

Gabriel Gras en entretien avec Joël Ruet le 06/08/2021

JR : Sur la question de l'origine du virus, peut-on déconstruire les arguments les plus entendus ? Le COVID-19 pourrait-il être lié à un programme d'arme bactériologique ou bien même être la résultante d'une manipulation humaine à des fins de recherche ?

GG : Les coronavirus ne me paraissent pas « weaponizable ». Ils ne codent pas pour des toxines virulentes, ils n'entraînent pas des taux de létalité, en particulier pour le SRAS-COV-2, intéressants d'un point de vue militaire. En plus, on n'avait pas de vaccin contre [ce virus], donc je ne vois pas vraiment d'intérêt à aller essayer de bricoler des coronavirus pour faire des armes bactériologiques. Ça me paraît hors de toute logique.

La question qui est beaucoup plus pertinente, « est-ce que la manipulation humaine à des fins de recherche peut être à l'origine de ce virus ? ». C'est la question qu'on peut effectivement se poser, que les scientifiques se sont posés. Lorsqu'on pose ces questions, on essaye de voir les séquences du virus, on regarde les analogies avec d'autres virus ancestraux ou des virus de collection, on cherche où sont les mutations, on cherche les stigmates éventuels de manipulation génétique, et on cherche à comprendre les stratégies qui ont amené, par rapport à un virus « parent », à un nouveau phénotype du virus qui nous intéresse.

Pour un coronavirus qui semble venir des chauves-souris, est-ce qu'en laboratoire on aurait pu entraîner le fait qu'il infecte efficacement l'homme et comment ? Ces analyses ont été faites par de très nombreux scientifiques dans le monde. Leurs conclusions sont claires et consensuelles. Ce virus ne semble pas venir de manipulation humaine et semble venir de l'évolution en quelques dizaines d'années, à partir d'un virus prototype initial, qui est un coronavirus de chauve-souris. Cette situation est déjà arrivée deux fois. Le SARS-COV-1 de 2002-2003 venait de la chauve-souris via la civette. On a pu tracer toutes les mutations qui, au cours des échanges entre espèces, ont pu amener du virus ancestral de chauve-souris jusqu'au virus qui touche l'homme, qui lui est beaucoup plus létal. La même chose en 2012 avec le MERS, ce qui veut dire le « Middle-East Respiratory Syndrome ». Le MERS est passé de la chauve-souris au dromadaire puis du dromadaire à l'homme. On a donc deux exemples indépendants, naturels pour regarder quels sont les évolutions et les mutations qui peuvent amener d'un coronavirus de chauve-souris à un coronavirus de type SARS, le « Syndrome aigu respiratoire sévère » chez l'humain. En 2019, il y a eu un troisième cas. En l'occurrence pour ce nouveau cas, la stratégie d'adaptation aux cellules humaines du SARS-COV-2 n'est pas la même que celle qui était utilisée par d'autres virus. Elle n'est pas la même que celle du SARS-COV-1, même si cela vise les mêmes récepteurs chez l'homme. Il s'agit de l'ACE-2, qui est une molécule exprimée par les cellules humaines, et qui permet l'entrée de ce virus. Non seulement les scientifiques ne voient pas de stigmate ou des signes dans leurs analyses des séquences qui pourraient aller dans le sens de manipulation humaine, mais en plus, ils voient que ce qui fait que le SARS-COV-2 est adapté à l'entrée dans les cellules de mammifères par le récepteur ACE-2, qui est une stratégie tout à fait originale et qui n'est pas la même pour le SARS-COV-1. Pour cela, les scientifiques généralement manquent de créativité et vont plutôt

reproduire ce qu'a fait la nature quand ils veulent faire des études. Donc la conclusion consensuelle est que ce virus est tout à fait naturel. Les horloges moléculaires qui permettent d'estimer le temps d'évolution à partir d'une séquence ancestrale donnent quelques dizaines d'années d'évolution de ce virus pour dériver depuis le virus le plus proche trouvé chez la chauve-souris. La conclusion aujourd'hui est que ce virus est naturel. Ce virus est le troisième exemple de passage de coronavirus de chauve-souris vers l'homme. Probablement en passant par une ou des espèces intermédiaires, on a encore du travail à faire à ce niveau puisqu'on ne sait pas, aujourd'hui quelles sont les espèces intermédiaires qui seraient intervenues, contrairement au SARS-COV-1, où il s'agit de la civette, et au MERS, où il s'agit du dromadaire.

