

Quelle est l'origine du SARS-CoV-2 ?

COMMENT CE VIRUS EST-IL PASSÉ À L'ESPÈCE HUMAINE ?



Pr Thierry Schaefferbeke

CHU Bordeaux

La pandémie est probablement en cours de régression, du moins pouvons-nous l'espérer. Cette crise sanitaire exceptionnelle laissera néanmoins des séquelles qu'il est encore impossible d'évaluer, et l'on nous annonce déjà qu'il faudra se préparer à faire face à d'autres infections émergentes... Cette anticipation impose que nous analysions la pandémie actuelle et ses origines. Or vous avez entendu depuis plus de

1 an des débats autour de l'origine du SARS-CoV-2, évoquant la possibilité que ce virus ne soit pas naturel mais synthétique, ou la possibilité qu'il se soit échappé d'un laboratoire. Nous vous proposons de faire le point sur l'état des connaissances concernant les origines du Covid, et les raisons qui conduisent certains virologues à s'interroger sur ces différentes hypothèses.

Rappels sur les débuts de la pandémie

- Le 8 décembre 2019, un premier cas de pneumopathie sévère de cause inconnue est rapporté dans un hôpital de Wuhan, en Chine (1).
- Le 31 décembre 2019, l'accumulation d'observations conduit l'OMS à déclarer une épidémie de pneumonies d'allure virale, chez des patients qui auraient pour la plupart fréquenté le marché aux poissons et aux animaux vivants de Wuhan.
- Le 7 janvier 2020, l'agent pathogène est isolé : il s'agit d'un virus.
- Le 9 janvier, les autorités sanitaires chinoises et l'OMS annoncent l'identification de l'agent pathogène responsable : il s'agit d'un nouveau coronavirus, appelé 2019-nCoV.
- Quelques jours plus tard, le 12 janvier 2020, la séquence complète du génome de ce nouveau coronavirus est transmise par les autorités chinoises. Cette séquence sera publiée le 3 février (en ligne) dans

la revue *Nature* par l'équipe d'une scientifique chinoise dont nous parlerons : Zheng-Li Shi (2). Cette séquence diffère nettement de celles de l'agent du SRAS (SARS-CoV-1) et du MERS (MERS-CoV), mais le nouveau virus appartient comme eux à la famille des coronavirus provenant des chauves-souris (Fig. 1).

- Dans le courant du mois de janvier, la Chine construit en 1 semaine deux hôpitaux permettant d'accueillir 2 500 patients.

- Le 30 janvier, une première alerte est lancée par l'OMS : 7 736 cas de pneumonie à 2019-nCoV sont confirmés, dont 170 décès, et 82 cas sont identifiés en dehors de Chine.

- Un mois plus tard : on comptabilise 74 635 cas confirmés en Chine, conduisant à 3 300 décès, et 1 073 cas en dehors de la Chine, dont 8 décès.

- Entre temps, le 23 janvier, le premier patient est hospitalisé en France, au CHU de Bordeaux... Il s'appelle Laurent CHU (sic), il vit en France, près de

Bordeaux. Il revient de Wuhan, ville dont il est originaire...

Rappels sur les mécanismes de l'infection à coronavirus

Le SARS-CoV-2 appartient au groupe des coronavirus (virus à couronne), qui tirent leur nom de l'apparence des particules virales en microscopie électronique, la particule virale paraissant entourée d'une couronne qui correspond à ses protéines de surface.

Le SARS-CoV-2 est composé d'une membrane constituée d'une bicouche lipidique, comme nos propres cellules, d'une capsidie qui est une enveloppe entourant le génome composé d'un monobrin d'ARN. La membrane du virus comprend différentes protéines :

- la protéine S (spike) qui permet au virus de se fixer sur son récepteur ACE2 (l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2),
- une glycoprotéine M,
- une hémagglutinine estérase

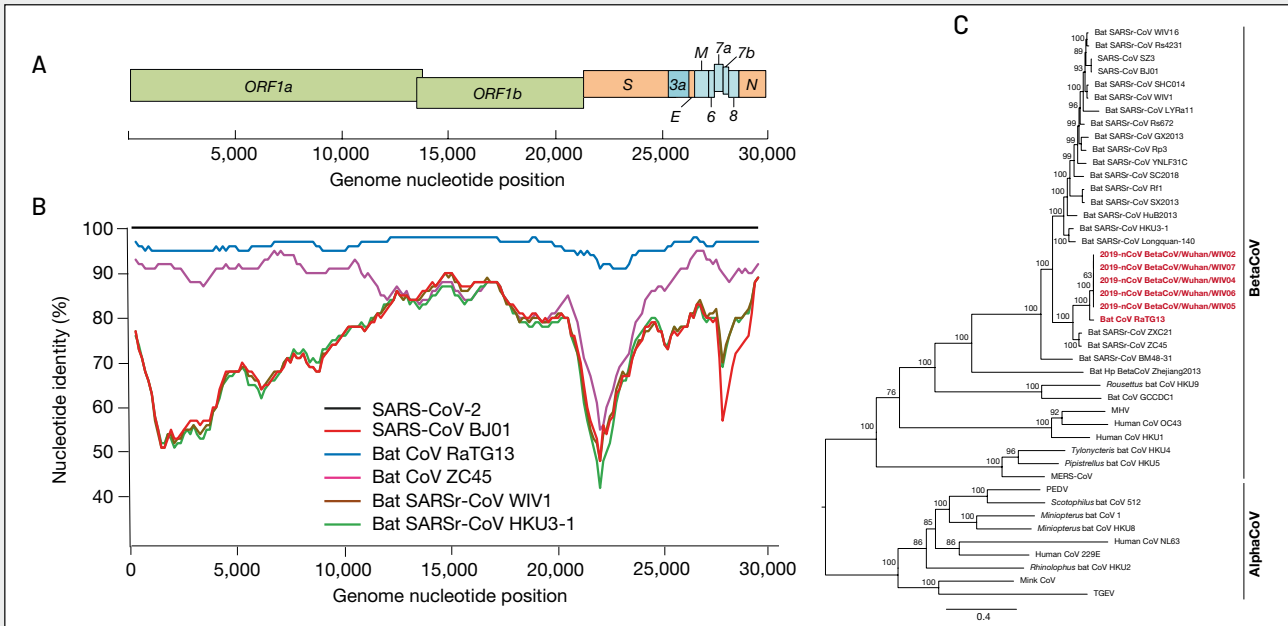


Figure 1

Comparaison du génome de SARS-CoV-2 à celui des coronavirus connus.

• et une petite protéine E.

L'hémagglutinine estérase reconnaît et se fixe sur des récepteurs transmembranaires, permettant aux membranes du virus et de la cellule hôte de fusionner.

