

Sur les origines possibles de l'épidémie CoVid-19

Daniel Parrochia

▶ **To cite this version:**

Daniel Parrochia. Sur les origines possibles de l'épidémie CoVid-19. 2021. hal-03189187

HAL Id: hal-03189187
https://hal.science/hal-03189187

Preprint submitted on 2 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Sur les origines possibles de l'épidémie CoVid-19

Daniel Parrochia

Université de Lyon (France)

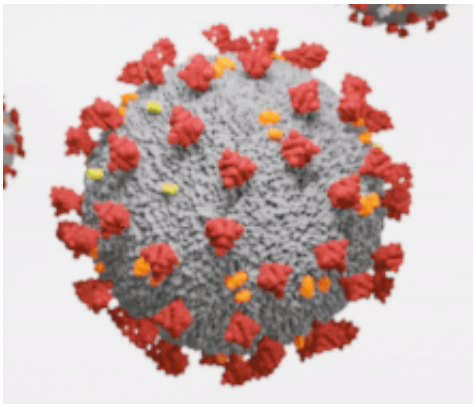


FIGURE 1 – Le SARS-CoV-2

Résumé. Après une brève introduction sur les virus et leurs caractéristiques, nous nous intéressons ici plus spécifiquement aux Coronavirus et aux origines du SARSCoV2 ainsi qu'à sa filiation génétique. De l'étude de l'abondante littérature internationale existant sur la question, ainsi que d'une thèse et d'un mémoire de médecine chinois décrivant des pneumopathies atypiques sévères chez des personnes ayant travaillé dans une mine du sud de la Chine infestée de chauves-souris (Mojiang, Yunnan, 2012), il ressort que le virus extrait de cette mine pourrait avoir joué un rôle dans la naissance

de la pandémie. Primitivement nommé par l'Institut Virologique de Wuhan (WIV) avec le sigle RaBtCoV/4991, il a été plus tard rebaptisé RaTG-13 et présenté, sans que cette identité fût signalée, dans une publication du WIV postérieure à l'apparition de la pandémie [Shi 20[1]]. Or ce virus est connu comme étant le plus proche, à ce jour, du SARS-CoV-2. Cette information, ainsi que les pathologies réelles et la mort de 3 des 6 mineurs de Mojiang, que la directrice du laboratoire concerné du WIV a d'abord cachées, puis a été contrainte de reconnaître ([Shi 20[2]] ;[Shi 20[3]]), sont, qu'on le veuille ou non, des faits. Bien que la filiation soit difficile à établir entre les événements de Mojiang et l'apparition de la pandémie due au SARS-Cov-2, du fait du décalage temporel et de la difficulté d'identifier la chaîne des contaminations, il semble que les pneumopathies de Mojiang soient assez comparables aux formes qu'on connaîtra plus tard dans l'épidémie CoVid-19. De plus, l'étrangeté génétique du SARS-CoV-2, qui le rend pratiquement plus adapté à la pénétration des êtres humains que de toute autre espèce qui pourrait servir d'hôte intermédiaire, laisse planer un doute sur les opérations ayant pu être effectuées au WIV dans la période pré-pandémique. Quand on ajoute à cela l'interdiction d'entrer dans la mine de Mojiang, le retrait d'une base de donnée essentielle au WIV, le refus de communiquer les cahiers de laboratoire et les dossiers de bio-sécurité du personnel, d'une façon générale, le manque de transparence de la part de la Chine et l'établissement d'un délai déraisonnable d'un an avant qu'une visite, très encadrée, du laboratoire de Wuhan ait pu être menée par des représentants de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il est clair qu'on se trouve en face de présomptions sérieuses de dissimulation d'informations essentielles concernant l'origine de la pandémie. Subsidiairement, l'émergence du SARS-CoV-2 relance le problème de la dangerosité des nouvelles techniques d'anticipation ou de prévention des pandémies, notamment par gain de fonction et, plus généralement, de la sécurité des laboratoires où elles s'élaborent.

Mots clés : Virus, Coronavirus, SARS-Cov-2, Mojiang, WIV, GOF, Shi Zheng-Li, pneumopathies sévères (PPS).

1 Introduction

Un virus (du latin *virus, -i*, venin, poison, proprement "suc des plantes") est un agent infectieux minuscule qui possède un seul type d'acide nucléique,

ADN ou ARN, et qui ne peut se reproduire qu'en parasitant une cellule. L'origine des virus est immémoriale et controversée : L'identification de leur ancêtre primordial dans l'évolution de la vie sur terre ne peut pas se faire par le biais de fossiles, comme cela a été le cas pour nombre d'espèces animales grâce aux traces découvertes dans les couches sédimentaires pétrifiées. Les virus microscopiques ne laissent pas de traces fossilisées dans les roches, et les quelques chances d'en trouver se rencontrent dans des parasites conservés par miracle dans de l'ambre datant de plus de cent millions d'années. En revanche, les éléments de la machinerie cellulaire qui composent les virus montrent qu'ils ont existé de tout temps, la question étant de savoir s'ils sont apparus *avant* les cellules primordiales ou *après*. Un récit datant des années 1970 affirme que, des bactéries aux organismes pluricellulaires comme les animaux, tout ce qui vit sur Terre est censé procéder d'une entité cellulaire primordiale. Mais concernant les virus, qui ne sont pas vraiment des "vivants", la chose est moins claire. On peut sans doute retracer leur présence très ancienne en étudiant les vestiges de leur ADN dans les génomes d'animaux hôtes dont l'être humain, ce qui permet d'affirmer qu'ils existent et ont co-évolué depuis des dizaines de millions d'années avec ces hôtes. Mais cela ne dit rien sur leur origine réelle. Des recherches récentes sur les génomes viraux indiqueraient la possibilité qu'ils puissent provenir d'une autre branche du vivant remontant au cellules primordiales il y a plus de 3 milliards d'années [1], mais cette théorie est controversée.

Ce qui est certain est que les virus sont innombrables, et plus encore dans les océans que sur terre, où ils jouent un rôle majeur dans le contrôle des blooms planctoniques [2], ainsi que dans les cycles biogéochimiques, en particulier dans le cycle du carbone océanique [3].

Grâce aux progrès de la cytométrie en flux [4] et de l'analyse génétique,

1. Selon Gustavo Caetano-Anollés et son collègue Arshan Nasir, les virus modernes ne descendrait pas de "Luca" (le "Last universal common ancestor", ou "Dernier ancêtre commun universel" des vivants), mais de cellules concurrentes qui auraient pu le parasiter (voir [Nasir 14] ; [Nasir 15]).

2. En biologie aquatique, le bloom planctonique désigne l'accroissement rapide de la concentration de phytoplancton (algues ou organismes unicellulaires) dans un milieu aussi bien marin que d'eau douce. Ce phénomène est notamment responsable des "eaux colorées" en rouge, brun-jaune ou vert.

3. Quotidiennement environ 20% des organismes constituant la biomasse microbienne océanique totale est tuée par des virus, ces derniers s'attaquant massivement au phytoplancton et au zooplancton, mais aussi aux bactéries et cyanophycées (algues bleues).

4. La cytométrie en flux (ou CMF) est une technique permettant de faire défiler des

en quelques décennies, les chercheurs ont inventorié près de 200 000 types de populations virales en mer (90% des virus identifiés en mer entre 2016 et 2019 étant jusqu'alors inconnus de la science). On a estimé qu'il pourrait y avoir environ 10^{31} virus sur terre, dont beaucoup dans les océans où, à chaque seconde, environ 10^{23} infections virales se produisent, jouant un rôle majeur dans l'évolution et l'entretien de la biodiversité marine.

Sur les terres émergées, rien que les mammifères et les oiseaux comptabiliseraient à eux seuls environ 1,7 million de types de virus non identifiés, une estimation qui a poussé les scientifiques du monde entier à enquêter sur la faune de la planète pour trouver l'origine de la prochaine pandémie qui toucherait notre espèce (voir [Carrol 18]) et, par un certain nombre de procédés biotechniques, peut-être pouvoir être à même de la prévenir.

La problématique du SARS-Cov-2 et la pandémie associée dont il va être question ici s'inscrivent dans ce contexte.

2 Classification des virus et des Coronavirus

Les formes variées de virus résultent d'abord du fait que l'un des deux brins (d'ADN ou d'ARN) dans lesquels toutes les formes de vie cellulaire conservent leur information génétique est redondant, ce qui fait que les virus peuvent avoir des génomes à simple ou double brin. Selon la classification de Baltimore, fondée sur le type d'acide nucléique des virus (ADN ou ARN) et son mode d'expression, il apparaît que les Coronavirus sont des virus à ARN et à simple brin. Le génome des virus à ARN pouvant être codé dans deux directions différentes (polarité positive ou +) conforme à la façon dont les gènes sont codés dans l'ARN messager des cellules, ou direction opposée (polarité négative ou -), la définition des Coronavirus peut être encore précisée.

Les Coronavirus (appelés ainsi car ils ont une enveloppe en forme de couronne) sont des virus à ARN, à simple brin et à polarité positive. Situés dans le groupe IV de cette classification par génome qui compte 5 groupes, ils font partie, dans l'ordre des *Nidovirales* (virus nidifiés), de la famille des *Coronaviridae*.

Les Coronavirus (ou CoV) forment une sous-famille importante regroupant de nombreux virus touchant plusieurs espèces animales, y compris l'homme. Les maladies qu'ils provoquent sont diverses, mais atteignent principale-

particules, molécules ou cellules à grande vitesse dans le faisceau d'un laser, en les comptant et en les caractérisant.

ment les systèmes respiratoires et digestifs. Génétiquement parlant, ils sont assez complexes : ils possèdent un génome d'environ 30 000 nucléotides, ce qui est exceptionnellement long pour un virus à ARN (comparativement, le virus du sida (VIH) ne comporte que 10 000 nucléotides, et celui d'Ebola 19 000), ce qui est probablement dû au fait qu'ils disposent d'un système de correction d'erreurs de réplication extrêmement performant dans le monde des virus à ARN.

Des Coronavirus émergents se sont révélés particulièrement dangereux pour l'homme puisqu'ils ont été, au cours de ces dernières années, successivement responsables de l'épidémie du SARS ("Severe Acute Respiratory Syndrome" ou, en français, "syndrome respiratoire aigu sévère"), du MERS ("Middle East Respiratory Syndrome") et, bien sûr, du virus de l'épidémie qui s'est déclarée en Chine à la fin de l'année 2019 et a été désignée comme COVID-19. Récemment renommé SARS-CoV-2 (après avoir été initialement identifié comme 2019-nCoV), ce dernier virus induit, comme on sait, une maladie respiratoire qui peut prendre des formes particulièrement graves chez l'homme.

Ces trois virus émergents ont tous pour ancêtres des virus isolés chez différentes espèces de chauves-souris. Le problème est de savoir comment ils ont franchi la barrière inter-espèces, si c'est directement ou, au contraire, en passant d'abord par un mammifère intermédiaire avant de s'attaquer à l'homme. Pour les deux premiers, bien que la question ne soit pas complètement tranchée, il semble qu'un hôte transitoire ait existé et qu'il puisse être, dans le premier cas, la civette de palmier, dans le second cas, vraisemblablement le dromadaire. Reste le cas du SARS-CoV-2, qui est plus ambigu et beaucoup plus énigmatique.

3 Le Sars-CoV-2 et son environnement génétique

Troisième Coronavirus humain (CoV) à avoir émergé au cours des 20 dernières années, le SARS-CoV-2 a été rapidement identifié [5] et, dès la fin du mois de janvier 2020, 10 génomes viraux ont été séquencés. La comparaison de

5. 0fficiellement, le 7 janvier 2020, par les autorités chinoises, avec confirmation le 24 janvier par l'Institut Pasteur et début du séquençage du virus en France (voir [Institut Pasteur 20]).

leur matériel génétique donnant un taux d'identité de 99,98% entre paires de séquences génomiques (voir[Lu 20]), caractéristique d'une émergence récente, on peut en déduire que ce virus n'est pas très ancien. Peut-on être plus précis ?

"Au moment du séquençage des premiers isolats de SARS-CoV-2 – écrivent Erwan Sallard et ses collègues –, les Coronavirus les plus proches disponibles dans les bases de données étaient les souches bat-SL-CoVZXC21 et bat-SL-CoVZC45, isolées en 2015 et 2017 à partir de chauves-souris de la région de Zhoushan, située à l'est de la République populaire de Chine dans la province du Zhejiang, et dont les génomes présentent 88% d'identité avec le SARS-CoV-2 (voir [Lu 20]). La séquence du génome du SARS-CoV-2 est plus distante de celles du SARS-CoV (79% d'identité) et du MERS-CoV (50% d'identité), responsables des épidémies humaines précédentes"(voir [Sallard 20]).

3.1 Un virus émergent

En conséquence, le SARS-CoV-2 a d'abord été présenté comme un virus émergent entièrement nouveau. En soi, cela pouvait parfaitement se justifier. Les chercheurs étudiant les Coronavirus et les chauves-souris savaient qu'une telle émergence était parfaitement possible. Une étude de 2017 portant sur 12333 chauves-souris d'Amérique latine, d'Afrique et d'Asie a révélé que près de 9% d'entre elles portaient au moins l'un des 91 Coronavirus distincts répertoriés. D'une façon générale, les chercheurs estiment qu'il y a au moins 3200 Coronavirus qui infectent les chauves-souris. Sachant qu'il existe plus de 1400 espèces de chauves-souris, il est aisé de comprendre qu'il y a là non seulement un réservoir, mais surtout une véritable combinatoire potentielle de formes de virus dont il est bien possible que l'un d'entre eux corresponde au SARS-CoV-2.

C'est l'hypothèse proposée par la célèbre spécialiste chinoise des chauves-souris, le Dr Shi Zheng-Li (石正麗), du laboratoire de virologie de Wuhan (WIV). Après un doctorat mené à l'université de Montpellier 2 (France), Shi Zheng-Li a étudié pendant 16 ans les chauves-souris du sud de la Chine pour récolter des échantillons de sang et de fèces susceptibles de contenir des virus capables d'infecter ensuite d'autres espèces, dont l'homme. Ses premiers échantillons, en 2004, venaient de colonies de chauves-souris habitant dans des grottes situées près de Nanning (南宁), la capitale du Guangxi.

L'équipe internationale dont elle faisait partie avait exploré une trentaine de grottes pour n'y trouver qu'une douzaine de chauves-souris et aucun de ces



FIGURE 2 – Le Guanxi et la région autonome Zhuang autour de Nanning

prélèvements n'avait malheureusement permis d'expliquer l'origine du SARS, la première épidémie majeure ayant affecté la Chine en 2003 [6].

Pendant 8 mois, l'équipe de Shi Zheng-Li s'efforça de capturer des chauves-souris avec des filets et de prélever ensuite des échantillons de sang, de salive et de fèces sans trouver le moindre lien avec le SARS. Puis des tests d'anticorps apparurent qui changèrent la donne : alors que la présence effective de Coronavirus chez les chauves-souris est éphémère et saisonnière, les réactions d'anticorps, au contraire, peuvent durer de plusieurs semaines à plusieurs années.

Les test se révélèrent alors être un indicateur précieux sur la manière de traquer les séquences génomiques virales.

Après avoir parcouru des terrains montagneux dans des dizaines de provinces chinoises, les chercheurs se sont concentrés sur un seul endroit : la grotte de Shitou, à la périphérie de Kunming (昆明市), la capitale du Yunnan, où ils ont effectué un échantillonnage intense au cours de différentes saisons sur cinq années consécutives. Ces efforts ont été fructueux car ils ont pu ainsi découvrir des centaines de Coronavirus transmis par les chauves-souris et manifestant une incroyable diversité génétique. La plupart sont inoffen-

6. Avant le SARS, on ne s'inquiétait guère des Coronavirus. Il avait fallu cette épidémie pour qu'on prenne conscience qu'un Coronavirus pouvait être mortel et présenter un potentiel pandémique.

sifs, mais des dizaines appartiennent au même groupe que le SARS. Une des souches découvertes en provenance des chauves-souris dites "fer à cheval" a même une séquence génomique identique à près de 97% à celle trouvée dans les civettes de Guandong infectée par le SARS. D'ailleurs, 3% des habitants des villages proches de la grotte de Shitou portent des anticorps contre les Coronavirus de type SARS (sur cette histoire, voir [Qiu 20]).

3.2 La mine de Mojiang et ses pathologies atypiques

L'histoire précédente est claire et bien documentée. Moins clair, cependant, est l'épisode suivant.

Au cours de l'année 2012-2013, Shi Zheng-Li et son équipe ont été appelées pour enquêter sur le profil viral d'un puits de mine dans le district montagneux de Mojiang, au Yunnan, où six mineurs souffraient de maladies de type pneumonique. Après avoir échantillonné la mine pendant un an, les chercheurs ont découvert un groupe extrêmement varié de Coronavirus chez six espèces de chauves-souris, plusieurs souches virales ayant infecté, parfois, un seul animal, le transformant en une usine potentielle à virus, à cause des adaptations et recombinaisons possibles.



