

## FAIRE ÉVOLUER LES VIRUS VERS DES FORMES PLUS PATHOGÈNES, EST-CE VRAIMENT RAISONNABLE ?

*Antoine Danchin\**

Anticiper les épidémies est le souhait le plus vif de toutes les institutions qui veillent sur la santé publique. Un raisonnement naïf permet de penser qu'il suffit de faire évoluer en laboratoire un organisme potentiellement pathogène pour savoir comment sa descendance pourra devenir plus virulente pour l'homme. Il est alors facile de faire croître cet organisme sur des cellules humaines, qu'il infecte mal pour commencer, puis de retenir ses descendants au fur et à mesure qu'ils deviennent plus infectieux. La vision optimiste affirme alors que les caractériser permettra de construire des défenses appropriées. Bien des variations sur ce thème sont possibles, y compris avec l'aide de la synthèse artificielle de variants dont on saurait imaginer la pathogénicité pour l'homme. Depuis plus de deux décennies, des chercheurs développent des expériences de ce type, dite de « gain de fonction » (GdF). Leur interprétation repose sur l'illusion que nous savons prévoir l'évolution des êtres vivants. En réalité, ceux que nous observons aujourd'hui ont été sélectionnés au cours du temps précisément parce qu'ils conduisent toujours à des comportements imprévisibles. Une règle clé de l'évolution est que la vie, pour durer dans des circonstances qui ne peuvent être prévues, doit sans cesse faire émerger des formes innovantes. À ce caractère propre à la vie s'ajoute un imprévisible lié à l'impéritie humaine, cause de l'omniprésence des accidents de laboratoire. Or, en virologie spécialement, l'accident est la règle et non l'exception. Il faut ajouter que le caractère public de ces expériences les rend utilisables par toutes les structures malveillantes qui sont hélas répandues dans le monde. Il n'est pas difficile alors d'imaginer les conséquences catastrophiques des expériences de GdF. Nous proposons donc qu'elles soient purement et simplement interdites et que toute transgression soit sévèrement punie, en frappant d'abord au porte-monnaie, ce qui semble être la meilleure façon de faire dans nos sociétés devenues universellement vénales.

---

\* Antoine Danchin est biologiste, professeur honoraire à la *School of Biomedical Sciences* de la Faculté de Médecine de l'Université de Hong Kong et ancien professeur à l'Institut Pasteur. Son domaine de recherche est la génomique.

### *LES FONCTIONS BIOLOGIQUES CHANGENT ET DE NOUVELLES FONCTIONS ÉMERGENT AU COURS DU TEMPS*

Le principe de base qui règle le développement de la vie repose sur trois processus généraux, variation, sélection, amplification. La variation provient du fait que la reproduction des objets biologiques ne peut jamais être parfaite. L'agitation et les déformations locales dues à la température où se déroule la vie font que l'entité reproduite ne peut être toujours l'exacte copie de l'entité parente. Cette contrainte s'applique à toute population d'entités du même type : il y apparaît rapidement un ensemble hétérogène d'entités voisines. Comme ces entités ne sont pas toutes les mêmes, leur devenir, et le devenir de celles dont ils sont les parents, n'est pas le même. Placées dans un environnement donné, certaines seront plus stables que d'autres et auront souvent une descendance plus nombreuse. Mais la croissance de la population ne peut être infinie. Elle atteindra un état de régime où le nombre des individus formant la population restera plus ou moins le même. Certains individus seront éliminés naturellement. Comme cette évolution est sans prescience, l'interaction entre la population et son environnement – la population elle-même étant un élément clé de cet environnement – va retenir un sous-ensemble fait des individus qui n'ont pas été éliminés, pour quelque raison que ce soit. Il n'y a aucune raison que le plus apte domine, ne serait-ce que parce que l'idée même d'un « plus apte » n'a aucun sens dans un environnement sans cesse changeant. En revanche, l'innovation, qui pourra avoir des conséquences bien plus tard, est la règle.