JR : Ce coronavirus, qui était émergent ou pré-émergent depuis quelques dizaines d'années selon ce principe d'horloge biologique, peut-il être sorti d'un laboratoire par accident ?

GG : On a trois beaux exemples de ce type de cas : en 2003-2004, avec le SARS-COV-1, c'est-à-dire un an après l'émergence initiale. Il y a eu trois accidents de laboratoires : à Singapour, à Taiwan et à Pékin. Ces trois accidents ont eu lieu dans des laboratoires de niveau 3, autrement appelés des BSL-3 ou P3, qui ont entraîné la sortie du virus SARS-COV-1 des laboratoires et ont provoqué des cas [de contamination] à l'extérieur dont un décès. Ça peut arriver.

La question « ce virus peut-il sortir d'un laboratoire par accident ? » Oui. Les accidents de laboratoire arrivent. La deuxième question « de quel type de laboratoire ? ». Dans le laboratoire où il est manipulé. Les coronavirus sont manipulés dans les laboratoires de niveau 2, P2, ou dans un laboratoire de niveau 3, P3, BSL-3. Avant l'émergence du SARS-COV-2, seuls deux coronavirus étaient manipulés à niveau 3 : le SARS-COV-1 et le MERS puisqu'ils sont très pathogènes chez l'homme et ils devaient donc être manipulés en niveau 3. J'insiste qu'aucun coronavirus n'a jamais été classé niveau 4. Donc ils ne sont pas du tout des virus qu'on va manipuler dans les laboratoires de très haute sécurité biologique. C'est peut-être la raison pour laquelle des accidents arrivent, parfois, comme en 2003-2004.

Donc, qu'est-ce qui se passe au moment d'une émergence ? Si on accepte que ce virus soit naturel, cela veut dire que ce virus est apparu. Pour qu'il arrive dans un laboratoire, il faut que ce soit un virus qui touche l'homme. Pour qu'un virus qui touche l'homme soit à l'abri dans un laboratoire il faut qu'on s'y intéresse. Pour qu'on s'y intéresse il faut qu'il y ait des gens qui soient malades, c'est-à-dire qu'on rentre dans la gestion d'une crise sanitaire et la gestion d'une émergence. Lorsque les gens sont malades, leurs échantillons sont pris et envoyés à un laboratoire d'analyse biomédicale de niveau 2. Dans les laboratoires de virologie, par exemple les laboratoires hospitaliers, pour faire des amplifications de virus, même si on ne sait pas s'il y a un virus, on va les mettre dans des systèmes de cultures de lignée qui amplifient le virus. [Dans ce cas, cette action] a généralement lieu dans des laboratoires de niveau 3, dans des hôpitaux. Dès lors, s'il y a un accident en laboratoire, cela veut dire que des travailleurs de laboratoire vont contracter l'infection sur laquelle ils recherchaient dans le cadre d'une émergence, c'est-à-dire qu'ils se mettent à faire partie d'un système qu'ils étudient eux-mêmes, c'est-à-dire qu'on n'ajoute rien au

système. On ne change rien. Si un technicien de laboratoire ou un chercheur attrape le virus de la COVID-19 (SARS-COV-2) qui n'est pas encore connu, mais parce qu'il le cherche, parce qu'il y a des patients, cela fera un patient de plus, il va peut-être le transmettre à sa famille. Mais ce n'est rien de plus que la transmission [d'un virus]. Donc oui, un virus peut sortir d'un laboratoire, à condition que ce laboratoire contienne ce virus et à condition qu'il y ait un accident. Ça arrive, c'est déjà arrivé, donc rien ne permet de l'exclure. En revanche, pour ce qui est du contexte particulier d'une émergence d'un virus qui est quand même très transmissible avec une contagiosité relativement élevée, ça ne va absolument rien changer à la dynamique de l'épidémie.

