

# L'énigme de la pandémie de grippe russe de 1889 : un coronavirus en cause ?

P. BERCHE\*

## RÉSUMÉ

La « grippe russe » qui a sévi de 1889 à 1894 est considérée comme la première pandémie de l'ère industrielle pour laquelle on a recueilli des statistiques. Cet événement planétaire est parti du Turkestan pour frapper l'Empire russe, avant de gagner tous les pays d'Europe, les États-Unis d'Amérique et le monde entier. Les contemporains ont été surpris par sa forte contagiosité attestée par des taux d'attaque de 60 % en moyenne dans les populations urbaines, son extension rapide en vagues successives faisant le tour du monde en quelques mois par voie ferroviaire et maritime, et la tendance de la maladie à récidiver. Malgré son taux de létalité faible (0,10-0,28 %), on estime qu'elle a fait un million de morts dans le monde. Sur des bases sérologiques, il est généralement admis que l'agent causal de la grippe russe est *Myxovirus influenzae*, le virus identifié pour toutes les pandémies de grippe depuis la « grippe espagnole » de 1918. À la lumière de la pandémie de Covid-19 montrant l'extraordinaire potentiel épidémique des coronavirus, cette hypothèse a été récemment remise en cause. Les coronavirus proviennent de réservoirs sauvages (chauve-souris, rongeurs, oiseaux). Ils induisent des symptômes respiratoires mimant la grippe, allant jusqu'à la détresse respiratoire avec pneumonie. Outre la pandémie de Covid-19, on a affronté dernièrement des épidémies mortelles et limitées comme le SARS en 2002 et le MERS en 2012. La grippe russe se présentait comme un syndrome grippal avec des singularités cliniques (atteintes multiviscérales notamment neurologiques, rash cutanés, rechutes précoces itératives), évoquant certaines particularités de la Covid-19. On a découvert quatre autres coronavirus circulant dans la population humaine depuis des décennies (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1) responsables de 15 à 30 % des rhumes saisonniers. Tous ces virus sont d'origine animale. Récemment, des études phylogéniques ont mis au jour la proximité génétique entre un coronavirus bovin BCoV et le virus humain HCoV-OC43. Celui-ci aurait émergé vers 1890, au temps de la grippe russe, alors qu'une épizootie sévissait chez les bovins dans toute l'Europe. Le virus humain actuel serait-il le reliquat atténué apparu au décours de la grippe russe en 1894 ? Y a-t-il eu une pandémie à coronavirus avant celle de Covid-19 ?

**MOTS-CLÉS :** pandémie, grippe, influenza, grippe russe, *Myxovirus influenzae*, coronavirus, Covid-19, SARS-CoV-2, HCoV-OC43, pneumonie.

## I. - INTRODUCTION

Depuis la Renaissance, le monde a affronté régulièrement des pandémies de grippe, avec des accalmies de quelques décennies. « L'influenza » était définie par l'apparition brutale de signes respiratoires avec fièvre et une forte contagiosité dans la population. Au XIX<sup>e</sup> siècle, on a rapporté plusieurs pandémies venues de l'est, notamment en 1831-1833, en 1847-1848, et en 1889-1894, la célèbre « grippe russe ». À partir de la Russie, cette nouvelle épidémie

s'est répandue dans toute l'Europe, puis dans le monde entier. Cet épisode fut particulièrement bien décrit grâce à de nombreux rapports officiels, à des sources médicales et à de très nombreux articles de presse à travers le monde qui suivait quotidiennement la pandémie (1-9).

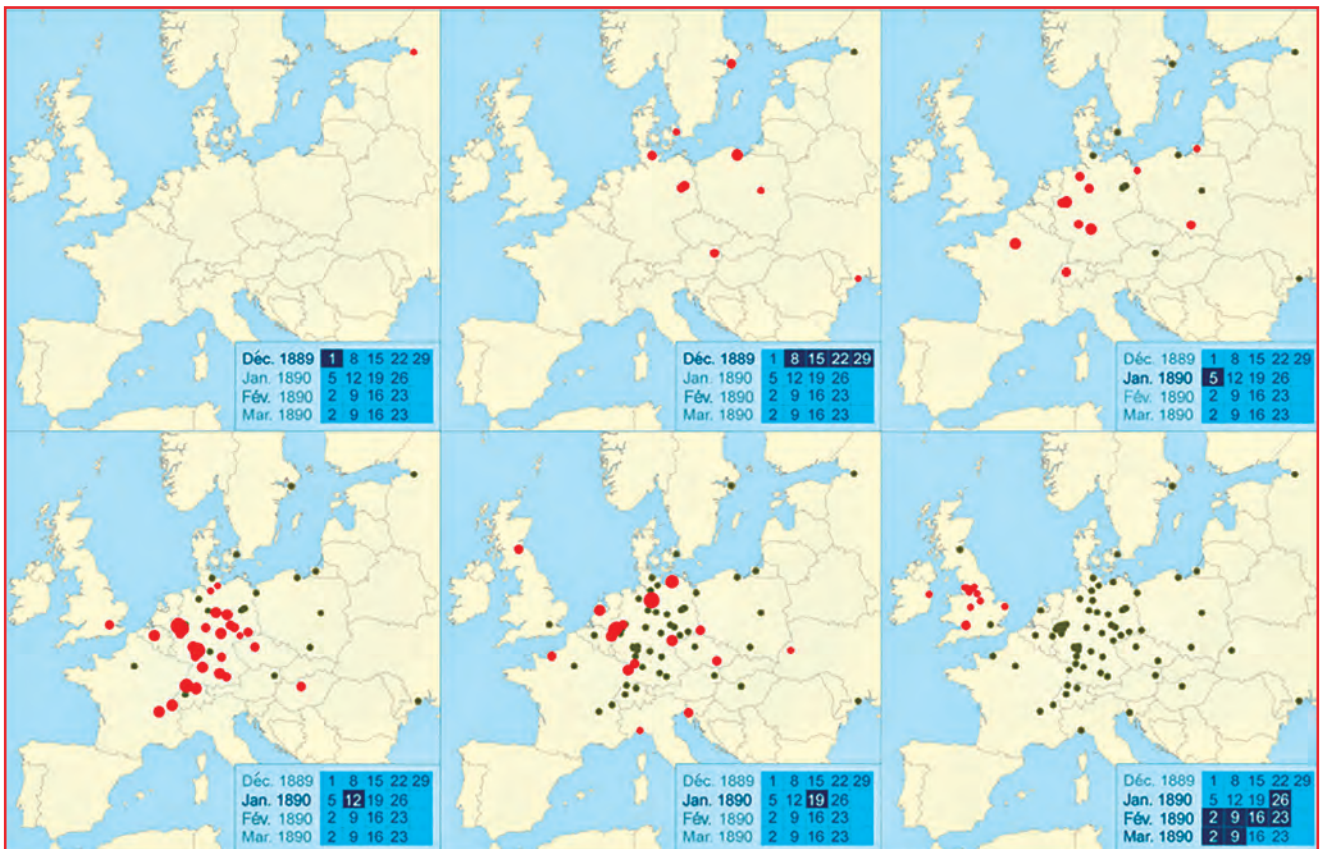
\* Université de Paris, 12 rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, patrick.berche@u-paris.fr.  
Manuscrit reçu le 26 mai 2021.