FIGURE 3 – Le district de Mojiang (d'après [Shi 16[2]]) et la distance Mojiang-Wuhan ($\sim$ 1800 km)

Le district nommé "Xian autonome hani de Mojiang" (墨江哈尼族自治南) – en pinyin : Mòjiāng hānízú Zìzhìxiàn – est un district administratif de la province du Yunnan en Chine. Il est placé sous la juridiction de la ville-préfecture de Pu'er. La mine est située dans les environs.

Shi Zheng-Li et ses collaborateurs ont rendu compte de leurs explorations dans un article du journal officiel de la Société Chinoise de Microbiologie (voir [Shi 16[2]]). Soulignant d'emblée que les chauves-souris étaient probablement le réservoir naturel des Alpha- et Béta-Coronavirus – phénomène d'autant plus préoccupant du fait de leur riche diversité et de leur répartition mondiale –, ils prédisaient que le nombre de Coronavirus de chauves-souris augmenterait probablement dans les années à venir, justifiant par là-même leurs travaux anticipatifs[7]. Expliquant la motivation directe de l'article – la surveillance exercée sur le puits de mine abandonné du district de Mojiang –, les auteurs soulignaient que six espèces de chauves-souris avaient été fréquemment détectées dans la grotte : *Rhinolophus sinicus, Rhinolophus affinis, Hipposideros pomona, Miniopterus schreibersii, Miniopterus fuliginosus et Miniopterus fuscus*. En séquençant les produits PCR[8] du gène de l'ARN polymérase dépendant de l'ARN du Coronavirus (le RdRp[9]), ils affirmaient avoir trouvé une fréquence élevée d'infections par un groupe diversifié de Coronavirus dans différentes espèces de chauves-souris du puits de mine.

Les fragments partiels de RdRp séquencés avaient une identité de séquences d'acide nucléique de 80 à 99% avec des espèces d'Alpha-Coronavirus bien caractérisées, notamment BtCoV HKU2, BtCoV HKU8 et BtCoV1, et avec les espèces non attribuées BtCoV HKU7 et BtCoV HKU10. En outre, la surveillance a identifié deux Béta-Coronavirus non classés, une nouvelle souche de Coronavirus de type SARS et une espèce potentiellement nouvelle de Béta-Coronavirus. Au surplus, une co-infection à Coronavirus fut détectée dans les

7. Citant une abondante littérature, les auteurs rappelaient, en début d'article que les Alpha-Coronavirus infectent les porcs, les humains, les chats, les chauves-souris ainsi que d'autres mammifères, et que les Béta-Coronavirus infectent les humains, les chauves-souris, les souris et d'autres mammifères également. Rappelons que le SARS-CoV-2 est un BetaCoronavirus.

8. Le PCR ("Polymerase Chain Reaction" ou "Réaction de Polymérisation en Chaîne") est une technique d'amplification de l'ADN mise au point par Karry Mullis en 1983.

9. Le RdRp est un gène codant l'ARN polymérase ARN-dépendante, c'est-à-dire une enzyme hautement polyvalente qui aide à la synthèse d'ARN.

six espèces de chauves-souris, phénomène qui a pu favoriser la recombinaison et l'émergence de nouvelles souches de virus.

Parmi les 276 prélèvements fécaux effectués au cours de cette étude, 138 (50%) étaient positifs au Coronavirus. Sur ces 138 échantillons positifs, 152 séquences partielles de Coronavirus furent obtenues dont deux d'entre elles (HiBtCoV/3740-2 et RaBtCoV/4991) étaient homologues aux Béta-Coronavirus, les 150 autres séquences étant homologues aux Alpha-Coronavirus.

Shi Zheng-Li ne mentionne pas, dans cet article, la raison de l'intervention de son équipe dans cette grotte de Mojiang. Or l'on sait très exactement par d'autres sources ce qui s'y est passé. Six personnes chargées de nettoyer ce puits de mine des déjections de chauves-souris qui s'y étaient accumulées avaient manifesté des symptômes de pneumonie sévère et trois d'entre elles étaient décédées.

3.3 Le mémoire de Li Xu (李旭)

Les faits sont attestés par le mémoire d'un médecin chinois, Li Xu, jugé suffisamment important pour qu'on l'ait traduit en anglais (voir [Li 13]), après que deux biologistes indiens, M.C. Rahalcar et R. A. Bahulicar (voir [Rahalkar20[1]] ; [Rahalkar 20[2]]) – étudiant les cas de pneumonie atypique sur la période 2004-2019 – aient débusqué ce dossier. La lecture du mémoire de 66 pages de Li Xu (dont 2 de bibliographie et 1 de remerciements) est édifiante. C'est tout simplement la description clinique des six cas d'infection ainsi que des traitements ou tentatives de traitement qui ont été appliqués aux patients. Tous ont été hospitalisés à la suite de symptômes respiratoires graves (toux, fièvre jusqu'à 40°, dyspnée, membres douloureux, expectorations et expectorations sanglantes, maux de tête). Les radios des quatre premiers patients montrent (voir Fig. 4, 5, 6) une pneumonie interstitielle, des opacités pulmonaires et un syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère (SRAS), au point qu'ils avaient besoin d'un ventilateur mécanique (patients 2-4) pour respirer. Certains patients (1, 2 et 4) ont présenté en outre des complications de la coagulation telles qu'une thromboembolie pulmonaire ou une thrombose et des valeurs de D-dimères élevées [10].

10. Les D-dimères sont un produit de la dégradation de la fibrine (élément final de la coagulation sanguine) lors du processus de fibrinolyse. Le dosage des D-dimères plasmatiques est la première étape de la stratégie de diagnostic, en cas de suspicion d'embolie pulmonaire avec une probabilité clinique faible ou moyenne.

Comme le rapportent Li Xu dans son mémoire (voir [Li 13], 33), et les biologistes indiens dans leur commentaire le plus développé (voir [Rahalkar 20[3]]), le Dr Zhong Nanshan (鍾南山), médecin spécialiste des maladies respiratoires et conseiller national pour l'épidémie de SARS et de COVID-19, fut appelé en renfort et assura une consultation à distance pour les patients 3 et 4, restés à l'hôpital pendant plus de 100 jours. Quatre patients (1-4) avaient un indice d'oxygénation très bas et son diagnostic pour les patients 3 et 4 était une pneumonie interstitielle (principalement d'origine virale), avec possibilité d'infection secondaire (aspergillose pulmonaire invasive). Le Dr Zhong demanda des tests sur écouvillon et des tests d'anticorps contre le SARS (à effectuer au WIV). Il demanda également au personnel de l'hôpital de préciser, avec l'Institut de zoologie de Kunming, le type de chauves-souris qui avait été rencontré par les mineurs. Les résultats radiologiques montrant des opacités diffuses du type "verre dépoli" ainsi que des zones de consolidation périphérique, le mémoire a conclu que les cas de pneumonie étaient dus à une pneumonie virale, principalement de coronavirus de type SARS, provenant de chauves-souris "fer à cheval".

Dans tous les cas de décès (patients âgés de 63 ans, 42 ans et 45 ans), et en accord avec le Dr Zhong Nanshan, l'auteur du mémoire attribue la mort à une impossibilité de respirer et, bien que soient parfois évoquées d'autres causes, diagnostique une infection de type "pneumonie sévère". Dans les radiographies présentées, comme on peut le voir de façon plus précise dans les figures suivantes, les marques pulmonaires sont d'ailleurs nombreuses et proéminentes, on repère notamment un épaississement septal, ainsi que des nodules multiples et un exsudat floculaire, les signes augmentant avec le temps (voir Fig. 4).

Chez la plupart des patients, l'infection se caractérise souvent, comme on l'a dit, par une fibrose interstitielle dans les deux poumons, les radios présentant une sorte d'ombre diffuse semblable à une toile jetée sur les poumons (voir Fig. 5), ou encore des ombres tachetées et squameuses réparties dans les deux poumons, à la fois hilaires, élargis et troubles, d'une façon générale des ombres tachetées, palmées et de haute densité partout dans les poumons finissant par paralyser la respiration.

Les patients rescapés l'ont été pour les raisons suivantes : le premier, âgé de 30 ans, avait sans doute un système immunitaire plus performant et il n'était, en outre, resté dans la mine que 4 jours. Après traitement anti-infectieux et antifongique, la maladie fut rapidement sous contrôle.

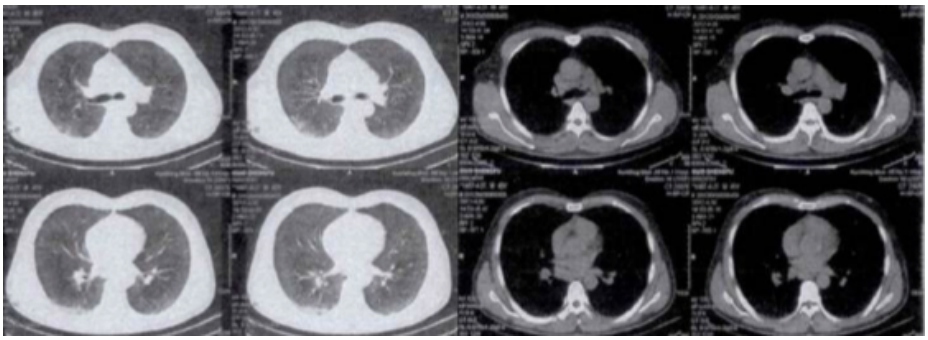


FIGURE 4 – Radios pulmonaires du patient 2 (d'après [Li 13])

Le 4e patient, âgé de 46 ans, et présentant les mêmes symptômes que les précédents, fut intubé et traité par ventilation. Après amélioration passagère, l'infection reprit et le patient développa des symptômes de pneumonie sévère aigus. Un traitement fongique n'améliora pas la situation. Le Dr Zhong Nanshan, comme on l'a dit, diagnostiqua alors plutôt une pneumonie interstitielle due à une infection virale, augmentée peut-être d'une seconde infection due à un champignon. Il maintint le traitement fongique, mais recommanda d'intensifier la surveillance des voies respiratoires et de tenter d'éliminer le mucus à l'aide d'un bronchoscope à fibre. Finalement, le patient s'en sortit, sans doute davantage à cause de l'entubage et de la ventilation qu'à cause du traitement fongique.

Le 5e patient, âgé de 30 ans, présentait comme les autres toux, fièvre à 39°C, maux de tête, mucus, plusieurs nodules dans les poumons, etc., cela après exposition de 4 jours aux fèces des chauves-souris. Un diagnostic de pneumoconiose fut posé et un traitement à la fois anti-infectieux et anti-fongique appliqué. Sans prendre de traitement anti-viral durant sa convalescence, le patient finalement s'améliora, ce qui prouve surtout le rôle essentiel de son système immunitaire dans son rétablissement.

Le cas du 6e patient (32 ans) mérite d'être souligné.

Comme les précédents, il manifestait les mêmes symptômes (toux, fièvre, mucus, nodules, difficultés à respirer, etc.) et, après avoir reçu le traitement anti-infectieux, anti-inflammatoire et antiviral, a commencé à se rétablir, avec une température normale et une amélioration respiratoire. Mais voici

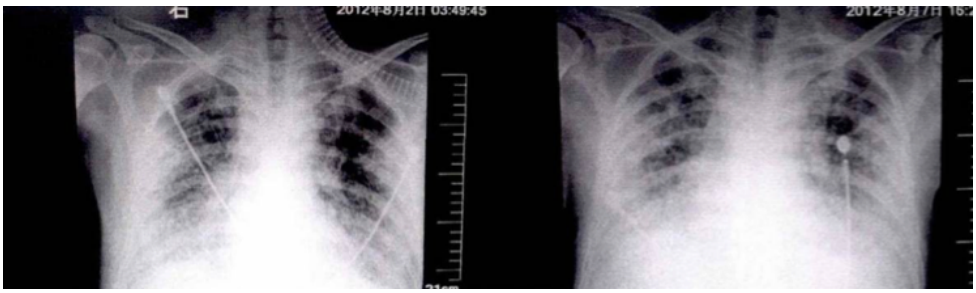


FIGURE 5 – Radios pulmonaires du patient 3 (d'après [Li 13])

l'important : Li Xu précise ceci (c'est nous qui soulignons) : "*le patient n'a reçu aucun médicament antifongique pour le traitement, mais il s'est rétabli. Cela suggère que la possibilité que la maladie soit déclenchée par une infection fongique est mince*" (voir [Li 13], 57).

Ainsi que le rapportent encore [Rahalkar 20[3]] et al., le pourcentage de lymphocytes, de cellules T, B et NK ayant diminué de manière significative après l'admission des patients – ce qui montrait que leur système immunitaire était gravement endommagé par l'infection virale –, le Dr Zhong Nanshan (après le 19 juin 2012) demanda que des échantillons de sang soient envoyés au WIV pour des tests d'anticorps, dont le mémoire ne donne malheureusement pas le résultat.

Heureusement, un chapitre d'une thèse de doctorat, celle de Canping Huang (黄燦平) (voir [Huang 17]), supervisée par le Dr Gao Fu (高福), actuel directeur du CDCP Chine [11], met également en évidence ces cas. Selon la traduction de la thèse (lignes 283-285, page 9), les "résultats des analyses de sang de quatre cas ont montré que quatre personnes portaient des anticorps IgG contre le virus du SARS, dont deux ont été libérées avec des taux d'anticorps plus élevés (patients 5 et 6), et deux ont été hospitalisées avec des niveaux d'anticorps inférieurs (patients 3 et 4)" (résultats fournis par l'Institut de virologie de Wuhan (WIV), Académie chinoise des sciences).

Tous les auteurs rapportent la prédominance des chauves-souris "fer à cheval" (*Rhinolophus sinicus* et *Rhinolophus affinis*) dans la mine. L'Institut de zoologie de Kunming a également confirmé que les six patients

11. Centre Chinois de Contrôle et de Prévention des Maladies.

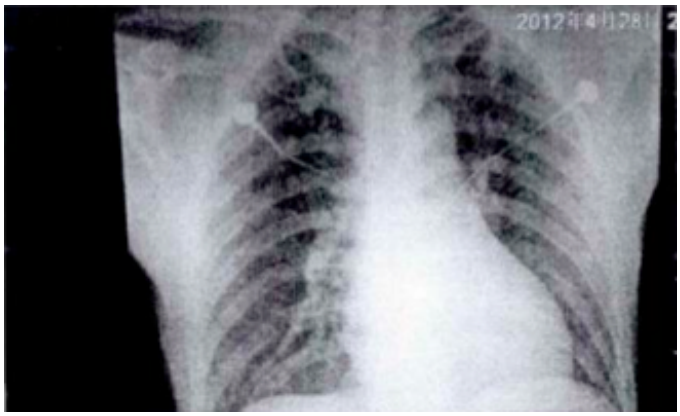


FIGURE 6 – Radio pulmonaire du patient 6 (d'après [Li 13])

avaient été exposés à des rhinolophes chinois (espèce *Rhinolophus*), lesquelles hébergent habituellement des coronavirus de type SARS). L'analyse biochimique sanguine des patients atteints de pneumonie a également indiqué des marqueurs élevés tels que le sérum amyloïde A (SAA) avec une plage normale de PCT (procalcitonine), ce qui suggérait que les patients avaient une infection virale. Le traitement administré aux patients atteints de pneumonie comprenait des antiviraux (ganciclovir, injections d'acyclovir), des stéroïdes (méthylprednisolone), des antibiotiques (méropénem, vancomycine, etc.), des antifongiques (caspofungine, fluconazole) et des médicaments antithrombotiques (warfarine, héparine de bas poids moléculaire). La thèse conclut que la pneumonie grave des mineurs de Mojiang était due à un CoV de type SARS porté par des chauves-souris "fer à cheval". Le Dr Zhong Nanshan lui-même attribua l'infection des mineurs aux chauves-souris.

3.4 Quelques problèmes non résolus

Qui connaît la suite des événements se dit que les pathologies présentées par les mineurs de Mojiang, leur évolution, le fait que la maladie soit mortelle pour les plus âgés ou à système immunitaire déficient, enfin, le peu de succès des traitements fongiques dont le dernier patient, en particulier, s'est complètement passé, ressemblent à s'y méprendre à la symptomatologie qui sera celle des malades ultérieurement affectés par le SARS-CoV-2.

Curieusement, Shi Zheng-Li, dans une conversation ayant eu lieu en juin

2020 avec Jane Qiu, du *Scientific American*, a assuré au contraire qu'un champignon était l'agent pathogène qui avait rendu malade les mineurs de Mojiang, ce qui est en contradiction flagrante avec les observations précédentes (mémoire de Li Xu, thèse de Canping Huang, résultats de laboratoire et diagnostic du Dr Zhong Nanshan). Shi Zheng-Li reconnaissait cependant bizarrement que les mineurs de Mojiang *auraient pu* aussi attraper des Coronavirus dans la mine si celle-ci n'avait pas été fermée rapidement (voir [Qiu 20]). De fait, au motif de raisons sanitaires, il n'est plus possible aujourd'hui d'accéder à cette mine et l'on ne peut donc pas savoir quels sont les virus qui s'y trouvent ou s'y sont trouvés.