L'ACE2 est une enzyme exprimée à la surface de nombreuses cellules, cellules alvéolaires du poumon, entérocytes de l'intestin grêle (expliquant notamment le tropisme de ce virus pour la sphère respiratoire et l'intestin), cellules endothéliales, cellules des muscles lisses artériels de la plupart des organes, cellules du tissu nerveux.

La protéine S est exprimée sous une forme inactive. Deux clivages protéolytiques successifs sont nécessaires pour permettre au virus d'intégrer la cellule hôte. Un premier clivage (site furine, voir plus loin) génère deux sous-unités, S1 et S2, et permet de découvrir le site de fixation de la protéine S à son récepteur ACE2 (3). Un second site de clivage (transmembrane serine protease 2)

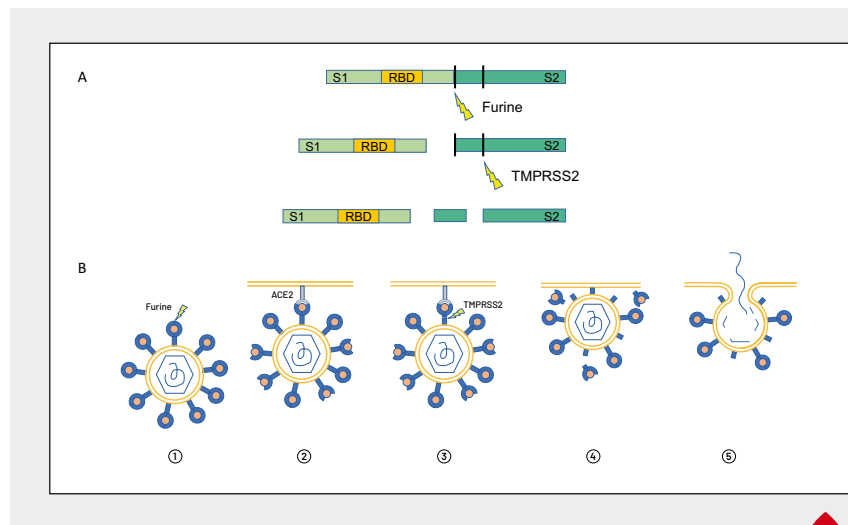


Figure 2

Les étapes de l'intégration du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte.

libère l'extrémité d'un peptide de fusion qui permet la fusion de la membrane virale à celle de la cellule. La capside et le matériel nucléaire du virus peuvent alors intégrer le cytoplasme de la cellule hôte (Fig. 2). Le SARS-CoV-2 utilise ensuite la machinerie cellulaire pour se répliquer, et

des particules virales complètes sont libérées de la cellule infectée par exocytose, permettant de contaminer d'autres cellules, ou une transmission à d'autres individus.

Il est intéressant de noter que de nombreux coronavirus utilisent l'ACE2

comme récepteur. L'ACE2 varie bien entendu d'une espèce de mammifère à l'autre, plus ou moins, et la protéine S des coronavirus du chat, du chien, du cochon, de la civette, du pangolin, de la chauve-souris et de l'Homme varie en conséquence, pour être adaptée au mieux à son hôte habituel (4). Mais la caractéristique des virus, c'est de muter très fréquemment. Lorsque les mutations affectent le gène de la protéine S, elles peuvent aboutir à modifier son affinité pour l'ACE2 et faciliter ainsi le passage d'une espèce à une autre. Et lorsque l'ACE2 diffère assez fortement entre deux espèces (la chauve-souris et l'Homme par exemple), le virus doit s'adapter progressivement en passant par un hôte intermédiaire ; c'est ainsi que le SRAS-CoV-1 est passé de la chauve-souris à l'homme via l'hôte intermédiaire qu'a constitué la civette, et le MERS via le dromadaire.

Lors des premières phases du passage d'une espèce à l'autre, le virus est souvent très pathogène, mais pas très contagieux. C'est ce qui explique que le SRAS et le MERS aient été à la fois responsables d'une létalité très élevée (10 % dans le SRAS, 36 % dans le MERS), mais compensée par une faible contagiosité ayant permis d'endiguer rapidement l'épidémie par les mesures d'isolement et de quarantaine (8 000 cas de SRAS et près de 800 morts, 1 219 cas de MERS et 449 morts).

Les caractéristiques surprenantes du SARS-CoV-2

Très tôt, des scientifiques ont relevé des caractéristiques surprenantes de ce nouveau virus (5).

La très forte contagiosité pour un virus émergent

Au début de l'épidémie, les nombreux séquençages réalisés sur les isolats

humains de SARS-CoV-2 issus de maladies du Covid ont montré un taux de 99,98 % d'homologie entre les différents isolats. Cette forte homogénéité des souches virales témoigne d'une émergence récente, car la vitesse de survenue des mutations aboutit rapidement à une diversité génomique importante (qui favorise l'apparition de variants). Si cette souche virale initiale provient d'un animal, il faut nécessairement que l'ACE2 de cet animal soit très proche de celle de l'homme. Pour le SARS-CoV-2, le taux de contagiosité a d'emblée pu être évalué entre 1,5 et 5, soit un taux comparable à celui de la grippe saisonnière (un virus parfaitement adapté à son hôte). Ainsi, dès son apparition, le SARS-CoV-2 était tout à fait adapté à l'homme.

La très forte affinité de la protéine S pour l'ACE2 humaine

Cette très forte affinité, dix fois supérieure à l'affinité de la protéine S du SARS-CoV-1, est bien évidemment responsable de la forte contagiosité. Habituellement, lors d'un transfert d'espèce, l'affinité reste initialement plus élevée pour l'ACE2 de l'hôte intermédiaire. Elle augmente progressivement pour le nouvel hôte après un long processus de sélection et d'adaptation. Ce long processus d'adaptation ne peut se faire qu'à la faveur d'une diffusion progressive de l'infection sur une population importante et un territoire étendu.

L'absence d'identification d'un hôte intermédiaire

Il n'a fallu que 4 mois pour identifier l'hôte intermédiaire du virus du SRAS, 9 mois pour le MERS. Près de 2 ans après le début de la pandémie de Covid, aucune espèce intermédiaire n'a pu être identifiée, malgré de très nombreuses recherches, sur les animaux du marché de Wuhan notamment.

L'hypothèse du pangolin, initialement

avancée par les autorités chinoises, n'a pas résisté à l'analyse.

D'autres hôtes intermédiaires ont été évoqués, le virus ayant été isolé chez des chiens, des chats, des furets, des lions, des tigres et des gorilles en captivité, et chez des visons d'élevage. Mais il s'agit là de souches virales strictement équivalentes aux isolats humains.