## II. - LA PANDÉMIE DE GRIPPE RUSSE

Les premiers cas de grippe sont rapportés en mai 1889 dans la ville de Boukhara au Turkestan et, curieusement, dans la ville d'Athabasca dans l'ouest du Canada et au Groenland. Mi-octobre 1889, la grippe atteint l'Empire russe. Elle est signalée à Tomks, en Sibérie occidentale, à Oufa à 100 km des monts Oural et à Kazan sur la Volga à l'ouest de la Russie, à 700 km à l'est de Moscou, à Jekaterynoslav sur le Dniepr en Ukraine, et à Novgorod près de Saint-Pétersbourg. Kiev est infecté et toute la région du lac Baïkal, puis la Sibérie jusqu'à l'île de Sakhaline. La capitale de l'Empire est durement frappée en novembre 1889, avec 20 000 cas dénombrés au 1<sup>er</sup> décembre. La grippe touche toutes les couches de la société, dont le tsar Alexandre III lui-même. Début décembre, un tiers des lits d'hôpitaux est occupé par des patients atteints de grippe. L'activité économique s'arrête, les usines sont fermées, de même que les casernes et les écoles où 25 % à 50 % des soldats et des enfants sont grippés. Le pic de l'épidémie est atteint à Saint-Pétersbourg le 1<sup>er</sup> décembre 1889, faisant au total 180 000 victimes pour une ville d'un million d'habitants. Cette première vague a duré cinq semaines (1-3). À partir de Saint-Pétersbourg, les ports de la Baltique sont contaminés, notamment Stockholm et le reste de la Suède où la grippe infecte 60 % de la population pendant huit semaines, puis

Copenhague et Oslo. L'Empire allemand est touché en décembre, à Poznań, Varsovie et Lodz. L'épidémie entraîne 150 000 cas à Berlin pour une population de 1,5 million d'habitants (5, 6). Bientôt, toute l'Europe s'embrace en quelques semaines, dès décembre 1889 : ce sont d'abord les grandes capitales, Paris, Londres, Vienne, Madrid, Rome et Genève (1, 7, 8). C'était une pandémie surtout urbaine. La cinétique de l'extension aux grandes villes européennes lors de la première vague est illustrée dans la **Figure 1** (1). Début 1890, la première vague se répand sur tout le pourtour méditerranéen, depuis Constantinople, où la moitié de la population est grippée, jusqu'à l'Égypte (1, 5, 9).

La pandémie commence en fanfare à Paris en novembre 1889, en frappant 670 des 8 000 employés des Grands Magasins du Louvre. C'est une grippe bénigne qui régresse en quatre jours environ. Il semble que la maladie se soit aggravée dans les deux dernières semaines de décembre 1889 : on rapporte des cas de pneumonie grave vers les 25-28 décembre et on dénombre 200 morts à Paris cette semaine-là, du fait de pneumopathies ou de congestions pulmonaires. Les patients affluent vers les hôpitaux parisiens où l'on est contraint de mettre en place des baraquements et des tentes de secours dans les jardins des établissements de soins (**Figure 2**). Pratiquement tous les médecins de l'Hôtel-Dieu à Paris déve-



**Fig. 1 - Cinétique de dissémination de la grippe russe en Europe en 1889-1890 (avec le calendrier).** Points rouges : villes frappées par la pandémie (leur taille correspond à l'ampleur au pic). Points verts : foyers éteints (d'après [15]).



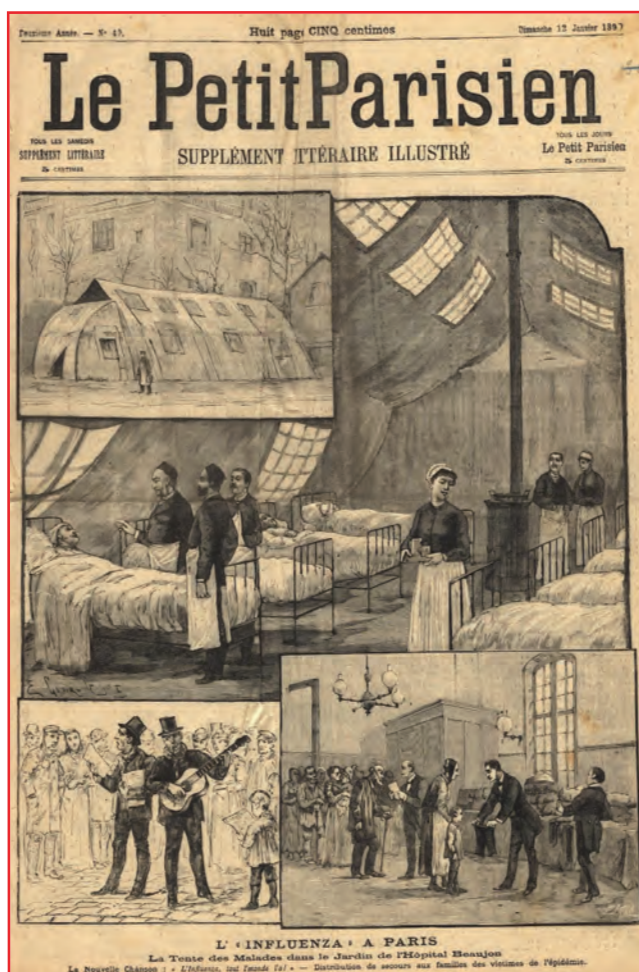


Fig. 2 - *Le Petit Parisien* du 12 janvier 1890.

Page de journal présentant la tente des malades atteints de grippe, installée dans le jardin de l'hôpital Beaujon alors localisé rue du Faubourg Saint-Honoré (VIII<sup>e</sup> arrondissement de Paris).

loppent la maladie. Le pic survient le 28 décembre. On compte 180 000 cas symptomatiques à Paris (2,5 millions d'habitants). La mortalité dans la capitale sera estimée à 62/1000, soit une augmentation de 30 % par rapport à l'hiver précédent (4, 9). L'épidémie régresse ensuite en janvier 1890 et le calme revient soudainement à Paris, fin février 1890. Dès lors, la grippe se répand dans tout le pays, touchant d'abord les métropoles régionales comme Toulouse, Grenoble, Lyon, Toulon, Montpellier et Angers (9).

Que faire ? Un peu partout, les autorités, prises au dépourvu, préconisent des mesures d'hygiène telles que la ventilation et la désinfection des lieux publics et des chambres de malades, l'interdiction des rassemblements publics, l'isolement des malades à leur domicile... Bien sûr, on ne dispose pas de traitement efficace à cette époque. On utilise la quinine contre la fièvre, mais sans succès, et d'autres traitements parfois dangereux (strychnine, inhalation de phénol ou *carbolic smoke ball*) (Figure 3) ou fantaisistes (huile de

ricin, courant électrique, brandy, huîtres...). On assiste aussi à un effondrement de l'économie et du commerce ; on ferme les écoles, les lycées, les universités, les services publics, les transports, les usines, les manufactures... Un désastre ! En France, de nombreuses personnalités éminentes, Président de la République, ministres, députés, sont grippés.

