

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

augmentaient l'efficacité de la transmission du virus par aérosol. C'est un gain de fonction.

Ce type d'expériences a divisé la communauté scientifique. Certains y voient une démonstration de l'importance de ces mutations de virulence. D'autres considéraient que l'importance de ces mutations avait déjà été démontrée et que le risque pandémique est non négligeable en cas d'accident.

Ce débat a eu deux conséquences : un embargo sur la publication de ces travaux et le décret d'un moratoire, aux États-Unis, sur le financement des expériences de gain de fonction à partir de 2014, suspendu et remplacé en 2017 par un protocole spécifique d'évaluation du financement de ce type d'expériences sur les virus à potentiel pandémique.

Qu'en est-il dans le cas des coronavirus ?

La culture de virus de chauves-souris est techniquement difficile, alors que le séquençage de ces virus est possible. Pour donner un ordre d'idée, on estime qu'à l'Institut de virologie de Wuhan, les équipes disposaient de moins d'une dizaine de coronavirus isolés et cultivables, alors qu'ils en ont séquencé des centaines, voire des milliers.

Pour contourner cette difficulté d'isolement de virus infectieux, les scientifiques ont mené conjointement dès 2015 des expériences de construction de virus chimériques. L'idée est simple : copier-coller et assembler différentes parties d'un coronavirus, en partant d'un virus aisément cultivable au laboratoire (on parle de « squelette »), puis tester le pouvoir infectieux des virus chimériques. Ces expériences ont permis d'évaluer leurs capacités à infecter différents types cellulaires et leur pathogénèse a été démontrée dans des modèles animaux. Toutefois, ces expériences comportent des risques, car on construit des virus potentiellement capables d'infecter des cellules de chauve-souris, d'humains ou d'autres espèces. En 2017, huit nouveaux virus chimériques ont été construits dans un squelette de coronavirus de type SRAS. Ce travail a mis en évidence que certains virus de chauve-souris ont un potentiel de franchissement de la barrière d'espèce, car ils reconnaissent la protéine ACE2 humaine. Bien que ces expériences aient été réalisées dans un virus squelette qui ne correspond pas au SARS-CoV-2, les risques liés à ces constructions de virus chimériques sont importants. De plus, l'Institut de virologie de Wuhan en collaboration avec l'ONG américaine EcoHealth Alliance projetait d'insérer des sites furine dans des coronavirus afin d'étudier leur effet sur le pouvoir infectieux des virus. Ce projet soumis à la Darpa (Defense Advanced Research Projects Agency, agence du département de la Défense des États-Unis) n'a heureusement pas été financé. La question en suspens est de savoir si



une partie de ces expériences ont toutefois été menées, malgré les risques encourus.

Est-il possible d'identifier les traces de ces expériences de gain de fonction ?

Les premières méthodes développées laissaient des traces, car les virus étaient assemblés à partir de fragments portant des sites de coupure identifiables. Ce n'est plus le cas aujourd'hui : il est donc impossible de trancher sur la base des séquences du SARS-CoV-2. Pour sortir de ce débat, où chacune des hypothèses est étayée plus ou moins solidement, on manque de faits scientifiques probants. La seule solution est d'avoir de nouvelles séquences, et de conduire une enquête dans le laboratoire de Wuhan.

Concernant les données de séquençage, certaines n'ont pas été rendues accessibles ni à l'OMS ni à la communauté scientifique, notamment celles d'une base de données dont nous avons parlé et contenant les séquences de nombreux virus collectés depuis plus de dix ans, inaccessible depuis septembre 2019. Est-ce que cela cache un accident ou bien est-ce que la mise hors ligne de cette base de données résulte de tentatives de piratage, comme l'indiquent les autorités chinoises ? Impossible de répondre, mais l'OMS devrait avoir accès aux données des séquençages de l'Institut de virologie de Wuhan.

C'est dans cette base de données qu'on trouverait les séquences des virus récupérés dans la mine dont beaucoup ont parlé ?

En effet, les scientifiques pensent qu'il doit y avoir des séquences de virus collectés en différents endroits, dont la mine que vous citez. Rappelons les faits. En 2003, les mesures sanitaires prises très rapidement après l'émergence du SRAS ont évité qu'il ne dégénère en pandémie mondiale. Depuis cette époque, la Chine se