Lorsqu'il s'agit de la matrice des gènes, l'ADN, ces variations s'appellent des mutations. L'ADN des espèces contemporaines résulte de l'enchaînement des processus qui contrôlent l'évolution depuis plus de trois milliards d'années. Il est alors facile de comprendre que les fonctions associées prennent en compte les exigences souvent contradictoires d'environnements variés, et qu'elles parviennent ainsi à assurer la production d'une descendance viable. Le temps a permis une certaine optimisation des fonctions, ce qui fait que les mutations ne conduisent habituellement qu'à des fonctions moins bien à même d'intégrer les caractéristiques de l'environnement que les entités parentales. La fonction d'un gène se perd facilement par une simple modification de son texte – tout comme les fautes de frappe peuvent brouiller un récit écrit – alors qu'il est difficile de la conserver intacte. Mais la fonction est définie par l'entité en cause placée dans un environnement donné, et par conséquent changer d'environnement peut conduire d'une entité fonctionnelle à une entité non-fonctionnelle. Cependant, de rares mutations font parfois émerger une ou plusieurs fonctions nouvelles, un GdF par

conséquent. Plus grave, dans le cas des pathogènes les conséquences de beaucoup de mutations GdF vont bien au delà de ce qu'on repère comme nouvelle fonction, et font émerger des propriétés tout à fait inattendues, comme un changement d'hôte, ou chez un hôte donné un changement d'organe cible.

Plus sérieux encore, au delà des mutations spontanées, on sait créer des mutations permettant un GdF orienté vers un objectif particulier. Bien sûr, dans un premier temps l'efficacité de ces mutations n'est pas optimisée, mais on peut l'améliorer *via* une évolution en laboratoire. Beaucoup de processus industriels reposant sur l'usage de microorganismes ont été développés de cette façon. Hélas, certains ont souhaité étendre cette façon de faire à l'« amélioration » du pouvoir pathogène des microbes.

### *LA BOÎTE DE PANDORE*

Ainsi, les expériences de GdF visent à orienter les mutations des pathogènes vers des formes qui le sont encore plus. Mieux, il est possible de faire la synthèse *de novo* d'agents infectieux qui n'existent pas dans la nature. Il est raisonnable de penser que les virus fabriqués par l'homme, mis dans un environnement naturel, seront capables d'une grande virulence. L'objectif affiché est alors d'étudier cette virulence nouvelle pour proposer des parades. Hélas, rien ne dit que le prochain virus pandémique suivra l'une ou l'autre des voies tracées par cette recherche. Et pourtant la recherche sur le GdF a des conséquences graves, elle rend donc le monde plus dangereux puisqu'elle y introduit un organisme destiné à l'être ! D'où vient donc le fait que ces recherches se multiplient sans qu'il leur soit associé une connotation négative et sans qu'elles soient interdites ?

C'est que malgré les risques pourtant évidents, une majorité de virologues ne critique pas la recherche sur le GdF, pour bien des raisons [1] :

1) Particulièrement en France, les bureaucrates de l'administration de la santé publique ignorent tout de la réalité scientifique, mais soutiennent ouvertement ces approches.

2) Le principe des mises en garde est admis mais personne n'a le courage d'évoquer le côté obscur de la science de peur d'être étiqueté comme lanceur d'alerte.

3) La frontière entre la recherche sur le GdF et la virologie fondamentale est évidemment ténue et les spécialistes estiment que toute réglementation nuira à tout le domaine.

4) Enfin, bien qu'on mette souvent en avant la fiction du désintéressement des chercheurs, le désir de notoriété est une motivation majeure. Le désir de notoriété est même l'objectif du modèle financier très lucratif des magazines à la mode où les travaux sont publiés.

C'est que, dans nos sociétés dominées par la publicité et la vénalité, les journaux « scientifiques » ont trouvé le moyen d'attirer les travaux à publier par l'impact médiatique qu'ils peuvent assurer. Comme dans toute approche liée au goût du luxe, la visibilité de ces travaux sera d'autant plus élevée qu'il faudra payer plus cher pour les publier. On comprend donc la vogue des travaux d'intérêt douteux, fondés sur une vision populaire mais ignorante de ce qu'est la vie et susceptibles de provoquer la controverse ou la peur. Ces travaux sont publiés de préférence dans les magazines à propos desquels les quotidiens écrivent qu'il s'agit de journaux « prestigieux ». Bien sûr, le prestige n'a rien à voir avec la qualité scientifique ni d'ailleurs l'authenticité. Se mettre en avant coûte cher, mais ce désir est profondément enraciné dans les gènes des animaux que nous sommes. Les oiseaux au plumage richement coloré ne consomment-ils pas une quantité d'énergie et des ressources génétiques considérables ? Et c'est le prix qui fait la magie de la sélection : elle ne peut opérer efficacement que si ce qui est mis en évidence est obtenu à un prix très élevé. En bref, coûter cher est une condition préalable à une sélection efficace. Pour les chercheurs, cela signifie non seulement la gloire médiatique, mais aussi être recruté dans les agences gouvernementales, obtenir des récompenses académiques ou même, dans certains cas, recevoir un meilleur salaire. Ainsi, la rationalité de notre système économique, fondé sur la prétention, conduit inévitablement à réaliser des expériences dangereuses.

