

Origine de SARS-CoV-2: le probable et le possible

PR PASCAL MEYLAN
Infectiologue, Professeur honoraire
à la Faculté de biologie
et de médecine de l'UNIL

L'intensification des controverses sur l'origine de SARS-CoV-2 pousse à réexaminer les évidences à ce sujet. Si la localité (Wuhan) à l'origine de l'épidémie n'est pas en cause, le lieu exact et le mécanisme conduisant à la transmission interhumaine restent incertains: adaptation d'un virus de chauve-souris dans des mammifères en contact étroits avec l'être humain dans des marchés d'animaux sauvages, ou directement chez l'être humain, ou encore échappement d'un virus confiné dans un laboratoire après des manipulations génétiques?

Marchés d'animaux sauvages et Coronavirus

L'histoire des coronavirus chez l'être humain est une histoire de zoonoses à répétition. Il existe 4 coronavirus humains «endémiques», c'est-à-dire causant depuis qu'on sait les détecter des épidémies saisonnières (HCoV-229E, -OC43, -NL63 et HKU1). Alors que NL63 et 229E semblent avoir divergé d'une souche d'origine indéterminée il y a 1000 ans environ, OC43 semble avoir divergé de Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus il y a 100-200 ans et de Bovine Coronavirus plutôt il y a 100 ans sans que l'on sache dans quel sens la transmission d'espèce à espèce a eu lieu. De nombreuses autres transmissions de *coronaviridae* entre diverses espèces animales ont été documentées.

En 2002-3, les analyses génétiques ont montré que le SARS était une zoonose à point de départ de virus de chauve-souris, s'étant adapté à une transmission interhumaine (relativement peu efficace comparé à SARS-CoV-2) chez des petits mammifères comme la civette palmée.

À la suite de cet événement, une interdiction des marchés d'animaux sauvages avait été prononcée, puis rapportée assez rapidement. En fait, comme le rapporte *The Guardian*,¹ il existait, avant les interdictions prononcées cet hiver, un marché considérable d'animaux sauvages en Chine, avec de l'ordre de 20000 fermes élevant divers animaux sauvages, souvent commercialisés dans des marchés, pour un marché de l'ordre de 80 milliards de dollars par année. L'élevage d'animaux sauvages était encore récemment promu par le gouvernement comme un moyen de développer les régions rurales. Des études séro-épidémiologiques à cette époque ont révélé que SARS-CoV-1

n'avait pas circulé significativement dans la population humaine avant 2002. Par contre, on trouvait des individus séropositifs avant cette période parmi des travailleurs des marchés d'animaux sauvages, documentant encore le risque de transmission à l'homme.

L'avènement de la pandémie actuelle souligne encore une fois ce risque (à nouveau virus proche de virus de chauve-souris, et départ de l'épidémie relié à un marché d'animaux sauvages). Elle a justifié une nouvelle interdiction de cette pratique. Celle-ci devrait être passée sous forme de loi prochainement en Chine, mais il faudra suivre avec attention ce processus qui heurte de plein fouet les intérêts économiques de toute une filière.

Comparaisons des coronavirus humains et animaux

Un premier papier² présente la comparaison des génomes de SARS-CoV-2 isolés d'humains avec des coronavirus proches isolés de diverses espèces animales, par exemple Pangolin. Les virus humains sont peu divers, radiant d'une source récente en novembre 2019. Les virus les plus proches, e.g. BetaCoV/bat/Yunnan/RaTG13/2013, avec lequel SARS-CoV-2 partage une homologie de 96% ont été trouvés chez des chauves-souris, tandis que les virus décrits à ce jour chez des pangolins par exemple sont plus distants. Cette comparaison révèle des différences notables de deux points de vue: (i) des mutations d'acides aminés dans le «receptor binding domain» RBD de la protéine virale S rendant ce domaine particulièrement adapté au récepteur ACE2 humain et de félidés entre autres, et (ii) une insertion d'acides aminés basiques au niveau du site de clivage de la protéine S la rendant susceptible à la protéase ubiquitaire furine. Cette insertion est probablement responsable d'une augmentation de l'infectivité et de la pathogénicité du virus chez l'être humain. Ces deux mutations reflètent l'adaptation d'un virus animal à l'homme. Ces adaptations sont clairement différentes de celles qui avaient été observées en 2003 avec SARS-CoV(-1) et ne sont en rapport avec aucun coronavirus connu.

Un virus de laboratoire?

Dans un deuxième papier important paru dans *Nature Medicine*,³ Kristian G. Andersen et al. passent en revue les arguments parlant contre une origine de SARS-CoV-2 à partir d'un virus connu au laboratoire et concluent que l'origine la plus probable est un virus de chauve-souris (peut-être encore inconnu, la diversité de ces virus étant loin d'être complètement explorée), tandis qu'on ne trouve

aucune trace de manipulation génétique dans le génome de SARS-CoV-2, en particulier aucune séquence significative de HIV.

Il reste à déterminer, par l'étude de plus nombreuses souches virales, si le virus s'est adapté directement de la chauve-souris à l'être humain par transmission zoonotique puis transmission interhumaine progressive jusqu'à engendrer, par sélection naturelle, un virus pandémique, ou alors indirectement par adaptation chez d'autres mammifères avec lesquels, en raison du commerce d'animaux sauvages, l'être humain est en contact plus étroit qu'avec les chauves-souris. Cependant, à ce jour, les virus trouvés par exemple dans des pangolins, sont plus distants de SARS-CoV-2 que RaTG13/2013 par exemple. Il est donc probable que le chaînon manquant (virus en cours d'adaptation chez un mammifère depuis le virus de chauve-souris) n'aie pas encore été décrit, s'il existe. À noter qu'une telle information, en documentant la source de l'épidémie serait probablement considérée par le gouvernement chinois comme une information sensible, susceptible de censure!

In fine, toutes les évidences convergent pour affirmer que SARS-CoV-2 est un virus d'origine naturelle, qui s'est adapté à l'être humain par passage depuis les chauves-souris chez des mammifères inconnus à ce jour, ou directement chez l'être humain. On peut bien sûr aussi concevoir qu'un tel virus se soit adapté par passage en culture de cellules humaines in vitro dans un laboratoire et se soit échappé par inadvertance lors d'un incident de biosécurité, mais un tel événement paraît infiniment moins probable qu'un passage se produisant parmi les intenses et innombrables contacts existants entre des animaux et la population chinoise. Par contre, il n'existe aucune indication malgré les nombreuses séquences à disposition, pour affirmer qu'il s'agit d'un virus modifié délibérément.

Le gouvernement chinois est actuellement accusé d'avoir retardé de quelques semaines la transmission d'informations cruciales pour avertir le monde du danger de SARS-CoV-2. C'est vrai, mais auparavant, en n'interdisant pas une industrie favorisant clairement l'avènement de zoonoses, le gouvernement chinois a joué avec le feu, un feu dont le coût a été estimé pouvoir dépasser 1000 milliards de dollars.

1 www.theguardian.com/environment/2020/feb/25/coronavirus-closures-reveal-vast-scale-of-chinas-secretive-wildlife-farm-industry

2 Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. Xingguang Li et al, *J Med Virol.* 2020;1-10.

3 The proximal origin of SARS-CoV-2. Kristian G. Andersen, et al, *Nat Med.* 2020; 26: 450-455.