

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 pathogenèse 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



livre à un travail d'enquête pour comprendre comment ce coronavirus a émergé. Dans ce contexte, des chercheurs ont montré que les reliefs karstiques du Yunnan, en Chine, qui s'étendent jusqu'au nord du Laos, hébergent des colonies de chauves-souris infectées par des coronavirus ayant un potentiel de franchissement de la barrière d'espèce.

En 2013, six personnes qui collectaient du guano de chauve-souris (un engrais naturel très recherché) sont tombées sévèrement malades dans cette province du Yunnan. Elles souffraient de pneumonies atypiques sévères et ont été hospitalisées; trois sont décédées.

Ces mineurs ont-ils contracté un coronavirus? Ce serait alors une première preuve de la transmission directe de SARS-CoV. Ou bien les mineurs ont-ils été victimes d'une infection fongique, comme certains le soutiennent? On sait seulement que ces mineurs avaient développé des anticorps spécifiques des coronavirus.

C'est à partir de ces incidents que cette mine est considérée comme un *hot spot* d'investigation par l'Institut de virologie de Wuhan pour rechercher des coronavirus susceptibles d'infecter les humains. Certains pensent que le progéniteur du SARS-CoV-2 serait le virus qui a infecté ces mineurs. La transmission interhumaine n'a toutefois pas été détectée en 2013, suggérant que si c'était une infection à coronavirus, ce dernier était mal adapté aux transmissions interhumaines – peut-être en raison de l'absence d'un site furine.

Parmi les virus collectés dans cette mine, on sait que figure le virus RaTG13, mais aussi une troisième branche de coronavirus, le RaTG15, distincte du SARS-CoV-1 et du SARS-CoV-2. Donc d'autres virus collectés dans cette mine sont indéniablement d'intérêt; reste à connaître leur histoire complète et leur séquence.

D'où vient le Covid-19? D'un accident de laboratoire (à gauche)? Ou d'une zoonose classique?
Dans tous les cas, les chauves-souris fer à cheval du genre *Rhinolophus* sont le réservoir des virus apparentés au SARS-CoV-2. Ici, l'espèce *Rhinolophus affinis* (à droite) chez qui on a retrouvé l'un de ses plus proches cousins, le RaTG13.

BIBLIOGRAPHIE

S. Temmam *et al.*, **Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells**, *Nature*, 2022.

Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 28 février 2020. <https://bit.ly/3vNoYI2>

B. Hu *et al.*, **Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus**, *Plos Pathogens*, 2017.

Pour revenir aux accidents de recherche, connaît-on des antécédents?

Plusieurs sont décrits dans la littérature, par exemple pour le SARS-CoV-1, quatre contaminations d'expérimentateurs ont été reliées à des recherches et plus récemment une contamination par le SARS-CoV-2 a été documentée. Si on détecte un virus dont la séquence correspond exactement à celle d'une souche expérimentale utilisée dans un laboratoire plusieurs années avant, on peut être sûr que c'est une contamination de laboratoire, car les virus mutent en continu dans les hôtes infectés. Ce type d'approche a d'ailleurs récemment révélé un autre accident de laboratoire, sans que l'on sache précisément où il a eu lieu. Il concerne la grippe de 1977 qui a fait au moins 700 000 morts. Des années après, en séquençant le virus incriminé, et d'autres plus anciens, des chercheurs ont démontré que le virus de 1977 ressemblait à un virus qui circulait vingt-huit ans plus tôt...

Dans l'hypothèse d'un accident de laboratoire, quelles leçons doit-on tirer?

Avec les expériences de gain de fonction, la question centrale est de savoir si elles sont pertinentes, nécessaires et utiles au vu des risques encourus. Il n'y a pas de consensus. À supposer que l'on décide de les poursuivre, dans quelles conditions de biosécurité doivent-elles se faire? Cela pose la question clé de la régulation. Revenons au moratoire décrété aux États-Unis. La conséquence en a été que des expériences de gain de fonction sur les coronavirus en laboratoire de type P4 ont été délocalisées dans des pays où la réglementation est moins contraignante. Finalement, réguler seulement dans une partie du monde augmente probablement les risques d'expériences non maîtrisées.

Pour les moyens de contrôles, nous avons aujourd'hui les capacités technologiques d'identifier les agents pathogènes présents dans les laboratoires. Par exemple, il est possible de séquencer des prélèvements ou les filtres des hottes pour pister et tracer les activités d'un laboratoire; et on pourrait envisager la création de «boîtes noires biologiques» dans les laboratoires P3 et P4, à la façon de celles qui équipent les avions. Pour l'instant, rien n'est fait. Reste à voir ce que la communauté internationale jugera nécessaire afin de limiter les risques biologiques.

Un frein important aux mesures de régulation est lié au financement de la recherche. En effet, les nouvelles mesures de régulation ne sont jamais adossées aux moyens financiers nécessaires pour les mettre en œuvre. La recherche s'en trouve ralentie, voire arrêtée dans certains domaines pourtant importants du point de vue de la santé publique... ■

Propos recueillis par Loïc Mangin