Il est vraisemblable que, dans ces cas, ce soit l'Homme qui ait transmis le virus à l'animal (ce qui n'empêche pas qu'en retour ces animaux puissent le retransmettre à des humains). En tout cas, il ne s'agit pas d'hôtes intermédiaires porteurs d'un virion en cours d'adaptation à l'Homme. Ces isolements de SARS-CoV-2 dans des élevages de visons ont conduit à des abatages massifs (plusieurs dizaines de millions) de ces animaux au Danemark, aux Pays-Bas, en Pologne, en Espagne, en France et en Chine. Ces élevages, à très haute densité d'animaux, sont certainement des facteurs de diffusion majeurs du virus : 68 % des employés de ces élevages ont contracté le virus.

Les caractéristiques génomiques originales du SARS-CoV-2

Le séquençage de l'ensemble du génome du SARS-CoV-2, rendu public très tôt par les virologues de Wuhan, a permis très rapidement de comparer ce génome aux génomes des autres souches connues de coronavirus. Ce type de comparaison permet de dresser l'arbre phylogénique, et de décrire les liens de parenté entre les souches virales par la proximité de leur génome (Fig. 3). On a ainsi pu montrer que SARS-CoV-2 n'a que 79 % d'identité avec SARS-CoV-1 et 50 % avec MERS-CoV ; il n'y a donc aucun lien entre ces différents virus.

En revanche, cette comparaison montre 96 % d'identité entre le génome du SARS-CoV-2 et celui de

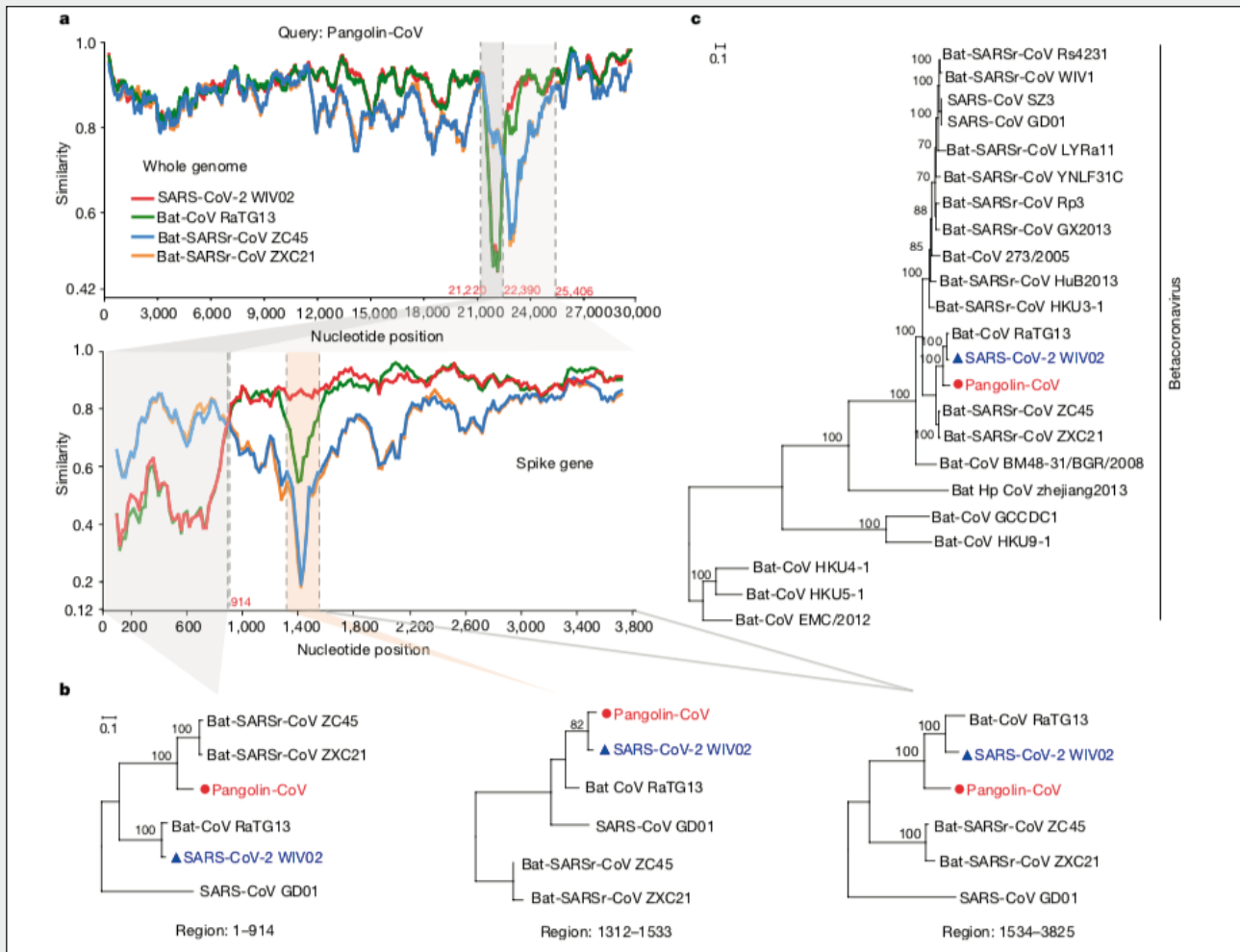


Figure 3

Les caractéristiques génomiques originales du SARS-CoV-2.

BtRaTG13, un coronavirus de chauve-souris collecté en 2013 dans une ancienne mine de cuivre de la province du Yunnan (nous reviendrons sur les conditions de cet isolement plus loin), ce qui en fait *a priori* le plus proche parent connu du SARS-CoV-2. Les 4% de divergence peuvent paraître très faibles, mais ils concernent deux régions majeures : le site de liaison à l'ACE2 (RBD = *Receptor Binding Domain*), pour lequel l'homologie n'est que de 70 %, et le site de clivage de la furine avec 85 % d'homologie. Pour un parent proche, on devrait avoir au moins 99 % d'homologie... À titre d'exemple, le taux de similitude

entre la région RBD du SARS-CoV-1 et du coronavirus de la civette est de 99,52 %. On a identifié chez un coronavirus du pangolin de Malaisie une proximité plus importante du gène du site de liaison (RBD), à près de 98 %... mais, si le taux de similitude du génome en aval de la région RBD est de 90 %, elle tombe à 60 % en amont de cette région (6, 7) ; de plus, le site furine est très différent ! L'hypothèse du pangolin vendu sur le marché de Wuhan en hôte intermédiaire est ainsi très peu probable, la distance génétique étant beaucoup trop grande en dehors de la région RBD. De plus, comme nous

l'avons vu, les recherches de virus dans les espèces vendues sur ce marché n'ont identifié aucun virus intermédiaire qui résulterait de la recombinaison supposée entre un virus de pangolin et un virus de chauve-souris ; si l'on ajoute que les premiers patients identifiés ne fréquentaient pas ce marché (8)...

