



ÉTIENNE
DECROLY

EXPÉRIENCES
EN VIROLOGIE

Bénéfices et risques

Étienne Decroly

Expériences en virologie Bénéfices et risques

Éditions Quæ

La collection « Sciences en questions » accueille des textes traitant de questions d'ordre philosophique, épistémologique, anthropologique, sociologique ou éthique, relatives aux sciences et à l'activité scientifique.

Directrice de collection : Catherine Donnars.

Créé au sein d'INRAE (alors Inra), le groupe Sciences en questions s'est donné pour mission d'animer la réflexion des acteurs de la recherche en questionnant les manières dont la science se fait aujourd'hui, et comment elle conçoit sa responsabilité vis-à-vis de la société et de l'environnement naturel. Cet objectif se concrétise par l'organisation de conférences-débats qui deviennent les ouvrages de la collection « Sciences en questions ». Cet ouvrage fait suite à la conférence du 3 juin 2024, au siège d'INRAE à Paris.

Texte revu avec la collaboration de Marie-Noëlle Heinrich, Sophie Gerber et Laurence Guilloteau.

Les versions électroniques de cet ouvrage sont diffusées sous licence Creative Commons CC-by-NC-ND 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/fr/>

Éditions Quæ

RD 10

78026 Versailles Cedex

© éditions Quæ, 2025

ISBN papier : 978-2-7592-4053-1

ISBN PDF : 978-2-7592-4054-8

ISBN ePub : 978-2-7592-4055-5

ISSN : 1269-8490

www.quae.com

www.quae-open.com

Sommaire

Préface	6
Introduction	9
Enjeux de la recherche en virologie dans le domaine de la santé publique	11
Quelques exemples de pandémies	11
La lutte contre les virus : vaccins et antiviraux	13
La recherche en virologie : un continuum du risque	15
Nature des expériences réalisées dans les laboratoires	18
La culture de virus	18
Le clonage de génomes viraux	19
Les modèles animaux	19
Le gain de fonction	20
Mieux comprendre les enjeux des expériences de gain de fonction	22
Les pathogènes à potentiel pandémique	24
Les niveaux de biosécurité	26
Mieux adapter les contraintes de biosécurité aux risques biologiques	28
Les accidents de laboratoire ne sont pas exceptionnels	29
Quelles expériences pour quels risques ?	32
<i>Expériences dites « de passage en série »</i>	32
<i>Identification de mutants d'échappement viraux</i>	34
<i>Expériences sur des modèles expérimentaux animaux</i>	36
<i>Biologie de synthèse en virologie</i>	38
<i>Des expériences de gain de fonction sur les virus grippaux particulièrement risquées</i>	41

<i>Des risques tout aussi problématiques pour les expériences de gain de fonction sur les coronavirus</i>	45
<i>La suppression d'un gène peut parfois augmenter la pathogénèse virale</i>	49
Des alternatives aux expériences de gain de fonction existent	50
Comment réguler et mieux contrôler les expériences à risques ?	52
Conclusion	54
Discussion	56
Références bibliographiques	67

À mes fils, aux enfants de la planète

Préface

Cette conférence s’inscrit dans un cycle que nous avons pensé dans la suite de la pandémie du Covid — que dit le « monde d’après » de nos relations avec les virus, les bactéries, les animaux ? Charlotte Brives, anthropologue des sciences et de la santé au CNRS, l’a initié en 2023 en analysant nos relations aux microorganismes, dont elle a tiré une nouvelle notion, la « pluribiose » qui décrit la multiplicité de ces relations. Puis en 2024, Nicolas Lainé, chercheur IRD, a développé son propos sur le concept de *One Health* à l’aune de son expérience de terrain en Thaïlande, et a souligné l’intérêt de revoir les rapports entre les savoirs — savants, autochtones, et ceux des animaux eux-mêmes — dans la production des connaissances¹.

Aujourd’hui nous avons invité Étienne Decroly pour nous faire part de sa réflexion sur les méthodes de santé publique impliquant des virus, et en particulier celles étudiant leur potentiel de franchissement de la barrière d’espèce en utilisant des expériences de gain de fonction.

En 2020, dans un article de la revue du CNRS², vous analysiez les risques infectieux que les techniques d’étude des virus font courir, et vous alertiez sur le fait que ces risques doivent être connus et discutés au sein de la communauté scientifique et avec la société. Vous y pointiez le fait que les chercheurs sont souvent conscients « en théorie » des dangers éventuels que peuvent générer leurs travaux, mais cela ne se traduit pas forcément dans leurs pratiques lorsqu’ils mettent en place des expérimentations. Vous relatiez notamment votre expérience d’enseignement en master : dans ce cours d’ingénierie virale, vous présentez aux étudiants un exercice théorique consistant

1. Brives C., 2024. *Pluribiose. Travailler avec les microbes*. Versailles, éditions Quæ.
Lainé N., 2024. *Une seule santé. S’ouvrir à d’autres savoirs*. Versailles, éditions Quæ.

2. <https://lejournal.cnrs.fr/articles/la-question-de-lorigine-du-sars-cov-2-se-pose-serieusement> (page consultée le 02 avril 2025).

à imaginer un procédé procurant au virus VIH la capacité d'infecter n'importe quelle cellule de l'organisme, pas seulement les lymphocytes. Les étudiants sont pour la plupart d'entre eux en mesure de proposer des méthodes efficaces, conduisant à la construction de virus chimériques potentiellement dangereux. Et vous notez que, depuis dix ans que vous donnez ce cours, les étudiants s'attachent exclusivement à l'efficacité de la méthode sans s'interroger sur les conséquences potentielles de leurs mises en œuvre. Cette observation vous amène à penser que les scientifiques sont sans doute insuffisamment formés aux questions éthiques et à réfléchir hors du cadre de la recherche.

Étienne Decroly, vous êtes virologue, directeur de recherche CNRS au laboratoire Architecture et fonction des macromolécules biologiques (AFMB), à l'université d'Aix-Marseille. En 1994, vous avez passé votre thèse de doctorat à l'Université libre de Bruxelles, sur l'étude des mécanismes d'entrée du virus VIH-1 dans les cellules. Vous avez ensuite poursuivi en postdoctorat, à l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM) ; puis à l'Inserm, à Marseille, au laboratoire de Pathogénie des infections à lentivirus. En 2001, vous avez intégré le CNRS en tant que chargé de recherche, puis rejoint le laboratoire AFMB dans l'équipe Réplicases virales : structure, mécanisme et *Drug design*, où vous avez travaillé sur l'identification et la caractérisation d'enzymes virales impliquées dans la formation de la coiffe de virus à ARN.

Vos enseignements vous amènent à examiner les bénéfices et les risques potentiels des recherches sur les gains de fonction des virus. D'un côté, elles sont utiles à la santé publique, d'un autre côté, elles comportent des risques, même si les chercheurs prennent des précautions pour les éviter.

C'est pourquoi vous plaidez pour une évaluation transparente des bénéfices et des risques des expérimentations sur les gains de fonction, et pour un encadrement réglementaire

accru, qui prennent en considération les enjeux scientifiques certes, mais aussi les implications sociétales et politiques qui leur sont associées.

Les préoccupations que suscite la recherche sur les virus traversent les sphères politiques, militaires et la communauté scientifique elle-même. Je vous laisse la parole pour nous éclairer sur votre expérience scientifique dans le domaine et apporter votre réflexion sur la responsabilité de la recherche.