JR : Quel virus au sein de la famille de coronavirus se trouve dans quel laboratoire ? Quelles espèces sont les motivations des procédures de traitement laboratoires ?

GG : En général pour les virus, on s'en remet à des procédures et à des classements. L'OMS édite un manuel de sécurité biologique et les Etats souverains décident d'une classification sur la base des données publiées par l'OMS. Généralement, les classifications sont les mêmes dans tous les pays. Donc il y a des virus qui sont classés 1, 2, 3 ou 4.

[Niveau] 1 signifie qu'il n'y a pas de danger et qu'on travaille le [virus] de façon normale dans un laboratoire biologique, c'est-à-dire avec des paillasses et des équipements standards, sans protection particulière, si ce n'est les protections normales et les bonnes pratiques habituelles d'un laboratoire.

[Cette classification va jusqu'au niveau 4, là où le laboratoire est] dans une enveloppe de confinement extrêmement étanche, avec plusieurs étages de filtre de très haute efficacité. Dans ces laboratoires, les chercheurs travaillent en scaphandre surpressé, avec des contrôles réguliers et sous vidéo surveillance.

Au milieu [de cette classification] il y a le niveau 2. Un laboratoire de niveau 2 est un laboratoire classique, qui est fermé à clé, dans lequel n'entrent que les personnes autorisées et qui comporte un poste de sécurité microbiologique. Le virus de niveau 2, qui est considéré à faible risque, ne va pas être sorti des paillasses des laboratoires simplement. Il va être manipulé dans un appareil, qui gère le flux d'air pour qu'aucune sortie dans le volume de l'expérience vers le laboratoire ne soit possible. Donc, l'air de ce volume d'expérience est rejeté dans le laboratoire après une filtration de haute efficacité.

Les laboratoires de niveau 3 ont [une sécurité et gestion] un peu plus complexe. Il faut entrer par un sas, tout est décontaminable et lavable. On change de vêtements et on laisse les blouses à l'extérieur et on met des blouses spécifiques, ainsi que des équipements de protection pour entrer dans le laboratoire. Le laboratoire est en dépression. On y travaille sous des postes de sécurité microbiologique avec des procédures parfaitement établies. On a tout une gestion des effluents et des déchets avec des décontaminations préalables à l'élimination.

Donc 1, 2, 3, 4 du sans précaution au précaution ultime. La manière dont on va travailler et dans quel type de laboratoire dépend de la classification et du process qu'on va mettre en œuvre. Dans

le cas du SARS-COV-2, donc le virus de la COVID-19, l'OMS a édité des recommandations qui ont été reprises par l'Europe et qui ont permis la rédaction d'un décret de 2020 de la loi française. Sur cette base, le virus SARS-COV-2 est classé niveau 3, comme le MERS et le SARS-COV-1. Il est précisé que comme pour d'autres virus de niveau 3, les actes de diagnostic, qui ne sont pas susceptibles d'amplifier le virus ou de le concentrer, qui donc vont n'entraîner la manipulation que de quantité minimum de virus, sont faites dans un laboratoire de niveau 2. Cela colle à la logique du diagnostic et cela est fait dans tous les laboratoires d'analyse médicale, qui sont généralement de niveau 2. En revanche, tout acte de nature à amplifier le virus ou tout travail sur une quantité importante du virus sera fait en niveau 3. Donc quand vous avez un diagnostic sans stimuler les échantillons, sans aucune capacité à multiplier le virus, vous êtes en niveau 2. Quand vous passez en diagnostic pour isoler le virus, pour amplifier le virus, pour ensuite l'envoyer le séquençage, ou pour amplifier le virus, pour le passer à des laboratoires où mettre dans les collections ou de les passer à des laboratoires de recherche, vous êtes en niveau 3. Dès lors que vous faites de la recherche, que vous utilisez des systèmes de cultures cellulaires, qui vont reproduire ce virus parfois en grande quantité, ou que vous allez seulement produire de grande quantité de ce virus pour produire de l'antigène pour des études ou pour produire des vaccins, vous êtes en niveau 3 également. Tout cela est parfaitement codifié, le SARS-COV-2 ne changera rien, il est juste un virus de plus dans la liste des virus existants. Il vient de se classer exactement comme ses cousins : le SARS-COV-1 et le MERS. Il s'agit d'un virus enveloppé donc relativement fragile, qu'on peut manipuler en niveau 3, dès lors qu'on fait des amplifications ou des quantités importantes, et qu'on peut manipuler sous forme d'échantillon en niveau 2, à visée de diagnostic sans stimulation. Ces sont des protocoles et des procédures, qui sont parfaitement établis. De même pour le VIH. Pour le virus du SIDA, il s'agit d'un virus qui, dès lors qu'on l'amplifie, qu'on l'étudie en quantité, est en niveau 3, il est classé niveau 3, et le diagnostic sur des échantillons de patients est fait dans les laboratoires d'analyse médicale avec des précautions standards de niveau 2.