Cependant, on sait, par l'article de 2016 du groupe de Shi Zeng-Li (voir [Shi 16[2]]), que des prélèvements de la mine visitée en 2012-2013 ont bien été envoyés au laboratoire de Wuhan, dont un, le *Rhinolophus bat Coronavirus* BtCoV/4991 a été au moins partiellement séquencé – un gène, le RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)-gene ayant été décrit dans la banque de Gènes (GenBank) sous le numéro KP876546.1.

Des années plus tard, en janvier 2020, après l'apparition de l'épidémie CoVid-19, l'équipe de Shi Zheng-Li a pu montrer que le Coronavirus le plus voisin du SARS-CoV-2 était le RaTG13, qui s'en trouvait être proche à 96,2% (voir [Shi 20[1]]). D'après les auteurs, le RaTG13 avait été détecté "précédemment" chez une chauve-souris "fer à cheval" (*Rhinolophus affinis*) de la province du Yunnan. Non seulement la précision du lieu d'origine et de l'époque de la récolte du virus manquait, mais la présentation des auteurs laissait supposer que ce RaTG13, dont le génome complet apparaît alors dans la banque de gène (GenBank) sous le numéro MN996532.2, était une souche originale relativement récente.

Que Shi Zheng-Li ait tenté de brouiller les pistes ou non, de toute façon, on ne tarda pas à s'apercevoir que le RaTG13 (complet) et le BtCoV/4991 (partiel) venaient du même prélèvement, autrement dit, étaient une seule et même chose, comme l'ont révélé Segreto et Deigin dans un article reçu par *BioEssays* en septembre 2020 (voir [Segreto 20]) et comme l'a montré égaiement, à peu près au même moment, le groupe d'Erwan Sallard (voir [Sallard 20]) [12]. En d'autres termes, ce RaTG13, plus proche parent du SARS-

12. Les auteurs écrivent : "Nous avons constaté que cette séquence correspond exactement à un fragment de 370 nucléotides (KP876546, seule partie de ce génome publiée en 2016), qui code pour un domaine de la polymérase BtCoV/4991, séquencé à partir d'isolats collectés dans un puits de mine de la province du Yunnan suite au décès de trois mineurs d une pneumonie atypique."

COV-2, venait donc du puits de mine de Mojiang : ce que Shi Zheng-Li (et al.) furent finalement contraints de reconnaître dans un Addendum à l'article de janvier 2020, publié le 3 décembre suivant (voir [Shi 20[2]]). Le fait de rebaptiser le virus, l'absence de mention du lieu et de l'époque où le prélèvement a été fait semblent à l'évidence signifier une volonté délibérée de couper tout lien entre la mine de Mojiang et l'origine du SARS-CoV-2. Grâce aux écrits de Li Xu et de Canping Huang, ainsi qu'à la sagacité des chercheurs, le lien a cependant été établi et est maintenant parfaitement prouvé.

Dès lors, deux voies d'interprétation semblent se dessiner.

3.4.1 Interprétation 1

La première, la plus favorable à la chercheuse, consiste simplement à constater que l'équipe de Shi Zheng-Li – mais pas plus que les médecins qui ont traité les mineurs de Mojiang – n'a pu reconnaître le virus vraisemblablement à l'origine de la maladie des mineurs en question. Etant donné la proximité de BtCoV/4991/RATG13 avec SARS-CoV-2 (96, 2%), indice inégalé jusqu'à maintenant, il y a cependant fort à parier que ce virus, ou un virus proche, pourrait être à l'origine de la maladie des mineurs, dont les symptômes et réactions sont ceux des futurs contaminés par l'épidémie SARS-CoV-2. Mais comme, parmi les 9 Béta-Coronavirus capables de contaminer les êtres humains et dont la récolte dans ce puits de mine est mentionnée par Shi Zheng-Li (et al.) dans l'Addendum cité plus haut, il n'en est pas qui soit plus proche du SARS-CoV-2 [13], on est en droit de considérer que le virus BtCoV/4991/RATG13 est sans doute un bon candidat pour expliquer comment ont été contaminé les mineurs. Avant que l'identité des deux virus n'ait été reconnue par les chercheurs et confirmée par Shi Zheng-Li, d'aucuns ont pu d'ailleurs penser que BtCoV/4991, dont seule une séquence avait été identifiée, pouvait être carrément SARS-CoV-2. Auquel cas, l'équipe de Shi Zheng-Li aurait ainsi manqué ce qui pourrait être la lointaine origine de l'épidémie SARS-CoV-2. Dans ses réponses aux questions de *Science Ma-*

13. Plus récemment, selon [Sallard 20], 784-85), "un métagénome (RmYN02) a été assemblé à partir d'échantillons issus des fèces de 11 chauves-souris de l'espèce *Rhinolophus malayanus*, collectés en 2019 dans la province du Yunnan. La séquence de RmYN02 présente 97,2% d'identité avec les deux premiers tiers du génome de SARS-CoV-2 (correspondant à l'ORF1ab). Il diverge néanmoins assez fortement sur le tiers restant, en particulier au niveau de la séquence codant pour la protéine S1 et de l'ORF8."

gazine (voir [Shi 20[3]]), Shi Zheng-Li le conteste et fait observer qu'aucune épidémie ne s'est développée dans les villages aux alentours de la mine de Mojiang au Yunnan. Certes, il n'y a eu officiellement, à ce qu'on sait, que les 6 cas mentionnés par Li Xu. Mais les mineurs étaient supposés débarrasser la mine de son guano et l'on ne sait pas où son passées toutes les déjections retirées, et vraisemblablement infectées de ce virus BtCoV/4991 alias RATG13 ou d'un virus proche de SARS-CoV-2. Shi Zheng-Li, dans l'une de ses réponses, n'exclut pas d'ailleurs que RATG13 ait pu évoluer "naturellement" vers SARS-CoV-2.

Mais la scientifique chinoise se défend bec et ongles, et n'hésite pas à contre-attaquer, à l'image d'ailleurs de son gouvernement.

Selon un article récent de Shi Zheng-Li (voir [Shi 21]), l'hypothèse d'une origine chinoise de l'épidémie pourrait être contrebalancée par la découverte d'anticorps au SARS-CoV-2 chez certains malades détectés en Italie (voir [Apolone 20]) et même aux USA (voir [Basavaraju 20]) avant l'apparition de l'épidémie à Wuhan. Il resterait cependant à comprendre d'où venaient les malades en question et ce qu'ils avaient fait avant.

Une lecture attentive de l'article [Apolone 20] cité par Zheng-Li montre que, certes, le virus circulait déjà en Italie, et peut-être même en France à la fin de 2019 (voir [Deslandes 20]). Mais une étude de l'Université de Harvard a montré une augmentation significative du trafic hospitalier dans la région de Wuhan, évaluée par imagerie satellite, ainsi que de nombreuses requêtes liées aux symptômes du COVID-19 dans les moteurs de recherche, depuis l'automne 2019 (voir [Okayene 20]). il ne semble donc pas que la présence de ces cas européens permettent d'éliminer un foyer chinois de l'épidémie.

Quant à l'article concernant les USA, où le virus était supposé être arrivé le 19 janvier 2020, il se borne à mentionner que des prélèvements suggérant la présence d'anticorps réactifs au SARS-CoV-2 ont été effectués sur des donneurs [14] résidant dans 9 États (Californie, Connecticut, Iowa, Massachusetts, Michigan, Oregon, Rhode Island, Washington et Wisconsin). Cela semblerait donc indiquer une présence du SARS-CoV-2 aux Etats-Unis dès décembre 2019 (voir [Basavaraju 20]). Mais, là encore, la régression de la date d'apparition de l'épidémie aux USA de janvier 2020 à décembre 2019 ne permet pas

14. Sur 7389 échantillons prélevés, 106 étaient réactifs à la pan-immunoglobine (pan-Ig) (test contre la protéïne spike). Sur ces 106 échantillons, 90 étaient disponibles pour des tests de microneutralisation supplémentaires. Sur les 90, 84 furent repérés comme ayant une activité neutralisante, 1 ayant une activité de liaison à S1 et 1 ayant une activité de blocage du domaine de liaison au récepteur ACE2 supérieure à 50%.

du tout de considérer les USA comme un foyer antérieur au foyer chinois.

3.4.2 Interprétation 2

Une interprétation un peu moins favorable à Shi Zheng-Li consisterait à se demander ce qui a été fait avec le Coronavirus BtCoV/4991/RaTG13 entre le moment où il a été découvert par son équipe (2012-2013) et l'apparition de l'épidémie SARS-CoV-2 (fin 2019). Dans l'Addendum cité plus haut Shi Zheng-Li (et al.), mentionnent que des prélèvements dans la grotte de Mojiang ont été effectués entre 2012 et 2015, dont l'échantillon BtCoV/ 4991 renommé ensuite RaTG13. Elle tente visiblement de jeter à nouveau un flou sur la date exacte de prélèvement de cet échantillon précis que, par le raisonnement précédent, nous avons cependant tout lieu de supposer être contemporaine de l'apparition de la maladie des mineurs. Dans cet Addendum, Shi Zheng-Li (et al.) expliquent également que cet échantillon a été déposé dans la GenBank en 2016, et que c'est seulement en 2018 que, du fait de l'amélioration de la technologie et des capacités de séquençage de leur laboratoire, son équipe et elle avaient pu poursuivre le séquençage des virus de chauve-souris et obtenir presque la séquence complète du génome (sans les extrémités 5 'et 3') de RATG13.

Cette dernière date (2018) est évidemment impossible à vérifier, à moins d'avoir accès aux cahiers de laboratoire ainsi qu'à la base de données de l'époque [15]. Mais l'allégation ne laisse pas d'être assez surprenante. Voilà une équipe, mandatée pour intervenir dans une mine susceptible d'avoir engendré chez plusieurs mineurs un syndrome respiratoire sévère, qui repère dans la mine en question un Béta-Coronavirus potentiellement responsable, puis qui l'oublie pendant des années. La chose est d'autant plus étonnante que tout le travail de Shi Zheng-Li, d'ailleurs ouvertement proclamé dans certains articles, était non seulement d'identifier des virus potentiellement dangereux

15. Evidemment, Shi Zheng-Li n'a sans doute aucune intention de dévoiler le détail de ses recherches – ce qu'on peut comprendre. Plus étrange, cependant, est le fait que sa base de données, accessible jusque-là, ait été modifiée après l'apparition de l'épidémie CoVid-19, ce que Segreto et Deigin (voir [Segreto 20]) commentent ainsi : "une autre question ouverte – écrivent les auteurs – est la raison de la modification et de la suppression ultérieure de la propre base de données virales du WIV. En mai 2020, plusieurs médias ont signalé que le système de suivi des modifications de la base de données interne de WIV montrait que la base de données avait été renommée de "base de données sur les agents pathogènes viraux transmis par la faune" en "base de données sur les agents pathogènes viraux transmis par les chauves-souris et les rongeurs", et que sa description avait été modifiée".

pour l'espèce humaine, mais d'anticiper d'éventuelles épidémies à venir en provoquant, par des gains de fonction, des facilitations de transmission à l'humain, afin bien sûr de permettre, par la suite, la production de vaccins appropriés. Et donc, à en croire Shi Zheng-Li, aucune manipulation n'aurait eu lieu, aucune injection à des souris ou dans des cultures de cellules humaines in vitro n'aurait été tentée, et l'on aurait placé le BtCoV/4991/RaTG13 dans un congélateur sans aucun souci de recherche ou d'utilisation quelconque...

La chose pourrait être sujette à caution, surtout quand on sait en quoi consistent les recherches de Shi Zheng-Li depuis plusieurs années. Un petit retour en arrière s'impose donc pour décrire ce qui était apparemment, dès avant 2015, le travail quotidien de l'équipe (ou de certains membres de l'équipe) de Shi Zheng-Li.

4 Les travaux de gain de fonction de Shi Zheng-Li, Ralph Baric et al.

Au début de leur article de 2015, Shi Zheng-Li, Ralph Baric et leur équipe (voir [Shi 15]) expliquent parfaitement bien les motivations de leurs travaux : L'émergence du SARS-CoV ayant fait prendre conscience à la communauté scientifique des dangers liés à la transmission inter-spécifiques de maladies respiratoires graves, dont la propagation est aujourd'hui accélérée par la mondialisation et risque d'engendrer dans tous les pays de multiples conséquences sanitaires aussi bien qu'économiques, il convient de se prémunir contre les souches pathogènes en provenance de populations animales.

Bien que l'épidémie de SARS-CoV ait pu être arrêtée grâce à des mesures de santé publique, l'existence de séquences de virus de type SARS ou étroitement apparentés, circulant dans les populations de chauves-souris chinoises, pouvait constituer une menace future pour l'espèce humaine. En conséquence, il s'est agi, pour les chercheurs, de les identifier, de les étudier, et de prévenir ainsi l'apparition de futurs virus prépandémiques.

Shi Zheng-Li, Ralph Baric et leur équipe ont ainsi pu pointer que des séquences du SHC014 et du RsWIV1-CoV apparenté étaient les CoV les plus proches parents des souches épidémiques de SARS-CoV. En principe, cependant, le virus SHC014 porté par les chauves-souris n'est pas capable de se lier au récepteur humain ACE2.

En vue d'examiner le potentiel que ces CoV de chauves-souris avaient

d'infecter les humains, ils ont donc construit un virus chimérique (SHC014-MA15). Celui-ci s'est révélé parfaitement efficace, avec une réplication robuste, comparable à celle du SARS-CoV. Ce virus codait pour une nouvelle protéine spike CoV zoonotique, à partir de la séquence RsSHC014-CoV isolée chez des chauves-souris chinoises de type "fers à cheval". Il a cependant été encore *adapté*, de telle manière qu'il puisse être inoculé à des souris. Ce virus hybride a alors permis d'évaluer la capacité de la nouvelle protéine "spike" à provoquer une maladie indépendamment des autres mutations adaptatives liées à sa structure naturelle.

De manière semblable au SARS, SHC014-MA15 nécessitait également une molécule fonctionnelle ACE2 pour l'entrée et pouvait utiliser des orthologues (i.e. des similaires [16]) aux ACE2 humains tels que civettes et chauves-souris supplémentaires. Pour tester la capacité du SHC014 à provoquer l'infection des voies respiratoires humaines, les chercheurs ont alors examiné la sensibilité de la lignée cellulaire des voies respiratoires épithéliales humaines Calu-3 2B4 à l'infection et trouvé une réplication SHC014-MA15 parfaitement fonctionnelle, comparable à celle du SARS-CoV Urbani [17].

Pour étendre ces résultats, des cultures d'épithélium des voies respiratoires humaines primaires (HAE) [18] ont été infectées également et ont aussi montré une réplication robuste des deux virus. L'ensemble des données ont donc confirmé la capacité des virus avec le spike SHC014 à infecter les cellules des voies respiratoires humaines et ont donc souligné la menace potentielle de transmission croisée du SHC014-CoV.

Au plan des résultats, les souris infectées, âgées de dix semaines, ont présenté des pertes de poids et, pour certaines, une évolution létale. Faute de rencontrer des anticorps naturels efficaces, les chercheurs ont alors utilisés

16. Le mot "orthologue" désigne, à vrai dire, un peu plus qu'une simple similarité : En biologie de l'évolution, une orthologie est un lien évolutif entre deux gènes présents chez deux espèces différentes. Deux séquences génétiques homologues de deux espèces différentes sont orthologues si elles descendent d'une séquence unique présente dans le dernier ancêtre commun aux deux espèces.

17. Le médecin italien Carlo Urbani, alors en poste à Hanoï a été le premier à identifier le virus du SARS dès février 2003. Son avertissement lancé à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclenché de la part des autorités une réponse énergique à l'échelle mondiale, permettant le ralentissement puis l'endiguement de la maladie dès l'été 2003. Infecté comme de nombreux personnels médicaux en Asie, le docteur Carlo Urbani mourra du SARS le 29 mars 2003. La forme originelle du virus du SARS-Cov est nommée depuis "SARS-Cov Urbani".