*Catherine Donnars,
Directrice de la collection « Sciences en questions »*

Introduction

La recherche en virologie est un enjeu sociétal essentiel de santé publique. Elle a permis de développer des vaccins efficaces contre de nombreux virus, de contrôler certaines épidémies grâce aux thérapeutiques et d'éradiquer le virus de la variole. La lutte contre ces pathogènes³ et la prévention de l'émergence de nouveaux pathogènes nécessitent la culture des virus et passent parfois par des expériences dites de « gain de fonction », c'est-à-dire qu'on évalue la capacité des virus à devenir plus infectieux, ou plus virulents. Ces expériences ont été conduites par exemple sur le virus de la grippe aviaire afin d'identifier des mutations favorisant la transmission par aérosol entre mammifères (voir p. 41). Elles visent à anticiper les risques d'émergence de souches de virus hautement pathogènes et à prévenir les futures épidémies. Mais peut-on vraiment anticiper l'évolution naturelle des virus avec ce type d'expérience ? Depuis 2012, une partie de la communauté scientifique s'inquiète du développement des expériences de gain de fonction.

La gestion du risque est une question primordiale en virologie, et les laboratoires mettent tous en œuvre des protocoles de biosécurité qui conditionnent des niveaux de confinement des pathogènes selon leur degré de pathogénèse. Si le risque zéro n'existe pas, les normes de biosécurité se sont progressivement renforcées pour mieux protéger les expérimentateurs et les populations. Néanmoins, divers accidents de laboratoire ont jalonné l'histoire de la virologie (voir p. 28).

Dans cet ouvrage, je souhaite montrer les bénéfices et les risques que comportent différents types d'expériences en fonction des virus étudiés et des manipulations opérées, et

3. Organismes (bactéries, virus, champignons, parasites, etc.) qui peuvent provoquer des maladies chez les hôtes, y compris les humains, les animaux et les plantes.

insister sur la nécessité de questionner à la fois l'éthique et l'intérêt pour la société des recherches réalisées, en particulier les expériences de gain de fonction sur des virus à potentiel pandémique.

Je vais d'abord décrire différents types d'expériences conduites dans le domaine de la virologie. Nous les analyserons à travers le prisme de la relation bénéfique/risque. Mon objectif est d'éclairer la réflexion des chercheurs, des acteurs institutionnels et du grand public sur la question suivante : comment limiter les risques biologiques tout en poursuivant des recherches nécessaires à une meilleure compréhension des mécanismes d'émergence et de pathogenèse virale, dans le but de mieux comprendre les virus, de développer de nouveaux vaccins et antiviraux ?

En préambule, je tiens à préciser que je n'ai pas de conflit d'intérêt concernant les questions que je vais aborder. Par ailleurs, les opinions que j'exprime ici sont personnelles et ne reflètent ni la position de la Société française de virologie, dont je suis membre du conseil d'administration, ni celle du laboratoire AFMB, ni même celle du CNRS, mon employeur. Je vais tenter de construire avec vous une pensée « libre ».

Enjeux de la recherche en virologie dans le domaine de la santé publique

Quelques exemples de pandémies

L'histoire des pandémies⁴ nous invite à une analyse réflexive. Nos sociétés sont confrontées aux pathogènes depuis leur origine. Des pandémies de plus ou moins grande envergure ont jalonné l'interaction entre les humains et les agents infectieux. Les pathogènes pandémiques appartiennent principalement à deux grandes familles : les virus et les bactéries. Mon domaine de compétence étant la virologie, mon propos ne portera que sur les premiers.

Survenue à partir de 1525, l'épidémie de variole a causé entre 25 et 50 millions de morts en 50 ans à la suite de l'explosion des infections par le virus variolique principalement en Amérique — notamment due à l'importation du virus par des conquistadors qui étaient porteurs de ce virus. Cette mortalité pèse sur une population mondiale estimée, pour cette période, à 500 millions. Les populations ont continué à vivre avec la variole après cette pandémie, et cette maladie est restée une cause importante de mortalité jusqu'à son éradication récente, durant les années 1980, grâce à un programme de vaccination mondiale piloté par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

La pandémie de grippe espagnole est survenue à la fin de la Première Guerre mondiale et a tué entre 50 et 60 millions de personnes infectées par une souche du virus dénommé H1N1 particulièrement virulente et contagieuse. Cette pandémie

4. Épidémie qui se propage à une échelle mondiale, touchant un grand nombre de personnes dans plusieurs pays et continents simultanément.

illustre l'émergence brutale d'un pathogène et ses conséquences dramatiques sur la santé publique, puisqu'on estime que la mortalité a concerné entre 2 et 4% de la population mondiale.

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) constitue un troisième exemple d'émergence virale. En 1983, ce virus, qui circulait jusque-là à bas bruit en Afrique, s'est propagé mondialement et a atteint le stade pandémique, tuant entre 30 et 40 millions de personnes dans le monde en 40 ans. Cette épidémie est toujours en cours. Son contrôle reste problématique, notamment en Afrique, où l'accès aux thérapeutiques — trop limité, notamment en raison de leur coût — est un enjeu de santé publique. Des financements importants attribués à la recherche en virologie dans les années 1980 ont permis de développer des médicaments antiviraux, et de retarder aujourd'hui l'apparition des symptômes de la maladie chez les patients infectés et traités, ainsi que de limiter la transmission interhumaine du virus. En revanche, malgré les efforts considérables de recherche, nous ne disposons toujours pas d'un vaccin efficace.

Enfin, plus récemment, fin 2019-début 2020, nous avons été témoins de l'émergence du SARS-CoV-2, le virus du Covid-19. Il a causé entre 12 et 20 millions de morts, selon que l'on comptabilise les patients décédés à la suite d'une infection par SARS-CoV-2 identifiés par des tests biologiques ou que l'on mesure la surmortalité durant les cinq dernières années de la pandémie.

Ces différents exemples montrent l'importance du risque d'émergence de nouvelles pandémies, et qu'il est essentiel de concevoir des programmes de prévention des épidémies coordonnés au niveau international. Ce travail est d'autant plus crucial qu'on estime que le risque augmente en raison de l'accroissement de la population mondiale, du réchauffement climatique, de l'intensification du transport aérien, et des multiples interconnexions entre les humains et les écosystèmes naturels. Le concept de santé globale, ou *One Health*, vise

justement à comprendre ces interconnexions afin de mieux lutter contre les maladies émergentes, notamment virales. Dans ce contexte, l'OMS travaille actuellement sur le déploiement de programmes de prévention des épidémies/pandémies, sans avoir trouvé pour l'instant de consensus mondial quant aux mesures prioritaires à mettre en œuvre.

La lutte contre les virus : vaccins et antiviraux

Les virus sont la deuxième cause d'émergence infectieuse, après les infections bactériennes. Le traitement des infections bactériennes est désormais bien maîtrisé grâce aux prophylaxies vaccinales et aux traitements antibiotiques, même si l'apparition de bactéries multirésistantes pose de sérieux problèmes et nous engage à poursuivre la recherche et le développement de nouvelles molécules ou stratégies thérapeutiques. En revanche, l'arsenal médical ciblant les virus reste limité et se concentre principalement sur les virus responsables d'infections chroniques, comme le VIH ou les virus des hépatites. La recherche en virologie est donc indispensable, non seulement pour comprendre les mécanismes d'émergence virale mais également pour mieux appréhender les mécanismes de réplication des virus, afin de mieux combattre les infections virales par des vaccins et antiviraux⁵.

Le développement des vaccins a fait suite à la variolisation⁶ comme moyen de contrôle des infections varioliques, puis

5. Les molécules thérapeutiques sont capables de limiter la réplication des virus, alors que la vaccination vise à prévenir les infections virales en exposant le système immunitaire à une version atténuée, inactivée ou fragmentée du virus, ou parfois seulement à une protéine virale, afin de stimuler une réponse immunitaire anticipée.