Le site furine

Le site furine correspond au premier site de clivage de la protéine S, permettant la fixation de cette protéine à son récepteur ACE2. Il constitue donc un élément essentiel de la contamination de l'hôte. Le séquençage du

SARS-CoV-2 a permis de montrer que le site furine de ce virus est nettement différent de ceux des sites furine des autres coronavirus par l'insertion de douze bases, soit quatre codons, dont deux codons de suite dans une forme rarement vue chez les virus, soit CGG-CGG.

Le laboratoire WIV à Wuhan, épicerie de l'épidémie

Wuhan est la capitale de la province du Hubei, située sur le cours moyen du fleuve Yangzi. C'est une mégapole de plus de 11 millions d'habitants, qualifiée de Chicago de la Chine. C'est une ville moderne, plaque tournante du transport intérieur du pays, carrefour de chemin de fer et d'autoroutes, plus grand port fluvial de Chine, disposant d'un aéroport national et international. C'est également la ville d'où est partie la révolution de 1911...

Wuhan dispose également d'une importante université de médecine, équipée d'un laboratoire de virologie de réputation internationale : le *Wuhan Institute of Virology* (WIV). Ce laboratoire s'est vu confier la responsabilité d'étudier les risques d'émergence de nouveaux virus humains à la suite de l'épidémie de SRAS en 2003, puis de l'épidémie de grippe aviaire H5N1.

Au cours des années 2000, la coopération franco-chinoise s'étend, notamment dans le domaine médical, facilitée par la sinophilie de Jacques Chirac et de Jean-Pierre Raffarin, qui est alors Premier ministre. Les deux pays décident de s'associer pour lutter contre les maladies infectieuses émergentes, et la France accepte de construire un laboratoire P3, puis un P4 (P pour pathogène de classe 3, de classe 4, en fonction de leur dangerosité) entre 2010 et 2015, malgré les nombreuses réticences sur la possibilité d'un détournement en arsenal biologique. Au

sein du laboratoire WIV, le Dr Zheng-Li Shi dirige une unité consacrée à l'étude des coronavirus.

Elle a en effet participé au travail qui a permis d'identifier que le SARS-CoV-1 dérivait d'un coronavirus de chauve-souris (9), et consacre depuis l'essentiel de ses travaux à l'étude des facteurs de pathogénicité des coronavirus, ce qui lui vaut le surnom de Batwoman. Les recherches de Zheng-Li Shi comportent la collecte de nouvelles souches de coronavirus infectant des animaux (choues-souris notamment), la description des séquences génomiques virales des coronavirus identifiées, la manipulation de coronavirus pour des recherches de type "gain de fonction", visant à augmenter leur pathogénicité, la création de virus chimères et la modification de la protéine S pour qu'elle puisse se lier à l'ACE2 humaine... L'objectif de ces travaux, qui peuvent *a priori* paraître effrayants, est de comprendre les mécanismes de répllication et d'émergence de ces virus, la façon dont ils basculent d'une espèce animale à l'Homme, et à développer de nouvelles stratégies antivirales ou vaccinales. Zheng-Li Shi a collaboré avec de nombreux scientifiques du monde entier pour ces travaux, dont des chercheurs américains célèbres (tel Peter Daszak, dont nous parlerons plus loin), ce qui lui a permis d'obtenir d'importants financements, notamment en provenance du NIH (*National Institute of Health* ou Institut américain de la santé), de la République populaire de Chine, d'Australie et de la Communauté européenne. Ces recherches "gain de fonction" d'agents pathogènes ont cependant soulevé de multiples questions éthiques, comme la possibilité de déboucher sur la création d'armes de guerre biologique, et ont déclenché quelques moratoires qui ont été systématiquement annulés (10). De fait, ces travaux pouvaient

permettre d'étudier les causes de la pathogénicité et de concevoir des traitements, d'envisager la production par mutagenèse dirigée d'un virus atténué (non pathogène) pouvant induire une protection chez des individus avant qu'ils soient infectés par le virus sauvage. On n'utiliserait donc plus un vaccin, mais un virus atténué pour prévenir une infection émergente. Dans cette perspective, plusieurs virus célèbres et disparus ont ainsi été recréés : le virus de la variole dans l'optique de faire un vaccin ; ceux de la grippe espagnole et de la grippe aviaire dans le but d'étudier les raisons de leur pathogénicité... Mais des utilisations malveillantes sont bien sûr également envisageables (11, 12). L'un des travaux de collecte de coronavirus mérite d'être rappelé. Je vous en ai parlé plus haut. En 2012, six mineurs sont envoyés dans une mine désaffectée colonisée par des chauves-souris pour la nettoyer. La mine de cuivre de Mojiang est située dans la province de Yunnan (province subtropicale du sud de la Chine), à plus de 1 800 km de la ville de Wuhan. Ces six mineurs seront hospitalisés pour pneumopathie sévère (trois décéderont de détresse respiratoire). Les échantillons respiratoires de ces malades sont envoyés au laboratoire WIN de Wuhan pour être analysés. C'est à la suite de cet épisode que l'équipe de Zheng-Li Shi effectuera régulièrement des échantillonnages de coronavirus dans les mines du Yunnan (13). Puis ces mines seront placées sous surveillance militaire... C'est ainsi que fut identifiée la souche BtRaTG13, un virus de *Rhinolophus affinis*, une espèce de chauve-souris de la famille des rhinolophes, très répandue à travers l'Asie du Sud. Rappelons que c'est cette souche qui a la plus grande identité génomique avec le SARS-CoV-2. Le génome de RaTG13 a été reconstruit à partir d'échantillons de fèces et de prélèvements anaux d'une

chauve-souris effectués en 2013, mais la séquence n'a été publiée que début février 2020, après la publication de la séquence de SARS-CoV-2 (2).

Ainsi, Zheng-Li Shi a travaillé durant de nombreuses années à l'étude de la pathogénicité et à l'adaptation possible de coronavirus de la chauve-souris à l'Homme dans le laboratoire de virologie de Wuhan, situé à quelques encablures du marché aux animaux vivants, accusé d'être la source de l'épidémie de SARS-CoV-2.

Virus de synthèse, virus sélectionné en laboratoire ou virus naturel ?

L'hypothèse d'un virus de synthèse est-elle envisageable ?

La caractéristique originale du site furine de SARS-CoV-2, décrite plus haut, a amené des chercheurs à avancer la possibilité d'une manipulation génétique en laboratoire, tout en admettant qu'une telle insertion puisse se produire dans la nature, par mutations et recombinaisons. Mais, dans l'hypothèse d'une évolution naturelle, on devrait trouver des virus intermédiaires... Cette singularité du site furine de SARS-CoV-2 n'a pas été décrite dans les premiers articles présentés par le laboratoire de Zheng-li Shi (alors que c'est l'élément le plus discriminant du SARS-CoV-2). Tous les virologistes moléculaires connaissent le rôle de ce type de site dans les coronavirus, et l'omission de cette description dans le premier papier de *Nature* a suscité de nombreuses interrogations.