JR : Quand un nouveau virus actif est détecté comme étant pathogène, il peut être classé en P3 mais a priori pas en P4 ?

GG : La classification va dépendre de l'expérience qu'on a de la crise. Par exemple pour un virus de type Ébola, qui est inconnu, mais pour lequel vous voyez des profils cliniques très sévères, et vous voyez que vous avez une mortalité de 70% chez les gens infectés, et qu'il est très transmissible. Tout de suite, le système d'alerte sanitaire va commencer à raisonner : échantillon en P3, expérience en P4. Dès qu'on a une émergence d'un pathogène qui apparait hautement transmissible et hautement pathogène, on va passer au cran supérieur sans attendre qu'il soit classé. Dans le cas du SARS-COV-2, le système, je pense que c'était la réaction normale, a réagi en le classant comme ceux auxquels 'il ressemble, c'est-à-dire un virus, certes, très transmissible, mais dont la pathogénicité n'est pas très élevée puisqu'il tue assez peu de patients, sauf un certain groupe à risque. C'est pourquoi il est classé en niveau 3, et diagnostiqué en niveau 2.

JR : A l'Institut de virologie de Wuhan, il y a pourtant un laboratoire P4 ; qu'a communiqué le laboratoire suite au déclenchement de la pandémie ?

GG : Il faut préciser que l'Institut de virologie de Wuhan n'est pas le laboratoire P4. L'Institut de virologie de Wuhan est un Institut de l'Académie des sciences de Chine, qui regroupe des nombreuses équipes qui travaillent toutes sur de la virologie générale. Ils travaillent du virus d'un insecte au virus de chauve-souris en passant par le virus de plantes. Donc ils font de la virologie sur de nombreux types de virus, dont le VIH par exemple. Puis, ils ont des laboratoires BSL-1, BSL-2, BSL-3, et ils ont le premier laboratoire BSL-4, qui a été construit et accrédité en Chine. A l'Institut de virologie de Wuhan travaille une équipe spécialisée dans les coronavirus, en particulier des chauves-souris, qui a publié sur le virus ancestral du SARS-COV-1 et qui a la collection nationale des virus des faunes sauvages. Donc à l'Institut de virologie de Wuhan, il y a la plus grande collection des virus des faunes sauvages de Chine. Shi Zhengli dirige l'équipe spécialisée dans le coronavirus de chauve-souris. En l'occurrence, je la connais parce que j'ai travaillé avec elle pendant cinq années puisqu'elle faisait partie de l'équipe qui suivait le projet P4, tout en étant la directrice de l'équipe coronavirus. Quand la pandémie a débuté, elle a été très inquiète, parce qu'elle sait qu'un virus peut sortir d'un laboratoire par accident. Elle a vite repris sa collection, elle a séquencé, elle a tout vérifié. Elle a publié le virus de chauve-souris, qui était le plus proche du virus de SARS-COV-2, qui est un virus qui a 90% d'homologie avec le SARS-COV-2, qui n'est pas donc pas le virus à l'origine de la pandémie mais qui est un virus proche. On peut dire un grand-parent, puisque c'est à partir de ce virus que les équipes internationales ont déterminé qu'il y aurait potentiellement quelques décennies d'évolution pour passer d'une séquence prototypique, telle que celle qu'elle a publié, jusqu'à la séquence actuelle de SARS-COV-2. Voilà ce que les équipes de l'Institut de virologie de Wuhan ont publié : la séquence la plus proche du SARS-COV-2 trouvée dans leur collection.

