

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