Le Pr Guy Montagnier et le Dr Jean-Claude Perez (un pionnier de la bioinformatique de l'Université de Bordeaux) et d'autres auteurs ont montré que cette insertion crée une séquence ayant une similarité avec des séquences de fragments des

protéines ENV et GAG du virus VIH, soulevant l'hypothèse d'une recombinaison artificielle en laboratoire (14, 15). Cette hypothèse a cependant rapidement été écartée, des calculs de score de similitude montrant que cette distribution était équivalente à une distribution aléatoire. Ces deux articles ont rapidement fait l'objet d'une rétractation.

Par la suite, différents articles ont montré que l'on ne retrouve aucune signature d'une manipulation humaine de la séquence du SARS-CoV-2.

Est-il concevable qu'un virus puisse être synthétisé sans qu'aucune trace de manipulation puisse être identifiée dans son génome ?

Oui, grâce à la technique dite de génétique inverse qui permet la génération de virus dont le génome est produit à partir d'ADN complémentaire. La génétique inverse est couramment utilisée pour comprendre la fonction d'un gène méconnu : le gène est reconstitué, avec ou sans modification, puis exprimé dans une levure. Cette technique a permis de recréer le génome du SARS-CoV-2 en 1 semaine, en synthétisant des fragments d'ADN chevauchants reproduisant l'intégralité du génome du virus, ces fragments étant réassemblés par recombinaison dans une levure, puis transcrit en ARN. Des cellules en culture ont alors été transfectées par cet ARN, et ont ensuite exprimé le virus entier, soit un exemplaire de SARS-CoV-2 intégralement synthétisé par l'Homme, et similaire en tout point au SARS-CoV-2 "naturel" (11, 16).

Seul un accès libre aux documents du laboratoire WIN permettrait de répondre formellement à la question d'un virus de synthèse, ou d'une manipulation du génome viral... et nous verrons plus loin qu'aucune enquête sérieuse n'a pu être conduite au sein de ce laboratoire.

L'hypothèse d'un virus manipulé et sélectionné en laboratoire est-elle plausible ?

Nous avons décrit plus haut les thématiques de recherche de Zheng-Li Shi, sur la pathogénicité humaine des coronavirus. Ces travaux comportent notamment la création de modèles animaux (souris, civettes) exprimant l'ACE2 humain (17-19), dont l'objectif est de sélectionner des virus recombinants parfaitement adaptés au récepteur humain. La fuite accidentelle d'un tel virus expliquerait la brutalité du saut d'espèce et la forte contagiosité immédiate du virus lors de son passage à l'Homme.

Là encore, seule une enquête scientifique conduite au sein du laboratoire permettrait d'étayer ou d'écarter cette hypothèse, tout en sachant que, nous le verrons plus loin, les données relatives à ces travaux ont été retirées brutalement de la base de données du WIV, empêchant toute reconstitution d'une éventuelle progression de la région RBD ou du site furine vers une séquence plus proche de celle de SARS-CoV-2.

L'hypothèse d'un virus émergent "naturel" demeure-t-elle la plus cohérente ?

Cette hypothèse est bien entendu parfaitement vraisemblable, encore faudrait-il la confirmer. Les souches de virus de chauves-souris les plus proches de SARS-CoV-2 (dont la souche BtRaTG13), ont toutes été collectées dans la province du Yunnan (les mines de cuivre de Mojiang pour BtRaTG13), à près de 1 900 km de Wuhan, ou dans des zones tropicales voisines (Thaïlande, Laos). Si l'adaptation à l'Homme s'est faite dans ces régions, comment ne pas y retrouver de virus intermédiaire ? Pourquoi n'y a-t-on pas identifié de population affectée ? Le processus d'adaptation est un phénomène long (Fig. 4), et passe habituellement par de

petites épidémies avant que le nouveau virus acquière la contagiosité nécessaire pour aboutir à une pandémie (20). Cette hypothèse nécessite qu'une première population ait été victime du transfert, ou se soit progressivement immunisée au contact répété d'un virus intermédiaire. Rien de tel n'a été mis en évidence jusqu'à présent : ni des cas de mortalité locale pouvant correspondre à une pathologie de type SRAS, ni une immunisation de la population locale vis-à-vis d'un tel virus (21). L'épidémie semble bien avoir débuté à Wuhan.

La fuite d'un laboratoire est-elle possible ?

Cette hypothèse part d'un constat très simple : l'émergence d'une épidémie prenant théoriquement son origine au sein de la faune sauvage dans une ville de 11 millions d'habitants qui possède un laboratoire qui est le plus grand centre de recherche travaillant sur ce type de virus. Le virologue Jean-Michel Claverie a d'ailleurs posé très tôt la question suivante : « si une épidémie de rage survenait à Paris dans le quartier de l'institut Pasteur, qu'en penserait-on ? »

Mais évoquer cette hypothèse est un blasphème qui vous classe irrémédiablement dans le monde de la conspiration et du complot. Pourtant, le fait d'envisager toutes les hypothèses ne relève-t-il pas tout simplement du raisonnement scientifique ?

De tels accidents se sont déjà produits

- En 1967, à Marbourg en Allemagne, la société Behring produisait des vaccins à partir de cellules prélevées sur des singes d'Afrique. En manipulant ces singes, des biologistes ont été contaminés par le virus Marburg, apparenté au virus Ebola, responsable de fièvres hémorragiques. Le bilan fut lourd : 31 personnes contaminées et 7 morts. C'est à la suite de cet accident

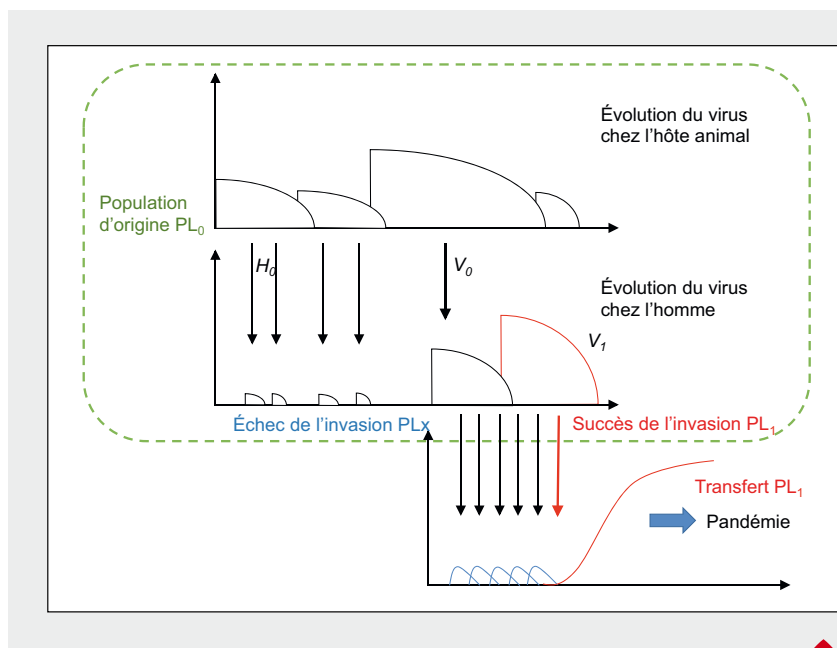


Figure 4

Le processus d'adaptation d'un virus d'origine animale à l'Homme.

que la législation concernant les laboratoires de virologie a abouti à la création des normes P2, P3 et P4.