Le même scénario s'est déroulé au Royaume-Uni à partir de la mi-décembre 1889. En janvier 1890, on déplore à Londres 2 258 décès en plus de la moyenne saisonnière, dont 1 070 décès liés à une pneumonie. La maladie s'est répandue dans d'autres villes comme Édimbourg, Glasgow, Birmingham et Dublin (10-13) et, comme l'illustre la Figure 4, elle a fait l'objet d'un recueil rigoureux de données et de statistiques dans les rapports officiels, comparativement aux épidémies précédentes. L'épidémie traverse l'Atlantique et les premiers cas sont signalés aux États-Unis le 18 décembre 1889. La vague épidémique dure cinq semaines avec un pic de cas atteint le 12 janvier 1890. L'épidémie diffuse le long de la côte Est avant de gagner Chicago, Kansas city, puis San Francisco. Bientôt, l'Amérique latine sera contaminée, de Mexico à Buenos Aires. Au printemps 1890, la pandémie se répand largement en Afrique et en Asie. Les Africains l'appellent « la maladie de l'homme blanc », car le continent semble n'avoir jamais connu la grippe auparavant. La carte de la pandémie de grippe russe est présentée dans la Figure 5.

La pandémie de grippe russe a ensuite évolué par vagues successives, au moins quatre entre 1889 et 1894, dont la gravité a mystérieusement varié. Au Royaume-Uni, les deuxième et troisième vagues ont



Fig. 3 - Remède pour lutter contre la grippe russe : inhalation d'émanations d'acide carbolique (phénol) provenant d'une boule (Getty Images).



Town.	Recorded Date of Influenza.		DEATH-RATE PER 1000 (ESTIMATED) POPULATION PER ANNUM in Weeks ending																											
	First Cases	Epidemic began	1889.														1890.													
			Dec. 7.	Dec. 14.	Dec. 21.	Dec. 28.	Jan. 4.	Jan. 11.	Jan. 18.	Jan. 25.	Feb. 1.	Feb. 8.	Feb. 15.	Feb. 22.	Mar. 1.	Mar. 8.	Mar. 15.	Mar. 22.	Mar. 29.											
Birkenhead	-	-	14.2	23.9	14.8	20.4	16.4	17.4	17.9	17.9	18.4	19.4	23.8	19.9	22.8	22.8	14.4	18.4	19.4											
Birmingham	December 23 (?)	Dec. 30 (?)	18.9	19.2	26.3	20.4	23.3	24.8	27.4	22.9	26.3	26.1	30.6	27.0	33.1	37.8	33.8	21.0	22.4											
Blackburn	Reported absent	-	25.0	32.3	33.6	31.4	31.7	31.9	24.9	21.5	27.0	33.2	23.2	30.4	36.3	38.8	35.9	28.3	27.9											
Bolton	-	February 15	19.1	20.0	33.2	21.8	31.1	21.2	24.8	23.9	20.7	20.7	33.8	30.6	43.7	40.1	37.8	26.6	19.4											
Bradford	January 3	?	24.2	27.1	23.3	19.3	25.4	24.1	20.2	19.5	22.8	23.2	22.8	30.6	34.9	32.7	24.1	24.1	24.9											
Brighton	January 1	January	16.7	18.0	14.1	20.1	18.1	18.1	15.6	20.2	24.3	22.8	22.8	14.8	18.1	20.7	20.7	17.7	28.7											
Bristol	January 4	-	19.8	20.5	23.4	21.4	26.3	23.0	25.8	27.2	26.5	24.8	27.5	25.6	27.2	26.0	24.2	19.1	-											
Cardiff	First week, January	January 8	25.5	24.5	21.8	19.0	24.1	23.2	18.3	21.4	19.2	22.7	24.5	18.7	16.5	19.2	20.9	23.6	20.9											
Derby	Middle February	-	30.7	18.0	28.1	26.0	22.2	37.4	17.6	15.0	17.1	18.6	21.7	18.6	24.8	22.2	24.8	17.1	21.7											
Halifax	February 12	February 16	24.5	30.2	22.5	23.2	22.2	19.1	21.0	24.8	19.1	22.2	26.7	22.2	20.9	33.0	29.9	26.1	23.5											
Huddersfield	Reported absent	-	29.8	25.3	20.8	18.5	16.6	23.8	18.8	17.7	23.8	19.9	26.0	24.9	26.6	38.2	20.5	24.8	20.5											
Hull	December 16	January 18	26.8	23.8	25.1	25.2	24.6	24.6	21.5	27.1	23.7	20.5	23.1	23.9	21.5	22.7	22.2	25.1	23.7											
Leeds	December, end	January, end	25.4	27.0	24.8	23.8	27.1	29.0	26.1	27.1	24.7	25.5	30.1	29.4	36.5	29.5	27.4	26.2	22.6											
Leicester	January 14 (?)	January 6	18.0	19.4	17.0	19.4	14.5	21.3	17.2	20.3	19.9	16.6	24.7	23.3	17.9	22.6	20.3	14.5	22.6											
Liverpool	December 23	January 13	23.0	25.4	27.6	26.7	27.5	24.7	25.2	22.9	22.8	27.6	31.0	30.2	29.5	30.2	26.0	23.2	22.3											
London	Oct. 13 (?) Beginning of December. Oct. (?)	January 1	20.2	21.2	21.8	20.3	28.0	32.4	32.1	28.3	21.8	20.6	21.3	21.8	21.8	22.3	20.9	19.3	18.5											
Manchester	December	February(?)	27.8	31.1	32.1	26.6	32.8	33.8	28.4	26.9	22.3	20.4	28.6	33.2	40.8	45.6	35.9	20.5	31.9											
Newcastle-on-Tyne	December 15	January 13	22.4	28.2	27.6	26.6	23.0	28.5	27.2	32.1	35.9	29.1	28.2	25.9	23.5	29.4	29.4	24.3	28.8											
Norwich	January 8, in barracks	-	23.2	17.1	24.8	11.6	19.7	19.7	20.2	13.9	21.9	20.6	24.1	26.8	29.0	25.2	24.1	16.4	26.2											
Nottingham	December 28	January 18	17.3	20.4	18.9	16.9	17.7	19.4	14.9	16.8	14.5	19.4	24.1	25.1	21.3	21.9	19.4	19.6	17.9											
Oldham	December, end	January 20	19.1	31.9	24.9	22.7	19.9	24.2	14.9	23.5	21.7	24.2	20.9	33.4	30.9	26.3	19.2	27.4	21.3											
Plymouth	December 9	January 5	26.7	24.7	27.4	28.7	26.5	20.4	21.2	20.5	28.5	25.8	24.4	23.8	23.8	31.1	27.1	21.2	21.8											
Plymouth	December 9	January 8	19.2	25.9	22.5	25.1	28.5	20.4	22.6	25.5	20.1	29.9	23.0	24.1	22.3	22.6	21.2	29.9	20.8											
Preston	January 18, about	-	26.5	26.0	26.5	27.0	32.2	23.8	25.8	27.8	24.3	26.8	27.8	37.7	43.8	38.7	27.8	25.8	23.3											
Salford	December, middle	Feb. beging.	21.6	22.0	21.4	24.5	22.6	19.8	20.9	18.9	21.3	23.0	26.0	28.0	23.8	23.1	22.4	22.8	26.7											
Sheffield	First week, February	Mid. Feb.	21.2	23.1	24.6	21.5	24.4	26.6	23.3	21.0	26.2	23.2	27.3	32.0	35.1	38.7	33.4	28.0	29.8											
Sunderland	December 16	January 9	21.8	28.8	21.8	24.1	21.8	25.4	20.3	18.3	28.6	25.6	27.5	26.0	26.4	24.4	26.4	18.3	21.8											
Wolverhampton	December 24	-	23.4	20.2	20.3	25.3	28.1	19.4	21.9	25.6	23.1	23.6	33.1	33.8	35.6	39.4	21.9	28.8	19.4											

Figures underlined mark periods of high mortality, probably due to Influenza epidemic.

