

interhumaine efficace. Comme ni le virus progéniteur de l'épidémie ni l'espèce animale – vendue sur le marché – à l'origine de ces premières contaminations n'ont été identifiés à ce jour, d'autres hypothèses doivent être considérées pour expliquer ces observations. Le début de l'épidémie est possiblement plus précoce qu'on ne l'imaginait, et l'épisode du marché de Wuhan en décembre 2019 correspondrait alors à un épisode d'amplification de l'épidémie. Cette hypothèse est étayée par l'identification récente de nouvelles séquences ancestrales de SARS-CoV-2 à partir de données de séquençages issues de banques de données publiques. La question de l'origine reste donc entière.

La quête du patient zéro, après plus de deux ans et demi, reste-t-elle possible ?

Oui, bien sûr. Cependant, plus le temps passe, plus elle sera difficile. L'OMS doit pouvoir enquêter et l'accès aux échantillons par les scientifiques est indispensable pour effectuer ce travail dans le contexte de la controverse sur l'origine du virus. Si l'épicentre de l'épidémie semble localisé, le débat reste entier sur son rôle. Est-il le foyer des premières infections et de la transmission zoonotique à partir d'un animal qui aurait été vendu sur ce marché ? Ou bien a-t-il été un événement amplificateur ?

Dans les deux cas, on reste dans le schéma d'une zoonose « classique » ?

Les deux scénarios sont compatibles avec l'hypothèse de la zoonose déclenchée au marché de Wuhan en décembre 2019 ou probablement plus précocement. Il est également possible que les contaminations proviennent de patients contaminés ailleurs, dans le Yunnan, typiquement, qui ont ensuite rejoint la ville de Wuhan. Une autre hypothèse est celle d'une fuite accidentelle d'un laboratoire de recherche dans la mesure où la ville de Wuhan est connue pour en héberger plusieurs travaillant sur les coronavirus : collecter des échantillons dans la faune sauvage, rapporter en laboratoire des virus ou des animaux infectés, cultiver ces virus dans les laboratoires... toutes ces activités présentent des risques si elles ne sont pas réalisées dans des conditions de sécurité appropriées.

Détaillons chacun des scénarios. Dans celui de la zoonose au marché de Wuhan, qu'en est-il de l'éventuel hôte intermédiaire ?

Pour reconstituer la chaîne de transmission, une solution est de chercher les plus proches cousins du SARS-CoV-2, ou le progéniteur de l'épidémie. Ce travail doit être poursuivi chez les chauves-souris et chez des espèces animales élevées susceptibles d'être infectées. La commission conjointe OMS-Chine a analysé plus de 80000 échantillons provenant d'élevages intensifs, d'animaux sauvages... sans succès. Seul un

proche cousin du SARS-CoV-2 a été identifié, le RaTG13. Ce virus a été collecté en 2013 dans une mine du Yunnan, mais sa séquence complète n'a pas été rendue publique avant février 2020. Des cousins plus proches encore ont été découverts plus récemment en février 2022 par l'équipe de Marc Eloit, de l'Institut Pasteur, au nord du Laos.

Ces virus ont un génome homologue à environ 96-97% avec celui du SARS-CoV-2, ce qui correspond à un bon millier de mutations, soit une divergence évolutive de vingt à quarante ans. Certains virus isolés au nord du Laos reconnaissent le récepteur ACE2 humain, la porte d'entrée dans nos cellules, à l'inverse de la plupart des virus de chauve-souris. Toutefois, il leur manque le facteur clé d'une bonne transmission interhumaine, le site de clivage de la furine.

De quoi s'agit-il ?

Au moment où les virus sont produits par une cellule infectée, les protéines Spike qui reconnaissent le récepteur ACE2 sont dans une conformation à très faible affinité pour ce récepteur cellulaire. L'action de la furine, une protéase humaine présente à la surface cellulaire, coupe Spike en deux sous-unités et entraîne un changement de conformation qui favorise la reconnaissance du récepteur ACE2. Cet événement expose un second site de clivage qui déclenche l'infection des cellules. Les protéases naturellement exprimées chez les chauves-souris et les humains n'étant pas identiques, les séquences des sites de clivage sont un élément de la barrière d'espèce. Aujourd'hui, le consensus est que la présence de ce site de

Le coronavirus SARS-CoV-2 (en haut) se lie au récepteur ACE2 (en bleu) grâce à la protéine Spike (en rouge).