### *PETITE CHRONOLOGIE D'EXPÉRIENCES DISCUTABLES DE GdF*

Connaître le détail moléculaire des gènes permet d'altérer les fonctions existantes vers de nouvelles fonctions. Souvent, il s'agit de changer le niveau d'expression d'un gène *via* l'altération d'un promoteur ou d'une région de régulation de son expression. Il peut aussi s'agir de créer une fonction nouvelle : résistance aux antimicrobiens, changement d'optimum thermique, changement d'hôte, changement d'organe cible... Le phénotype observé est presque toujours imprévisible. L'hypothèse de l'utilité du GdF repose sur la croyance que la virologie s'apparente à la mécanique (ce qui est déterminé est prévisible), mais, par construction, la vie et ses conséquences sont construites de façon à gérer l'imprévu *via* la production d'imprévisi-

ble. Il n'est pas possible de se préparer pour la prochaine pandémie en construisant des virus pathogènes.

Dans notre cas voici quelques dates liées à des expériences de GdF en virologie. Il y en a bien d'autres mais celles-ci sont exemplaires.

**2011** : Ron Fouchier aux Pays-Bas et Yoshihiro Kawaoka au Japon, séparément, modifient le virus de la grippe aviaire H5N1 pour qu'il se propage chez le furet, modèle universellement utilisé de la grippe chez l'homme. Ils affirment, bien sûr sans la moindre preuve, que ces études de GdF aideront les experts en santé publique à mieux comprendre comment les virus se propagent, ce qui permettrait d'anticiper l'émergence d'une pandémie. Or, en cas d'accident ou d'action malveillante, l'agent pathogène pourra passer à l'homme. On peut noter qu'en 2023, alors que l'épidémie de grippe H5N1, cause d'une contamination humaine découverte en 1997, continue à affecter gravement les oiseaux, et la volaille en particulier, il n'y a fort heureusement pas de contamination interhumaine mais son spectre d'hôte s'étend. C'est une autre grippe, de type H3N8, qui se développe chez un nombre croissant de mammifères. Bien d'autres types de grippe se répandent, mais anticiper leur pouvoir pandémique reste hasardeux. La recherche sur les GdF ne pourra jamais tenir sa promesse, à savoir prédire la prochaine souche de grippe pandémique pour permettre la préparation de médicaments et de vaccins préventifs. L'analyse rationnelle de ce qu'on sait de la grippe nous montre d'ailleurs que la grippe la plus dangereuse, si elle réapparaît, sera sans doute une grippe de type H2N2, et par conséquent hors des travaux actuels de GdF.

**2013** : Après discussion pour savoir si les deux études de 2011 devaient être publiées (elles l'ont finalement été) et un moratoire volontaire de la part des deux laboratoires, les expériences ont repris en 2019 avec de nouvelles règles de surveillance [2].

**2015** : Dans le cas de SARS-CoV-2, une chimère exprimant la spicule du coronavirus de chauve-souris SHC014, découvert dans la province du Yunnan en Chine, est créée dans un squelette du génome viral adapté à la souris. Ces virus reconnaissent le récepteur du coronavirus, l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) humaine. Ils se répliquent bien dans les cellules primaires des voies respiratoires humaines en quantité équivalente à celle des souches épidémiques de SARS-CoV [3]. C'est donc une expérience qui aurait dû être discutée.