6. Ancienne méthode de prévention de la variole, qui consistait à inoculer une personne avec une petite quantité de matériel infectieux, généralement prélevé sur une pustule d'une personne malade. Le but était de provoquer une forme atténuée de la maladie, qui rendrait ensuite la personne immunisée contre de futures infections plus graves. Cette pratique est apparue en Chine et en Inde il y a plusieurs siècles, et a aussi été utilisée en Angleterre avant le développement des vaccins.

à une méthode plus sûre, par le médecin anglais Edward Jenner, consistant à utiliser le virus de la vaccine (la variole bovine) pour protéger contre la variole humaine. Cette découverte a permis de remplacer la variolisation par la vaccination car elle était plus sûre et efficace. Louis Pasteur a par la suite développé le premier vaccin contre la rage, qui tuait à l'époque 100 % des personnes infectées. Les vaccins ont joué depuis un rôle remarquable en santé publique et ont, entre autres, permis de limiter l'impact de la rage, la poliomyélite, la rougeole et d'éradiquer la variole grâce à un programme de vaccination mondial piloté par l'OMS (Fenner *et al.*, 1988).

L'OMS pilote actuellement un programme visant à éradiquer le virus de la polio (Delpeyroux *et al.*, 2013). Malgré des difficultés liées à la réversion de certaines souches vaccinales, l'objectif de l'OMS reste d'éliminer ce pathogène, comme cela a été possible pour le virus de la variole il y a 40 ans. Ces exemples montrent que la vaccination, dans le domaine de la virologie, peut avoir des bénéfices remarquables sur le contrôle des épidémies, et qu'il faut donc poursuivre les recherches et politiques de santé publique qui lui sont associées (Shattock *et al.*, 2024).

En ce qui concerne les antiviraux, malgré l'avènement des bi- et trithérapies, des molécules utilisées en prévention (PrEP) et des médicaments à durée d'action prolongée (jusqu'à six mois), notre arsenal thérapeutique face aux virus reste limité. La majorité des médicaments antiviraux disponibles aujourd'hui sur le marché concernent le virus du sida. En effet, sur une centaine de molécules antivirales, environ une cinquantaine ciblent le VIH. Les autres molécules sont principalement destinées à des infections chroniques par le virus de l'hépatite B et C, le cytomégalovirus (CMV) ou d'autres virus à ADN responsables d'infections chroniques (De Clercq, 2013). En revanche, l'efficacité des antiviraux dans le traitement des maladies aiguës, comme le SARS-CoV-2 ou la grippe, est souvent plus

limitée, notamment si le traitement est administré après l'apparition des symptômes, soit plusieurs jours après le début de l'infection.

Après avoir vu l'intérêt de la recherche en virologie pour la santé humaine, nous allons voir comment elle peut se déployer expérimentalement.

La recherche en virologie : un continuum du risque

Rappelons que les virus sont des agents infectieux microscopiques constitués d'une molécule d'ADN ou d'ARN entourée d'une coque protéique et éventuellement d'une membrane. La particularité des virus est qu'ils ne sont pas autonomes pour leur réplication, car ils utilisent les cellules d'un hôte pour produire leurs protéines et les nucléotides nécessaires à la synthèse de leur génome. Ils dépendent donc entièrement des mécanismes cellulaires de l'hôte pour se multiplier et se propager, et ce sont donc des parasites intracellulaires obligatoires. Les virus infectent des organismes vivants, comme les humains, les animaux, les plantes et les bactéries, et peuvent provoquer diverses maladies.

Une question clé en virologie est de comprendre les fonctions des gènes viraux. Comme le génome des virus est le plus souvent de petite taille, les chercheurs tentent de déterminer la fonction respective de chacun de leurs gènes en les inactivant⁷. L'objectif de ces recherches est avant tout de mieux comprendre les mécanismes de réplication des génomes, de virulence et de pathogenèse des virus afin de mieux contrôler les maladies qu'ils provoquent. Les scientifiques espèrent que cette compréhension moléculaire

7. L'inactivation des gènes peut être réalisée en introduisant des mutations dans le génome viral ou en délétant les gènes. Ce type d'expériences est appelé « génétique inverse » par les virologues.

des virus et des infections virales permettra de développer des antiviraux et des vaccins.

Une seconde préoccupation des virologues concerne l'émergence de nouvelles infections virales dans la population humaine. Ils tentent notamment d'élucider les « mécanismes de franchissement de la barrière d'espèce ». En d'autres termes, il s'agit de comprendre comment un virus qui circule dans une espèce animale — un phénomène appelé « épizootie » —, peut, à un moment donné, franchir cette barrière d'espèce et devenir un pathogène humain, c'est-à-dire devenir « zoonotique ».

On considère aujourd'hui que la majorité des émergences virales dans le monde sont zoonotiques. La propagation actuelle des virus de la grippe aviaire à partir des oiseaux sauvages, d'abord chez les mammifères marins, puis plus récemment chez les mammifères terrestres illustre ce phénomène⁸. Aux États-Unis, de nombreux élevages bovins sont contaminés par le virus H5N1, et la présence de ce virus dans le lait a été démontrée. Quelques cas de transmission du virus des bovins à l'humain ont été rapportés mais, heureusement, la transmission interhumaine n'est pas encore avérée. Cette épizootie alimente cependant des inquiétudes croissantes quant à l'éventualité d'une nouvelle pandémie de grippe dans les années à venir, et plus généralement quant aux risques pandémiques liés aux virus respiratoires.

Divers outils de recherche ont été mis au point pour mieux comprendre les mécanismes d'évolution des virus. Ils permettent de produire ou de répliquer les virus dans les laboratoires. Dans certains cas, les chercheurs modifient les génomes viraux⁹, ce qui conduit généralement à une diminution de leur capacité d'infection ou de répllication.

8. Voir <https://www.science-et-vie.com/corps-et-sante/virus/grippe-aviaire-un-second-cas-dinfection-humaine-signe-aux-etats-unis-existe-t-il-un-risque-de-propagation-parmi-les-humains-131876.html> (page consultée le 02 avril 2025).

9. Par exemple, par mutagenèse dirigée (voir p. 19).

Cependant, certaines expériences peuvent, au contraire, entraîner des « gains de fonction », c'est-à-dire générer des virus génétiquement modifiés qui ont une capacité de réplication accrue ou une virulence renforcée (Berche, 2023). Les risques biologiques associés à ce type d'expérience soulèvent des questions de biosécurité et d'éthique, car il n'existe pas de frontière claire entre les expériences jugées sans danger et celles considérées comme dangereuses. Il est souvent difficile d'anticiper les résultats des expériences visant à modifier les génomes (voir p. 49). Le risque expérimental n'est pas une fonction discrète : il existe un continuum du risque.

Nature des expériences réalisées dans les laboratoires

La culture de virus

Le premier type d’outil de recherche couramment utilisé est la culture de virus dans des cellules. Les virus ne peuvent pas se répliquer de manière autonome, ils ont besoin d’une cellule hôte pour se propager car ce sont des parasites obligatoires. Par conséquent, contrairement à la plupart des bactéries, il est impossible de multiplier les virus en les cultivant dans des bouillons nutritionnels ou sur des géloses dans des coupelles fermées, appelées boîtes de Pétri. Les scientifiques ont donc développé des systèmes de culture cellulaire *in vitro* permettant d’infecter des cellules pour répliquer les virus et ainsi étudier les relations hôte-pathogène dans un système modèle pour comprendre les fonctions des différents gènes viraux. Cette approche est extrêmement répandue dans les laboratoires de virologie, et présente des risques maîtrisables car elle repose sur la culture de souches virales, par exemple circulant chez les humains, le plus souvent isolées initialement à partir de patients infectés. Par ailleurs, il est couramment admis que la culture de virus dans une lignée cellulaire conduit le plus souvent, après un certain nombre de cycles de répllication, à la sélection de mutations atténuant progressivement la virulence des virus chez l’hôte naturel. L’atténuation résulte, entre autres, d’une pression de sélection réduite en l’absence de contrainte du système immunitaire dans les cultures cellulaires. C’est d’ailleurs avec ce type de technique que les premiers vaccins atténués ont été produits en répétant les passages d’un virus dans une lignée cellulaire afin d’atténuer sa virulence (Tanguy et Tournier, 2022).

