

## Jacques Cohen en entretien avec Joël Ruet le 06/08/2021

**JR : Y a-t-il un lien entre le SARS-COV-1 et SARS-COV-2 (COVID-19) ? Sinon, quelle est la différence phylogénique entre le SARS-COV-1 et SARS-COV-2 ? Cette différence peut-elle être la résultante de manipulation génomique en laboratoire ? Ce virus est-il d'origine naturelle ?**

JC : Je vais vous répondre en remontant à l'époque de Napoléon et de Laplace. Quand [Pierre-Simon de] Laplace a présenté son « Traité de mécanique céleste » à Napoléon, celui-ci lui a demandé « Mais Dieu dans tout ça ? ». Laplace a répondu « Je n'ai pas eu besoin de cette hypothèse pour construire une mécanique qui tenait debout ». Pour construire une évolution de la famille des virus de type SARS, nous n'avons pas besoin non plus, non pas d'un Dieu, mais d'un diable qui aie bricolé au labo. On ne sait pas exactement comment les choses se sont passées. Mais, il n'est pas indispensable d'avoir quelque chose de démoniaque. Le SARS-COV-1, celui de Hong-Kong, n'est ni le parent ni l'enfant du virus actuel. Ce n'est même pas son frère ou sa sœur, mais il s'agit plutôt de son cousin. Ce n'est pas un embranchement à partir duquel on soit passé à quelque chose de nouveau. On a des ancêtres communs entre le virus actuel, le SARS-COV-2 et le SARS-COV-1. On a d'autres virus qui présentent des analogies. La famille des coronavirus est très vaste. [Les chauves-souris sont le réservoir principal des coronavirus]. Mais il y en a d'en énormément d'espèces. Quand un virus change d'espèce, il change également considérablement. Il a, à la fois, l'originalité de changer de virulence et, à la fois, de muter énormément. C'est à ce moment qu'un virus et sa famille changent beaucoup.

Si on les rappelle rapidement, les deux principaux sont le SARS-COV-1, celui de Hong-Kong, qui a donné quelques milliers de cas et qui a disparu un beau matin, qui avait donné par ailleurs quelques fuites de laboratoire mais qui avaient été jugulées ; et puis le MERS, que l'on oublie, qui est le virus des chameaux et des dromadaires et d'Arabie. Le MERS a une particularité : Il contamine les hommes avec une forte mortalité. De ce fait, il n'est pas extrêmement contagieux parce que quand vous êtes très malade, vous n'avez pas le loisir d'aller au bistrot et de contaminer les gens en discutant. Le MERS est très mortel mais peu contagieux. Il est endémique, il y a encore eu un décès la semaine dernière. Il a une autre particularité : il aime le sable et il n'aime pas le reste car lors de son épidémie importante, il est venu plus d'un million de pèlerins à la Mecque, qui ont très probablement ramené du virus, lequel ne s'est implanté nulle part. Il faut bien distinguer pour un virus, sa virulence, sa létalité et sa capacité d'adaptation, c'est-à-dire son potentiel endémique. Par exemple, on voit pour le SARS-COV-2 actuel que dans le premier mois de son existence ouverte de son expansion, il a changé. Il y a eu une mutation qui, en moins d'un mois, a balayé la souche de départ. On peut dire que la souche de départ avait des chances d'être plus mortelle et moins contagieuse, un peu comme le SARS-COV-1. Alors que le SARS-COV-2 a trouvé rapidement un équilibre lui permettant une grande diffusion parce qu'il faut un compromis pour un virus. Un virus très mortel ne se diffuse pas beaucoup. Il faut donc pour qu'un virus ait un potentiel épidémique, un équilibre entre différentes propriétés du virus.