JR : Qu'est-ce que cela signifie 95% en génétique ?

GG : En génétique, cela veut dire beaucoup plus loin qu'entre l'homme et le chimpanzé. Entre l'homme et le chimpanzé, il y a près de 99% d'homologie. Le parent le plus proche du SARS-COV-1 chez la civette a plus de 99% d'homologie avec le virus SARS-COV-1 chez l'homme. Le virus ancestral de chauve-souris du SARS-COV-1, publié aussi par Shi Zhengli, mais a posteriori, puisqu'elle a cherché dans des échantillons de faune sauvage après l'épidémie, a une homologie de séquence de 95-96% avec le SARS-COV-1. On se retrouve dans le même paysage que pour le SARS-COV-1 pour ce qui est des homologies de séquence. Une séquence ancestrale la plus proche chez une chauve-souris est autour de 95%, alors une 99% pour le SARS-COV-1 puisque nous avons la civette. Les équipes cherchent quelle pourrait-être cette séquence de 99% pour le SARS-COV-2.

JR : La gestion d'une maladie émergente a été faite selon des protocoles existants. Les protocoles ne sont-ils pas remis en question ? Y a-t-il quelque chose à retenir sur l'aspect de la gestion des laboratoires ? Cette question peut être déclinée au niveau international sur les P4, mais au niveau national P2-P3 ? Est-ce que cette pandémie fait déjà réfléchir la communauté des virologues sur la gestion des laboratoires, en termes de traitement médical, d'augmentation de fonction pour la recherche et de recherche plus généralement ?

GG : Je vais déjà éliminer le cas des P4. Les P4 sont un club très fermé dans le monde. Ils se connaissent tous. Ils communiquent ou pas. Ils collaborent ou pas, mais ils savent très bien qui fait quoi. La réglementation n'est pas homogène. La norme chinoise est différente de la norme européenne, qui elle-même est différente de la norme canadienne, australienne ou américaine. Mais, tout cela se ressemble. Il s'agit toujours d'un chercheur, un scaphandre avec différentes solutions technologiques pour faire en sorte que le laboratoire soit lui-même une enveloppe de confinement. J'élimine les P4 parce qu'il y en a peu, ils se connaissent, la réglementation est claire et elle est facile à suivre, et surtout parce que ça n'a rien à voir avec le SARS-COV-2. Le SARS-COV-2 n'a rien à faire dans un P4. Donc ces chercheurs arrivent très bien à travailler et à collaborer entre eux.

Au niveau des P3, cela est très différent. Un P3 est un outil. Je dirais que c'est la brique technologique de base du virologue, qui va travailler sur des pathogènes plus embêtants que le rhume saisonnier. Dès lors que l'on arrive sur des maladies, qui soit peuvent tuer et pour lesquelles on n'a pas de vaccin, soit peuvent entraîner des épidémies vraiment gênante même si elles ne tuent pas, on passe au niveau 3. Les normes de niveau 3, c'est la même chose. Elles ne sont pas homogènes mais elles se ressemblent. En revanche, il y a beaucoup de P3 dans le monde. Il y a des P3 de différentes qualités. En France, vous pouvez visiter 20 [laboratoires] P3 et vous en verrez de qualité diverse. En Chine, vous pouvez visiter 20 [laboratoires] P3 et vous en verrez de qualité diverse. Et idem, pour les USA. Il y en a beaucoup, mais il y en des vieux, des plus ou moins bien entretenus, il y en a où les procédures sont plus ou moins rigoureuses. Il faut faire attention au niveau 3. Si vous prenez la liste des P3 sur Wikipédia, vous aurez la liste des accidents de laboratoires dans le monde. Ainsi, il n'y en a pas qu'en Chine. Les accidents ne sont pas inquiétants, en soi. Il faut travailler sur ces virus et les P3 sont des outils majeurs pour protéger les populations contre les virus pathogènes. Aucun outil n'est parfait et en science la sécurité n'existe pas à 100%. Au niveau des P3, il y a peut-être des choses à faire localement, peut être en vérifiant le niveau de qualité ou en faisant des « upgrade » technologiques de tel ou tel laboratoire que l'on pourrait penser usé voir dépassé.