Cependant, le risque zéro n'existe pas, comme l'a montré la succession d'accidents survenus depuis.

- Dans les années suivantes, on dénombre 80 cas de variole en Grande-Bretagne, dont trois mortels en 1972, une laborantine de la *London School of Hygiene and Tropical Medicine* et deux personnes qui lui ont rendu visite dans sa chambre d'hôpital. En 1978, une photographe médicale de la *Birmingham Medical School* contracte la variole et meurt. Elle contamine sa mère, qui survivra à la maladie. Son studio de photo se trouvait juste au-dessus du laboratoire où étaient stockées les souches du virus. L'accident fut alors imputé à une mauvaise ventilation du bâtiment.

- En 1977, une pandémie de grippe H1N1 apparaît en Chine, puis s'étend à l'Union soviétique. Des chercheurs montrent que ce virus est génétiquement identique à celui d'une grippe H1N1 qui avait cessé de circuler dans

les années 1950. On confirmera beaucoup plus tard que ce virus avait été conservé dans le congélateur d'un laboratoire, avant de réapparaître probablement à l'occasion d'une tentative de développement d'un vaccin.

- En 1995, une épidémie d'encéphalite équine éclate au Venezuela puis en Colombie, affectant au moins 10 000 personnes, et faisant 11 morts au Venezuela, 75 000 personnes en Colombie, dont plus de 300 morts et 3 000 personnes qui conserveront des séquelles neurologiques. La souche de ce virus est génétiquement identique à celle d'une épidémie datant de 1963. Une enquête scientifique conclura que cette souche provenait probablement d'un laboratoire travaillant sur une préparation antigénique issue d'un virus partiellement inactivé, à partir d'un virus congelé depuis 1963.

- En 2003 et 2004, le virus du SRAS s'est échappé à six reprises de laboratoires P3 de haute sécurité. Ces fuites ont toutes eu une origine similaire : des chercheurs travaillant dans des laboratoires de virologie de Taïwan,

Singapour et Pékin se sont contaminés en manipulant le virus et ont dans plusieurs cas contaminé des personnes à l'extérieur de leur laboratoire.

• En 2007, un foyer de fièvre aphteuse apparaît au Royaume-Uni, à Pirbright, à quelques kilomètres d'un laboratoire P4. Le virus responsable, découvert dans les fermes contaminées, est une souche semblable à celle utilisée dans ce laboratoire pour élaborer un vaccin contre la fièvre aphteuse. Des véhicules de chantier auraient transporté de la boue contaminée par ce virus. L'épidémie a affecté 278 animaux, et 1 578 bovins ont dû être abattus.

Pourquoi cette hypothèse a-t-elle alors été rejetée avec autant d'assurance pour SARS-CoV-2 ?

Dès que l'hypothèse a été évoquée, une tribune cosignée par 27 virologues a été publiée dans le *Lancet* pour condamner cette théorie du complot en affirmant que le SARS-CoV-2 ne pouvait qu'avoir une origine naturelle (22). Ils récidiveront l'année suivante, alors que la fuite du laboratoire de Wuhan est à nouveau discutée (23). Mais ces tribunes sont l'œuvre de virologues travaillant sur les mêmes thématiques et avec les mêmes outils que Zheng-Li Shi. On retrouve par exemple Peter Daszak, président d'EcoHealth Alliance, une organisation non gouvernementale qui pilote des travaux de recherche sur les risques de pandémies engendrées par les interactions entre le monde animal sauvage et l'Homme (Sida, Ebola, SARS, MERS), largement financée par le NIH. Peter Daszak a régulièrement travaillé, partagé des financements, et cosigné des articles scientifiques avec Zheng-Li Shi (9, 18). Il est probable qu'il y ait une réelle crainte de la part de ces scientifiques, si l'on montrait que la pandémie a pour origine la fuite d'un laboratoire, de voir fondre les financements de leurs travaux, qu'il y ait

un moratoire sur les manipulations génétiques de virus à haut risque ou un renforcement drastique des règles de sécurité de leurs laboratoires. Il est également vraisemblable que les autorités françaises ne souhaitent pas particulièrement que l'on incrimine un laboratoire fabriqué par la France, que le NIH, l'Europe ou l'Australie, qui ont largement financé les travaux de Zheng-Li Shi, n'aient pas non plus véritablement envie d'être mis en cause. Quant à la Chine...

Finalement, il est probable que l'origine naturelle, le rôle de la déforestation, de l'urbanisation et les conséquences climatiques des activités humaines conduisant à une "vengeance" de la nature, arrange beaucoup de gens.

Autres faits chronologiques troublants

Le début de la pandémie est-il antérieur à décembre 2019 ?

Différents éléments sont en faveur d'un début plus précoce.

Les virologues publient très habituellement les séquences des virus nouvellement identifiés ou celles des virus sur lesquels ils travaillent sur des bases de données disponibles en ligne. On a ainsi pu noter le retrait soudain et inexplicable des documents sur les coronavirus de la base de données du WIV dans la nuit du 12 au 13 septembre 2019. À cette époque, plusieurs scientifiques de la République populaire de Chine ont fait état de leurs préoccupations concernant la sécurité du laboratoire WIV et ont programmé une maintenance extraordinaire de ce laboratoire. On a également noté un changement de direction du laboratoire WIV fin 2019, avec la nomination d'un expert en guerre biologique (*People's Liberation Army's bioweapons expert*) à la direction de la sécurité du P4 de WIV.

L'analyse rétrospective de l'activité des hôpitaux proches du WIV à l'automne 2019, par des images satellitaires, a permis à des chercheurs d'Harvard de noter une activité très inhabituelle de ces hôpitaux en septembre 2019. Ils ont ensuite pu établir, grâce aux registres hospitaliers, que cette affluence correspondait à un afflux d'hospitalisations pour fièvre, toux et diarrhée (24).