18. HAE : Human Airway Epithelial.

certains vaccins fabriqués à partir de virus doublement inactivés (DIV), avec un certain succès, sauf pour les souris les plus âgées. Après avoir établi que le spike SHC014 avait la capacité de médier l'infection des cellules humaines et de provoquer des maladies chez les souris, ils ont ensuite synthétisé un clone infectieux SHC014-CoV complet, basé sur l'approche utilisée pour le SARS-CoV. La réplication dans les cellules Vero [19] n'a révélé aucun déficit de SHC014-CoV par rapport à SARS-CoV ; cependant, SHC014-CoV était significativement atténué dans les cultures primaires d'HAE à la fois 24 et 48 heures après l'infection. L'infection in vivo de souris n'a démontré aucune perte de poids significative, mais a montré une réplication virale réduite dans les poumons d'une infection à SHC014-CoV (pleine longueur) par rapport au SARS-CoV Urbani. Ainsi, les résultats établissaient la viabilité des SHC014-CoV, mais suggéraient qu'une adaptation supplémentaire était nécessaire pour que sa réplication fût équivalente à celle du SARS-CoV épidémique dans les cellules respiratoires humaines et chez la souris.

Trois conclusions se dégagent alors de l'étude :

1) Celle-ci montre qu'un passage direct est possible d'un agent pathogène porté par des chauves-souris à l'homme, sans qu'il soit nécessairement besoin d'un hôte intermédiaire. Lors de l'épidémie de SARS-CoV, on avait pu penser à la civette. Une exposition ultérieure de cet agent potentiel à des personnes circulant sur des marchés d'animaux vivants aurait pu permettre l'infection humaine, la souche de civette s'adaptant alors à l'homme pour devenir la souche épidémique.

Pourtant, l'analyse phylogénétique suggérait que les premières souches de SARS humain semblaient plus étroitement liées aux souches de chauves-souris qu'aux souches de civettes. En conséquence, un deuxième paradigme avait été proposé, soutenant que la transmission directe chauve-souris-homme avait pu déclencher l'émergence du SARS-CoV, mais que les civettes de palmier avaient servi d'hôte secondaire et de réservoir pour une infection continue.

Les travaux de Shi Zheng-Li et Ralph Baric – que nous venons de résumer – plaident pour un troisième paradigme, dans lequel les pools de CoV de chauves-souris en circulation maintiennent des protéines spike "en équilibre" et, dès lors, capables d'infecter les humains sans mutation ni adaptation,

19. Rappelons que les cellules Vero sont une lignée cellulaire utilisée pour les cultures cellulaires, et constituées de cellules rhénales.

l'hypothèse étant illustrée par la capacité du virus chimérique contenant le spike SHC014 à provoquer une infection robuste dans les cultures des voies respiratoires humaines et chez les souris, sans adaptation par le biais d'un quelconque "receptor binding domain" (RBD).

Ce qui est donc suggéré par l'étude est que les matières premières nécessaires pour les souches émergentes de type SARS circulent actuellement dans les réservoirs animaux. Et donc, bien que SHC014-CoV (pleine longueur) nécessite probablement une adaptation supplémentaire pour induire une maladie humaine, les événements de recombinaison à haute fréquence documentés dans les familles de CoV soulignent la possibilité d'une émergence future et la nécessité d'une préparation supplémentaire.

2) Au-delà des techniques habituelles de criblages génomiques pour identifier de nouveaux virus dans les populations animales – ce qui reste de l'ordre du constat –, les auteurs voulaient donc en fait étendre l'investigation jusqu'à l'étude des émergences virales possibles, au risque de les provoquer. Ainsi les virus avec le spike SHC014 devenaient-ils une menace potentielle en raison de leur capacité à se répliquer dans les cultures primaires des voies respiratoires humaines. De plus, il était souligné que la pathogenèse observée chez la souris indiquait une capacité des virus contenant SHC014 à provoquer des maladies dans des modèles mammaires, sans adaptation RBD, et que des facteurs autres que la liaison ACE2 pouvaient aussi contribuer à l'émergence virale : les auteurs réclamaient donc des tests supplémentaires sur des primates non humains pour traduire ces découvertes en potentiel pathogène chez l'homme.

3) Les auteurs n'étaient pas sans savoir que le type de recherche qu'ils menaient – particulièrement risquée puisqu'aucune thérapie n'était connue contre les virus engendrés – était précisément de celles visées par le gouvernement américain qui avait demandé une pause de financement pour les études concernant le gain de fonction (GOF) [20] entre 2014 et 2017. Sur la base des modèles d'émergence précédemment construit, la création de virus chimériques tels que SHC014-MA15 n'était pas supposée augmenter la pathogénicité. Celle-ci pouvait néanmoins se produire et ne pouvait pas être exclue, notamment chez les mammifères. Sur la base de ces données, il était donc indiqué que les études construisant des virus chimériques basés sur des souches en circulation pouvaient être trop risquées à poursuivre. L'idée finale

20. Gain Of Function.

était que le potentiel de préparation et d'atténuation des épidémies futures devait être mis en balance avec le risque encouru de créer des agents pathogènes plus dangereux.

L'article que nous venons de commenter montrait donc clairement, dès 2015, que les recherches de l'équipe étaient particulièrement préoccupantes et, qui plus est, sans bénéfice potentiel immédiat, car aucun vaccin ne venait contrecarrer le virus chimérique fabriqué : dès ces années, on jouait donc avec le feu et on le savait. Parmi les aspects positifs du travail, on peut cependant noter qu'il rendait inessentielle l'idée qu'un hôte intermédiaire fût forcément nécessaire pour passer de la chauve-souris à l'homme, puisque les mutations qu'on introduisait artificiellement pouvaient aussi se produire naturellement. Cela justifiait bien sûr la démarche entreprise, mais rendait aussi impossible, en cas d'accident, la mise en cause d'un laboratoire, si d'aventure on n'identifiait pas d'hôte intermédiaire.

5 L'étrange virus du SARS-CoV-2

Il est temps, maintenant, d'entrer dans une description plus fine du virus responsable de l'épidémie CoVid-2 afin de savoir s'il est vraiment d'origine naturelle ou si, d'aventure, comme certains l'ont suggéré, il aurait pu être partiellement produit par un laboratoire.

La seconde partie de l'alternative a longtemps relevé des théories du complot et beaucoup la tenaient, jusqu'il y a peu, pour peu crédible. Face à ces attaques, des chercheurs sérieux connaissant Shi Zheng-Li ont d'ailleurs aussitôt pris sa défense (tel Peter Daszak, co-auteur de nombreux articles avc Shi Zheng-Li), ou K.G. Andersen, tous deux plaidant plutôt pour une transmission naturelle du SARS-CoV-2 (voir [Andersen 20]). On doit aller néanmoins au-delà des protestations amicales et des arguments d'autorités pour examiner sérieusement les faits.

Le premier à prendre en compte est évidemment la structure du virus. Celle-ci a été bien décrite dans [Sallard 20].

Les deux premiers tiers du génome correspondent à un gène unique, qui code pour un précurseur ensuite clivé en 16 protéines formant le complexe de réplication/transcription. Le dernier tiers contient 9 gènes codant pour des protéines produites à partir d'ARN subgénomiques synthétisés par la polymérase virale. Celle-ci étant capable de réaliser des sauts de brins lors

de la synthèse des ARN, elle permet de nombreuses recombinaisons dont on suppose qu elles ont déjà joué une rôle dans l'origine du SARS-CoV, responsable de l'épidémie de SARS en 2002, le génome de ce dernier étant une mosaïque constituée de morceaux provenant d'au moins deux CoV différents de chauve-souris.

Comme le montrent les auteurs, les régions d'un génome ayant fait l'objet de recombinaisons peuvent être détectées en comparant les profils de pourcentage de positions identiques (PPI) dans les séquences de génomes différents, révélant ainsi le croisement des profils de diverses souches. En comparant le SARS-CoV-2 et d'autres virus génétiquement proches, on observe ainsi des recombinaisons dans trois ensembles de régions numérotées de 2 900 à 3 800, de 21000 à 24000 et de 27 500 à 28 500. Cette mosaïque a évidemment pour effet de compliquer la recherche de l'origine du virus et il est difficile d'en tirer des conclusions bien nettes, le PPI variant selon les différentes parties du génome.

Cependant, une fois révélée l'existence du RATG13, le virus globalement le plus proche du SARS-CoV-2, on a pu se livrer à des analyses précises de leurs génomes respectifs. Une étude focalisée sur le gène S, comme l'a montré [Sallard 20], a ainsi mis en évidence une diminution du pourcentage d'identité entre les deux séquences nucléotidiques, qui tombe, dans certaines positions, à 70% alors qu'il est en moyenne de 96% dans le reste du génome. Dans la même région, la séquence connue la plus proche du SARS-CoV-2 est un métagénome nommé MP789, provenant de recombinaisons entre des souches infectant respectivement les chauves-souris et les pangolins. Il est fait observer, toutefois, que le taux d'identité ici est faible (60%) en amont du RBD (*receptor binding domain*) et, si elle est plus haute en aval (dépassant les 90%), elle n'atteint jamais les taux observés entre les souches de virus isolées de l'homme et celles infectant les derniers intermédiaires animaux lors des précédentes transmissions zoonotiques [21].

Le cas de la protéine Spike, qui joue un rôle déterminant dans la contamination, puisqu'elle contient le domaine RBD qui assure la reconnaissance du récepteur cellulaire ACE2 humain par le virus – ce qui permet son entrée dans le corps – est évidemment un élément crucial pour comprendre le mécanisme de propagation de la pandémie. L'analyse phylogénétique de cette protéine pourrait donc être particulièrement instructive pour comprendre l'évolution

21. On sait que le taux d'identité entre le génome du SARS-CoV humain et celui de la souche de civette la plus proche était en effet de 99,52%.

des CoV et leur capacité à franchir la barrière d'espèce. Les résultats sont cependant ambigus.

L'hypothèse communément admise selon laquelle le virus SARS-CoV-2 résulterait de recombinaisons multiples entre différents CoV circulant dans la faune sauvage – ce qui aurait conduit à une adaptation ayant augmenté la capacité de transmission inter-humaine du virus – est problématique. Le cas de la civette ou du pangolin (chinois) peuvent être ici en tout cas exclus. L'identification de nouvaux coronavirus proches du SARS-CoV-2 et isolés à partir de pangolins de Malaisie semblait au départ prometteuse : malgré un taux d'identité globale modéré entre les séquences des ARN de ces virus et le génome complet du SARS-CoV-2 (seulement 89% pour la souche MP789, contre 96% pour RaTG13), le taux d'identité des acides aminés constituant les domaines RBD des deux virus s'élevait à 98% (voir [Sallard 20]). Mais comment expliquer la venue de pangolins de Malaisie à Wuhan ? Comme doivent le reconnaître Sallard et ses collaborateurs, compte tenu des séquences actuellement disponibles, "les analyses fondées sur la phylogénie des génomes complets de virus ne permettent pas de conclure définitivement quant à l'origine évolutive du SARS-CoV-2".

D'une façon générale, l'idée d'une transmission d'un hôte intermédiaire à l'homme via le marché de Wuhan est non seulement remise en cause par le fait que certains patients ne l'avaient pas fréquenté (voir [Huang 20]), mais aussi par celui qu'en dépit de nombreuses recherches sur les espèces animales vendues sur ce marché, aucun virus intermédiaire, qui résulterait de la recombinaison supposée entre un virus de pangolin et un virus de chauve-souris, n'a pu être identifié à ce jour. On peut évidemment toujours partir en quête d'autres espèces de mammifères dont le récepteur ACE2 présenterait des caractéristiques plus proches de l'ACE2 humain que celui des chiroptères (porc, chèvre, mouton, vache, chat...), mais rien, a priori, ne semble pouvoir étayer de telles médiations dans le contexte local.

Au contraire, depuis la publication d'Andersen et al. (voir [Andersen 20]), de nouvelles et importantes preuves sont apparues qui sapent la théorie de l'origine zoonotique du SARS-CoV-2. Le 26 mai 2020, le Chinese Center for Disease Control and Prevention (CDC) a même exclu que le marché de gros de fruits de mer de Huanan à Wuhan puisse être la source de l'épidémie. De plus, de nouvelles recherches sur les pangolins suggèrent que ceux-ci ne sont pas un réservoir naturel de Coronavirus (voir [Lee 20] et [Yujia 20]). La chauve-souris elle-même reste un foyer ambigu car il a été constaté que le SARS-CoV-2 ne se répliquait pas dans les cellules rénales ou pulmonaires

des chauves-souris (*Rhinolophus sinicus*), ce qui implique que le SARS-CoV-2 n'est pas un "débordement" optimisé ou, en tout cas, particulièrement bien adapté à elles (voir [Chu 20]). Cela n'est pas, évidemment, sans accroître le mystère.

Naturellement, cela ne signifie pas, pour autant, que le virus SARS-CoV-2 ait été fabriqué en laboratoire, comme certains l'ont affirmé un peu vite. Ainsi que l'écrivent encore Sallard et ses co-auteurs, "ces assertions ont été réfutées par de nombreux spécialistes" (voir [Sallard 20]).

Cela dit, si la mise en évidence d'un hôte intermédiaire n'est pas possible, il reste évidemment celle d'un transfert direct et d'une adaptation à l'homme d'un virus de chauve-souris, thèse évidemment soutenue par Shi Zheng-Li et son groupe.

Une variante, mais avec une nuance notable, est "qu'il pourrait s'agir d'un virus de chiroptère qui se serait adapté à d'autres espèces dans des modèles animaux élevés en laboratoire, dont il se serait ensuite échappé. Il est également envisageable que ce virus provienne d'une souche virale cultivée sur des cellules au laboratoire afin d'étudier son potentiel infectieux. Ce virus cultivé se serait progressivement "humanisé" (adapté à l'hôte humain) par sélection des virus les plus aptes à se propager dans ces conditions"([Sallard 20]). Cette dernière hypothèse pose la question de la sécurité des laboratoires et de la dangerosité des expériences qui y sont menées.

6 L'hypothèse d'un gain de fonction à l'origine de SARS-CoV-2

Comme on l'a dit d'emblée, il y a des milliers d'espèces de chauves-souris dans le monde, elles-mêmes porteuses de milliers de Coronavirus. Cependant, à moins d'être vraiment en contact direct avec elles, leurs sécrétions ou déjections – comme ce fut le cas des travailleurs de la mine de Mojiang –, la probabilité d'une transmission directe reste faible. Cette constatation fait ressurgir la question du virus RaTG13 que Shi Zheng-Li a fini par avouer avoir trouvé dans la mine.

À première vue, il paraît peu probable que RaTG13 ait pu évoluer *naturellement* en SARS-CoV-2, car ce virus possède 1 200 nucléotides différents, soit 3,8% de différence avec lui. Bien que RaTG13 soit connu jusqu'ici comme le virus le plus étroitement apparenté au SARS-CoV-2, cette différence de

séquences représente encore un fossé considérable. Dans un communiqué de presse, le virologue évolutionniste Edward Holmes [22] a suggéré que cet écart pourrait représenter de 20 à 50 ans d'évolution naturelle, et d'autres virologues ont avancé des chiffres similaires (voir [Latham 20[1]] ; [Boni 20]).

Cela dit, nous savons que les progrès spectaculaires des méthodes de biologie synthétique et de génétique inverse réalisés ces 20 dernières années permettent d'assembler, en une dizaine de jours, un génome viral à partir de différents fragments d'ADN, eux-mêmes synthétisés à partir de séquences d'un ou plusieurs génomes de virus "sauvages" (voir [Shi 16[1]] ;[Thao 20]).

Un doute sur l'origine du SARS-CoV-2 a en particulier été soulevé par l'observation de 4 insertions de courtes séquences au sein de la macroséquence codant pour la protéine S. Les trois premières sont assez anodines, mais la quatrième insertion est particulièrement remarquable : elle est présente uniquement chez SARS-CoV-2, et elle confère une propriété particulière à la protéine S. Il s'agit de l'addition, au niveau du site de clivage entre S1 et S2, juste en amont d'une arginine, de quatre acides aminés, qui créent une séquence $RRAR$ [23] correspondant au site spécifique de protéolyse de la furine [24]. Des modifications similaires, touchant le site de clivage de protéines d'enveloppe virale, favorisent l'infectiosité de différents virus respiratoires, comme l'influenza ou le virus Sendaï, en facilitant leur propagation à travers le tractus respiratoire et leur dissémination systémique (voir [Moulard 00] ; [Sun 10]).

Sallard et ses collègues (voir [Sallard 20]) expliquent que "la conservation de ce site de clivage, spécifique de la furine exprimée par l'hôte, dans tous les isolats de SARS-CoV-2 circulant dans les populations humaines, suggère qu'elle a favorisé, sinon permis, le passage de la barrière d'espèce et/ ou l'évolution de la forme épidémique du virus". Ils ajoutent que "l'importance de cette conservation pour la transmission entre humains est étayée par deux autres observations : ce site de protéolyse est instable quand on cultive

22. Le professeur Edward Holmes est membre du Charles Perkins Center et du Marie Bashir Institute for Infectious Diseases and Biosecurity à l'Université de Sydney.

23. Rappelons que, dans les abbréviations des acides aminés en une lettre, R signifie "arginine" et A "alanine". Les codons correspondants sont CGA, CGC, CGG, CGT, AGA et AGG pour R et GCA, GCC, GCG et GCT pour A.