Vous me demandiez « cette différence peut-elle être la résultante de manipulation génomique en laboratoire ? ». Cela est extrêmement peu probable et je vais vous le dire autrement. Si vous prenez toutes les données sur la peste et que vous demandez à quelqu'un qui n'y connaît rien d'écrire un ouvrage, vous n'aurez ni « Le journal de l'Année de la Peste » de [Daniel] Defoe, ni « La Peste » d'[Albert] Camus. Il faut du talent et du génie. Ce virus comporte des solutions originales. Ainsi, on ne voit pas comment quelqu'un dans un laboratoire aurait, dans son coin, inventé un tel virus. Cela paraît totalement exclu. Des programmes dédiés à la création du virus paraissent totalement déraisonnables. On ne voit pas très bien pourquoi cela aurait été fait. D'autre part, vous avez vu Frankenstein. Des cicatrices et des assemblages sur son visage sont visibles. En matière de virus, cela est pareil. Il est impossible de faire des virus sans cicatrices. De plus lorsqu'on regarde ce virus, la première chose que l'on constate, on s'aperçoit, comme dans une voiture, qu'il est fait d'assemblage : les ailes ont été récupérées, la peinture n'est pas la même, il y a des rayures sur certaines parties et pas sur d'autres etc. Tout cela prend beaucoup de temps. On peut considérer qu'il a fallu une bonne cinquantaine d'années pour arriver à ce résultat. On sait que l'on peut accélérer certaines choses au laboratoire, mais il n'y a pas de besoin théorique de donner une étape de passage au laboratoire qui soit impérative.

**JR : Quelles sont les hypothèses scientifiques concernant l'émergence de cette pandémie ? Quels sont les caractères qui confèrent à un virus un caractère pandémique ? Quels en sont les vecteurs ?**

JC : Il y a sans arrêt des virus qui changent d'hôtes. La plupart du temps cela avorte : soit il ne s'implante pas soit il est trop mortel. De temps en temps, un virus saute d'une espèce à une autre. Les virus, normalement, s'adaptent à une espèce. Ils vivent en bonne intelligence avec cette espèce. Quand ils changent d'espèce, ils ont, généralement, comme caractéristiques d'être plus méchants et plus instables ; soit ils finissent par s'adapter, soit ils ne s'adaptent pas du tout et ils disparaissent. D'autre part pour le SARS-COV-2, on a quelques exemples. Il y a l'affaire des visons. On s'est aperçu qu'en très peu de temps, en quelques semaines, le virus, que l'homme avait transmis aux visons, qu'il élevait. Il ne faut pas oublier que si nous attrapons des virus des animaux, nous pouvons aussi leur en donner généreusement parce que nous sommes tous interdépendants. Ces visons avaient fait évoluer le virus de façon considérable. Je pense aussi que certains des variants, notamment le britannique, qui comportait 17 différences avec la souche d'origine, peuvent avoir été créés parce qu'un[e personne] immunodéprimé[e] a gardé le virus pendant quelques semaines ou quelques mois mais aussi parce que le virus est passé chez le chat d'un malade. La plupart des félins sont sensibles. Donc, les adaptations des virus lors des changements d'espèces sont quelque chose de tout à fait courant.

On peut aussi avoir deux familles d'hypothèses. On a cherché comme pour le SRAS-COV-1 que le virus soit celui d'une espèce donnée et, qu'avec une marche d'escalier, il soit passé chez l'homme. On n'a pas trouvé parce que le virus de la chauve-souris dont on fait grand cas, il est à 96% à peu près d'homogénéité. Malgré les apparences, cela est extrêmement loin. Je vous rappelle qu'entre le chimpanzé et nous, il y a 98,5%. Donc 96%, c'est très loin. Donc, on n'a pas trouvé de virus d'une

espèce qui soit passé chez nous. On a continué à chercher avec un système en marche d'escaliers à nouveau, mais pas seulement avec une marche mais avec plusieurs marches. On a eu plusieurs éléments qui n'étaient pas attendus. On a cherché attentivement parmi les virus des chauves-souris dans tout le sud-est asiatique. On en a trouvés une trentaine. On a trouvé non pas des cousins, mais de la famille proche, et parfois même des frères et sœurs, mais qui ne sont pas tout à fait identiques. La curiosité est qu'ils partagent des tous petits morceaux que l'on retrouve l'un dans l'autre, pas toujours le même morceau et qu'on retrouve dans le SARS-COV-2. On a l'impression que l'on a affaire à un système d'échanges, cela est mon hypothèse, entre plusieurs virus et probablement entre plusieurs espèces. L'image pour les non-spécialistes serait celle de la bouillabaisse. Vous savez il s'agit d'une soupe de poissons avec 4 ou 5 espèces [différentes] et qui mijotent à feu doux. Certains y sont présents depuis plus longtemps que d'autres. Le cuisinier, qui [mélange la préparation et la sent, peut attraper des virus] qui proviennent de la marmite. Ce virus fait son possible pour s'implanter ou non. De temps en temps aussi, c'est le cuisinier [en sentant la préparation qui transmet] un virus dans la soupe, que les poissons vont donc reprendre et qu'ils vont s'échanger et vont changer considérablement. Cette théorie horizontale à échange multiple n'est pas directement accessible parce que le produit des échanges a disparu. Il s'est produit à un endroit donné, puis est passé dans d'autres espèces et cela marche ou ne marche pas. Mais on ne retrouve pas le virus tel qu'il est chez nous, installé de longue date, dans une espèce donnée. On finira par trouver ce virus parmi d'autres choses que l'on a déjà trouvée d'ailleurs, mais à l'envers, c'est-à-dire qu'on l'a déjà très largement [diffusé] dans le monde animal.