Fig. 4 - Taux hebdomadaire de mortalité (pour 1 000 habitants), de décembre 1889 à mars 1890, dans les villes du Royaume-Uni (d'après [1] p.115). Les périodes de mortalité élevée, probablement en lien avec l'épidémie de grippe, sont soulignées

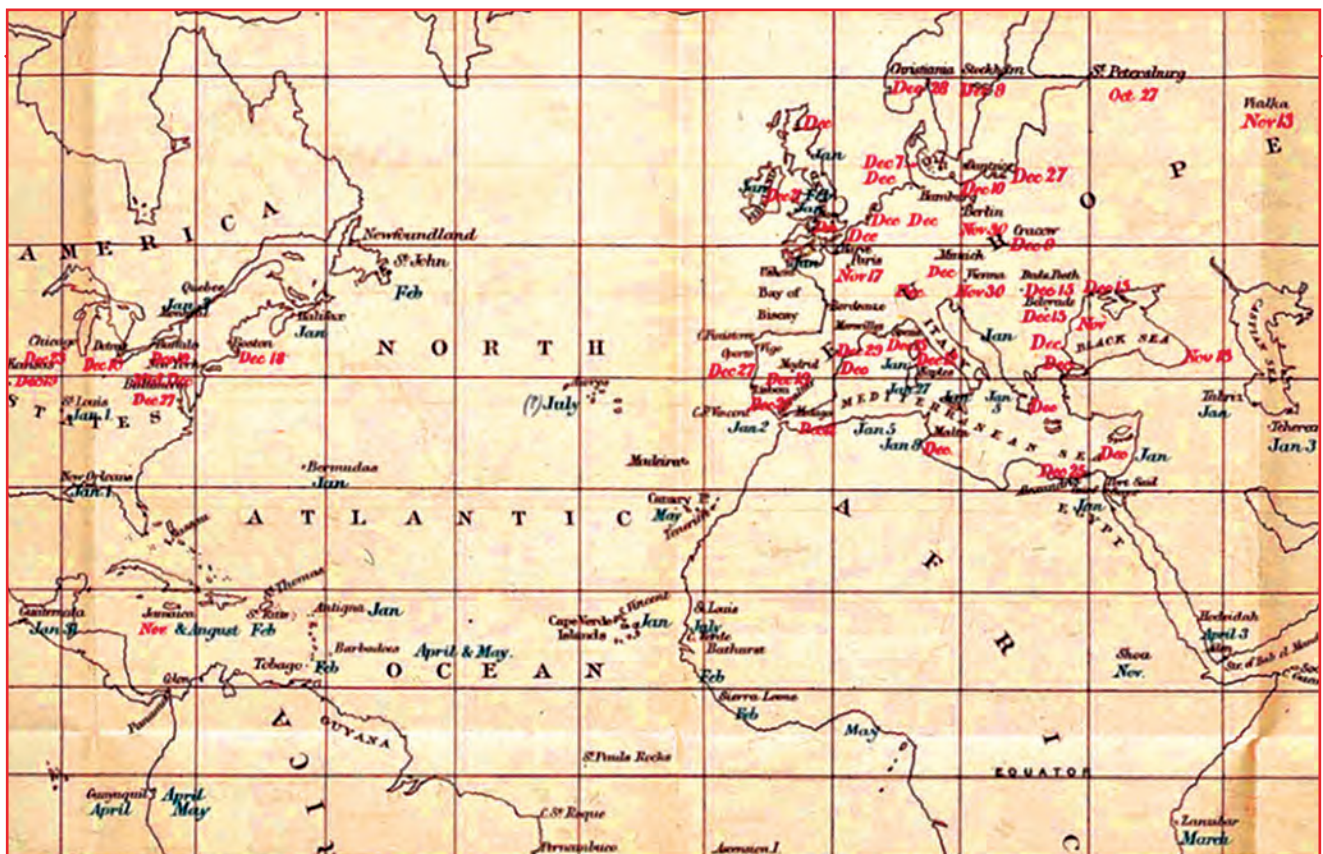


Fig. 5 - Carte de la répartition de la pandémie de grippe russe en Europe et aux États-Unis d'Amérique (d'après [1] p.65). En rouge sont indiqués les foyers épidémiques et les dates de leur survenue.



été plus mortelles que la première : le taux de mortalité était de 157 par million en 1890, puis de 574 en 1891 et de 534 en 1892 (12). Des chiffres similaires ont été rapportés aux États-Unis (2, 13). Par exemple, dans l'Indiana, l'épidémie a débuté en janvier 1890 entraînant 3 200 morts. Les vagues successives dans cet état sont illustrées par l'évolution des décès au cours de la pandémie (Figure 6). Les taux de létalité (nombre de décès/nombre de patients symptomatiques) étaient de 1,56 pour 1000 cas de grippe en 1890, 1,64 en 1891, 2,15 en 1892 (14). Des taux similaires ont été enregistrés en France (1,6/1000) et en Allemagne (1,3/1000) (7, 9). La mortalité est plus forte chez les plus de 50 ans, alors que la grippe touche habituellement les âges extrêmes de la vie. Une étude très détaillée a estimé les taux de létalité entre 0,1 à 0,28 % en Europe, similaires à ceux de la grippe asiatique en 1957 et à la grippe de Hong Kong en 1968 (15). La grippe russe est donc considérée comme assez bénigne. Cependant, elle a entraîné 250 000 décès en Europe, dont 125 000 en Angleterre et au pays de Galles, 100 000 aux États-Unis, et au total environ un million de morts dans le monde, un bilan sans commune mesure avec l'hécatombe de la grippe espagnole de 1918 qui fera au moins 50 millions de morts dans le monde (16).

### III. - LES SINGULARITÉS DE LA GRIPPE RUSSE

Par rapport aux pandémies précédentes du XIX<sup>e</sup> siècle, la vitesse de la propagation de la grippe a beaucoup surpris. Comment l'expliquer ? En 1890, on est entré dans l'ère pastorienne, mais les partisans de la contagion s'affrontent encore avec les tenants

de la théorie des miasmes expliquant la rapide propagation de la grippe par l'air. En réalité, la première vague n'a pas progressé régulièrement d'est en ouest. Elle a d'abord frappé successivement les villes et capitales européennes, fortement connectées par des voies ferrées, avant de rayonner vers les provinces. Cela explicite son impact urbain prédominant. La pandémie remonte aussi le cours des fleuves. Elle « marche contre le vent et l'eau ». On note aussi la survenue de nombreux cas groupés familiaux. Le doute n'est plus permis, la grippe doit se propager directement par contact interhumain ! Il fait peu de doute que la grippe a été véhiculée par les chemins de fer en constante extension en Europe, avec 202 887 km de voies, et par les bateaux à vapeur de plus en plus rapides sillonnant les voies fluviales ou maritimes. À partir de mai 1889, la grippe aurait été véhiculée d'Asie centrale vers l'Empire russe par la ligne transcaspienne, vers Samarcande en août, puis à Tomsk en octobre, distantes de 3 200 km. La diffusion vers l'est a été plus lente du fait de l'absence à cette époque de Transsibérien. Saint-Petersbourg est contaminée par les routes du commerce fluvial de la Volga en novembre 1889 (1, 3).