En octobre 2019 ont eu lieu les « 7th Military World Games », équivalents militaires des jeux Olympiques, réunissant 9 308 athlètes de 109 pays. Les athlètes ont décrit Wuhan comme une ville fantôme. Plusieurs athlètes ont développé des symptômes similaires à ceux du Covid-19 pendant les jeux ou juste à leur retour (fièvre, frissons, vomissements, diarrhées), notamment parmi les délégations importantes : Canada, Allemagne, France, Italie, Suède. Plusieurs identifications rétrospectives de SARS-CoV-2 ont été faites, chez ces personnes ou leur famille, antérieures au début "officiel" de l'épidémie (25).

Enfin, des cas de Covid ont été rétrospectivement confirmés plusieurs mois avant ce début "officiel" de l'épidémie, fin 2019, notamment plusieurs foyers en Italie (26-29), d'autres aux États-Unis (30), au Brésil (31) et en France (32). La multiplicité de ces foyers précoces en Italie pourrait expliquer le décalage épidémique observé 3 mois plus tard entre l'Italie et la France.

L'EVENT 201, 18 octobre 2019

Le 18 octobre 2019, le *Johns Hopkins Center for Health Security*, en partenariat avec le forum économique mondial et la fondation Bill et Melinda Gates, a organisé l'Event 201.

Cette manifestation rassemblera des représentants des pays et des nations

unis, qui se réunissent habituellement au forum de Davos, et des dirigeants de grandes entreprises mondiales (industrie pharmaceutique, compagnies aériennes, médias d'entreprises). L'objectif de la réunion est d'évaluer les capacités des gouvernements et de l'économie mondiale à réagir face à une pandémie par un SARS-CoV moins sévère et plus facilement transmissible que le SRAS et le MERS, et d'établir des recommandations pour une gestion globalisée de la crise. Cet exercice est une fiction : l'hypothèse est celle d'un coronavirus d'origine animale (le porc), qui se transmettrait rapidement à l'homme et serait responsable d'un syndrome CAPS (*Coronavirus Associated Pulmonary Syndrome*) fortement contagieux, avec un R_0 de 1,74, un temps d'incubation de 5 à 7 jours, nécessitant l'hospitalisation de 50 % des sujets contaminés et responsable d'une mortalité de 7 %.

L'exercice a mis en lumière l'impréparation globale des gouvernements face à une telle pandémie, les domaines dans lesquels des partenariats public/privé seraient nécessaires pour répondre à un tel événement afin de réduire les conséquences économiques et sociétales à grande échelle. Une pandémie grave nécessiterait une coopération fiable entre plusieurs industries (pharmaceutique notamment), gouvernements nationaux et institutions internationales (la fondation Bill Gates par exemple).

Ce groupe s'est ensuite défendu de toute prémonition, ou de toute information... Sous la plume de Klaus Schwab (fondateur et président du Forum économique mondial) et de Thierry Malleret (directeur associé de Monthly Barometer, un service d'analyse prédictive dédié aux investisseurs privés, aux PDG, aux décideurs et aux leaders d'opinion du monde entier), un livre a été rédigé : *The great reset* (la grande réinitialisation), proposant une réorganisation du monde à

la suite de la pandémie, comprenant bien évidemment une gestion mondiale au-dessus des gouvernements, faisant intervenir les grandes entreprises et les associations ou fondations internationales, proposant une bascule numérique générale, une gestion de l'information pour éliminer les *fake news* et faire barrage à la désinformation... Allez voir le site de cet événement (33), et téléchargez ce livre, vous serez sidérés.

Les enquêtes internationales

L'enquête de l'OMS début 2021

Une commission d'enquête a été diligentée par l'OMS et s'est rendue début 2021 à Wuhan. Cette commission comprenait une dizaine de scientifiques, virologues pour la plupart. De façon très surprenante, l'OMS a confié la direction de cette *task force* à Peter Dazsak, dont nous avons vu auparavant les liens d'intérêt avec le WIN et Zheng-li Shi. La moitié du séjour a constitué en l'observance d'une quarantaine, suivie d'une rapide visite au marché de Wuhan, d'une rencontre avec les cliniciens des hôpitaux de Wuhan, puis d'une journée au WIN et au *Center for Disease Control* de Wuhan. Les conclusions ont été corrigées par le gouvernement chinois. Contre toute attente, elles affirment l'origine naturelle de l'épidémie.

Les enquêtes américaines

Peu de temps avant l'élection présidentielle, Donald Trump avait déclaré détenir des preuves de l'origine non naturelle du virus... Cette déclaration avait abouti à une levée de boucliers de la part d'une partie de la communauté scientifique. Elle a néanmoins débouché sur une enquête réalisée par des sénateurs républicains.

Le rapport des sénateurs républicains, publié en août 2021 (34), conclut de la

façon suivante :

« *Le virus, qui peut être d'origine naturelle ou le résultat d'une manipulation génétique, a probablement été collecté dans la grotte identifiée de la province du Yunnan, en République populaire de Chine, entre 2012 et 2015. Sa libération a été possible du fait de mauvaises normes et pratiques de sécurité en laboratoire, exacerbées par des recherches dangereuses sur le gain de fonction menées à des niveaux de biosécurité inadéquats, y compris BSL-2. Le virus s'est ensuite propagé dans le centre de Wuhan, probablement via le métro, dans les semaines précédant les Jeux mondiaux militaires. Ces jeux sont devenus un vecteur international, propageant le virus sur plusieurs continents à travers le monde.* »

Mais il s'agit d'un rapport produit par des sénateurs républicains. Il n'est pas inutile de rappeler que le même type de rapport affirmait il y a quelques années que l'Irak était infesté d'usines et de dépôts d'armes chimiques qu'une guerre de 8 ans et 9 mois n'a pas permis de retrouver...

Puis, après avoir critiqué son prédécesseur, Joe Biden a lui-même soulevé cette hypothèse, et mis en place une commission d'enquête, qui a admis le 24 août dernier l'impossibilité de conclure sur l'origine du virus en l'absence des informations nécessaires et de nouvelles investigations.

La nouvelle demande de l'OMS

De nombreuses critiques ayant été formulées quant à la légèreté de l'enquête de l'OMS, l'organisation a demandé à la Chine de réaliser une deuxième enquête. Cette demande a été jusqu'à présent refusée par la République populaire de Chine.

Conclusion

Déterminer l'origine du SARS-CoV-2 ne changera pas grand-chose à la

gestion de la pandémie actuelle. Elle est en revanche cruciale pour gérer l'avenir et d'autres pandémies éventuelles.

Cependant, compte tenu des conséquences sociales de la pandémie, des 242 millions de sujets infectés dans le monde, dont près de 5 millions de décès, il n'est pas illégitime que les citoyens soient informés de l'origine de la pandémie.