**2018** : En réponse à un appel d'offre de l'agence de recherche militaire des États-Unis (DARPA), un projet intitulé DEFUSE,

qui n'a pas été retenu, propose de synthétiser des gènes variants de la protéine de la spicule du SARS-CoV et de les insérer dans les squelettes de plusieurs virus dont SHC014. Ce projet propose aussi d'analyser toutes les séquences du gène S qui code la spicule du SARS-CoV pour détecter les sites de clivage protéolytique conservés et identifier la présence de sites potentiels de clivage par une enzyme de l'hôte, la furine [4]. Il s'agit ensuite de valider les résultats avec le génome complet des virus chimériques contenant la zone codant ce site pour refléter les différences entre les souches pour leur pouvoir antigénique et l'utilisation des récepteurs. Ces travaux permettent d'évaluer la virulence en testant sa croissance dans des cultures primaires humaines et *in vivo* chez des souris transgéniques codant le récepteur humain ACE2. Ce travail devait se développer à Wuhan, en Chine, avec l'aide du consortium EcoHealth Alliance dirigé par Peter Daszak.

2023 : Le consortium, qui avait perdu son financement pendant l'administration Trump, voit son financement rétabli, avec toujours Peter Daszak comme président, mais avec d'importantes restrictions, notamment l'interdiction de développer des recherches en Chine. Une autre restriction interdit d'effectuer tout travail considéré par l'organisation mère des NIH, le ministère américain de la santé et des services sociaux (HHS), comme ayant le potentiel d'accroître la virulence ou la transmission d'un virus. Dans ce contexte il faut noter qu'à la différence de ce qu'on connaît des virus antérieurs, la spicule du virus SARS-CoV-2 contient ce site furine, qui de plus est codé par une séquence du gène dont la composition ne suit pas celle des virus parents.

Les représentants des sciences et technologies du G7 se sont réunis en 2023 à Sendai au Japon pour promouvoir le partage mondial des bénéfices de la recherche tout en préservant la sécurité nationale et économique de chaque nation membre. Mais le communiqué final met en garde : *Nous sommes de plus en plus préoccupés par le fait que certains acteurs pourraient tenter d'exploiter ou de fausser injustement l'environnement ouvert de la recherche et de détourner les résultats de la recherche à des fins économiques, stratégiques, géopolitiques ou militaires.*

Les expériences de GdF sur les coronavirus n'ont nullement servi à lutter contre la pandémie COVID-19 et le monde ne prévoyait ni la pandémie, ni le SRAS en 2003, ni le *Middle East Respiratory Syndrome*, MERS, avec son hôte le dromadaire, en 2012. Plutôt que développer des expériences très dangereuses, une attitude rationnelle serait de considérer que les virologues doivent cesser de lire dans le marc de café et s'atteler à comprendre les virus pour lutter contre

eux. Ils ont déjà obtenu un remarquable succès avec le SARS-CoV-2 en termes de diagnostics rapides et de vaccins, et de bons résultats en termes de médicaments antiviraux. De même, les experts de la grippe n'avaient pas prédit la pandémie de grippe de 2009. Comme chaque année, elle devait provenir d'un virus aviaire venant d'Asie du Sud-Est. Elle est apparue chez le porc dans le nord-ouest du Mexique. Un virus connu depuis longtemps, le virus Zika, a traversé le Pacifique jusqu'au Brésil, puis aux Caraïbes. L'idée qu'il puisse atteindre le sud-est des États-Unis était effrayante. Cela n'a pas été le cas et on évoque rarement ce virus aujourd'hui. Jusqu'à la prochaine fois. Personne n'avait prédit l'épidémie d'Ebola de 2013-2016 en Afrique de l'Ouest. Jusqu'alors, Ebola n'avait été observé qu'en Afrique centrale. Et pourtant, il s'agit de l'épidémie d'Ebola la plus importante jamais observée. Enfin, la variole du singe s'est soudain répandue en 2022 alors que le virus était endémique depuis très longtemps. Elle avait pratiquement retrouvé son état antérieur en 2023 sans qu'on comprenne bien ce qui a causé sa disparition.

En bref, nous ne savons pas prédire les pandémies. Nous devons éviter de réaliser des travaux avec des virus qui peuvent être très dangereux en cas d'accident ou de piratage malveillant [5]. La réglementation est de plus en plus contraignante mais pas suffisante car inadaptée. Enfin, la responsabilité de ces travaux est avant tout celle des chercheurs, de leurs financeurs et des journaux qui les publient.