24. La furine est une protéase à sérine qui catalyse le clivage d'un polypeptide au niveau typiquement d'une séquence basique précédant une arginine (voir [Andersen 20]). Cette enzyme, à l'action très spécifique, participe à certains clivages et intervient donc pour finaliser la synthèse de certaines protéines en leur conférant leur structure fonctionnelle.

le virus sur cellules VeroE6 (des cellules de singe), et des expériences sur les hamsters ont montré que la gravité des symptômes était atténuée lorsque le site furine était supprimé. Une forte pression de sélection s'exerce donc sur ce site ciblé par la furine afin de favoriser la propagation du SARS-CoV-2 chez l'homme".

Ils ajoutent cependant, à décharge, que "l'apparition de sites de clivage par la furine chez les CoV humains n'est pas un événement exceptionnel" (voir [Sallard 20]), des sites similaires étant présents chez d'autres CoV humains, différents de ceux du groupe des SARS-CoV. Néanmoins, face à la remarquable adaptation du SARS-CoV-2 à l'être humain, et, comparativement, à sa moindre adaptation, et au pangolin, et même aux chauves-souris elles-mêmes, il est permis de s'interroger sur une éventuelle possibilité de gain de fonction. La question vient d'autant plus facilement à l'esprit qu'on se trouve aujourd'hui – vu les possibilités d'intervention humaine sur une nature vivante désormais bien comprise comme une sorte de légo démontable [25] – dans l'impossibilité de distinguer vraiment entre ses productions et les nôtres (ou, disons, entre ce qui relèvent de sa propre évolution et ce qui pourrait être rattaché à notre intervention sur elle).

Si cette dernière perspective s'avérait exacte, il resterait à expliquer comment une chimère a pu s'échapper de ces espaces en principe confinés et parfaitement protégés que sont ces laboratoires de haute sécurité où se déroulent en principe ces travaux.

7 Les erreurs dans les laboratoires

On sait, malheureusement, que l'erreur est humaine, et on en connaît déjà de nombreux exemples dans les laboratoires de biotechnologies. Lynn Klotz, membre du *Center for Arms control and non proliferations* en fait la liste dans un article récemment publié (voir [Klotz 19]). "Les incidents

25. Philosophiquement, cette représentation de la vie, déjà visible dès la génétique mendélienne, n'a cessé d'être confirmée par la suite. Comme le philosophe François Dagognet l'a souvent montré (voir [Dagognet 70], 12 ; [Dagognet 88^1], 40-49 ; [Dagognet 88^2], 22, 84sq, 109sq), elle s'oppose à des conceptions philosophiques qui la présentaient, non comme un ensemble discontinu de mécanismes, mais comme une sorte d'élan romantique continu (le couronnement de cette conception ayant sans doute été la philosophie bergsonienne). On voit à quel point, aujourd'hui, ces vues sont désormais dévaluées, dès lors qu'on ne sait plus distinguer – avec les problèmes qui en résultent évidemment – entre le vivant "sauvage" et celui artificiellement modifié.

provoquant des expositions potentielles à des agents pathogènes, écrit-elle, se produisent fréquemment dans les laboratoires de haute sécurité souvent connus sous leurs acronymes BSL-3 (Biosafety Level 3) et BSL-4".

De ce point de vue, les laboratoires pratiquant des créations de chimères par des procédés de gain de fonction, tels que les laboratoires de Ron Fouchier aux Pays-Bas et de Yoshihiro Kawaoka, à Madison (Wisconsin, USA), constituent une indéniable source de risque, celui-ci étant d'ailleurs destiné à s'accroître car il y a désormais au moins 14 laboratoires (principalement en Asie) qui poursuivent actuellement ce genre de recherche.

D'après les investigations menées par Klotz, les données statistiques provenant de deux sources ont montré que l'erreur humaine avait été la cause de 67% et 79,3% des incidents conduisant à des expositions potentielles dans les laboratoires BSL-3 (pourcentages provenant de l'analyse d'années de données sur les incidents en question, pratiquées respectivement par le Federal Select Agent Program (FSAP) et les National Institutes of Health (NIH)).

Les trois types d'erreurs humaines sont celles basées sur les compétences (erreurs liées à des compétences motrices impliquant peu de réflexion), celles basées sur les règles (erreurs accidentelles ou intentionnelles dans le suivi des instructions ou dans l'établissement de procédures) et enfin celles basées sur les connaissances (erreurs découlant d'un manque flagrant de connaissances ou d'un mauvais jugement basé sur un manque d'expérience).

Les incidents répertoriés impliquent par exemple des piqûres d'aiguilles et autres expositions cutanées à des objets tranchants, des conteneurs tombés ou des déversements ou éclaboussures de liquides contenant des agents pathogènes, des morsures ou des égratignures d'animaux infectés, des agents pathogènes manipulés à l'extérieur d'une enceinte de biosécurité ou d'un autre équipement conçu pour protéger les expositions aux aérosols infectieux, des expositions potentielles résultant du non-respect des procédures de sécurité ou des écarts par rapport aux procédures d'exploitation standard du laboratoire, une défaillance ou un problème avec l'équipement de protection individuelle, enfin, des pannes mécaniques ou de l'équipement, ou du matériel de laboratoire défectueux.

Mais il faut ajouter à cela une catégorie d'erreurs supplémentaire qui est l'incapacité à inactiver correctement les agents pathogènes avant de les transférer dans un laboratoire de niveau de biosécurité inférieur pour des recherches supplémentaires.

Des dizaines d'incidents de ce type ont été répertoriés, dont 2 impliquaient des virus Ebola et Marburg. Un laboratoire du ministère de la Défense

américain a, par ailleurs, envoyé par erreur à près de 200 laboratoires en 12 ans, un *Bacillus anthracis* vivant, la bactérie responsable de l'anthrax. Un rapport du GAO (Government Accountability Office) décrit un autre incident très médiatisé en Chine dans lequel "deux chercheurs menant des recherches sur les virus ont été exposés à des échantillons de Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) qui n'avaient pas été complètement inactivés. Les chercheurs ont ensuite transmis le SARS à d'autres personnes, entraînant plusieurs infections et un décès en 2004".

Nous ne mentionnons ici que ces quelques exemples, mais ils sont légion et conduisent à penser que la probabilité de libération d'un élément pathogène virulent à partir d'un laboratoire est assez élevée (de l'ordre de 15 à 20% selon les virus concernés).

Naturellement, il n'est pas question de faire un procès d'intention aux laboratoires chinois de Wuhan dont il n'est pas prouvé qu'ils soient à l'origine de la contamination de la planète par le SARS-CoV-2, même si des manquements aux règles de sécurité dans ces laboratoires avaient été signalées par des câbles de l'Ambassade des États-Unis à Pékin et envoyés au gouvernement US deux ans avant l'apparition de la pandémie Covid-19.

Selon le journaliste Josh Rogin, du *Washington Post*, des sources proches des auteurs de ces câbles ont déclaré qu'ils étaient censés tirer la sonnette d'alarme et attirer l'attention de l'administration américaine sur les graves problèmes de sécurité du laboratoire WIV, en particulier en ce qui concerne ses travaux sur les Coronavirus de chauves-souris. Les responsables de l'ambassade réclamaient plus d'attention de la part des États-Unis pour ce laboratoire, et plus de soutien pour l'aider à résoudre ces problèmes préoccupants. Les câbles étaient "un coup de semonce", aurait déclaré un responsable américain. "Ils suppliaient les gens de prêter attention à ce qui se passait". Aucune assistance supplémentaire aux laboratoires n'ayant été fournie par le gouvernement américain en réponse à ces câbles, si d'aventure un accident s'est produit au Wuhan, l'administration Trump pourrait bien porter une responsabilité dans l'affaire. Les câbles, apparemment égarés, sont miraculeusement ressortis une fois la pandémie installée, quand le gouvernement US s'est efforcé de savoir si le (ou les) laboratoire(s) de Wuhan pouvai(en)t être à l'origine de la pandémie et, dans le cas d'une réponse positive, quelle devrait être alors la réaction américaine appropriée et, à partir de là, l'avenir des relations futures entre les USA et la Chine.

8 Une erreur possible à Wuhan ?

Sachant que les agents pathogènes pandémiques potentiels (PPP) représentent une menace importante pour le devenir de l'humanité, de nombreux scientifiques (voir [Latham 20[2]]) estiment que l'on doit repenser radicalement la question de la préparation à une pandémie à l'échelle mondiale, cela autant pour des raisons de sécurité que d'efficacité. Sans aller forcément jusqu'à l'arrêt complet, il semble cependant – compte tenu des nombreux incidents et "sorties" de laboratoire – que les expériences avec les PPP, tout comme avec les virus de la variole, d'Ebola et de la grippe – intrinsèquement dangereuses – devraient être soumises à des limites et à une surveillance strictes (voir [Lipsitch 14] ; [Klotz-Sylvester 14]). Même dans le cas limité de Coronavirus de type SARS, depuis la répression de l'épidémie initiale de 2003, il y a eu six contaminations-SARS documentées provenant de laboratoires de recherche, dont quatre en Chine. Ces flambées ont causé 13 infections individuelles et un décès (voir [Fumanski 14]).

Ceci ne plaide pas, bien sûr, en faveur des laboratoires de Wuhan, mais ne saurait non plus constituer en soi plus qu'une présomption. En réalité, on ne peut se livrer, en la matière, qu'à de pures hypothèses.

Comme on le sait, Wuhan (11 millions d'habitants, capitale du Hubei) est le site de l'Institut de virologie de Wuhan (WIV), et comprend, depuis 2018, la première et la seule installation de niveau de biosécurité 4 (BSL-4) de la Chine, dirigée par Shi Zheng-Li. Cet institut a collecté, depuis l'épidémie initiale de SARS de 2002-2003, un grand nombre de Coronavirus à partir d'échantillons de chauves-souris et cette collecte s'est intensifiée depuis 2016 (voir [Hu 17] ; [Zhou 18]) de sorte qu'il est maintenant à la tête de milliers d'isolats. Le WIV se trouve à seulement 13 km du marché des animaux vivants de Huanan, qui était initialement considéré comme le site d'origine de la pandémie de COVID-19. Wuhan abrite également un autre laboratoire appelé "Centre de prévention et de contrôle des maladies de Wuhan" (WCDPC), qui est un laboratoire BSL-2 se trouvant à seulement environ 250 mètres du marché de Huanan. Or on sait que, dans le passé, des Coronavirus de chauves-souris ont été conservés dans ce laboratoire WCDPC. Comme le suggère [Latham 20[1]], la "théorie de l'évasion" serait donc que les chercheurs de l'un et/ou de l'autre de ces laboratoires aient laissé échapper un Coronavirus de chauve-souris semblable au Sars-CoV-2 et découvert lors de l'un de leurs nombreux voyages de collecte, ou, alternativement, qu'un virus qu'ils étudiaient, transmettaient, fabriquaient ou manipulaient, se soit,

d'une manière ou d'une autre, diffusé dans l'environnement.

Cette thèse a d'ailleurs été suggérée par deux universitaires chinois, Botao Xiao et Lei Xiao (voir [Botao 20]), que les autorités chinoises ont voulu aussitôt faire taire sans y parvenir, puisque leur court article est toujours accessible sur Web-Archive, du moins pour les chercheurs étrangers.

Selon Botao et Lei, le WHCDC a lui-même hébergé des chauves-souris à des fins de recherche, l'une d'entre elles portant sur la collecte et l'identification de leurs agents pathogènes. Dans l'une de leurs études, 155 chauves-souris, dont *Rhinolophus affinis*, ont été capturées dans la province du Hubei, et 450 autres chauves-souris ont été capturées dans la province du Zhejiang. Ils rapportent que le responsable de cette collecte, mentionné parmi les auteurs de la publication et connu dans les journaux et sites Web chinois pour avoir récolté des virus entre 2017 et 2019, a raconté qu'il avait déjà été attaqué par des chauves-souris au cours de ces opérations, le sang de l'une d'elles ayant même été, lors d'une de ces séances de capture, en contact avec sa peau. Connaissant le danger extrême de l'infection, il s'était mis aussitôt en quarantaine pendant 14 jours ([Tao 17]). Toujours selon Botao et Lei, lors d'un autre accident, des chauves-souris avaient uriné sur lui, ce qui avait nécessité une nouvelle quarantaine. Il s'était également flatté d'avoir pu capturer une chauve-souris porteuse d'une tique vivante ([Li 19]). Botao et Lei rapportent encore qu'une chirurgie avait été réalisée sur les animaux en cage dans ce laboratoire et que des échantillons de tissus avaient été collectés pour l'extraction et le séquençage d'ADN et d'ARN. Selon eux, les échantillons de tissus et les déchets contaminés étaient potentiellement une source d'agents pathogènes pour la ville, sachant la proximité du laboratoire avec le marché aux fruits de mer. Ils signalent encore que WHCDC est également adjacent à l'Union Hospital, lieu où un premier groupe de médecins a été infecté au cours de cette épidémie Covid-19. Il est donc parfaitement plausible, selon eux, que des virus aient pu fuir de ce laboratoire et que certains d'entre eux aient contaminé les premiers patients de l'épidémie, bien que, ajoutent-ils, des preuves solides soient évidemment nécessaires dans les études futures pour étayer ces possibilités.

Bao et Lei signalent aussi naturellement l'existence du WIV, ses travaux sur les chauves-souris chinoises comme réservoirs naturels du Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV), sans mentionner toutefois l'épisode de Mojiang que, vraisemblablement, ils ne connaissaient pas. Ils ont sans doute été pourtant parmi les premiers à rappeler que le chercheur principal du WIV (Shi Zheng-Li) avait participé à un projet ayant généré

un virus chimérique en utilisant le système de génétique inverse du SARS-CoV, signalant, par la même occasion, le potentiel d'émergence humaine de ce virus. Il n'excluaient pas, là non plus, que le SARS-CoV ou l'un de ses dérivés ait pu fuir du laboratoire.

Rien ne dit, bien sûr, que c'est ce qui s'est passé. Mais il est à craindre que beaucoup de recherches dans les laboratoires de Wuhan aient été menées sans conditions de sécurité suffisantes. D'après M. Leitenberg (voir [Leitenberg 20]), où que ce soit de par le monde, "la plupart des travaux – y compris tous les travaux publiés utilisant des Coronavirus de chauves-souris vivants qui n'étaient pas le SARS-CoV et le MERS-CoV – ont été menés dans des conditions BSL-2". Cela était d'ailleurs conforme aux recommandations de l'OMS et des CDC de l'époque. Il est clair, cependant, ajoute-t-il, que cette situation "n'offre qu'une protection minimale contre l'infection des chercheurs de laboratoire, et ces réglementations étaient presque certainement trop clémentes pour travailler avec les coronavirus de chauves-souris".

Par ailleurs, un rapport de *Voice of America* (VOA) apporte la preuve chinoise que le laboratoire avait de réels problèmes de sécurité. VOA a retrouvé des rapports des médias d'État montrant qu'il y avait eu des incidents de sécurité signalés par des inspections nationales ainsi que des accidents survenus lorsque des travailleurs tentaient d'attraper des chauves-souris pour étude. Environ un an avant l'épidémie, un examen de sécurité mené par une équipe nationale chinoise a révélé que le laboratoire, malgré une bonne évaluation, ne répondait pas aux normes nationales dans cinq catégories. En plus de ces problèmes de laboratoire, les évaluateurs nationaux ont trouvé que les scientifiques étaient négligents lorsqu'ils manipulaient les chauves-souris (voir [Xie 20]).

Diverses sources indiquent que le WIV manquait sérieusement de techniciens et d'enquêteurs dûment formés nécessaires pour exploiter en toute sécurité ce laboratoire à haut confinement, compte tenu des nombreux isolats de virus (1500 officiellement reconnus par le gouvernement chinois (voir [WIV2018]) ainsi que les centaines de souches individuelles mentionnées par Shi Zheng-Li (voir [Qiu 20]. Le point le plus important sans doute est que, pour mener à bien son programme de recherche de gain de fonctions (GOF), le laboratoire WIV a dû utiliser des virus vivants, et pas seulement des fragments d'ARN. Le 24 mai 2020, le directeur du WIV a d'ailleurs reconnu que le laboratoire disposait de trois souches vivantes de Coronavirus de chauve-souris sur place , et n'en avait jamais utilisé que trois (voir [AFP 20]). Mais des virologues avertis supposent que le nombre de souches en question de-

vait être en fait beaucoup plus élevé et monter probablement jusqu'à des centaines.

C'est vraisemblablement au cours de recherches du type "gain de fonction" qu'il y aurait eu la plus grande probabilité d'infection d'un chercheur de laboratoire (voir[Deigin 20]) [26]. Mais rien n'a filtré concernant ces potentiels incidents ou accidents.