La grande contagiosité de la grippe russe explique sa fulgurante progression, mais aussi ses forts taux d'attaque. Par exemple, on rapporte à Berlin un taux d'attaque de 50 % de la population présentant des signes cliniques, ou encore de 25 % à Londres. Le taux d'attaque serait en moyenne de 60 % des populations urbaines contaminées (15). Le taux moyen de reproduction ( $R_0$ ) a été estimé à 2,15 à partir des données épidémiologiques hebdomadaires de 33 villes européennes colligées entre novembre 1889 et février 1890 (15). Dans certaines villes comme Saint-Peters-

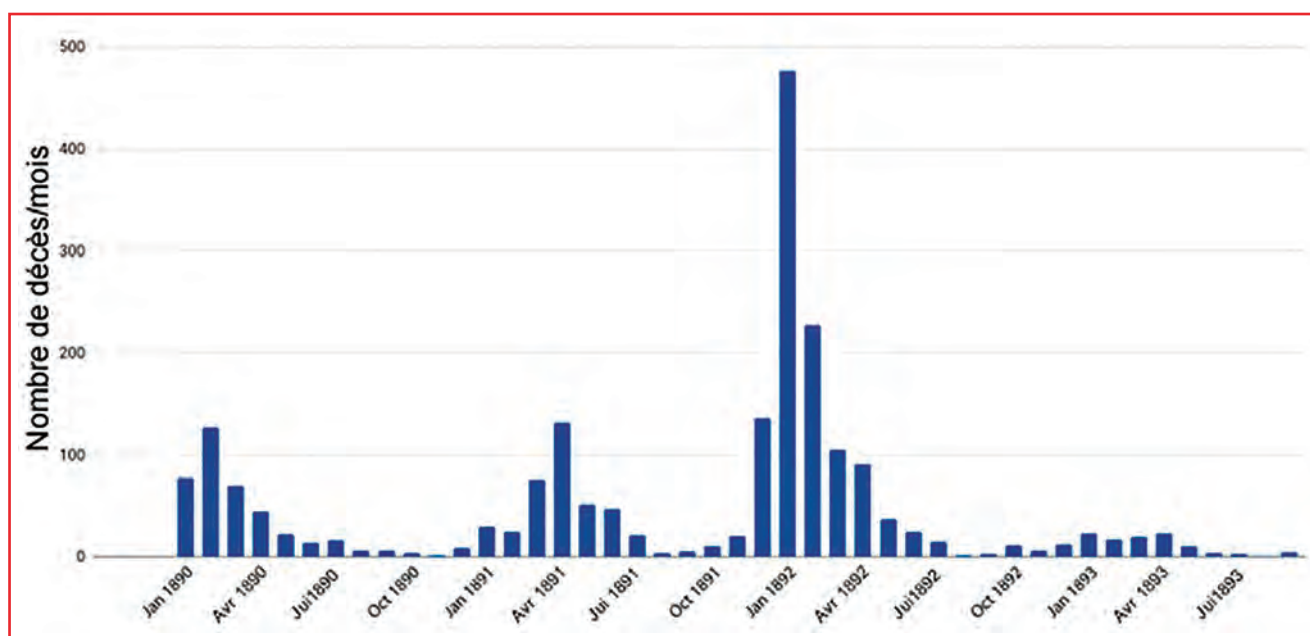


Fig. 6 - Nombre de décès mensuels enregistrés d'octobre 1889 à septembre 1893 dans l'Indiana (États-Unis), durant l'épidémie de grippe russe, montrant une troisième vague associée à une plus forte mortalité (d'après [14]).

bourg, Amsterdam et Stuttgart, le R0 était beaucoup plus élevé. Il faut toutefois signaler que beaucoup de cas n'étaient pas rapportés du fait de leur bénignité.

Les médecins de l'époque distinguent quatre formes cliniques de la grippe russe (17) : une forme simple fébrile non compliquée, avec symptômes respiratoires légers et fièvre disparaissant en trois à quatre jours ; une forme gastro-intestinale avec symptômes digestifs modérés, fièvre et prostration ; une forme catarrhale, peu fréquente ; une forme « nerveuse » avec d'intenses douleurs névralgiques paroxystiques. Nombreux sont surpris par la relative rareté du catarrhe, habituellement associé à la grippe (1). Par exemple vers 1780, William Cullen parlait à propos de la grippe de « fièvre catarrhale » (*catarrhus a contagio*) (18), laquelle définissait la grippe contagieuse dans les manuels (19).

A priori, la grippe russe ressemble aux épisodes pandémiques survenus au cours des siècles précédents. Elle débute brutalement par un mal de tête intense, accompagné d'une fièvre élevée, frissons, sueurs, éternuements, larmoiements et toux sèche. Certains malades souffrent d'insupportables douleurs osseuses et musculaires, dans le dos et tout le corps « jusqu'à la racine des cheveux ». Ils sont prostrés, parfois avec un léger délire et sans appétit. Occasionnellement, on signale une perte de l'odorat et une photophobie. La maladie dure trois à cinq jours (1, 9). On rapporte assez fréquemment des rashes de la face et du corps et d'inhabituels gonflements des mains (1, 9), ce qui pourrait témoigner d'une vascularite. Au cours de l'infection par le SARS-CoV-2, on décrit de nombreuses lésions cutanées, des acrosyndromes, l'apparition subite de rougeurs persistantes parfois douloureuses, ou des lésions d'urticaire avec vésicules passagères, ressemblant parfois à des engelures (20). Dans les formes sévères de grippe russe, les patients ont des difficultés à respirer allant jusqu'à la détresse respiratoire, témoin d'une pneumopathie à l'origine de décès (17). On a aussi dépeint des formes graves avec atteintes rénale, digestive ou neurologique. Le Dr James Goodhart, qui prenait en charge de très nombreux malades au Guy's Hospital de Londres, insiste sur la diversité des symptômes et écrit : « *There would appear to be no organ or tissue that has become the subject of attack* » (21). On observe des symptômes « nerveux » d'une étonnante diversité : névralgies faciales, algies diverses, atteinte du nerf pneumogastrique avec alternance de tachycardie et de bradycardie, ainsi que des nerfs périphériques avec parésies, parfois perte de l'odorat (anosmie). On rapporte aussi de fréquentes manifestations psychiques, incluant un état de prostration contrastant avec l'apparente bénignité de la maladie, une asthénie profonde et durable, une dépression ou mélancolie post-grippale avec tendance suicidaire, des états léthargiques, cataleptiques, voire psychotiques avec accès de folie (22).

Une autre singularité par rapport à la grippe classique est la survenue de récidives à court terme, rencontrées chez environ 15 % des patients (incluant le tsar de Russie), parfois jusqu'à trois, la première étant la plus sérieuse (1). Il est rapporté que la grippe a laissé des milliers de convalescents affaiblis, déprimés et incapables de travailler du fait de séquelles (11). À Londres, on signale des travailleurs souffrant pendant des mois d'engourdissement des membres évoluant vers une paralysie spinale après une seconde rechute de grippe en avril 1891. On mentionne aussi des cas d'atrophie des muscles respiratoires, d'insuffisance cardiaque et de paralysie de la langue (11). Cette symptomatologie atypique de la grippe russe, associée à la présence d'une splénomégalie très inhabituelle, a fait dire à l'éminent professeur de la faculté de médecine de Paris Pierre Potain (1825-1901) qu'il ne s'agissait pas d'une grippe classique (9).