Le clonage de génomes viraux

Un deuxième type d'outil consiste à cloner les génomes viraux. Grâce aux techniques de biologie moléculaire, on peut construire des plasmides, c'est-à-dire des vecteurs génétiques, contenant le génome complet des virus. Ces constructions sont appelées «clones moléculaires» et permettent de produire efficacement des virus en introduisant, par exemple, l'ADN de ces clones dans des cellules ou en transfectant les ARN viraux produits à partir de ces plasmides. L'avantage du clonage est qu'il permet de réaliser ultérieurement des expériences de mutagenèse dirigée. En introduisant des mutations spécifiques dans le génome viral, les scientifiques peuvent étudier leurs effets sur la réplication du virus, et ainsi comprendre la fonction des gènes viraux. Cette approche est désignée sous le terme de «génétique inverse», car elle consiste à modifier un gène viral pour observer les phénotypes associés, à l'inverse des approches classiques de la génétique qui cherchent d'abord à identifier des différences phénotypiques avant d'en retracer les causes génétiques (Lemay, 2011).

Les modèles animaux

Le développement des vaccins et des antiviraux, ainsi que la compréhension des mécanismes de pathogenèse, nécessitent de disposer de modèles animaux. Dans un premier temps, les chercheurs ont travaillé sur des animaux prélevés dans la faune sauvage. Cependant l'état sanitaire des animaux était mal contrôlé (risque de co-infections virales), induisant une variabilité importante lors des expériences. Par ailleurs, des expérimentateurs ont parfois été accidentellement contaminés par des virus présents chez les modèles animaux. Ce fut notamment le cas dans la ville de Marbourg en Allemagne, où plusieurs animaleries ont été infectées en 1980 par un virus proche d'Ebola appelé depuis «virus Marburg » (voir p.29).

Aujourd'hui, les expérimentateurs utilisent exclusivement des animaux élevés à dessein, ce qui permet un meilleur contrôle sanitaire. De plus, cela évite de travailler avec des animaux dont la variabilité génétique est trop importante, induisant des biais expérimentaux. Cependant, les modèles animaux sont parfois inexistantes pour certains virus. En effet, les virus infectent le plus souvent un nombre limité d'espèces, ce qui entraîne des difficultés pour obtenir des modèles animaux pour tous les virus. L'absence d'infection d'une espèce peut, par exemple, être liée à des variations génétiques dans les récepteurs utilisés par les virus pour entrer dans les cellules (voir p. 41), ou encore à des différences au niveau des mécanismes de défense cellulaires vis-à-vis des infections — les chercheurs parlent de barrière d'espèce et/ou de restriction.

Ces quinze dernières années, les techniques d'édition du génome¹⁰ ont rendu possible le développement d'animaux transgéniques dits «humanisés» (voir p. 36). Par exemple, il est possible de construire des souris transgéniques qui expriment le récepteur d'entrée d'un virus humain à la place du récepteur naturel. Ces animaux transgéniques sont souvent infectés de manière plus efficace par les virus et peuvent parfois développer des maladies mimant mieux celles des humains. Cela permet aux chercheurs d'étudier la pathogenèse, et de déterminer l'efficacité thérapeutique de molécules antivirales, par exemple, ou d'évaluer l'efficacité des vaccins.

Le gain de fonction

Enfin, un dernier type d'expériences, décrit dans la littérature scientifique, sont les expériences dites de «gain de fonction». Elles consistent à modifier génétiquement le génome de

10. Les méthodes d'édition du génome sont des techniques permettant de modifier de manière précise et ciblée le matériel génétique d'un organisme. La technique la plus couramment utilisée est CRISPR-Cas9 qui utilise une enzyme (Cas9) guidée par un ARN pour cibler une séquence spécifique d'ADN et y introduire des mutations.

virus afin de leur faire acquérir de nouvelles propriétés, favorisant leur transmission ou leur réplication dans un système expérimental donné. Ces expériences de gain de fonction sont régulièrement utilisées par les scientifiques pour tenter de comprendre comment les virus sont capables de franchir la barrière d'espèce. L'objectif, dans ce cas, est non seulement de comprendre la mécanique évolutive, mais également d'identifier les mutations associées à la virulence des infections ou permettant le franchissement de la barrière d'espèce. Le but final est d'identifier les mutations à surveiller chez les virus circulant dans les populations animales, qui pourraient faire craindre leur capacité à franchir cette barrière d'espèce et à infecter l'homme. Ces surveillances jouent un rôle clé dans le déclenchement de mesures sanitaires à mettre en œuvre. Elles motivent, par exemple, l'abattage préventif d'élevages avicoles lors des infections par les virus de la grippe, mesure qui pose d'autres questions éthiques par ailleurs.

Mieux comprendre les enjeux des expériences de gain de fonction

Quel est le concept des expériences de gain de fonction ? Leur définition n'est pas univoque : tous les virologues n'incluent pas le même type d'expériences sous cette appellation, ce qui conduit à des débats quant à la nécessité ou non de réguler ces expériences. Pour rappel, ce que nous appelons ici « une fonction » est une propriété d'un virus que l'on observe dans un système expérimental donné, comme sa capacité à infecter une cellule ou sa virulence.

Pour illustrer ce concept, prenons l'exemple d'un virus de souris que l'on cultive dans une lignée cellulaire de souris exprimant un récepteur d'entrée du virus chez les humains. La culture répétée du virus dans ce système expérimental va progressivement sélectionner, parmi les quasi-espèces¹¹ de virus, des mutants du virus mieux adaptés à l'infection de cette lignée cellulaire. Dans cet exemple, on peut légitimement dire que l'on va observer un gain de fonction du virus dans cette lignée cellulaire. En revanche, le virus ainsi sélectionné aura probablement, dans le même temps, perdu partiellement sa capacité à infecter de manière productive des cellules portant le récepteur naturel, car les mutations sélectionnées feront que ce virus reconnaîtra moins bien le récepteur murin¹². Nous voyons donc, par cette expérience de pensée, que le gain de fonction observé dans un système expérimental donné — la lignée cellulaire portant le récepteur humain — est associé à une perte de fonction dans un autre système expérimental — la lignée cellulaire portant le récepteur murin.

11. Ensemble de variants génétiques très proches d'un virus donné, mais présentant des différences subtiles dans leur séquence génétique. Ces variants coexistent dans une population virale et sont générés à la suite de mutations lors de la réplication du génome viral.

12. Murin : qui se rapporte aux souris.

De même, si l'on reprend notre exemple dans lequel le virus était initialement compétent pour infecter une espèce animale — ici la souris —, l'expérience va sélectionner des variants capables d'infecter une autre espèce via un récepteur homologue — ici l'espèce humaine. On peut donc légitimement se demander si l'expérience va conduire à un gain de fonction, tel que le virus sélectionné sera capable de franchir plus aisément la barrière d'espèce et d'infecter les humains, et sera potentiellement capable de provoquer une épidémie en cas d'accident.