8.1 Bref retour sur l'historique du laboratoire de Wuhan (WIV)

Au bilan, ce qu'on sait de source sûre est que, depuis 2004, et à partir des nombreuses collectes de virus qui ont été menées, des expériences impliquant des agents potentiels pathogènes (PPP) et des expériences de gains de fonction (GOF) se sont poursuivies dans cet institut de Wuhan, comme on l'a rapporté plus haut à partir des articles de Shi Zheng-Li elle-même (voir [Shi 15] notamment), dont on peut encore trouver des comptes-rendus, pour les plus anciens, dans [Ge 13].

En collaboration avec le laboratoire chinois, le laboratoire américain de Ralph Baric a, comme on sait, lui aussi créé un virus appelé rMA15 dont Roberts (voir [Roberts 07]) a pu dire qu'il était "hautement virulent et mortel" pour les souris. Selon cet article, les souris contaminées ont succombé à une "infection virale écrasante".

En 2017, toujours dans l'intention d'identifier les virus de chauve-souris avec des capacités de liaison ACE2, le laboratoire WIV a signalé avoir infecté avec succès des lignées de cellules humaines (HeLa) conçues pour exprimer le récepteur ACE2 humain avec quatre Coronavirus de chauve-souris différents. Deux d'entre eux étaient des virus de chauve-souris recombinants

26. Á décharge, il est vrai que de nombreux observateurs ont noté que des millions de personnes dans plusieurs provinces de la Chine occidentale, ainsi que dans d'autres pays d'Asie du Sud, vivent leur vie à proximité quotidienne de grottes de chauves-souris et que les tests sérologiques ont montré qu'une fraction de ces villageois avait des anticorps contre les Coronavirus de chauve-souris, indiquant ainsi qu'une infection naturelle s'était produite. Les commentateurs soutiennent donc que "les chances" sont en faveur de l'apparition du SARS-CoV-2 sur le terrain, et qu'une évasion de laboratoire est, comparativement, peu probable. Mais la logique des probabilités peut s'avérer spécieuse : il suffirait d'une seule infection de laboratoire pour surmonter "les probabilités". C'est essentiellement ce qui s'est passé lors des quatre infections de laboratoire du SARS qui se sont produites dans le laboratoire de Pékin en 2004. En l'occurrence, les probabilités d'exposition des villageois de la province du Yunnan n'étaient pas pertinentes.

(chimériques) fabriqués au laboratoire. Les virus sauvages et recombinants ont été brièvement transférés dans des cellules de singe (voir [Hu 17]).

Il semble également que Shi Zheng-Li et le laboratoire WIV avaient l'intention de pousser plus loin de telles recherches. En 2013, et à nouveau en 2017, elle avait obtenu (avec l'aide d'une organisation à but non lucratif appelée EcoHealth Alliance) une subvention des National Institutes of Health (NIH) des États-Unis, la dernière lui ayant été attribuée avec la mission suivante : "La gamme d'hôtes (c'est-à-dire le potentiel d'émergence) sera testée expérimentalement en utilisant la génétique inverse, des tests de liaison aux pseudovirus et aux récepteurs, ainsi que des expériences d'infection virale sur une gamme de cultures cellulaires de différentes espèces et de souris humanisées" (voir le projet résumé par Peter Daszak ([Daszak 17]).

Il s'agissait donc bien de tester les Coronavirus de chauve-souris liés au SARS en fabriquant ceux qui ont un potentiel pandémique, soit par génie génétique, soit par passage, ou des deux manières. Evidemment, à part les descriptions figurant dans les populations, on ne sait pas exactement quels virus le WIV a pu expérimenter, mais il est certainement intriguant, comme l'ont fait remarqué différents chercheurs que nous avons déjà cités, que la protéine de pointe du SARS-CoV-2 se lie, avec une affinité si exceptionnellement élevée au récepteur ACE2 humain. Elle est en effet liée à celui-ci "au moins dix fois plus étroitement" que le SARS d'origine, alors qu'avec d'autres espèces, y compris les intermédiaires postulés comme les serpents, les civettes et les pangolins, il n'en va pas du tout de même (voir [Sallard 20] et aussi [Piplani 20] et al.). Ces derniers chercheurs concluaient : "cela indique que le SARS-CoV-2 est un pathogène humain hautement adapté".

Compte tenu de l'historique de recherche et de collecte du laboratoire du WIV, il est donc tout à fait plausible qu'un ancêtre du cornavirus semblable au SARS de chauve-souris de SARS-CoV-2 ait été formé sur le récepteur ACE2 humain en le passant dans des cellules exprimant ce récepteur. Le problème est alors de savoir comment la contamination de la population a pu avoir lieu.

Là encore, il ne peut s'agir que d'hypothèses, mais Jonathan Latham (voir [Latham 20^2]) a proposé une explication possible que nous voudrions, pour finir, rapporter.

8.2 De la mine à Wuhan : L'hypothèse MMP (Mojiang Miners Passage) de J. Latham

La diversité des Coronavirus dans la mine de Mojiang suggère que les mineurs ont été exposés de la même manière à la maladie, mais que cette maladie a commencé comme une co-infection. On peut alors penser que les poumons de ces travailleurs ont offert une opportunité sans précédent pour l'évolution accélérée d'un Coronavirus hautement adapté aux chauves-souris en un Coronavirus hautement adapté aux humains, et que des décennies d'évolution ordinaire des Coronavirus ont pu être facilement condensées en quelques mois.

Á l'appui de cette théorie, on peut verser le fait que des échantillons ont été prélevés sur les mineurs à des fins de recherche scientifique et que des échantillons de sang (au moins) ont été envoyés au WIV. Il est dit ([Lu 20], 62) qu'un certain patient – vraisemblablement le patient 2 – a été testé positif aux IgM sériques par le Wuhan Institute of Virology, ce qui a suggéré la thèse de l'infection virale. On ne connaît pas le nombre exact de patients testés, mais la thèse déplore qu'aucun échantillon directement destiné à la recherche n'ait été prélevé sur les patients 1 et 2, ce qui implique que des échantillons ont certainement été prélevés sur les autres. On sait en outre que, le 27 juin 2012, les médecins ont réalisé une thymectomie inexpliquée sur le patient 4. Le thymus étant un organe immunitaire qui peut potentiellement être prélevé sans nuire gravement au patient, il aurait pu contenir de grandes quantités de virus. La thèse n'est malheureusement pas claire sur les spécificités de l'échantillonnage ni dans quel but il a été fait. On ne sait pas non plus où chaque échantillon particulier est ensuite allé.

Cependant, comme l'écrit [Latham 20[2]], compte tenu des intérêts du laboratoire de Shi Zheng-Li dans les origines zoonotiques des maladies humaines, si un tel échantillon avait été envoyé aux chercheurs, il leur aurait été évident – et d'ailleurs simple – "d'enquêter sur la manière dont un virus de chauves-souris avait réussi à infecter ces mineurs. Tous les virus récupérables auraient probablement été considérés par eux comme une expérience naturelle unique de passage humain offrant des informations sans précédent et autrement impossibles à obtenir sur la façon dont les Coronavirus de chauves-souris peuvent s'adapter aux humains".

Le cours logique d'une telle recherche aurait alors été de séquencer l'ARN viral extrait directement de tissus non congelés ou d'échantillons de sang, et/ou de générer des clones infectieux vivants pour lesquels il aurait été

utile (sinon impératif) d'amplifier le virus en le plaçant en culture cellulaire humaine. L'une ou l'autre de ces techniques aurait pu conduire à une infection accidentelle d'un membre du personnel de laboratoire.

Selon Jonathan Latham, le décalage temporel entre la collecte des échantillons (en 2012/2013) et l'épidémie de COVID-19 tient au fait que les chercheurs attendaient la construction et la certification du laboratoire BSL-4, qui était en cours en 2013, mais fut retardée jusqu'en 2018. De ce fait, il est alors possible que, lorsque des échantillons congelés provenant des mineurs ont finalement été ouverts dans le laboratoire de Wuhan, ils étaient déjà hautement adaptés aux humains, et dans une mesure peut-être non anticipée par les chercheurs. Une petite erreur ou une panne mécanique aurait pu alors conduire directement à la première infection humaine dans la dernière partie de 2019.

Ainsi, l'un des mineurs, très probablement le patient 3, ou le patient 4 (dont le thymus a été retiré), a pu être effectivement le patient zéro de l'épidémie. Dans ce scénario, SARS-CoV-2 n'est pas, à proprement parler, un virus conçu. Mais, de fait, s'il n'avait pas été amené à Wuhan et qu'aucune autre recherche moléculaire n'ait été effectuée ou prévue, le virus serait mort de causes naturelles, plutôt que de s'échapper pour déclencher la pandémie COVID-19.

Une telle hypothèse, selon Latham, pourrait expliquer les propriétés assez mystérieuses du SARS-CoV-2, dont on a noté que la protéine de pointe avait une très haute affinité avec le récepteur humain ACE2 (dix à vingt fois supérieures, répétons-le, à celle du virus SARS), ce qui ne peut être dû au hasard, mais bien plutôt à une forte sélection en présence d'un récepteur humain ACE.

De plus, nous savons que le RaTG13, trouvé dans la mine de Mojiang, se lie au récepteur ACE2 humain (voir [Shang et Ye 20]), même si c'est moins bien que le SARS-CoV-2 [27]. Il est ainsi possible que le RaTG13 ou un

27. Apparemment, il y a beaucoup de remplacements acides dans le domaine RBD. Le S-domaine de RaTG13 contient une Leu486 alors que le SARS-CoV-2 humain contient une Phe486 plus massive qui peut s'agripper à la surface de l'ACE2 humain constitué par des résidus spécifiques, par exemple Phe28 et Leu79. En outre, le SARS-CoV-2 humain contient une Gln493 dans le S-domaine qui permet à l'hydrogène de se lier avec une Glu35 de l'ACE2, laquelle constitue successivement une tête de pont avec Lys31, elle-même liée avec Gln493, renforçant la possibilité de fixation de SARS-CoV-2 à l'ACE2. Le RBD du RaTG13 au contraire diffère de SARS-CoV-2 du fait que sa protéine de pointe ne contient pas le motif de clivage de furine.

proche, contrairement à la plupart des Coronavirus de chauve-souris, puisse pénétrer et infecter directement les cellules humaines – encore que d'aucuns le contestent pour le RaTG13 *stricto sensu* (voir [Wrobel 20]) – offrant une plausibilité biologique à l'idée que les mineurs ont été infectés par un Coronavirus assez ressemblant (le domaine de liaison du SARS-CoV-2 et du RATG13 ont d'ailleurs, comme on l'a vu, de fortes similitudes structurelles).

La signification de cette similitude moléculaire (détaillée dans [Shang 20]) est très grande. Les Coronavirus semblent avoir développé un ensemble diversifié de solutions moléculaires pour résoudre le problème de la liaison de l'ACE2 et le fait que RaTG13 et SARS CoV-2 partagent pratiquement la même solution amène à penser que le RaTG13 est un voisin ou un ancêtre direct très probable de Sars-CoV-2.

Une autre caractéristique déjà évoquée du SARS-CoV-2 est son site furine (voir encore [Coutard 20]). Ce site est absent de RaTG13 et d'autres Coronavirus apparentés. Le virus le plus étroitement lié à un tel site est le MERS hautement mortel (qui a éclaté en 2012). La possession d'un site furinique permet au SARS-CoV-2 (comme au MERS) d'infecter les poumons et de nombreux autres tissus corporels (tels que le tractus gastro-intestinal et les neurones), expliquant en grande partie sa létalité (voir [Hoffmann 20] ; [Lamers 20]).

Cependant, aucune explication convaincante de la façon dont le SARS-CoV-2 a acquis ce site n'a encore été proposée. La suggestion de Latham est qu'elle pourrait être due à la pression de sélection élevée qui existait dans les poumons du mineur et qui, possiblement, a contribué à faire en sorte que le virus devienne hautement adapté à ceux-ci. Cette explication, qui englobe la manière dont le SARS-CoV-2 est arrivé à cibler les tissus pulmonaires en général, est un aspect important de sa proposition. L'implication est que le site furine n'aurait pas été acquis par recombinaison avec un autre Coronavirus (ni par une insertion artificielle) et représenterait simplement une évolution convergente (comme suggéré par Andersen (voir [Andersen 20])).

Selon Latham, une autre possibilité intéressante serait que le SARS-CoV-2 ait acquis son site de furine directement des poumons du mineur. Les humains possèdent une protéine épithéliale du canal sodium appelée ENaC-a dont le site de clivage de la furine est identique sur huit acides aminés au SARS-CoV-2. La protéine ENaC-a est présente dans les mêmes tissus épithéliaux et pulmonaires des voies respiratoires infectés par le SARS-CoV-2. Il est connu que, dans les plantes, les virus à ARN à brin positif se recombinent facilement avec les ARNm de l'hôte. La même base de preuves n'est, à

quelques exceptions près (voir [Gorbalenya 92]), généralement pas disponible pour les virus à ARN animal à brin positif. Mais si les virus végétaux pouvaient être, en l'occurrence, un guide, l'acquisition du site furine de SARS-CoV-2 par recombinaison avec l'ARNm qui code ENaC-a aurait une forte possibilité.

Une autre caractéristique du SARS-CoV-2 est l'évolution adaptative très limitée de son génome depuis le début de la pandémie. Or, comme le note encore Latham, "c'est un principe bien établi que les virus qui sautent des espèces subissent un changement évolutif accéléré dans leur nouvel hôte. Le fait que cette période d'adaptation n'ait pas été observée pour le SARS-CoV-2 (même s'il a maintenant infecté beaucoup plus d'individus que le SARS ou le MERS) tend à suggérer que le virus SARS-CoV-2 a eu une période de circulation cryptique dans les infections humaines qui a précédé la pandémie (voir [Chaw 20])". Les seules mutations observées, en effet, concernent la protéine spike, le reste demeurant pratiquement inchangé (à l'exception de quelques modifications génétiques sans conséquences). L'observation générale est donc que le SARS-CoV-2 est resté pratiquement le même depuis le début de la pandémie, ce qui semble signifier qu'il est hautement adapté à l'ensemble de ses protéines constitutives et pas seulement à la protéine spike (voir [Zhan 20]). C'est dire aussi que son saut évolutif vers les humains a été achevé avant le début de la pandémie de 2019.

Il est difficile d'imaginer une explication à cette forte adaptabilité autre qu'une sorte de transfert dans un corps humain (voir [Zhan 20]). Même le passage par des cellules humaines n'aurait pas pu aboutir à un tel résultat. Il faut, pour cela, une confrontation avec un système immunitaire humain, comme le soulignent encore Shang et Ye (voir [Shang et Ye 20]), et comme l'avaient remarqué aussi les chercheurs du groupe d'Andersen[28].

Il reste que la thèse d'une origine zoonotique du SARS-CoV-2 proposée par Andersen, outre qu'elle suppose deux sauts d'espèce, c'est-à-dire deux événements de recombinaison entre des Coronavirus assez éloignés et le transfert physique d'un pangolin (infecté par un Coronavirus) depuis l'extérieur de la Chine (voir [Andersen 20]), ne fournit aucune explication logique de l'adaptation du SARS-CoV-2 sur l'ensemble de son génome ou de la raison

28. Ceux-ci, dans leur critique d'une possible origine artificielle du SARS-CoV-2, soulignaient également la nécessité d'un passage chez des humains entiers : "il est peu probable que la génération des glycanes O-liés prédits se soit produite au cours du passage en culture cellulaire, car de telles caractéristiques suggèrent l'implication d'un système immunitaire" (voir [Andersen 20]).

pour laquelle le virus est apparu à Wuhan.

En revanche, l'hypothèse MMP soutenue par Latham ne nécessite qu'un seul saut d'espèce, qui est documenté dans la thèse de médecine de Lu Xi. Cela n'exclut pas pour autant un rôle possible pour des infections mixtes dans les poumons des mineurs, ni la possibilité de recombinaison entre des variants étroitement apparentés dans ces poumons, ni non plus l'acquisition potentielle du site furine à partir d'un ARNm hôte. Mais une seule mutation était nécessaire pour dériver SARS-CoV-2 de RaTG13, comme semble le suggérer les travaux de [Zhou 20] montrant que RaTG13 est le virus le plus étroitement lié au SARS-CoV-2 sur toute sa longueur, cette similitude étendue étant parfaitement cohérente avec une origine mutationnelle du SARS-CoV-2 à partir de RaTG13.

8.3 Discussion

En bref, la théorie MMP est une explication économique de toutes les caractéristiques clés de la pandémie COVID-19 et de son origine. Elle repose, malgré tout, sur un certain nombre d'affirmations dont la plausibilité reste problématique :

1. À supposer que les mineurs de Mojiang aient bien été infectés par le RaTG-13 ou un virus proche de SARS-CoV-2, on ne comprend pas bien pourquoi la co-infection ne s'est pas diffusée et n'a pas, en particulier, déjà contaminé les médecins qui se sont occupés d'eux. Si le supposé virus a développé, par pression sélective ou recombinaison dans les poumons des mineurs, une forte affinité avec son hôte humain, la maladie aurait dû logiquement progressivement s'étendre.

