'origine animale (chauve-souris ou rongeurs).
 - Evolution par petites épidémies saisonnières pendant l'hiver tous les 3-4 ans, conférant une immunité de courte durée.

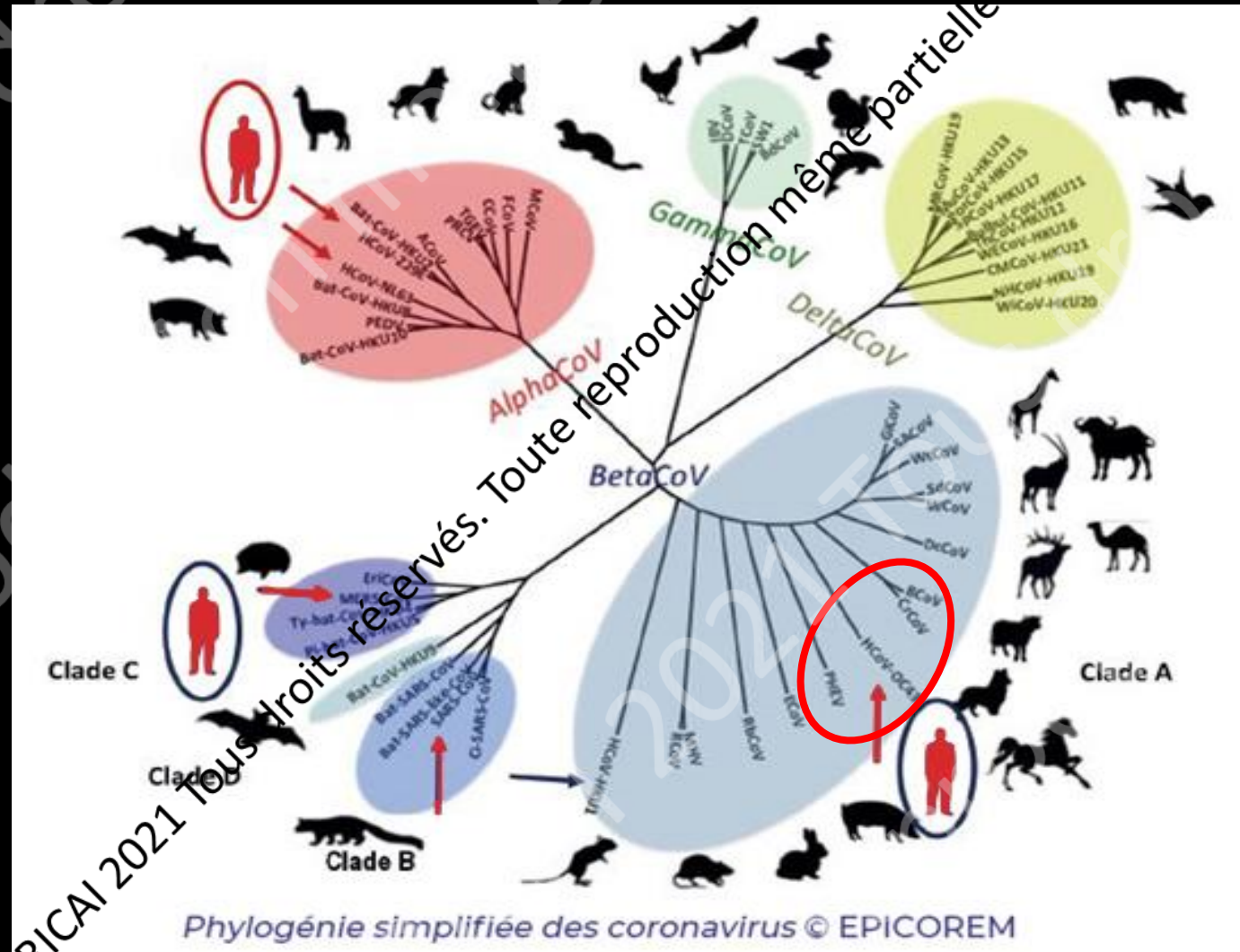
Coronavirus humain (HCoV)	Origine possible (hypothèse)	Hôte intermédiaire identifié	Date d'émergence (détermination du MRCA)	Circulation chez l'humain
HCoV-229E Alphacoronavirus		 Camelidae, Alpaca sp.	Début XIX ^e siècle	Ubiquitaire, saisonnier
HCoV-NL63 Alphacoronavirus		?	XIII ^e siècle	Ubiquitaire, saisonnier
HCoV-OC43 Betacoronavirus Clade A	 ?	 Bovidae	Fin XIX ^e siècle	Ubiquitaire, saisonnier
HCoV-HKU1 Betacoronavirus Clade A	 ?	 ?	?	Ubiquitaire, saisonnier
SARS-CoV Betacoronavirus Clade B		 <i>Paguma larvata</i> (civette)	2002	Pandémie décembre 2002 - juillet 2003 Arrêt de la circulation
MERS-CoV Betacoronavirus Clade C		 <i>Camelus dromedarius</i>	2012	Circulation péninsule arabique. Risque pandémique lié aux voyages
2019-NCoV Betacoronavirus Clade B		 <i>Manidae</i> (pangolin) ?	2019	Chine Risque Pandémique lié aux voyages

