

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

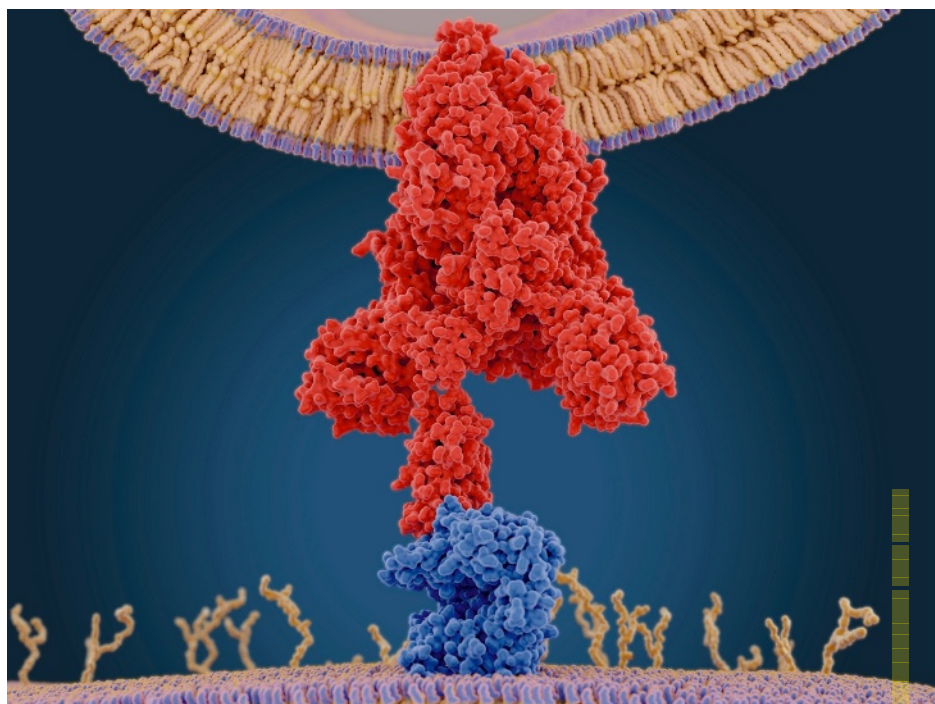
proche cousin du SARS-CoV-2 a été identifié, le RaTG13. Ce virus a été collecté en 2013 dans une mine du Yunnan, mais sa séquence complète n'a pas été rendue publique avant février 2020. Des cousins plus proches encore ont été découverts plus récemment en février 2022 par l'équipe de Marc Eloit, de l'Institut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



clivage par la furine a joué un rôle déterminant dans la transmission interhumaine du SARS-CoV-2. Au-delà de ces données factuelles, la question de l'origine de ce site furine reste controversée.

Sur quelles questions porte le débat ?

D'abord, précisons que ce site de clivage par la furine est présent sur les protéines d'enveloppe de nombreux virus comme le VIH, Ebola, le MERS-CoV. Il est considéré par les virologues comme un facteur de virulence potentiellement important pour les infections grippales favorisant le potentiel zoonotique. Avec les outils actuels de la biologie moléculaire, il est possible d'insérer un site de clivage dans un virus préexistant. La question de l'origine naturelle ou artificielle du site de clivage par la furine dans le SARS-CoV-2 est clé.

Quels sont les arguments en faveur des deux hypothèses ?

Concernant l'origine naturelle de cette insertion, les analyses génétiques des protéines Spike ont révélé l'insertion sporadique de séquences nucléotidiques. Ces insertions pourraient résulter d'un processus dit de *template switching*. En effet, lors de la co-infection d'une cellule par deux coronavirus, la polymérase serait capable de sauter d'un ARN viral à un autre, favorisant ainsi la formation de virus chimériques, ou d'insérer de courtes séquences génétiques venues d'ailleurs. Les défenseurs de l'origine naturelle du site de clivage à la furine postulent que l'insertion de ce site résulte de ce type de processus. Toutefois, l'origine de la séquence nucléotidique insérée dans la protéine Spike du SARS-CoV-2 reste énigmatique.

Pour progresser, de nombreuses équipes traquent dans les séquences nucléotidiques des multiples coronavirus trouvés chez les chauves-souris, celles de sites furine ressemblant à ceux du coronavirus du Covid-19 afin d'étayer l'hypothèse de l'origine naturelle du virus.

À l'opposé, les partisans de l'origine non naturelle se demandent si l'insertion du site furine ne résulte pas de manipulations génétiques. Une des difficultés de cette hypothèse est aujourd'hui que les séquences de virus potentiellement utilisés à Wuhan pour ces manipulations ne sont pas disponibles dans les banques de données. Le malaise est qu'il existe pourtant une banque de données de coronavirus ayant été manipulés dans les laboratoires de Wuhan, mais elle n'est plus consultable depuis septembre 2019.

Ce qui nous ramène à l'hypothèse de l'accident de recherche...

Elle a été considérée comme très improbable par le rapport de la commission conjointe OMS-Chine, sans pour autant qu'il y ait eu

Des virus très proches du SARS-CoV-2 ont été découverts en 2022 au nord du Laos

d'enquête dans les différents laboratoires de virologie de Wuhan. Le directeur général de l'OMS a pris le contre-pied des conclusions du rapport et a affirmé que toutes les hypothèses restent sur la table et que de nouvelles investigations sont nécessaires. Cette position est à saluer, car l'enjeu est de comprendre les mécanismes qui sous-tendent l'émergence de cette épidémie et, *in fine*, de mettre en place des contre-mesures.

L'hypothèse d'un d'accident de recherche recouvre tout un continuum de scénarios, de la contamination d'un expérimentateur par un virus « naturel », par exemple au moment de la collecte d'échantillons, jusqu'à celle d'un virus modifié évoqué précédemment. Parmi ces scénarios, une possibilité est que des coronavirus de chauve-souris aient acquis des mutations les rendant infectieux pour des cellules humaines lors de leur culture dans des lignées cellulaires humaines ou de l'infection de souris modifiées de manière à exprimer le récepteur ACE2 humain.

La question est celle d'éventuels travaux de gain de fonction à Wuhan. De quoi s'agit-il et à quoi servent-ils ?

Comprendre les mécanismes de franchissement de la barrière d'espèce est un enjeu capital pour essayer de prévenir l'émergence de nouveaux virus. En effet, l'idée est que s'il est possible de détecter les virus à potentiel pandémique juste avant le franchissement de la barrière d'espèce, il serait possible de contrôler les zoonoses. L'objectif est de comprendre au niveau moléculaire les mécanismes d'adaptation de ces virus pour l'infection des cellules humaines. Plusieurs méthodes existent, comme identifier des mutations associées au franchissement de la barrière d'espèce ou à la virulence. Dans le contexte de la grippe, des mutations d'adaptation du virus aux infections humaines ont été repérées et sont désormais surveillées par les épidémiologistes. En 2012, des chercheurs américains et hollandais ont introduit ces mutations de virulence dans des virus aviaires et ont démontré qu'elles



Retrouvez la version longue de cet entretien et tous nos articles sur le Covid-19 en accès libre sur www.pourlascience.fr