La grippe russe est plus fréquente chez les hommes et particulièrement grave chez les personnes âgées (22, 23) ou présentant des comorbidités, notamment les phtisiques, les cardiaques, les patients atteints d'affections cérébrales ou de néphrites... Les enfants sont attaqués moins fréquemment et de façon plus légère que les adultes. De plus, les jeunes adultes n'étaient pas épargnés des formes mortelles, certes beaucoup plus rares. On rapporte à Londres l'exemple du décès du duc de Clarence à 28 ans, sans antécédents médicaux, à la suite d'une pneumonie consécutive à la grippe.

#### IV. - LE VIRUS DE LA GRIPPE RUSSE

Quel est l'agent responsable de cette pandémie ? Bien sûr, en pleine révolution pastoriennne, la recherche du germe de la grippe russe est devenue prioritaire. Cette quête commence par une erreur qui va durer cinquante ans. Dans les années 1890, les virus n'étaient pas connus. En novembre 1891, l'Allemand Richard Pfeiffer isole, en cultivant des prélèvements rhino-pharyngés de patients, un bacille inconnu qui ne pousse que sur gélose au sang. Il l'appelle *Bacillus influenzae* (aujourd'hui *Haemophilus influenzae*) et, le 4 janvier 1892, il annonce avoir découvert l'agent responsable de la grippe (25). Cependant, il échoue à reproduire la maladie expérimentalement chez l'animal, ne remplissant pas les postulats de Koch attestant d'un lien de causalité. Il fait l'hypothèse qu'il s'agit d'un pathogène spécifiquement humain comme ceux de la lèpre ou du choléra. On l'isole très souvent au cours des cas de grippe, ce qui semble corroborer l'observation de Pfeiffer. Dans les années qui ont suivi la découverte, on s'est aperçu que cette bactérie pouvait être à l'origine d'otites, de mastoïdites, de méningites ou de pneumopathies, en dehors de toute épidémie de grippe. Ceci est en contradiction avec l'existence

d'un germe spécifique à l'origine de la grippe. Au cours de la grippe espagnole de 1918, on incrimine encore cette bactérie et on tente de nombreux essais infructueux de vaccination contre *H. influenzae*. On sait aujourd'hui qu'il s'agit d'un germe de surinfection très souvent isolé dans les prélèvements rhinopharyngés.

Au sortir de la Première Guerre mondiale, de sérieux doutes existent sur l'étiologie de la grippe espagnole. Un premier pas capital est réalisé par Richard Shope, un jeune médecin du Rockefeller Institute for Medical Research de Princeton. Il découvre en 1931 un virus ultrafiltrable à l'origine de la grippe porcine (26), une maladie proche de la grippe humaine parfois transmise à l'homme. La piste virale va aboutir à la découverte à Londres, en 1933, du virus de la grippe humaine (*Myxovirus influenzae*) par Wilson Smith, Patrick Laidlaw et Christopher Andrews (27). On montrera par la suite que les virus de la grippe proviennent des oiseaux et passe par un hôte intermédiaire qui est le porc, avant de contaminer l'homme. Récemment, on a pu séquencer entièrement le génome du virus de la grippe espagnole à partir de restes humains datant de 1918 (28), et montrer par la comparaison phylogénique des séquences nucléotidiques que le virus H1N1 est bien l'agent de la grippe espagnole et se trouve être l'ancêtre de toutes les pandémies de grippe survenues postérieurement (29, 30). Le virus de 1918 serait d'origine aviaire et adapté à l'espèce humaine. Ce virus H1N1 aurait ensuite acquis trois nouveaux gènes par réassortiment chez le porc, donnant le virus H2N2 responsable de la grippe asiatique de 1957. Un nouvel événement de recombinaison a substitué deux nouveaux gènes donnant le virus H3N2 de la pandémie de grippe de 1968 (30). Il en est de même pour la grippe porcine de 2009 (30). On a réussi en 2005 à ressusciter, par synthèse, le virus H1N1 de la grippe espagnole qui s'est révélé très virulent pour les primates (31).

Après la découverte du virus de la grippe en 1933, il était logique de lui attribuer toutes les pandémies répertoriées depuis la Renaissance, y compris la grippe russe de 1889. Mais comment en avoir la preuve? Il existe une approche « séro-archéologique » consistant à titrer les anticorps dirigés contre des souches portant les hémagglutinines H1, H2 ou H3, dans le sérum de patients nés avant ou après la pandémie de 1889 (32). À l'occasion de la grippe asiatique H2N2 de 1957, des chercheurs néerlandais ont trouvé dans les deux semaines précédant la vague épidémique aux Pays-Bas un taux plus élevé d'anticorps anti-H2 chez des personnes âgées de 71 à 94 ans nés entre 1863 et 1886. Le virus de la grippe russe serait-il un virus H2N2? Mais ces anticorps ont aussi été détectés chez des personnes plus jeunes nés après 1910 (33, 34). De plus, la collecte des sérums devançait de peu la pandémie. D'autres études séro-

logiques semblent accuser un virus H3. Lors de la pandémie H3N2 de 1968, on a observé une moindre mortalité chez les personnes âgées avec un pic d'anticorps anti-H3 plus élevé, contrastant avec un taux beaucoup plus faible de séroprévalence anti-H2 (15-29 %), ce qui paraît éliminer un virus H2 à l'origine de la grippe russe. Ainsi, le virus H1N1 aurait circulé sous forme de grippe saisonnière de 1919 à 1957, année de sa disparition lors de la grippe asiatique, avant de ressurgir en 1977, probablement à la suite d'un accident de laboratoire (35). Le virus H2N2 est apparu en 1957 à l'occasion de la grippe asiatique, et semble avoir été éliminé en 1968 par le virus H3N2 qui persiste depuis à l'état endémique avec le virus H1N1. L'hypothèse serait qu'un virus H3 serait responsable de la grippe russe de 1889. Il serait réapparu en 1968. Certains ont avancé l'hypothèse que l'agent de la grippe russe et de la pandémie très bénigne de 1898-1900 serait un virus H3N8 (36), à l'origine d'épizooties chez les chevaux. Lors de la pandémie de 1889 au Royaume-Uni, Henry Parsons avait signalé la survenue concomitante d'épidémies de *pink-eye*, une forme de grippe équine (1). Cependant, l'hypothèse impliquant un virus H3 repose uniquement sur des études séro-épidémiologiques qui ne constituent que des preuves indirectes, non exemptes d'artefacts liés à des réactions croisées ou des inhibiteurs sériques, par exemple.

## V. - L'HYPOTHÈSE D'UN CORONAVIRUS

Si l'on n'avait pas identifié en quelques semaines le coronavirus SARS-CoV-2 par séquençage, comme l'agent de la pandémie de Covid-19, n'aurait-on pas incriminé le virus classique à l'origine des quatre dernières pandémies? On sait qu'il existe sept coronavirus pathogènes pour l'homme : (1) trois sont 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 %) ; (2) quatre sont à l'origine de 15 à 30 % des rhumes courants et circulent depuis des décennies dans les populations. Ce sont les coronavirus HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 et HCoV-HKU1. Ils sont d'origine animale (chauve-souris ou rongeurs) (37) et évoluent par petites épidémies saisonnières pendant l'hiver, tous les trois à quatre ans, conférant une immunité protectrice de courte durée (38, 39).