Il est, en effet, constant que l'homme et les animaux sont en interdépendance et s'échangent des virus. C'est tout à fait rappelé dans « Le destin des maladies infectieuses » de Charles Nicolle en 1932. Plus nous avons des élevages, plus nous avons des hommes et des animaux qui se partagent des territoires où ils ne se mélangeaient pas, et bien plus cela (la transmission de virus entre les hommes et les animaux) arrive souvent.

**JR : De quel protocole scientifique aurions-nous besoin pour connaître l'origine de ce virus puisque, malgré tout, l'origine géographique semble être la Chine ? Comment pourrait-on progresser dans la connaissance au sein de cette anthrozoonose ? Qu'est-ce que cela implique pour la compréhension des variants ?**

JC : C'est assez vaste. Commençons par la dernière question, celle des variants. Le virus ne change pas beaucoup quand il ne rencontre pas beaucoup d'obstacles. A l'inverse, quand il en rencontre, il utilise ses capacités de variation pour s'adapter et tenter de s'échapper. Les variants, même s'il y en a des dizaines voire des centaines, la plupart donnent peu de choses. Il ne s'agit que de tentatives. Pour qu'un variant « fasse carrière », il faut, à la fois, qu'il trouve un compromis de propagation, de létalité et qu'il trouve, aussi, des capacités géographiques, c'est-à-dire qu'il soit capable de survivre en dehors de l'endroit où il a émergé. Par exemple, le variant sud-africain a été importé dans le Cantal par des personnes en provenance de Mayotte. Il n'y avait pas beaucoup de concurrence virale mais il ne s'est pas implanté. « Le Massif central, ce n'est pas son truc ». Il y a des variants qui

resteront que très probablement en climat intertropical, et d'autres qui pourront passer sur toute la planète.

Autre élément concernant les variants, c'est l'échappement à l'immunité : l'immunité naturelle, c'est-à-dire les gens qui ont déjà été infectés et, bien sûr sur ce qui nous préoccupe, l'immunité vaccinale. Il y a deux opinions, qui ne sont pas tranchées :

- Est-ce qu'il est possible qu'on finisse par avoir une immunité collective, qui éradique le virus ou qui fasse une pression sur le virus pour l'obliger à ce qu'il n'y ait qu'une diffusion bénigne ?
- Est-ce que ce n'est pas possible ? Est-ce qu'il s'agit d'un virus pour lequel l'immunité naturelle n'est pas durable et tant qu'on ne sait pas faire des vaccins suffisamment durables ou à répéter régulièrement, le virus va nous échapper ?

La deuxième hypothèse est tout à fait réaliste. On a deux hypothèses d'évolution de l'épidémie. La première [hypothèse] est le variant bénin. Dans l'histoire, il y a eu des coronavirus humains qui [ont vu le jour] à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle de façon plus méchante et qui sont devenus des rhumes de l'enfant. L'autre hypothèse est celle du bouquet final, celle du feu d'artifices, c'est-à-dire des variants méchants. Mais puisqu'ils sont méchants, derrière ils s'éteignent. En cours de route, ils ont écrasé tout le monde. A la fin du feu d'artifices, il y a la nuit, on rallume les lumières pendant que tout le monde applaudit. Et tout le monde est content. Donc on ne peut pas absolument prévenir cela. Notre intervention humaine est de faire des vaccins et de s'efforcer d'obtenir l'immunité la plus large ou la plus répétée, si cela est nécessaire. Il y a aussi le souci des effets secondaires. On espère aussi les réduire de génération en génération de vaccins.