### *LES ACCIDENTS DE LABORATOIRES*

Longtemps à l'écart des règles de fonctionnement des laboratoires étudiant les pathogènes dangereux, les questions de biosécurité ont pris de l'importance au cours de l'été 2014 – bien après le début des expériences controversées de GdF, il faut le souligner – à la suite de plusieurs incidents survenus dans des laboratoires américains. Le partage de souches virales était déjà soumis à des règles strictes mais mal contrôlées, quand deux accidents dus à une exposition humaine accidentelle au charbon (anthrax en anglais) et une contamination accidentelle par le virus hautement pathogène de la grippe aviaire H5N1 à partir d'échantillons envoyés sans précaution à un autre laboratoire, sont venus nous rappeler à l'ordre [5]. Il s'en est ensuivi un moratoire pour les expériences impliquant les microorganismes et toxines hautement pathogènes aux USA. D'autres accidents ont eu des conséquences importantes. Bien des chercheurs pensent que la pandémie de grippe de 1977, causée par un virus H1N1 qui n'avait pas été vu depuis des décennies, a émergé d'un laboratoire quelque part en Asie de l'Est. D'autres pensent qu'il s'agit d'un essai vaccinal

mal mené [6]. Il a ensuite évolué vers une grippe saisonnière et a circulé pendant les 45 années suivantes.

Les accidents les plus fréquents ont lieu dans des situations où le confinement est limité mais ne sont pas répertoriés (« biological safety level », BSL, niveau 1, généralement sans conséquences, et niveau 2). Très peu de pathogènes sont étudiés en condition de sécurité 3 et 4 où les accidents sont rares (un ou deux par an dans le monde). Or, toute fuite de laboratoire ou libération délibérée d'un virus reconstruit en laboratoire et amélioré à partir de données publiques aura comme conséquence probable une pandémie. Dans ces conditions, un scénario possible sinon probable de l'origine de la COVID-19 est le suivant. Les expériences du programme DEFUSE ont été menées ou imitées à Wuhan, en BSL-2. Comme le laboratoire contient aussi un BSL-4, toute information est classifiée, ce qui implique que *personne* ne peut affirmer savoir quelque chose de pertinent à ce sujet. Quelqu'un en lien avec le laboratoire pourrait avoir été contaminé, le plus vraisemblablement par un aérosol. Cette personne, probablement asymptomatique, avait l'habitude de faire ses courses au marché central de fruits de mer à Wuhan, et a contaminé d'autres personnes. L'association Chine / États-Unis a conduit à minimiser cette possibilité d'accident, mais dans une interview à la BBC, l'épidémiologiste Georges Gao a confirmé qu'en Chine ce scénario est raisonnable [7]. Or, en France, on n'a même pas la liste de tous les BSL-3 ! Et d'ailleurs, en France il n'existe aucune base de données répertoriant les accidents de laboratoire. Ils sont massivement sous-déclarés. Nous sommes donc très loin de réunir les conditions d'un développement rationnel d'expériences de GdF impliquant des organismes sérieusement pathogènes.

### RÉFÉRENCES

- [1] Graner, F. (2021), « Devons-nous arrêter la recherche ? » *Pièces et Main d'œuvre*. [https://www.piecesetmaindoeuvre.com/IMG/pdf/virus\\_et\\_recherche.pdf](https://www.piecesetmaindoeuvre.com/IMG/pdf/virus_et_recherche.pdf).
- [2] Kaiser, J. (2019), « EXCLUSIVE: Controversial experiments that could make bird flu more risky poised to resume », *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.aaw9566>.
- [2] Butler, D. (2015), « Engineered bat virus stirs debate over risky research », *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature.2015.18787>.
- [3] Harrison, N. L., Sachs, J. D. (2022), « A call for an independent inquiry into the origin of the SARS-CoV-2 virus », *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 119(21): e2202769119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2202769119>.

- [4] Danchin, A. (2023) « La guerre biologique au temps de la biologie synthétique », *Raison présente* 225: 47-56.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention (2014), « CDC report on the potential exposure to anthrax », *Int. Microbiol.* 17: 119-127. <https://doi.org/10.2436/20.1501.01.214>.
- [6] Furmanski, M. (2015), « The 1977 H1N1 influenza virus reemergence demonstrated gain-of-function hazards », *MBio* 6(5): e01434-15. <https://doi.org/10.1128/mBio.01434-15>.
- [7] BBC Covid (30 May 2023), « Top Chinese scientist says don't rule out lab leak ». <https://www.bbc.com/news/world-asia-65708746>.