On parle donc de gain de fonction lorsque les expériences permettent de produire des virus qui se répliquent de manière plus efficace : avec pathogénicité accrue, avec altération du taux de survie des animaux infectés, ou modification des symptômes dans les organismes infectés. Le gain peut également inclure d'autres fonctions qui vont se traduire par une augmentation de la transmission des virus ou de leur résistance par rapport à des médicaments ou des vaccins. Le risque biologique lié à ces expériences nécessite de prendre en compte la nature des virus étudiés. En effet, si je réalise ce type d'expérience sur un virus de bactéries, que les scientifiques appellent des phages, je ne prends évidemment pas les mêmes risques que si je réalise ces expériences sur un virus animal ou un virus humain. Par exemple, adapter un phage pour infecter de façon productive et détruire une bactérie multirésistante aux antibiotiques, poserait peu de problèmes du point de vue éthique ou de biosécurité aux yeux de la communauté scientifique. En effet, développer des phages qui tuent efficacement les bactéries multirésistantes constitue un moyen efficace de lutter contre des bactéries pour lesquelles nous n'avons pas de traitement disponible. C'est ce que l'on appelle communément la « phagothérapie » (Brives, 2024).

En revanche, si je réalise des expériences afin d'adapter, par mutation, un virus animal pour une infection de cellules humaines, ou si les expériences concernent des pathogènes à

potentiel pandémique, le risque biologique soulève clairement des questions éthiques. Quelle est la balance bénéfique/risque de l'expérience ? Est-ce que les résultats que j'espère obtenir sont suffisamment prometteurs pour la société par rapport au risque de sélectionner un pathogène infectieux difficilement contrôlable ? Les expériences que je conduis pourraient-elles être utilisées à d'autres fins, comme le bioterrorisme ou la militarisation de pathogènes ? Et enfin, les conditions de biosécurité dans lesquelles je réalise ces expériences sont-elles suffisamment robustes pour me prémunir de toute infection humaine ?

Les pathogènes à potentiel pandémique

Ces différents cas montrent que le risque ne dépend pas seulement des expériences que l'on réalise, mais aussi du type de virus sur lequel on travaille. L'arbitrage de cette question est donc une question scientifique, ainsi qu'une question de société. C'est pourquoi il est crucial de définir les pathogènes à potentiel pandémique, c'est-à-dire ceux dont les scientifiques pensent qu'ils pourraient engendrer une pandémie mondiale. En général, ce sont des virus zoonotiques qui appartiennent à des familles ayant précédemment démontré un potentiel infectieux humain important ou ayant déjà engendré des épidémies ou des pandémies avec des conséquences significatives sur la santé humaine. Le risque est jugé plus important lorsque les virus se transmettent par aérosol et sont responsables d'infections respiratoires, ou qu'ils sont fortement létaux, ou bien lorsqu'il s'agit de virus pour lesquels on n'a pas d'immunité acquise dans les populations.

Bien que tout le monde comprenne intuitivement le concept de virus à potentiel pandémique, la définition de ces virus reste floue et leur liste doit être évaluée en permanence. En effet, à un moment donné, un pathogène peut ne pas être considéré à potentiel pandémique, mais le devenir ultérieurement en raison de l'évolution des virus ou d'une

réévaluation des risques. Typiquement, les coronavirus ont longtemps été considérés comme à faible risque pour l'humain jusqu'à l'émergence, respectivement en 2002 et 2012, des virus hautement pathogènes que sont le SARS-CoV et le MERS-CoV. Ce flou dans la liste des pathogènes à potentiel pandémique (PPP) a pour conséquence l'absence de consensus international sur le niveau de biosécurité adapté à la manipulation des différentes familles de virus, ainsi que des débats et des controverses autour des niveaux de régulation des expériences de gain de fonction.

Malgré la difficulté à recenser les PPP, les virologues ont défini une sous-classe d'expériences de gain de fonction appelées «GOFROC» (*gain-of-function research of concern*) qui concerne spécifiquement les pathogènes à potentiel pandémique. Dans certains cas, les risques concernent non seulement les laboratoires qui effectuent les recherches, mais également l'usage éventuellement malveillant des résultats de recherche. Cet usage dual (*dual use*) pose directement un enjeu éthique. On parle alors de DURC (*dual use research of concern*). Ce concept désigne les implications des recherches en termes de risque biologique, tant du point de vue du bioterrorisme que de l'utilisation comme arme biologique éventuelle par les militaires. Se pose alors la question suivante : dans quelle mesure les expériences conduites en laboratoire et/ou les résultats issus de ces recherches peuvent-ils fournir des informations ou «des plans» aux personnes ayant des intentions malveillantes dans le cadre du bioterrorisme ou de la guerre bactériologique ? Il est évidemment nécessaire de prendre en compte ces éléments dans l'évaluation du risque en virologie.

Enfin, il est important de noter que les expériences de gain de fonction ne concernent pas que le domaine de la virologie. Une analyse de la littérature scientifique des 20 dernières années montre qu'environ 65 % des expériences de gain de fonction la concernent, mais environ 30 % portent sur les bactéries, et une faible part sur les champignons, prions ou autres parasites (Schuerger *et al.*, 2023).

Les niveaux de biosécurité

L'analyse de la littérature en virologie ouvre un autre débat : le niveau de biosécurité (*biosafety level* ou BSL) associé à ces expériences de gain de fonction.

Différents niveaux de confinement ont été établis pour garantir la biosécurité, allant de 1 (BSL-1) à 4 (BSL-4). Pour simplifier, le niveau BSL-1 correspond à un travail sur des paillasse de laboratoire standard, sans contraintes particulières. Le niveau BSL-2 implique une pièce confinée où les virus sont manipulés sous des hottes à flux laminaire afin d'éviter les contaminations extérieures et de protéger les expérimentateurs. Le niveau BSL-3 est beaucoup plus contraignant et vise à protéger l'expérimentateur tout en évitant toute sortie des pathogènes de l'enceinte confinée. L'entrée dans le laboratoire se fait via un sas de décontamination, une dépression est maintenue dans le laboratoire pour empêcher la sortie des virus, et les expérimentateurs travaillent sous des hottes à flux laminaire, avec des équipements de protection individuelle tels que des blouses de laboratoire. La sortie du laboratoire nécessite une décontamination systématique des personnes, mais surtout des échantillons, à l'aide d'un autoclave adossé à ce laboratoire. Enfin, le niveau BSL-4 représente le niveau de sécurité le plus élevé : les expérimentateurs se protègent en utilisant des scaphandres autonomes. Cet équipement est nécessaire parce que certains pathogènes se propagent par aérosol, ou pour des virus hautement pathogènes ou transmissibles pour lesquels nous ne disposons pas de contre-mesures.

On pourrait penser naïvement que les expériences de gain de fonction sont toujours conduites dans des laboratoires de haut niveau de biosécurité (BSL-3 et BSL-4). L'analyse de la littérature montre qu'il n'en est rien. Les expériences de gain de fonction sont majoritairement réalisées dans des laboratoires de type BSL-2, et seulement environ 1 % des expériences publiées sont réalisées dans les laboratoires de

type BSL-4. Il n'existe donc pas de corrélation entre les niveaux de confinement et la dangerosité des expériences qui sont conduites dans les laboratoires ; ce qui est, à mon sens, problématique. De plus, bien qu'intéressante, cette analyse ne prend malheureusement pas en compte les expériences réalisées dans les laboratoires non académiques ou dans les laboratoires militaires, pour lesquels on dispose de très peu d'informations. C'est donc la partie invisible de l'iceberg !

Mieux adapter les contraintes de biosécurité aux risques biologiques

Regardons de plus près comment assurer la biosécurité des expérimentations. Elle repose sur trois piliers, on parle communément de triangle de la biosécurité.