Je voulais ajouter que sur l'idée qu'en laboratoire on puisse avoir bricolé [un virus], ce sont des expériences que l'on appelle des gains de fonction. Il y a plusieurs façons de les comprendre. Le gain de fonction, dans l'image populaire, est le savant fou qui fabrique la bête la plus méchante possible. Comme je vous l'ai déjà dit, la bête la plus méchante n'est pas celle qui fera « la meilleure carrière ». A l'inverse, un gain de fonction peut être une perte. [Dans le cas d'un] SARS-COV-1 ou un MERS, si vous atténuez sa létalité, vous avez plus de chance de le rendre plus contagieux. Il faut comprendre que la nature fait plus d'expériences de gains de fonction que les virologues de la création. Dans la nature, il y a sans arrêt des tas d'essais d'adaptation et de modification qui diffusent ou ne diffusent pas. De plus, la notion de gain de fonction, si on quitte l'image du savant fou, est très vaste. Finalement quand vous adaptez un virus en culture pour en produire un vaccin, vous faites un gain de fonction, c'est comme Monsieur Jourdain. Toute virologie comporte l'adaptation, comporte le fait de manipuler, c'est-à-dire de le tenir dans les mains le virus, et cela conduit donc à des modifications et à des risques. Il n'y a pas de virologie sans risque et il n'y a de lutte anti-infectieuse sans virologie. Il faut dire avec toutes les nuances de gris et de blanc, et ne pas dire que les gains de fonction sont interdits alors que certains sont indispensables. Encore une fois, la nature expérimente beaucoup plus de gains et de pertes que nous ne pouvons l'imaginer en tant que pauvres virologues humains.

**JR : Quelles seraient les évolutions souhaitables sur la pratique virologique ?**

JC : La question est très vaste. Nous faisons sans arrêt des progrès. Nous avons fait des progrès considérables, notamment sur la vitesse à laquelle nous sommes capables de mettre la main sur un virus, de le séquencer, de mettre au point des tests pour permettre de l'étudier dans des modèles inoffensifs justement pour étudier sa capacité à résister à tel ou tel anticorps, charge vaccinale ou naturelle etc. On a cultivé des virus sur des cellules et on a regardé ce qui se passait si on le mettait dans le milieu du sérum de convalescent. Cela pousse le virus [SARS-COV-2] à muter. Cela permet d'étudier ses mutations et comment il s'adapte in vitro. On a beaucoup d'autres exemples. Mais il faut rappeler qu'il n'y a pas que ce virus, il y en a des centaines d'autres qui frappent à la porte et qui peuvent donner des épidémies. Alors les pandémies, c'est rare, mais les épidémies sont courantes. Il faut améliorer nos systèmes de détection et cesser la vision du monde aseptisée, du monde sous barquette plastique de supermarché. Nous vivons dans un monde où il y a des humains et le reste de la création et nous échangeons inéluctablement. Nous devons donc être capables de réagir lorsque quelque chose que nous échangeons nous est nuisible. Mais l'idée de stériliser le monde autour de nous est invraisemblable.

**JR : A quoi sert un virus selon Darwin et selon vous ?**

JC : Les virus servent comme les abeilles à butiner, c'est-à-dire qu'ils emmènent du matériel génétique d'une espèce à une autre, ils vont le laisser, s'intégrer ou plus ou moins se dégrader. Donc première fonction, c'est butiner. La deuxième fonction des virus est qu'ils vont faire évoluer les organismes par leur réaction. Ils vont donc moduler la sélection des individus qui sont capables de ceci ou de cela parce qu'un individu qui résiste à tel à tel virus le fait pour résister à des propriétés qui pourront lui servir à d'autres choix et d'autres choses. L'idée d'un monde sans virus serait un monde triste, non pas que pour les virologues, mais cela serait un monde où on aurait du mal à voir évoluer des espèces et à sélectionner dans les espèces, les caractères que l'on souhaiterait maintenir et ceux que l'on souhaiterait laisser filer.