En 2005, des chercheurs belges ont séquencé le génome complet d'une souche HCoV-O43 de laboratoire (ayant subi de nombreux passages en culture) et ont mis au jour sa proximité phylogénique avec un autre bêta-coronavirus d'origine bovine, le BCoV, responsable de diarrhées aiguës des veaux. D'après les données de séquences nucléotidiques, le virus HCoV-OC43 s'est séparé de la souche vers 1890 et dérive du BCoV qui, lui-même, provient des rongeurs (40). L'année suivante, ces mêmes chercheurs ont



confirmé leur découverte en étudiant les séquences de souches sauvages HCoV-OC43 isolées de patients lors de rhinites aiguës (41, 42). On a aussi montré la proximité de ces deux virus avec un autre coronavirus, PHEV, à l'origine d'une encéphalomyélite hémagglutinante du porc (42). À la lumière de la pandémie de Covid-19, ces observations phylogéniques posent la question du rôle d'un coronavirus dans la grippe russe et font du virus HCoV-OC43 un candidat plausible inattendu.

Y a-t-il des arguments épidémiologiques pour étayer cette hypothèse ? On sait que la seconde moitié du XIX<sup>e</sup> siècle a connu une forte expansion du commerce des bovins sur pied, fortement facilitée par les chemins de fer. Entre 1870 et 1890, le cheptel bovin mondial a été décimé par une panzootie de péripneumonie contagieuse attribuée à *Mycoplasma mycoides*, une bactérie sans paroi. Elle a contraint à l'abattage de centaines de milliers de bovins pour contrôler la maladie à travers le monde. L'hypothèse a été avancée que les personnels réalisant l'abattage sanitaire auraient pu être exposés à un virus respiratoire des bovins, notamment au BCoV. Un tel scénario est déjà survenu lors de l'épidémie de SARS en 2002 reliée à l'abattage des civettes pour la consommation humaine. En 1889, on a d'ailleurs remarqué que les vaches présentaient les mêmes symptômes que les humains (1). Ainsi est née l'hypothèse qu'un mutant HCoV-OC43 aurait émergé à partir d'un virus bovin, à la suite d'une contamination de personnes en contact avec les bovins. Cette transmission directe de BCoV à des humains a déjà été observée, notamment chez un enfant de six ans présentant une diarrhée aiguë (43). Enfin, si l'on compare la saisonnalité des pandémies, on remarque que la grippe H1N1 de 2009 et la grippe espagnole ont sévi sans pause pendant l'été après la première vague, alors que la Covid-19 et la grippe russe ont fortement régressé en été après les vagues hivernales. On a récemment tenté de prédire l'évolution incertaine de la pandémie de Covid-19 à partir de modélisation fondée sur l'épidémiologie des coronavirus saisonniers HCoV-OC43 et HCoV-HKU1. Il a été montré que le taux de transmission  $R_0$  était de 2,2 pendant l'hiver et de 1,3 pendant l'été (44). Cette hypothèse d'un coronavirus à l'origine de la grippe russe est aussi corroborée par certains traits cliniques singuliers comparativement au syndrome grippal classique. Tout d'abord, le caractère protéiforme de la symptomatologie clinique rappelle celui de la Covid-19 avec des atteintes multiviscérales, notamment pulmonaire, digestive, rénale et surtout neurologique, en particulier la prostration et les troubles psychiatriques (45-47). Les rechutes précoces et les séquelles évoquent aussi certaines complications de la Covid-19.

Le virus HCoV-OC43 est la plupart du temps bénin, mais il semble avoir conservé un certain neurotropisme (ainsi que le virus HCoV-229E). En 2000,

des chercheurs canadiens ont retrouvé, dans des prélèvements de cerveau post-mortem de 90 patients morts de maladies neurologiques variées ou de causes non neurologiques, des traces d'ARN de HCoV-OC43 (23 % des échantillons) et de HCoV-229E (44 %). L'ARN de HCoV-OC43 était significativement plus souvent présent chez les patients souffrant de sclérose en plaques (39 % versus 14 % chez les contrôles) (48). Les infections respiratoires sont connues pour leur capacité de déclencher des poussées de sclérose en plaques. Une autre équipe canadienne a décrit, en 2003, une épidémie d'infections respiratoires due au virus HCoV-OC43 chez des résidents en institution (95 infectées/142) et dans le personnel soignant (53 infectées/160), et huit résidents en sont morts (49). Certains pensent que le coronavirus HCoV-OC43 serait un avatar atténué d'un virus pandémique qui aurait déclenché la grippe russe.

## VI. - CONCLUSION

L'émergence de la pandémie de SARS-CoV-2 incite à revisiter la cause des pandémies de grippe d'autrefois. Il faut rappeler qu'il existe de nombreux réservoirs sauvages de coronavirus, notamment chez les chauves-souris, les rongeurs et les oiseaux, pour lesquels ces virus ne sont pas ou peu pathogènes (50). On a répertorié pas moins de 5 000 types de coronavirus, dont 500 chez les chauves-souris, qui pourraient être à l'origine de nombreuses contaminations animales et d'épizooties. La perte de la virulence serait-elle l'évolution naturelle des virus pandémiques, avatar de la sélection darwinienne de variants très bien adaptés à l'espèce en étant à l'origine de maladies bénignes ou de portages asymptomatiques, à l'instar des réservoirs sauvages ? Les chiroptères apparus il y a 50 millions d'années (51), porteurs asymptomatiques de très nombreux virus, pourraient avoir survécu depuis la nuit des temps à des épidémies létales itératives, en trouvant un équilibre entre des virus adaptés à leurs hôtes et en élaborant des systèmes de défense spécifiques et originaux leur conférant une résistance « naturelle » aux virus (52).

Il existe des indices cliniques, épidémiologiques et phylogénétiques pouvant mettre sur la piste d'un coronavirus à l'origine de la pandémie de grippe russe, à l'instar de la Covid-19 dont les symptômes évoquent la grippe. Y aurait-il dans l'histoire un précédent d'une pandémie due à un coronavirus qui aurait perdu sa virulence après plusieurs années d'évolution par vagues successives ? Les coronavirus bénins rencontrés dans les populations humaines seraient-ils les reliquats d'épidémies anciennes donnant des virus de faible virulence qui se perpétuent dans l'espèce humaine ?