Le premier pilier à prendre en compte est la nature des virus sur lesquels on va réaliser des expériences. Travailler sur des virus qui sont uniquement des pathogènes animaux ou végétaux paraît moins dangereux que de travailler sur des pathogènes humains, du point de vue de la santé humaine. Dans le cas où des virus à potentiel pandémique sont en jeu, le risque biologique est bien sûr plus important que pour des pathogènes humains à faible potentiel de transmission. Or l'évaluation du niveau de risque associé aux virus est souvent complexe et peut faire l'objet de débats. Les virus collectés chez les animaux sauvages sont généralement considérés comme à faible risque et donc confinés en laboratoire de type BSL-2, alors que dans certains cas, ces virus peuvent s'adapter, franchir la barrière d'espèce et être responsables d'épidémies humaines, en particulier quand il n'y a pas d'immunité préexistante dans les populations vis-à-vis de ce pathogène. Au contraire, certains virus initialement considérés comme dangereux et associés à un niveau de biosécurité élevé peuvent voir leur niveau de confinement diminuer après la découverte d'un vaccin, de molécules thérapeutiques efficaces ou de l'existence d'une immunité protectrice dans les populations. Ces exemples illustrent bien que l'évaluation du risque biologique dépend de nombreux paramètres et peut varier au cours du temps.

Le deuxième pilier de la biosécurité concerne la nature des expériences qui vont être réalisées au laboratoire sur les virus. On a vu que les expériences peuvent aller de la perte de fonction, à la reconstruction de virus synthétiques à partir des

séquences génomiques de ces virus, jusqu'aux expériences de gain de fonction sur les PPP ou GOFROC (Tournier, 2019); les risques biologiques augmentent également en fonction du type d'expériences réalisées. Les piliers 1 et 2 déterminent le risque intrinsèque des expériences.

Le troisième pilier du triangle de la biosécurité porte sur le niveau et la nature du confinement mis en œuvre. Ce niveau est en lien direct avec les deux piliers précédents... Mais, dans le contexte des recherches à «double risque» (usage dual), il faut également penser le confinement en termes de diffusion des résultats de la recherche (Verlado *et al.*, 2022). Faut-il publier toutes les expériences, ou certaines expériences doivent-elles rester confidentielles ?

Les accidents de laboratoire ne sont pas exceptionnels

Bien que la biosécurité soit une préoccupation importante pour les scientifiques, les accidents de recherche existent (Heymann *et al.*, 2004). En tant que virologue, pendant de nombreuses années, je croyais que ces événements étaient exceptionnels. Cependant, la littérature scientifique recense un nombre important d'incidents de laboratoire, et certains accidents sont bien documentés. La grande majorité d'entre eux n'ont, heureusement, pas provoqué d'infections secondaires. Toutefois, quelques exemples de foyers épidémiques locaux résultant d'accidents de laboratoire, voire d'infections se propageant mondialement, sont connus.

Je vais décrire brièvement quelques accidents de laboratoire particulièrement illustratifs pour montrer que l'analyse et la compréhension de ces événements pourraient permettre d'améliorer significativement les pratiques de recherche et la biosécurité.

Le premier accident de recherche important documenté a eu lieu dans la ville allemande de Marbourg en 1967, où

des singes infectés par un virus apparenté à Ebola, appelé «virus Marburg», ont été importés dans le laboratoire pour réaliser des expérimentations animales. Plusieurs membres du personnel de l'animalerie ont été contaminés par le virus des singes, entraînant une trentaine de cas secondaires, dont sept décès de personnes contaminées (Luby et Sanders, 1969). Il est intéressant de noter que l'analyse rétrospective de cet accident a été conduite avec rigueur, engendrant de véritables changements dans les pratiques. Aujourd'hui, il est interdit de travailler avec des animaux collectés dans la faune sauvage. Les expérimentations animales sont désormais réalisées sur des animaux élevés à cet effet et contrôlés pour l'absence de pathogènes, afin d'éviter des accidents de recherche similaires.

Un deuxième exemple est lié à la grippe H1N1 qui s'est propagée mondialement en 1977. Cette grippe a causé plusieurs centaines de milliers de morts dans le monde et a engendré une pandémie qui a duré plusieurs années. L'origine de cette épidémie est longtemps restée mal comprise, et personne n'imaginait qu'il s'agissait d'un accident de recherche probablement lié aux expériences visant à développer de nouveaux vaccins. De fait, l'origine accidentelle n'a été révélée qu'en 2015, lorsque les virus circulant lors de l'épidémie de 1977 ont été séquencés. En effet, ces analyses génétiques ont montré que la séquence du virus de 1977 était identique, à quelques nucléotides près, à celle d'un virus qui circulait 25 ans plus tôt. Or tous les virologues moléculaires savent que, lorsqu'un virus se réplique, des erreurs de réplication conduisent à l'accumulation progressive de mutations. Le processus d'évolution naturel des virus est donc incompatible avec le fait d'avoir deux virus de séquences identiques à 25 ans d'écart ! Aujourd'hui, bien que l'identité du laboratoire impliqué dans cet accident ne soit pas connue, les chercheurs s'accordent sur l'hypothèse que ce virus provient d'un stock viral qui a été conservé dans un congélateur et qui a été cultivé dans un laboratoire d'où il s'est échappé, donnant naissance à cette pandémie (Rozo et Gronvall, 2015).

Je finirai en décrivant brièvement plusieurs accidents de recherche liés aux expérimentations sur les coronavirus entre 2003 et 2005. Quatre accidents concernant le SARS-CoV-1 sont documentés dans la littérature. L'un d'eux concerne un laboratoire de type BSL-4 situé à Taïwan, où un membre du personnel a été contaminé (Normile, 2004). Un autre accident a été décrit à Pékin dans un laboratoire de type BSL-3, associé à un foyer épidémique secondaire. Ces exemples illustrent que les mesures de biosécurité ne sont pas infaillibles et que travailler sur des virus PPP comme les coronavirus, qui se transmettent par aérosol, comporte des risques, même lorsque les expériences sont menées dans des laboratoires de type BSL-3 ou BSL-4.

Face à ces risques d'infection acquise lors d'expérimentations, le niveau de biosécurité des laboratoires sécurisés de virologie et de bactériologie a augmenté au cours des 40 dernières années. Les normes de biosécurité, notamment dans les laboratoires de type BSL-3, sont également devenues plus sévères. Et un nombre important de laboratoires de type BSL-4 ont été construits au cours des 30 dernières années¹³. La majorité des laboratoires de type BSL-4 se trouvent aujourd'hui en Europe. Il existe une vingtaine de laboratoires de type BSL-4 aux États-Unis, deux laboratoires en Chine et une dizaine en Asie du Sud-Est. À la suite de la pandémie de SARS-CoV-2, la Chine a annoncé un accroissement significatif du nombre de laboratoires de types BSL-3 et BSL-4, afin que toutes les régions soient dotées de ce type de laboratoires. Je parle ici uniquement des laboratoires civils, car les laboratoires militaires sont souvent mal répertoriés ou inconnus du grand public.

L'intensification de la construction de laboratoires de type BSL-4 pourrait être une excellente nouvelle. On pourrait y voir un renforcement du niveau de biosécurité dans le monde. C'est en effet une partie de l'enjeu du développement de ces laboratoires hautement confinés.

13. Voir <https://www.globalbiolabs.org/map> (page consultée le 02 avril 2025).

Cependant, il ne faudrait pas tomber dans le travers qui consisterait à effectuer des expériences de plus en plus dangereuses parce qu'on dispose de plus de laboratoires à haut niveau de biosécurité. En augmentant le nombre de laboratoires et également le risque biologique lié aux expérimentations menées dans ces laboratoires, on pourrait observer un effet paradoxal inverse à ce qui est attendu : une augmentation du risque biologique. Pour limiter les risques biologiques, il est donc capital de s'interroger sur les expériences que l'on conduit dans chacun de ces types de laboratoire et s'interdire éventuellement la conduite d'expériences trop risquées (Korn *et al.*, 2019).

Quelles expériences pour quels risques ?

À partir de quelques exemples d'expériences typiques que l'on réalise dans des laboratoires de virologie, nous allons discuter des risques biologiques associés aux différents types d'expériences ainsi que des bénéfices escomptés.