L'hypothèse d'une adaptation d'un virus naturel impose, pour être

validée, que l'on trouve l'hôte intermédiaire, la souche virale correspondante, les populations humaines ou animales ayant permis l'adaptation du virus à l'homme.

Dans l'attente d'une telle preuve, l'hypothèse d'une fuite accidentelle d'une souche sélectionnée pour son pouvoir pathogène au laboratoire WIV de Wuhan reste plausible.

Seule une enquête réellement indépendante, permettant notamment de comparer les séquences des souches

expérimentalement sélectionnées au laboratoire à celle du SARS-CoV-2, pourrait permettre de démontrer l'hypothèse d'une fuite de laboratoire, mais il est bien peu probable qu'un tel travail soit autorisé par le gouvernement chinois. ■

✳ L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec cet article.

Mots-clés : Covid-19, Origine, Fuite, Accident, Pandémie



Bibliographie

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important lessons from the coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 ; 323 : 1239-42.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020 ; 579 : 270-3.
3. Benton DJ, Wrobel AG, Xu P et al. Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion. *Nature* 2020 ; 588 : 327-30.
4. Piplani S, Singh PK, Winkler DA, Petrovsky N. In silico comparison of SARS-CoV-2 spike protein-ACE2 binding affinities across species and implications for virus origin. *Sci Rep. Nature* 2021 ; 11 : 13063.
5. Sallard E, Halloy J, Casane D et al. Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus. *Med Sci* 2020 ; 36 : 783-96.
6. Xiao K, Zhai J, Feng Y et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature* 2020 ; 583 : 286-9.
7. Lam TT-Y, Jia N, Zhang Y-W et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 2020 ; 583 : 282-5.
8. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 ; 395 : 497-506.
9. Li W, Shi Z, Yu M et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 2005 ; 310 : 676-9.
10. Kilianski A, Nuzzo JB, Modjarrad K. Gain-of-function research and the relevance to clinical practice. *J Infect Dis* 2016 ; 213 : 1364-9.
11. Iseni F T J-N. Une course contre la montre. 2020 ; 1-5.
12. Noyce RS, Lederman S, Evans DH. Construction of an infectious horsepox virus vaccine from chemically synthesized DNA fragments. *PLoS ONE* 2018 ; 13 : e0188453.
13. Ge X-Y, Wang N, Zhang W et al. Coexistence of multiple coronaviruses in several bat colonies in an abandoned mineshaft. *Virology* 2016 ; 31 : 31-40.
14. Perez J-C. WUHAN Covid-19 Synthetic origins and evolution. *Intern J Res* 2020 ; 8 : 285-324.
15. Prashant Pradhan, Pandey AK, Mishra A et al. Uncanny similarity of unique inserts in the 2019-nCoV spike protein to HIV-1 gp120 and Gag. *bioRxiv* 2020 : 1-14.
16. Thao T, Labrousseau F, Ebert N et al. Rapid reconstruction of SARS-CoV-2 using a synthetic genomics platform. *Nature* 2020 ; 582 : 561-65.
17. Menachery VD, Yount BL, Sims AC et al. SARS-like WIV1-CoV poised for human emergence. *Proc Natl Acad Sci* 2016 ; 113 : 3048-53.
18. Zeng L-P, Gao Y-T, Ge X-Y et al. Bat severe acute respiratory syndrome-like coronavirus WIV1 encodes an extra accessory protein, ORFX, involved in modulation of the host immune response. *J Virol* 2016 ; 90 : 6573-82.
19. Hou Y-X, Peng C, Han Z-G et al. Immunogenicity of the spike glycoprotein of bat SARS-like coronavirus. *Virology* 2010 ; 25 : 36-44.
20. Ruan Y, Luo Z, Tang X et al. On the founder effect in Covid-19 outbreaks: how many infected travelers may have started them all? *Nat Science Rev* 2021 ; 8 : nwa246.
21. Cohen J. Call of the wild. *Science* 2021 ; 373 : 1072-7.
22. Calisher C, Carroll D, Colwell R et al. Statement in support of the scientists, public health professionals, and medical professionals of China combatting Covid-19. *Lancet* 2020 ; 395 : e42-3.
23. Calisher CH, Carroll D, Colwell R et al. Science, not speculation, is essential to determine how SARS-CoV-2 reached humans. *Lancet* 2021 ; 398 : 209-11.
24. Nsoesie EO, Rader B, Barnoon YL et al. Analysis of hospital traffic and search engine data in Wuhan China indicates early disease activity in the Fall of 2019 (2020). *Harvard* 2020. Disponible sur : nrs.harvard.edu/urn-3:HUL.InstRepos:42669767.
25. Schaeferbeke T. Ange Gardien : dossier de manifestation d'intérêt article 51. 2018.
26. La Rosa G, Mancini P, Ferraro GB et al. SARS-CoV-2 has been circulating in northern Italy since December 2019: evidence from environmental monitoring. *Sci Total Environ* 2021 ; 750 : 141711.
27. Amendola A, Bianchi S, Gori M et al. Evidence of SARS-CoV-2 RNA in an oropharyngeal swab specimen, Milan, Italy, Early December 2019. *Emerg Infect Dis* 2021 ; 27 : 648-50.
28. Calderaro A, Arcangeletti MC, De Conto F et al. SARS-CoV-2 infection diagnosed only by cell culture isolation before the local outbreak in an Italian seven-week-old suckling baby. *Int J Infect Dis* 2020 ; 96 : 387-9.
29. Calderaro A, De Conto F, Buttrini M et al. Human respiratory viruses, including SARS-CoV-2, circulating in the winter season 2019-2020 in Parma, Northern Italy. *Intern Society Infect Dis* 2021 ; 102 : 79-84.
30. Althoff KN, Schlueter DJ, Anton-Culver H et al. Antibodies to SARS-CoV-2 in All of Us Research Program Participants, January 2-March 18, 2020. *Clin Infect Dis* 2021 ; ciab519.
31. Fongaro G, Stoco PCH, Souza DSM et al. The presence of SARS-CoV-2 RNA in human sewage in Santa Catarina, Brazil, November 2019. *Sci Total Environ Elsevier B.V* 2021 ; 778 : 146198.
32. Deslandes A, Berti V, Tandjaoui-Lambotte Y et al. SARS-CoV-2 was already spreading in France in late December 2019. *Int J Antimicrob Agents* 2020 ; 55 : 106006.
33. centerforhealthsecurity.org/event201/
34. House foreign affairs commutée. The origins of Covid-19: an investigation of the Wuhan institute of virology Disponible sur : gop-foreignaffairs.house.gov/wp-content/uploads/2021/08/ORIGINS-OF-Covid-19-REPORT.pdf.