Phylogénie du coronavirus HCoV-OC43

- 2005, le séquençage du génome d'une souche OC43 de laboratoire (ayant subi de nombreux passages en culture), montre une proximité phylogénique avec:
 - BCoV : β -coronavirus d'origine bovine, responsable de diarrhées aiguës des veaux
 - PHEV, de l'encéphalomyélite hémagglutinante du porc
- le virus HCoV-OC43 s'est **séparé vers 1890** de BCoV (provenant de rongeurs) dont il dérive. Confirmation avec des souches sauvages HCoV-OC43 isolées lors de rhinites aiguës.



Réservoirs animaux des coronavirus humains



L'hypothèse d'un coronavirus bovin à l'origine de la grippe russe

- Durant la seconde moitié du XIX^e siècle, forte expansion du commerce des bovins facilitée par les chemins de fer.
- 1870-1890, le cheptel bovin mondial est décimé par une **panzootie de péripneumonie contagieuse attribuée à *Mycoplasma mycoides*, une bactérie sans paroi**, d'où l'abattage de centaines de milliers de bovins pour contrôler la maladie à travers le monde.
- 1889, apparition d'une **nouvelle épizootie des bovins** avec les mêmes symptômes respiratoires que les humains.
- L'hypothèse d'une contamination accidentelle des personnels des abattoirs exposés au virus respiratoire bovin, le BCoV (exemple du SARS en 2002 suite à l'abattage des civettes pour la consommation).
- Un mutant HCoV-OC43 aurait émergé à partir d'un virus bovin adapté à l'homme, à la suite d'une contamination provenant de personnes en contact avec les bovins (abattage).
- La transmission directe de BCoV à des humains a été observée, notamment chez un enfant de 6 ans présentant une diarrhée aigue.
- HCoV-OC43 est la plupart du temps bénin, mais il conserve un certain neurotropisme (comme HCoV-229E) avec de petites épidémies mortelles chez des résidents en institution (Canada).

L'expansion des chemins de fer XIX^e siècle



Réservoirs animaux de coronavirus

- Nombreux réservoirs sauvages (chauves-souris, rongeurs, oiseaux): virus peu ou pas pathogènes.
- Les chiroptères (~ 50 millions d'années), porteurs asymptomatiques de très nombreux virus, auraient survécu à des **épidémies létales itératives**, en trouvant un équilibre entre des virus adaptés à leurs hôtes et en développant des systèmes de défense spécifiques et originaux leur conférant une résistance « naturelle » aux virus .
- Sur les 5000 types de coronavirus, 500 chez les chauves-souris, à l'origine de contaminations animales
- La perte de la virulence serait-elle l'évolution naturelle des virus pandémiques ?



Conclusion

- HCoV-OC-43, un avatar d'un coronavirus virulent, agent de la grippe russe ?
- L'émergence du SARS-CoV2 incite à revisiter la cause des pandémies de grippe d'autrefois.

Merci de votre attention

© RICAI 2021 Tous droits réservés.
Toute reproduction même partie