Expériences dites « de passage en série »

L'idée de ces expériences est de faire évoluer les virus en les adaptant au mieux à une culture cellulaire donnée. Elles consistent à propager les virus dans une culture cellulaire. Lorsque le virus se réplique, les générations suivantes contiennent chacune quelques mutations. Les virologues parlent de populations de virus ou de quasi-espèces. Il est possible de récolter la « soupe de mutants » afin de réaliser une nouvelle infection. Si l'on répète cette expérience, les mutants les mieux adaptés pour infecter de manière productive la lignée cellulaire vont progressivement être sélectionnés, tandis que les virus moins adaptés vont progressivement disparaître. Au fur et à mesure des passages en série, on sélectionne parmi les populations de virus celle qui est la mieux adaptée à cette culture cellulaire.

Les virologues pratiquent ce type d'expérience depuis très longtemps. Les premiers vaccins contre le virus de la polio ont ainsi été élaborés grâce à des expériences de passage en série (Tanguy et Tournier, 2022). Les chercheurs considèrent que, comme les expériences sont réalisées en l'absence de pression de sélection du système immunitaire et sur une lignée cellulaire unique, les virus les plus efficaces pour infecter une lignée cellulaire seront sélectionnés — avec amélioration de leur « fitness », ou valeur sélective ou valeur reproductive —, mais ils vont progressivement perdre des fonctions biologiques importantes pour leur réplication dans le contexte d'une infection virale chez un hôte naturel. Les virus issus de ces expériences sont ainsi le plus souvent « atténués » et, si des patients sont infectés avec ce type de virus, ils vont engendrer une réponse immunitaire forte et contrôler rapidement l'infection par ce virus aux capacités répliquatives amoindries.

Cette méthode a permis de développer les vaccins vivants atténués contre les virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la polio, utilisés aujourd'hui. Cet exemple illustre le fait qu'un passage en série d'un virus sur des cultures cellulaires est rarement associé à un gain de fonction chez son hôte naturel. En effet, l'expérience de passage en série sélectionne des virus qui se répliquent mieux dans la lignée cellulaire utilisée pour répliquer le virus (un gain de fonction), mais il y a une perte de fonction quand on injecte le virus dans l'hôte naturel dans le contexte vaccinal. En résumé, ces virus perdent partiellement leur capacité répliquative et leur pouvoir pathogène tout en conservant leur capacité à induire l'immunité. Toutefois, comme les virus atténués restent capables de se répliquer à bas bruit, il existe potentiellement un risque de réversion des mutations. Ce type de réversion est, par exemple, observé avec les vaccins atténués contre la polio, qui peuvent parfois réverter vers des formes transmissibles chez l'humain (Delpeyroux *et al.*, 2013).

Identification de mutants d'échappement viraux

Un second type d'expérience consiste à réaliser des cultures de virus en présence d'un antiviral ou d'anticorps neutralisants¹⁴ afin d'identifier des mutants d'échappement. Prenons l'exemple des molécules antivirales. Le développement de ces molécules thérapeutiques est un processus complexe : les scientifiques identifient d'abord, parmi un ensemble de molécules disponibles dans des banques de molécules chimiques (chimiothèques), celles qui ont des activités antivirales dans les cultures cellulaires. Lorsqu'une molécule active est identifiée, les chercheurs ne connaissent le plus souvent pas sa cible thérapeutique : ils ne savent pas précisément comment ce médicament est capable de bloquer la réplication du virus. Identifier le mode d'action des molécules est pourtant essentiel pour pouvoir identifier des molécules hautement actives et débiter des essais thérapeutiques. Pour ce faire, les chercheurs peuvent cultiver le virus dans des cellules sous la contrainte de la molécule antivirale. Dans la mesure où la culture du virus se fait sous la pression de sélection de la molécule antivirale, l'expérimentateur va sélectionner, petit à petit, parmi les quasi-espèces virales, celles qui échappent à cette pression de sélection. En d'autres termes, on va identifier des virus qui résistent au médicament. En étudiant les mutations conférant la résistance du virus, il est possible d'identifier quels gènes sont ciblés par la molécule antivirale et ainsi de comprendre le mécanisme moléculaire — on parle de mode d'action — par lequel ce médicament est capable d'inhiber la réplication du virus.

Ces expériences sont extrêmement bénéfiques pour la recherche, car elles permettent de comprendre le mode d'action des molécules thérapeutiques, contribuant ainsi au développement et à la mise sur le marché de nouvelles molécules antivirales. Cependant, elles produisent paradoxalement des

14. Un anticorps neutralisant est un anticorps qui peut se lier à un virus et empêcher l'infection, en bloquant sa capacité à infecter une cellule.

virus mutants capables de résister aux médicaments en cours de développement, et cette résistance pourrait poser problème à long terme lors de leur utilisation chez les patients. Dans la plupart des cas, on observe que si l'on parvient rapidement à sélectionner des mutants d'échappement au laboratoire, ces mutations apparaissent également rapidement chez les patients sous traitement antiviral. En revanche, s'il est difficile d'obtenir de tels mutants en laboratoire, il sera généralement plus rare de les observer en situation clinique. De plus, il est possible d'évaluer si les virus mutants conservent — ou non — une bonne capacité répliquative : dans le jargon des chercheurs on cherche à savoir si leur « fitness », leur capacité répliquative est altérée.

Des expériences similaires permettent également d'évaluer l'échappement potentiel des virus aux anticorps thérapeutiques ou aux vaccins. Dans ce cas, l'expérience consiste à récupérer les anticorps neutralisants capables de bloquer l'infection virale dans le sérum des patients après une infection naturelle ou vaccination. On cultive ensuite les virus sous la pression de sélection de ces anticorps afin de déterminer si des virus capables d'échapper à cette neutralisation sont sélectionnés. Si l'on observe effectivement l'émergence de virus répliquants dans ces conditions, cela suggère que des virus échappant à la neutralisation pourraient rapidement être sélectionnés dans la population lors du déploiement des vaccins.

Cet exemple rappelle ce qui a été observé pendant la crise du SARS-CoV-2 : une émergence régulière de variants échappant à l'immunité au sein des populations. L'immunité contre le SARS-CoV-2 provenait à la fois de la circulation du virus dans la population et de la vaccination de masse. Dans le cas de virus comme le SARS-CoV-2, la pression de sélection liée à l'immunité croissante dans la population a favorisé une évolution rapide du virus, sélectionnant les souches virales les plus efficaces se propageant malgré la contrainte exercée par les anticorps neutralisants. Cette immunité a contribué de manière significative à la pression

de sélection, entraînant l'apparition de vagues successives de variants. Ces expériences permettent donc d'évaluer et de mieux comprendre les mécanismes d'échappement viral, et éventuellement d'identifier des anticorps neutralisant un large spectre de souches virales. En revanche, avec d'autres familles virales, il est parfois difficile de générer des virus capables d'échapper à la contrainte vaccinale. Cela explique pourquoi, dans certains cas, la vaccination reste très efficace et l'immunité contre ces pathogènes persiste pendant des années, car les virus ne parviennent pas à la contourner.

Expériences sur des modèles expérimentaux animaux

Abordons maintenant un troisième type d'expérience : les passages en série de virus sur des souris «humanisées». Il est souvent difficile de développer de bons modèles expérimentaux animaux pour étudier les infections virales et la pathogénèse. En effet, les virus sont souvent adaptés à une espèce spécifique en raison de leur tropisme¹⁵, et infectent avec une faible efficacité les modèles animaux, qui développent rarement des pathologies représentatives de la maladie humaine. Une des raisons est la variabilité génétique, notamment au niveau des récepteurs nécessaires à l'entrée des virus dans les cellules, mais d'autres facteurs peuvent également jouer un rôle important (facteurs de restriction, immunité, etc.). Cette variabilité génétique participe d'ailleurs à la barrière d'espèce.