A mon avis la leçon qu'il faut retenir concernant le SARS-COV-2 est que ce n'est pas que scientifique. Il y a aussi des sciences humaines. Je me souviens en 2002-2003, avec le SARS-COV-1, sur la base d'informations transmises par des amis puisque je n'y étais pas, Pékin était devenue une ville morte, avec des craintes issues du monde entier et avec des conséquences économiques faramineuses pour une maladie qui n'a fait que 700 morts au niveau mondial, mais avec une gestion que l'OMS a jugée catastrophique par la Chine. L'OMS a publié à l'époque que les données publiées par la Chine n'étaient pas fiables. Ce qui a été un acte très fort. Après on a eu le H7N9 et

il a été très bien géré par la Chine. L'OMS a publié que le système de gestion de crise chinois avec H7N9 avait été remarquable. J'étais à Pékin à l'époque et je peux témoigner que le travail avait été remarquable. Les scientifiques et les autorités chinoises ont travaillé main dans la main avec l'OMS et l'émergence H7N9 avait été très bien gérée. Le SARS-COV-2 est un virus particulier puisqu'il est moins mortel que le SARS-COV-1 et le H7N9 mais il est aussi plus facile à transmettre. C'est donc peut-être un profil un peu plus exotique que ce à quoi on pouvait être habitué. Ce sont des conditions différentes, où il y avait des retards à l'allumage, où la gestion n'a pas été aussi optimale qu'après H7N9. Je pense que les leçons à apprendre, quand il y a l'émergence d'un nouveau pathogène, il est urgent de communiquer, d'ouvrir les données, la communication, et il est urgent de se mettre ensemble au niveau international pour avoir une action commune et rigoureuse sur la gestion de crise. Il est urgent de ne pas avoir les réflexes de fermer la porte et de cacher quoi que ce soit.

JR : Est-ce qu'il est possible de généraliser que les quelques exemples de fuites, qui se sont produits dans des P3, étaient tous liés à des maladies, qui étaient émergentes et qui étaient déjà dehors ? Ou est-ce que cette généralisation erronée ?

GG : Oui. Il y a eu la fièvre de Marburg, qui est un cousin proche d'Ebola. Ce virus [de la fièvre de Marburg] a émergé par des accidents de contamination en animalerie en Allemagne. On appelle ce virus « la fièvre de Marburg » parce qu'il a été découvert dans cette ville. Il y a donc des émergences qui peuvent très sérieuses.

Je me souviens dans les années 90 une scientifique américaine est décédée 15 jours après avoir été en contact avec des sécrétions d'un macaque, ou du moins un primate non humain. Je ne m'en souviens plus exactement. Mais il était positif à herpes B, qui est un virus qui ne fait rien aux singes mais qui lorsqu'il affecte l'homme est mortel en 15 jours.

Il y a donc des cas de virus, en particulier la fièvre de Marburg, qui n'ont pas donné des épidémies. En fait, quand un accident de laboratoire arrive, il est repéré tout de suite. D'ailleurs les trois accidents de réémergences du SARS-COV-1 dans un laboratoire à Singapour, Taiwan et Pékin ont été traités de manière très sérieuse immédiatement. Il n'y a eu qu'un cas de transmission mortelle à la famille d'un des scientifiques, qui l'avait attrapé au laboratoire. Oui des accidents arrivent. Non aujourd'hui on n'a pas d'épidémie, et encore moins de pandémie, qui soit venue d'une fuite de laboratoire.