2. Si le (ou les) virus prélevés dans la mine ou sur le corps des mineurs ont bien été recueillis par le WIV et que, un accident s'y étant produit, ils ont ensuite diffusé dans Wuhan, il faut encore expliquer comment leur virulence a pu s'accroître. On peut éventuellement penser à des congélations et décongélations successives liées à leur étude en laboratoire, ou à un gain de fonction. Mais de deux choses l'une : ou le virus était déjà bien adapté à un hôte humain, et, dans cette situation, il était presque inutile d'augmenter encore sa virulence. Dans ce cas de figure, il n'est donc pas question de gain de fonction, mais (retour à 1), la question subsiste : pourquoi l'épidémie ne s'est-elle pas alors développée plus tôt ? Ou, au contraire, le virus, initialement, n'était pas adapté à l'humain et, dans ce second cas, les mineurs de Wuhan n'ont pas pu être contaminé par lui. Ils ont pourtant bien été contaminés par

un virus visiblement assez apparenté au futur SARS-Cov-2. Peut-on supposer que le virus n'avait pas encore acquis toute la virulence ultérieure qu'a pu lui donner un "gain de fonction" ? Mais les pneumopathies étaient déjà sévères et trois mineurs, tout de même, en sont morts.

3. Comme on ne peut pas prouver, ni qu'il y ait eu un accident au WIV, ni que des expériences de gain de fonction ait été pratiquées sur les virus collectés dans la mine de Mojiang, il n'est pas possible de tester l'hypothèse MMP et on ne peut finalement atteindre ici aucune certitude. Certains auteurs, cependant, n'excluent pas que le SARS-Cov-2 puisse être bel et bien une chimère [29]. On peut aussi espérer de la bioinformatique des lumières à venir. Comme l'a déclaré récemment un groupe de bio-informaticiens dans un rapport au CNRS, "les méthodes informatiques d'analyse des séquences sont essentielles pour établir et déchiffrer le génome du virus. Les études phylogénétiques jouent un rôle central dans l'évaluation du réservoir animal d'agents pathogènes et le suivi des mutations. Comprendre les variations génétiques soulève des questions du côté de la biologie structurale. À son tour, une qualification complète des interactions au niveau moléculaire permet d'affiner la paramétrisation des interactions au niveau de la biologie des systèmes, avec un impact direct sur la médecine. Un effort de recherche matriciel (dans les disciplines individuelles, mais aussi en termes d'intégration) doit donc être poursuivi pour améliorer les protocoles thérapeutiques et médicaux, mais aussi pour développer des connaissances sur la zoonose. Nous comprenons aujourd'hui que la lutte contre le COVID-19 est un long voyage. Des efforts de recherche à long terme sont encore nécessaires pour dresser un tableau plus solide et détaillé de cet épisode" (voir [Alizon 21], 34), .

8.4 Questions subsidiaires

L'hypothèse selon laquelle le SARS-CoV-2 aurait pu évoluer dans les poumons du mineur de Mojiang ne résout probablement pas la question scientifique fondamentale de l'origine de la pandémie. Mais elle a au moins le mérite de soulever d'autres problèmes liées à la raison pour laquelle un cer-

29. Les résultats récents d'une analyse horizontale de transfert de gène et de recombinaison suggèrent que le SARS-CoV-2 pourrait non seulement être un virus chimère résultant de la recombinaison des coronavirus de chauve-souris RaTG13 et de pangolin du Guangdong, mais aussi un proche parent des souches de chauve-souris CoV ZC45 et ZXC21. Les auteurs indiquent également qu'un pangolin du Guandong pourrait être un hôte intermédiaire (voir [Makarenkov 21]).

tain nombre d'informations n'ont pas été révélées par l'institut de virologie de Wuhan (WIV). Là encore, Latham pose évidemment de bonnes questions :

Pourquoi Shi Zheng-Li n'a-t-elle pas reconnu la mort des mineurs dans aucun article décrivant des échantillons prélevés dans la mine de Mojiang ? Pourquoi dans le titre de l'article de 2016, son laboratoire l'a-t-elle qualifié de mine "abandonnée", alors que des mineurs étaient en train d'y travailler ? Lorsque l'équipe de Shi Zheng-Li a publié la séquence de RaTG13 en février 2020, pourquoi le laboratoire a-t-il fourni – sans le dire – ce nouveau nom (RaTG13) à la place de BtCoV/4991, alors que les chercheurs avaient déjà cité BtCoV/4991 deux fois dans des publications antérieures et que les séquences provenaient du même échantillon et étaient identiques à 100% ? S'il ne s'agissait que d'un changement de nom, pourquoi aucune reconnaissance de cela dans l'article pourtant tardif de 2020 décrivant RaTG13 ?

Quoi qu'il se soit passé, il est difficile de ne pas penser que ces actions étranges et non scientifiques étaient destinées à obscurcir les origines des parents viraux les plus proches du SARS-CoV-2, tout comme des virus soupçonnés d'avoir causé une maladie de type COVID en 2012 chez les mineurs de Mojiang et qui peuvent être la clé pour comprendre non seulement l'origine de la pandémie du COVID-19 mais le comportement futur du SARS-CoV-2. Et ce ne sont pas les seules actions discutables attribuées au laboratoire puisqu'il faut attendre la publication de (Chen et al.2020) pour que la séquence virale la plus proche : BtCoV/4991 soit reconnue comme une séquence virale en possession du WIV et qui ne différe de SARS-CoV-2 que par quelques nucléotides.

Comme Latham l'avait déjà écrit dans une précédente publication, la plus importante des questions entourant les origines du SARS-CoV-2 pourrait potentiellement être résolue par un simple examen des cahiers de laboratoire complets et des dossiers de biosécurité des chercheurs concernés du WIV. Á ce moment-là, tester une hypothèse d'évasion de laboratoire deviendrait une tâche beaucoup plus facile.

Une enquête approfondie serait donc nécessaire, mais qui la fera ? Selon Latham (voir [Latham 20[1]]), si le laboratoire WIV a quelque chose à cacher, ce n'est pas seulement le gouvernement chinois qui hésitera à voir une enquête impartiale se dérouler. "Une grande partie du travail a été financée par le contribuable américain, canalisée là-bas par Peter Daszak et l'EcoHealth Alliance. Pratiquement toutes les organisations internationales crédibles qui pourraient en principe mener une telle enquête, l'OMS, le CDC américain, la FAO, le NIH américain, y compris la Fondation Gates, est un conseiller ou un

partenaire de l'EcoHealth Alliance. Si l'épidémie de Sars-CoV-2 provient du travail sur le Coronavirus de la chauve-souris au WIV, alors presque toutes les grandes institutions de la communauté mondiale de la santé publique sont impliquées."

Il serait évidemment bienvenu que la transparence soit faite sur les dossiers de laboratoire, les dossiers de santé du personnel, les rapports d'incidents, d'accidents et de quasi-accidents dont la divulgation publique pourrait mettre fin à de nombreuses spéculations. Mais le WIV n'a fourni – et ne fournira sans doute jamais – aucun de ces documents. Le gouvernement chinois a traîné pendant un an avant d'accepter la venue à Wuhan des enquêteurs de l'OMS pour une visite très encadrée [30], se donnant ainsi le temps d'effacer toute preuve concernant un dysfonctionnement éventuel au WIV. Une telle attitude ne sert pas la cause de la science, et encore moins celle de la vérité.

Comme le remarque encore Latham, au-delà de ces péripéties qui ont quand même abouti à une gigantesque pandémie ayant affecté la vie et le comportement des hommes sur toute la planète, la plus grande question qu'on peut poser *in fine* concerne la philosophie actuelle de la prévision et de la prévention des pandémies. Jusqu'à quel point est-il vraiment raisonnable de récolter et de compter des virus dans la nature, puis d'effectuer des recherches dangereuses sur la recombinaison dans des laboratoires de biosécurité de haute technologie, certes, mais faillibles. Cette approche, jusqu'à présent, n'a pas réussi à prédire ni à protéger l'humanité des pandémies en question et elle ne le fera peut-être jamais. En revanche, il est possible qu'en voulant trop bien les anticiper, elle soit à même de les provoquer.

30. Le rapport des enquêteurs de l'OMS conclut évidemment, en accord avec la Chine, à une haute improbabilité qu'un laboratoire soit à l'origine de la pandémie (voir [WHO 21[1]], 118). Mais, quand on regarde ses arguments, on s'aperçoit que c'est essentiellement sur la foi des affirmations de l'équipe d'Andersen (voir [Andersen 20]), remises en cause par certains chercheurs. Du reste, le directeur de l'OMS est apparu plutôt sceptique à l'issue de ce rapport : M. Tedros Adhanom Ghebreyesus, soulignant les difficultés de l'équipe d'investigation en Chine à accéder aux "données brutes", a notamment déclaré qu'il ne pensait pas que l'évaluation par l'équipe de la possibilité de fuite en laboratoire ait été suffisamment approfondie. D'où la nécessité de missions supplémentaires impliquant des experts spécialisés (voir [WHO 21[2]].

9 Conclusion

Quand on fait la somme des faits troublants qui entourent l'origine et le développement de l'épidémie CoVid-19 en Chine, on ne peut que constater que cette accumulation fait sens et constitue un faisceau de présomptions. Résumons brièvement les points acquis au cours de l'investigation :

1. Depuis l'année 2004 au moins, le laboratoire WIV a collecté de nombreux échantillons de chauves-souris en mettant l'accent sur la collecte de souches de Coronavirus de type SARS.

2. Les chercheurs du WIV ont cultivé des virus vivants et ont mené des expériences de transfert de virus sur eux.

3. Un au moins des membres du groupe dirigé par Shi Zheng-Li a participé à des expériences GOF menées en Caroline du Nord sur des Coronavirus de chauve-souris.

4. Le laboratoire de Shi Zheng-Li a produit des Coronavirus de chauve-souris recombinants et les a placés dans des cellules contenant des récepteurs ACE2 humains ou de singe.

5. Il y a visiblement eu tentative d'occultation de l'origine réelle des prélèvements effectués dans la mine de Mojiang, de la maladie d'origine vraisemblement virale et non fongique des mineurs, enfin, de l'identité des virus successivement baptisés BtCoV/4991 et RaTG13, ancêtres ou voisins directs du SARS-CoV-2.

6. Bien que l'origine du SARS-Cov-2 soit en partie au moins naturelle, il n'est pas absolument exclu qu'il ait pu être artificiellement transformé pour accroître son potentiel infectieux à l'égard des humains afin de prévenir une épidémie possible d'une toute autre envergure que celle des mineurs de Mojiang.

7. L'absence d'accès aux cahiers de laboratoire, comme à l'ancienne base de données du WIV et aux dossiers de biosécurité du personnel interdit toute possibilité de vérifications des actions, expériences et éventuels incidents ou accidents susceptibles de s'y être produits dans la période pré-pandémique.

8. La date de décembre 2019 pour le début de l'épidémie en Chine est très certainement beaucoup trop tardive et l'on peut très probablement, si l'on considère l'inhabituelle activité hospitalière à Wuhan, la reculer de plusieurs mois.

9. Non seulement les autorités chinoises locales ont tu l'existence de cette épidémie naissante, mais elles ont, contre tout bon sens, intimé l'ordre de se taire aux médecins ou scientifiques qui l'avaient repérée : le docteur Li

Wenliang, un ophtalmologue qui faisait partie des huit médecins arrêtés par la police de Wuhan le 1er janvier 2020 pour avoir révélé les dangers du virus a été contraint de signer un procès-verbal de rétractation, reconnaissant qu'il "perturbait l'ordre social" et diffusait des allégations mensongères (il avait attiré l'attention de ses collègues sur le fait que sept personnes travaillant sur le marché aux animaux de la capitale de la province du Hubei étaient hospitalisées et semblaient avoir contracté un virus proche du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS)). Il fallut attendre le 20 janvier pour que Zhong Nanshan, la sommité médicale d'ailleurs consultée dans le cas des malades de Mojiang, reconnaisse que le virus était transmissible entre humains.

10. La publication de Botao et Lei (voir [Botao 20]), les deux universitaires chinois à avoir les premiers mis en cause le Wuhan Center for Disease Control & Prevention (WHCDC) ainsi que le WIV, a été supprimée d'Internet par des représentants du gouvernement chinois. Le document avait été posté sur *Research Gate* mais avait été bloqué au bout de 24 heures. Après avoir été placé sur un fichier d'archive par des internautes, il a de nouveau été bloqué au bout d'une semaine, et les deux auteurs chinois ont été contraints de retirer leur article – que nous avons tout de même retrouvé et cité (voir plus haut).

11. Parmi les nombreuses censures concernant l'existence du SARS-CoV-2 lors de sa découverte, le gouvernement chinois a fermé "pour rectification", le laboratoire de Shanghai qui a publié pour la première fois le génome du COVID-19 le 10 janvier 2020. Cette fermeture est intervenue le 11 janvier de ce même mois. Le 12, le gouvernement, se ravisant subitement, a finalement autorisé la publication du génome par Shi Zheng-Li. S'agissait-il d'indiquer que la priorité de la découverte lui revenait, ce qui, au fond, serait normal ? Ou les autorités chinoises ont-elles seulement été contrainte de laisser passer cette information sous la pression de la communauté internationale ? De toute façon, ce genre de pratiques de rétention d'informations est parfaitement absurde.

12. Un autre aspect du secret gouvernemental chinois impliqué dans la pandémie de SARS-CoV-2 concerne les rapports officiels des responsables du gouvernement sur la gravité de l'épidémie en Chine et sur les niveaux de mortalité. Compte tenu du nombre de cas décomptés dans des pays beaucoup moins grands que la Chine, mais de bon niveau sanitaire, on soupçonne que le nombre de cas et de décès en Chine est sous-estimé d'au moins un ordre de grandeur, voire de deux, ce qui signifie que les chiffres rapportés pourraient être aussi peu que 1% des totaux réels.

13. Le manque de coopération du gouvernement chinois dans toute cette affaire, mais aussi, l'étrange compréhension de la communauté internationale à son égard, semblent indiquer qu'un accord tacite existe pour que la véritable origine de la pandémie reste secrète, personne au fond, étant donné l'intrication des responsabilités, ne souhaitant vraiment aller au fond des choses : qui accepterait, du reste, de se reconnaître responsable de près de 2 760 000 morts et de plus de 126 millions de contaminés de par le monde (chiffres du 26/3/2021), ainsi que d'une crise économique sans précédent ? À supposer qu'un chercheur kamikaze veuille l'avouer, un gouvernement autoritaire le lui interdirait.

Références

[AFP 20] Agence France Presse, Le laboratoire de Wuhan avait trois coronavirus de chauves-souris vivants : médias d'État chinois , 24 mai 2020 ; https ://au.news.yahoo.com/wuhan-lab-had-three-live-bat-coronaviruses - chinese-033127925 spt.html.

[Alizon 21] Alizon, S., Cazals, F., Guindon, S., Lemaître, C., Mary-Huard, T. et al., "SARS-CoV-2 Through the Lens of Computational Biology : How bioinformatics is playing a key role in the study of the virus and its origins", [Research Report] CNRS. 2021 : hal-03170023.

[Andersen 20] Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, I., Holmes E. C., Garry R. F., "The proximal origin of SARS-CoV-2", *Nature Medicine* volume 26, 450-452, 2020.

[Apolone 20] Apolone, G., Montomoli, E., Manenti, A., Boeri, Sabia, F., Hyseni. I., Mazzini, L., Martinuzzi, D., Cantone,L., Milanese, G., Sestini, S., Suatoni, P., Marchiano, A., Bollati, V., Sozzi, G. and Pastorino, U., "Unexpected detection of SARS-CoV-2 antibodies in the prepandemic period in Italy", *Tumori journal*, 1-6, 2020.

[Basavaraju 20] Sridhar V. Basavaraju, Monica E. Patton, Kacie Grimm, Mohammed Ata Ur Rasheed, Sandra Lester, Lisa Mills, Megan Stumpf, Brandi Freeman, Azaibi Tamin, Jennifer Harcourt, Jarad Schiffer, Vera Semenova, Han Li, Bailey Alston, Muyiwa Ategbole, Shanna Bolcen, Darbi Boulay, Peter Browning, Li Cronin, Ebenezer David, Rita Desai, Monica Epperson, Yamini Gorantla, Tao Jia, Panagiotis Maniatis, Kimberly Moss, Kristina Ortiz, So Hee Park, Palak Patel, Yunlong Qin, Evelene Steward-

Clark, Heather Tatum, Andrew Vogan, Briana Zellner, Jan Drobeniuc, Matthew R. P. Sapiano, Fiona Havers, Carrie Reed, Susan Gerber, Natalie J. Thornburg, and Susan L. Stramer, "Serologic Testing of US Blood Donations to Identify Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-Reactive Antibodies : December 2019-January 2020", Clinical Infectious Diseases, ciaa1785, 30 Novembre 2020. Voir : https ://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1785/6012472.