**CONFLIT D'INTÉRÊTS :** aucun.



## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Parsons HF. Report on the influenza epidemic of 1889-90 & Further report and papers on epidemic influenza, 1889-92. Her Majesty's Stationery Office (HMSO) ; *Eyre & Spottiswoode*, London : 1891 & 1893.
- (2) Abbott SW. In Twenty-first annual report of the State Board of Health of Massachusetts. *State Board of Health of Massachusetts*, Boston : 1890.
- (3) Teissier J. L'influenza de 1889-1890 en Russie. Rapport de mission adressé à M. le ministre de l'instruction publique. *J.B. Baillière*, Paris : 1891.
- (4) Bertillon J. Annuaire statistique de la ville de Paris. Année 1890.
- (5) Friedrich PL. Die Influenza Epidemie 1889-1890. *Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte* 1894 ; **9** : 139-378.
- (6) Bäumler C. Ueber die Influenza von 1889 und 1890. *Verhandl d Cong f innere Med Wiesb* 1890 ; **IX** : 293-327.
- (7) Schmid F. Die Influenza in der Schweiz in den Jahren 1889-1894. *Schmid, Francke & Co*, Bern : 1895.
- (8) Kempnińska-Miroslawska B, Woźniak-Kosek A. The influenza epidemic of 1889-90 in selected European cities - a picture based on the reports of two Poznań daily newspapers from the second half of the nineteenth century. *Med Sci Monit* 2013 ; **19** : 1131-41.
- (9) André G. La grippe ou influenza. *Masson & C<sup>e</sup>*, Paris : 1908.
- (10) Creighton C. A history of epidemics in Britain, Vol II. *Cambridge University Press*, Cambridge ; 1894 : 393-400.
- (11) Smith FB. The Russian influenza in the United Kingdom, 1889-1894. *Soc Hist Med* 1995 ; **8** (1) : 55-73.
- (12) Honigsbaum M. The "Russian" influenza in the UK : lessons learned, opportunities missed. *Vaccine* 2011 ; **29** (Suppl 2) : B11-5.
- (13) Patterson KD. Pandemic influenza, 1700-1900 : a study in historical epidemiology. *Rowan & Littlefield*, New York : 1986.
- (14) Ewing ET. La Grippe or Russian influenza : mortality statistics during the 1890 epidemic in Indiana. *Influenza Other Respir Viruses* 2019 ; **13** (3) : 279-87.
- (15) Valleron AJ, Cori A, Valtat S, Meurisse S, Carrat F, Boëlle PY. Transmissibility and geographic spread of the 1889 influenza pandemic. *Proc Natl Acad. Sci USA* 2010 ; **107** (19) : 8778-81.
- (16) Barry JM. The great influenza: the epic story of the deadliest plague in history. *Viking Books*, New York : 2004.
- (17) West S. The influenza epidemic of 1890 as experienced at St Bartolomew's Hospital and the Royal Free Hospital. *St Bartolomew's Hospital reports* 1890 ; **26** : 193-258.
- (18) Thomson J. The works of William Cullen, vol 1 (p.290). *W. Blackwood & T.G Underwood*, Edinburgh & London : 1827.
- (19) Peacock TB. On the influenza or epidemic catarhal fever of 1847-1848. *J. Churchill*, London : 1848.
- (20) Genovese G, Moltrasio C, Berti E, Marzano AV. Skin manifestations associated with COVID-19: current knowledge and future perspectives. *Dermatology* 2021 ; **237** (1) : 1-12.
- (21) Goodhart J, Albutt TC. A System of medicine. *MacMillan & Co*, London : 1896 : p 690.
- (22) Bresalier M. "A most protean disease" : aligning medical knowledge of modern influenza, 1890-1914. *Med. Hist* 2012 ; **56** (4) : 481-510.
- (23) Valtat S, Cori A, Carrat F, Valleron AJ. Age distribution of cases and deaths during the 1889 influenza pandemic. *Vaccine* 2011 ; **29** (Suppl 2) : B6-10.
- (24) Ramiro D, Garcia S, Casado Y, Cilek L, Chowell G. Age-specific excess mortality patterns and transmissibility during the 1889-1890 influenza pandemic in Madrid, Spain. *Ann Epidemiol* 2018 ; **28** (5) : 267-72.
- (25) Pfeiffer R. Aus dem Institut für Infektionskrankheiten. II. Vorläufige Mitteilungen über die Erreger der Influenza. *Dtsch Med Wochenschr* 1892 ; **18** : 28-40
- (26) Shope RE. Swine influenza. I. Experimental transmission and pathology. *J Exp Med* 1931 ; **54** (3) : 349-59.
- (27) Smith W, Andrewes C, Laidlaw P. A virus obtained from influenza patients. *Lancet* 1933 ; **222** (5732) : 66-8.
- (28) Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Science* 1997 ; **275** (5307) : 1793-6.
- (29) Taubenberger JK, Reid AH, Janczewski TA, Fanning TG. Integrating historical, clinical and molecular genetic data in order to explain the origin and virulence of the 1918 Spanish influenza virus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001 ; **356** (1416) : 1829-39.
- (30) Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006 ; **12** (1) : 15-22.
- (31) Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, Zeng H, Solórzano A, Swaney DE, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005 ; **310** (5745) : 77-80.
- (32) Dowdle WR. Influenza A virus recycling revisited. *Bull World Health Organ* 1999 ; **77** (10) : 820-8.
- (33) Mulder J, Masurel N. Pre-epidemic antibody against 1957 strain of asiatic Influenza in serum of older people living in the Netherlands. *Lancet* 1958 ; **271** (7025) : 810-4.
- (34) Masurel N. Serological characteristics of a "new" serotype of influenza A virus : the Hong Kong strain. *Bull World Health Organ* 1969 ; **41** (3) : 461-8.
- (35) Nakajima K, Desselberger U, Palese P. Recent human influenza A (H1N1) viruses are closely related genetically to strains isolated in 1950. *Nature* 1978 ; **274** (5669) : 334-9.
- (36) Taubenberger JK, Morens DM, Fauci AS. The next influenza pandemic: can it be predicted? *JAMA* 2007 ; **297** (18) : 2025-7.
- (37) Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019 ; **17** (3) : 181-92.
- (38) Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. Coronavirus humains (HCoV). *Pathol Biol (Paris)* 2009 ; **57** (2) : 149-60.
- (39) Killerby ME, Biggs HM, Haynes A, Dahl RM, Mustaqim D, Gerber SI, et al. Human coronavirus circulation in the United States 2014-2017. *J Clin Virol* 2018 ; **101** : 52-6.
- (40) Vijgen L, Keyaerts E, Moës E, Thoelen I, Wollants E, Lemey P, et al. Complete genomic sequence of human coronavirus OC43: molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event. *J Virol* 2005 ; **79** (3) : 1595-604.
- (41) Vijgen L, Keyaerts E, Lemey P, Moës E, Li S, Vandamme AM, et al. Circulation of genetically distinct contemporary human coronavirus OC43 strains. *Virology* 2005 ; **337** (1) : 85-92.
- (42) Vijgen L, Keyaerts E, Lemey P, Maes P, Van Reeth K, Nauwynck H, et al. Evolutionary history of the closely related group 2 coronaviruses: porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus, bovine coronavirus, and human coronavirus OC43. *J Virol* 2006 ; **80** (14) : 7270-4.
- (43) Zhang XM, Herbst W, Kousoulas KG, Storz J. Biological and genetic characterization of a hemagglutinating coronavirus isolated from a diarrhoeic child. *J Med Virol* 1994 ; **44** (2) : 152-61.
- (44) Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2

- through the postpandemic period. *Science* 2020 ; **368** (6493) : 860-8.
- (45) Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020 ; **579** (7798) : 270-3.
- (46) Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020 ; **382** (8) : 727-33.
- (47) Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China : a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 ; **395** (10229) : 1054-62.
- (48) Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol* 2000 ; **74** (19) : 8913-21.
- (49) Patrick DM, Petric M, Skowronski DM, Guasparini R, Booth TF, Krajden M, *et al.* An Outbreak of human coronavirus OC43 infection and serological cross-reactivity with SARS coronavirus. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006 ; **17** (6) : 330-6.
- (50) Haymans DT. Bats as viral reservoirs. *Annu Rev Virol* 2016 ; **3** (1) : 77-99.
- (51) Teeling EC, Springer MS, Madsen O, Bates P, O'Brien SJ, Murphy WJ. A molecular phylogeny for bats illuminates biogeography and the fossil record. *Science* 2005 ; **307** (5709) : 580-4.
- (52) Irving AT, Ahn M, Goh G, Anderson DE, Wang LF. Lessons from the host defences of bats, a unique viral reservoir. *Nature* 2021 ; **589** (7842) : 363-70.