[Boni 20] Boni, M. F., Lemey, P., Jiang, X., Lam, T. T.-Y., Perry, B., Castoe, T., Rambaut, A. and Robertson D. L., "Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic", *Nature Microbiology*, 5 :1408-1417, 2020.

[Botao 20] Botao Xiao and Lei Xiao, "The possible origins of 2019-nCoV coronavirus", https ://img-prod.tgcom24.mediaset.it/images/2020/02/16/114720192-5eb8307f-017c-4075-a697-348628da0204.pdf

[Carrol 18] Carroll, D., Daszak, P., Wolfe, N. D., Gao, G. F., Morel, C. M., Morzaria, S., Pablos-Méndez, A., Tomori, O., & Mazet, J. A. K., *The Global Virome Project*, *Science*, 359 (6378), 872-874, 2018.

[Chaw 20] Chaw, S. M., Tai, J. H., Chen, S. L., Hsieh, C. H., Chang, S. Y., Yeh, S. H., & Wang, H. Y., "The origin and underlying driving forces of the SARS-CoV-2 outbreak", *Journal of biomedical science*, 27(1), 1-12, 2020.

[Chu 20] Chu H. et al., "Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19 : an observational study", *The Lancet Microbe*, Volume 1, Issue 1, e-14-e23, May 2020.

[Coutard 20] Coutard, B., Valle, C., de Lamballerie, X., Canard, B., Seidah, N. G., & Decroly, E., "The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade", *Antiviral research*,176, 104742, 2020.

[Dagognet 70] Dagognet, F., *Le catalogue de la Vie*, P. U. F., 1970.

[Dagognet 88[1]] Dagognet, F., *Le Vivant*, Bordas, Paris, 1988.

[Dagognet 88[2]] Dagognet, F., La maîtrise du vivant, Hachette, Paris, 1988.

[Daszak 17] Daszak, P., *Understanding the Risk of Bat Coronavirus Emergence*, Ecohealth Alliance, Inc., New York, NY, United States, 2017. https ://grantome.com/grant/NIH/R01-AI110964-04.

[Deigin 20] Deigin, Y., "Lab-Made ? SARS-CoV-2 Généalogie Through the Lens of Gain-of-Function Research", 22 avril 2020 ; https ://medium.com/@yurideigin/lab-made-cov2-genealogy-through-the-lens-of-gain-of-function-research-f96dd7413748.

[Deslandes 20] 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*, 55, 106006, 2020.

[Fumanski 14] Furmanski M., "Threatened pandemics and lab escapes : self-fulfilling prophecies", *Bull Atom Sci*, 2014 ; http ://thebulletin.org/threatened-pandemics-and-laboratory-escapes-self-fulfilling-prophecies7016.

[Ge 13] Ge, XY., Li, JL., Yang, XL. et coll, "Isolation and characterization of a bat SARS-like Coronavirus that uses the ACE2 receptor", *Nature*, 503, 535-538, 2013.

[Gorbalenya 92] Gorbalenya, A. E., "Host-related sequences in RNA viral genomes", *Seminars in Virology*, Vol. 3, 359-359, Harcourt Brace, Jovanovich, 1992.

[Hoffmann 20] Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Pöhlmann S., "A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells", *Mol. Cell.*, 78(4), 779-784.e5., doi : 10.1016/j.molcel.2020.04.022. Epub May 21, 2020.

[Hu 17] Hu, B., Lei-Ping Z., Xing-Lou Y. et al., "Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related Coronaviruses provides new insights into the origin of SARS Coronavirus", *PLoS Pathog.*, Nov ; 13 (11) : e1006698, 2017.

[Huang 17] Huang, C., 蝙蝠宿主中新病毒發現及蝙蝠冠狀病毒 HKU9 受体的探索 *Novel Virus Discovery in Bat and the Exploration of Receptor of Bat Coronavirus HKU*, National Institute for the Control and Prevention of Viral Diseases, Beijing, China, 2017.

[Huang 20] Huang C, Wang Y, Li X, et al., "Clinical features of patients infected with 2019 novel Coronavirus in Wuhan, China", *Lancet*, 395, 497-506, 2020.

[Klotz 19] Klotz, L. C., Human error in high-biocontainment labs : a likely pandemic threat , *Bulletin of the Atomic Scientists*, 25 February 2019.

[Klotz-Sylvester 14] Klotz L. C and Sylvester E. J., "The consequences of a lab escape of a potential pandemic pathogen", *Front. Public Health*, 2 : 116, 2014.

[Lamers 20] Lamers, M. M., Beumer, J., Van der Vaart, J. et al., "SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes", *Science*, 369(6499) : 50-54, doi : 10.1126/science.abc1669. Epub 2020 May 1.

[Latham 20[1]] Latham, J., Wilson, A., "The Case Is Building That COVID-19 Had a Lab Origin", *Biotechnology, commentaries, Health*, June, 2, 2020.

[Latham 20[2]] Latham, J., Wilson, A., "A Proposed Origin for SARS-CoV-2 and the COVID-19 Pandemic", *Biotechnology, commentaries, Health*, July 15, 2020.

[Lee 20] Lee, J., Hughes, T., Lee, M-H., Field, H., Rovie-Ryan, J. J., Sitam, F. T., Sipangkui, S., Nathan, S., Ramirez, D., Kumar, S.V., Lasimbang, H., Epstein, J. H. and Daszak, P., "No evidence of Coronaviruses or other potentially zoonotic viruses in Sunda pangolins (Manis javanica) entering the wildlife trade via Malaysia", *bioRxiv*, preprint doi : https ://doi.org/ 10.1101/2020.06.19.158717.

[Leitenberg 20] Leitenberg, M., "Did the SARS-CoV-2 virus arise from a bat coronavirus research program in a Chinese laboratory ? Very possibly",. *Bulletin of the Atomic Scientists* June 4, 2020. https :// thebulletin.org/ 2020/06/ did-the-sars-cov-2-virus-arise-from-a-bat-coronavirus-research-program-in-a-chinese-laboratory-very-possibly.

[Li 13] Li Xu, 未知病毒引起重症肺炎 6 例分析 ,*The Analysis of Six Patients With Severe Pneumonia Caused By Unknown Viruses*, Kunming Medical University, 2013.

[Li 19] Li QX, Zhanyao, "Playing with elephant dung, fishing for sea bottom mud : the work that will change China's future", *The paper*, 2019.

[Lipsitch 14] Lipsitch, M., Galvani, A. P., "Ethical Alternatives to Experiments with Novel Potential Pandemic Pathogens", *PLoS Med.*, e1001646, 11 Mai 2014.

[Lu 20] Lu R, Zhao X, Li J, et al., "Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel Coronavirus : implications for virus origins and receptor binding", *Lancet*, 395, 565-74, 2020.

[Makarenkov 21] Makarenkov, V., Mazoure, B., Rabusseau, G. et al., "Horizontal gene transfer and recombination analysis of SARS-CoV-2 genes helps discover its close relatives and shed light on its origin", *BMC Ecol Evo*, 21, 5, 2021.

[Moulard 00] Moulard M, Decroly E., "Maturation of HIV envelope glycoprotein precursors by cellular endoproteases", *Biochim Biophys Acta*1469 : 121-32, 2000.

[Nasir 14] Nasir, A., Forterre, P., Kyung Mo K., Caetano-Anollés, G., "The distribution and impact of viral lineages in domains of life",*Frontiers in Microbiology, Frontiers Media*, 2014, 5, 194, ff10.3389/fmicb.2014.00194ff. ffhal-00992641f.

[Nasir 15] Nasir, A. Caetano-Anollès, G., "A phylogenomic data-driven exploration of viral origins and evolution", *Sci. Adv.*, 1500527, 1 (8), 25 Sept. 2015.

[Okayene 20] Okanyene E, 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", https ://dash.har- vard.edu/handle/1/42669767 (2020).

[Institut Pasteur 20] *Journal de Recherche de l'Institut Pasteur*, 2020, https ://www.pasteur.fr/en/research-journal/reports/Coronavirus-sars-cov-2-look-back-three-months-mobilisation-against-emerging-disease-covid-19.

[Qiu 20] Qiu, J., "How China s Bat Woman Hunted Down Viruses from SARS to the New Coronavirus", *Scientific American* 322, 6, 24-32,Juin 2020.

[Piplani 20] Piplani, S., Singh, P.K., Winkler, D. A., Petrovsky, N., "In silico comparison of SARS-CoV-2 spike protein-ACE2 binding affinities across species and implications for viral origin", arXiv : 2005.06199[pdf], 2020.

[Rahalkar20[1]] Rahalcar, M. C., Bahulikar, R. A., "Short note Understanding the origin of BatCoVRaTG13 , a virus closest to SARS-CoV-2", https ://1library.net/document/z11kwovz-short-note-understanding-origin-batcovratg-virus-closest-sars.html

[Rahalkar 20[2]] Rahalkar, M.C. ; Bahulikar, R.A., "Understanding the Origin of BatCoVRaTG13 , a Virus Closest to SARS-CoV-2", 24-5-2020, Preprints 2020, 2020050322.

[Rahalkar 20[3]] Rahalcar, M. C., Bahulikar, R. A., "Lethal Pneumonia Cases in Mojiang Miners (2012) and the Mineshaft Could Provide Important Clues to the Origin of SARS-CoV-2", *Front. Public Health*, 20 October 2020 ; https ://doi.org/10.3389/fpubh.2020.581569.

[Roberts 07] Roberts, A., Deming D., Paddock, C. D., et al., "A Mouse-Adapted SARS-Coronavirus Causes Disease and Mortality in BALB/c Mice", *PLoS Pathog.*e5, Jan ; 3(1), 2007..

[Rogin 20] Rogin, J., "State Department cables warned of safety concerns at Wuhan lab studying bat Coronaviruses", Site internet du *Washington Post*, 14 avril 2020 à 10h00 UTC : https ://www.washingtonpost.com/opinions/2020/04/14/state-depart

ment-cables-warned-safety-issues-wuhan-lab-studying-bat-Coronaviruses/

[Sallard 20] Sallard, E., Halloy, J., Casane, D., van Helden J., Decroly, E., "Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de Coronavirus",*Médecine/sciences*, 36, 8-9, Août-septembre 2020, 783-96.

[Segreto 20] Segreto, R., & Deigin, Y., "The genetic structure of SARS-CoV-2 does not rule out a laboratory origin", *BioEssays*, e2000240. https ://doi.org/10.1002/bies.202000240, septembre-octobre 2020.

[Shang 20] Shang, J., Ye, G., Shi, K., Wan, Y., Luo, C., Aihara, H., & Li, F.,"Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2", *Nature*, 581 (7807), 221-224, 2020.

[Shang et Ye 20] Shang, J., Ye, G., Shi, K., Wan, Y., Luo, C., Aihara, H., & Li, F., "Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2", *Nature*, 581(7807), 221-224, 2020.

[Shi 15] Vineet D Menachery, Boyd L Yount Jr, Kari Debbink, Sudhakar Agnihothram, Lisa E Gralinski, Jessica A Plante, Rachel L Graham, Trevor Scobey, Xing-Yi Ge, Eric F Donaldson, Scott H Randell, Antonio Lanzavecchia, Wayne A Marasco, Zhengli-Li Shi & Ralph S Baric, "SARS-like cluster of circulating bat Coronaviruses shows potential for human emergence", *Nature*, vol. 21, No 12, 1508-1513, Décembre 2015.

[Shi 16[1]] 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*, 90 : 6573-82, 2016.

[Shi 16[2]] Xing-Yi Ge, Ning Wang, Wei Zhang, Ben Hu, Bei Li, Yun-Zhi Zhang, Ji-Hua Zhou, Chu-Ming Luo, Xing-Lou Yang, Li-Jun Wu, Bo Wang, Yun Zhang, Zong-Xiao Li, Zheng-Li Shi, "Coexistence of multiple Coronaviruses in several bat colonies in an abandoned mineshaft", *Virologica Sinica*, 31 (1), 31-40, 2016.

[Shi 20[1]] Peng Zhou, Xing-Lou Yang, Xian-Guang Wang, Ben Hu, Lei Zhang, Wei Zhang, Hao-Rui Si, Yan Zhu, Bei Li, Chao-Lin Huang, Hui-Dong Chen, Jing Chen, Yun Luo, Hua Guo, Ren-Di Jiang, Mei-Qin Liu, Ying Chen, Xu-Rui Shen, Xi Wang, Xiao-Shuang Zheng, Kai Zhao, Quan-Jiao Chen, Fei Deng, Lin-Lin Liu, Bing Yan, Fa-Xian Zhan, Yan-Yi Wang, Geng-Fu Xiao & Zheng-Li Shi, "A pneumonia outbreak associated with a new Coronavirus of probable bat origin", *Nature*, Vol 579, 12 mars 2020, 270-286.

[Shi 20[2]] Peng Zhou, Xing-Lou Yang, Xian-Guang Wang, Ben Hu, Lei Zhang, Wei Zhang, Hao-Rui Si, Yan Zhu, Bei Li, Chao-Lin Huang, Hui-Dong Chen, Jing Chen, Yun Luo, Hua Guo, Ren-Di Jiang, Mei-Qin Liu, Ying Chen, Xu-Rui Shen, Xi Wang, Xiao-Shuang Zheng, Kai Zhao, Quan-Jiao Chen, Fei Deng, Lin-Lin Liu, Bing Yan, Fa-Xian Zhan, Yan-Yi Wang, Geng-Fu Xiao & Zheng-Li Shi *Addendum à l'article "A pneumonia outbreak associated with a new Coronavirus of probable bat origin*, *Nature*, Vol 588, E6, 3 décembre 2020.

[Shi 20[3]] Zheng-Li Shi, "Reply to Science Magazine", https ://www. sciencemag.org/sites/default/files/Shi%20Zhengli%20Q%26A.pdf, 2020.

[Shi 21] Peng Zhou, Zheng-Li Shi, "SARS-CoV-2 spillover events", *Science*, Vol. 371, Issue 6525, 120-122, 8 janvier 2021.

[Sun 10] Sun X., Tse L. V., Ferguson A. D., et al., *Modifications to the hemagglutinin cleavage site control the virulence of a neurotropic H1N1 influenza virus*, *J Virol*, 84 : 8683-90, 2010.

[Tao 17] Tao P, "Expert in Wuhan collected ten thousands animals : capture bats in mountain at night", *Changjiang Times*, 2017.

[Thao 20] Thao T.T.N, Labroussaa F., Ebert N., et al., "Rapid reconstruction of SARS-CoV-2 using a synthetic genomics platform",*Nature*, 1-8, 2020.

[WHO 21[1]] *WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2 : China Part*, Joint WHO-China Study, 14 January-10 February 2021, Joint Report, https ://www.who.int/health-topics/coronavirus/origins-of-the-virus

[WHO 21[2]] Ghebreyesus T. A., *WHO Director-General's remarks at the Member State Briefing on the report of the international team studying the origins of SARS-CoV-2*, 30 March 2021 : https ://www.who.int/

director-general/ speeches/ detail/ who-director-general-s-remarks-at-the-member-state-briefing-on-the-report-of-the-international-team-studying-the-origins-of-sars-cov-2.

[WIV2018] Wuhan Institute of Virology, *CAS*, Take a look at the largest virus bank in Asia 2018 ; http ://english.whiov.cas.cn/ne/201806/t20180604-193863.html.

[Wrobel 20] Wrobel, A. G., Benton, D. J., Xu, P., Roustan, C., Martin S. R., Rosenthal, P. B., Skehel, J. J. and Gamblin, S. J., "SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects", *Nature structural & molecular biology*, 27(8) :763-767, 2020.

[Xie 20] Xie, J., "Chinese Lab with Checkered Safety Record Draws Scrutiny over Covid-19", *VOA News*, April 21, 2020 ; https ://www.voanews.com/covid-19-pandemic/ chinese-lab-checkered-safety-record-draws-scrutiny-over-covid-19.

[Yujia 20] Yujia A. Chan, Hei Zhan, "Single source of pangolin CoVs with a near identical Spike RBD to SARS-CoV-2é *bioRxiv*, doi : https ://doi.org/10.1101/2020.07.07.184374.

[Zhan 20] Zhan, S. H., Deverman, B. E., & Chan, Y. A., "SARS-CoV-2 is well adapted for humans. What does this mean for re-emergence ?", *bioRxiv*, doi :https ://doi.org/10.1101/2020.05.01.073262, 2020.

[Zhou 18] Peng Zhou, Hang Fan, [ ]Jing-Yun Ma, "Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related Coronavirus of bat origin", *Nature*, volume 556, 255-258, 2018.

[Zhou 20] Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., & Chen, H. D., "A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin", *Nature*, 579 (7798), 270-273, 2020.