L'avènement de nouveaux outils de biologie moléculaire, tels que CRISPR-Cas9, permet de contourner cette difficulté en créant des souris transgéniques exprimant, par exemple, des récepteurs humains pour différents virus ou présentant des déficits immunitaires favorisant la réplication virale. Ces souris transgéniques sont désormais couramment utilisées

15. Capacité du virus à infecter certains types de cellules plutôt que d'autres.

comme modèles pour étudier la pathogenèse, développer des vaccins, évaluer des molécules thérapeutiques ou comprendre les mécanismes de franchissement de la barrière d'espèce. On peut réaliser différents types d'expériences sur ces modèles animaux, et les risques associés dépendent intimement de la nature exacte des expériences conduites.

Si les chercheurs infectent par exemple des souris transgéniques avec un virus humain, ils ne s'attendent pas à sélectionner un virus avec une létalité accrue chez l'humain. Au contraire, ce type d'expérience devrait sélectionner des mutations favorisant l'adaptation au modèle murin.

Imaginons maintenant qu'un chercheur souhaite évaluer la possibilité de franchissement de la barrière d'espèce d'un virus murin capable de reconnaître un récepteur X humain présent à la surface des cellules de souris transgéniques. Dans cette expérience de pensée, les chercheurs vont, dans un premier temps, produire des souris humanisées exprimant le récepteur X humain. Concrètement, à l'aide des ciseaux moléculaires CRISPR-Cas9, ils vont échanger le gène codant pour la protéine X de souris par celui codant pour la protéine X présent à la surface des cellules humaines. Ensuite, ils réalisent une expérience de passage en série, similaire à celles que j'ai décrites précédemment sur des lignées cellulaires, mais cette fois dans des souris humanisées pour le récepteur X. Lors des passages successifs, ils vont progressivement sélectionner des virus capables de reconnaître le récepteur humain introduit artificiellement dans ces souris transgéniques. En d'autres termes, au fil des passages en série, on observera une évolution du virus, qui s'adaptera progressivement pour mieux reconnaître le récepteur X humain et éventuellement devenir un pathogène humain. En séquençant les virus, il sera possible d'identifier les mutations critiques responsables du franchissement de la barrière d'espèce. De plus, on s'attend à sélectionner des virus provoquant des symptômes d'infection plus prononcés ou une mortalité accrue chez les souris humanisées.

Contrairement à l'exemple de l'utilisation des modèles de souris transgéniques pour l'évaluation d'un vaccin, dans cette expérience de pensée, les expérimentateurs utilisent au départ un virus infectant une espèce animale. Le processus de passage en série sur des souris transgéniques humanisées (donc qui expriment un récepteur humain) conduit à la sélection des virus ayant une meilleure capacité à reconnaître le récepteur humain. Ces virus présentent un potentiel accru de franchissement de la barrière d'espèce, ce qui rend ces expériences très risquées.

Ces deux exemples d'expériences illustrent, d'une part, l'importance du développement de ces modèles de souris humanisées pour le développement thérapeutique, utile en santé publique et, d'autre part, le fait qu'il n'y a pas de réponse simple et tranchée concernant la question du risque biologique. Tout dépend de la nature des expériences menées. Dans certains cas, le passage dans ces modèles animaux peut réduire le risque biologique des virus sélectionnés. Cependant, dans d'autres cas, le processus risque de sélectionner des virus dont le potentiel infectieux chez l'humain pourrait être augmenté. C'est cette seconde catégorie d'expériences qui nécessite une réflexion approfondie, non seulement en termes de contraintes de biosécurité, mais également d'un point de vue éthique. Il sera essentiel de déterminer si ces expériences visant à forcer le franchissement de la barrière d'espèce sont éthiquement responsables et acceptables, au vu des risques qu'elles comportent pour la santé humaine. Personnellement, je m'interdis de faire ce type d'expériences.

Biologie de synthèse en virologie

Un quatrième type d'expérience que je souhaite discuter est la construction de virus synthétiques, qu'ils soient naturels ou chimériques. En effet, les nouveaux outils de la biologie moléculaire, combinés aux capacités de synthèse de l'ADN à partir des séquences disponibles dans les bases de données,

permettent désormais de créer des virus infectieux en seulement quelques semaines en assemblant des fragments d'ADN (Tournier, 2019). Ces avancées technologiques changent radicalement la donne en termes de sécurité biologique et de risque d'usage dual.

Prenons l'exemple des travaux réalisés sur les coronavirus de chauves-souris. Il est souvent difficile de collecter des virus infectieux à partir d'échantillons d'animaux sauvages, en particulier lorsque les échantillons proviennent d'excréments, ce qui entrave considérablement l'étude des virus infectant ces espèces de chiroptères. Cependant, le développement des méthodes de séquençage à haut débit permet d'obtenir la séquence complète de nombreux pathogènes, même à partir d'échantillons extrêmement dégradés. En réalité, il n'est pas nécessaire de disposer d'un échantillon complet et infectieux pour reconstituer la séquence complète d'un virus. Il suffit d'obtenir les séquences de différents fragments viraux et de les assembler. C'est un peu comme un puzzle : une fois que l'on dispose de toutes les pièces — ici les morceaux de séquence —, il devient possible de reconstituer l'intégralité du puzzle — c'est-à-dire le génome viral — par un processus que l'on appelle la « métagénomique »¹⁶. Une fois que la séquence complète du génome est connue, il devient possible de synthétiser directement un virus infectieux à partir de fragments d'ADN produits sur la base d'un fichier contenant la séquence. Cela présente de nouveaux défis et risques en matière de biosécurité et soulève de véritables questions concernant l'usage malveillant éventuel de ces technologies (usage dual).

Grâce à ces méthodes, le virus de la grippe espagnole a été reconstitué à partir de sa séquence dès 2005. Cela a également été fait pour le SARS-CoV-2 : lorsque la séquence a été connue au début de son émergence, vers le 12 janvier 2020, une équipe

16. En biologie moléculaire, la métagénomique consiste à analyser le matériel génétique extrait directement d'un échantillon environnemental, sans avoir besoin de cultiver les organismes.

suisse a construit le virus infectieux en moins d'un mois en utilisant les méthodes de la biologie de synthèse (Iseni *et al.*, 2020). Il a également été possible de construire des virus endogénéisés¹⁷, rendus infectieux à la suite de l'introduction de quelques mutations. Ces méthodes permettent également d'introduire un grand nombre de mutations dans le génome des virus, mais aussi de construire des virus chimériques¹⁸. La construction de virus chimériques consiste à échanger un fragment de virus avec un morceau homologue correspondant provenant d'un autre virus dont on a la séquence. Les outils de biologie moléculaire permettent, en quelque sorte, de faire du copier-coller de gènes viraux. Ce type d'expérience permet de construire des virus nouveaux et d'évaluer au laboratoire la capacité du virus, dont on dispose de la séquence mais pas du virus infectieux, à infecter de manière productive des cellules ou des animaux au laboratoire. Ces expériences sont par exemple utilisées pour mieux comprendre les mécanismes de franchissement des barrières d'espèce. L'espoir des chercheurs est d'identifier des virus qui pourraient éventuellement devenir des pathogènes humains en étudiant l'infection des cellules humaines par les virus chimériques reconstruits (Sallard *et al.*, 2020). Mais peut-on réellement anticiper l'évolution des virus avec ces méthodes ?

Il est évident que ce type d'expériences pose de nombreuses questions d'éthique et de biosécurité. Aujourd'hui, les techniques de synthèse de gènes s'accélèrent à une vitesse fulgurante, et il sera donc rapidement impossible de contrôler la production de gènes synthétiques¹⁹ — notamment avec la démocratisation des systèmes de synthèse de gènes de paillasse basés sur des technologies d'imprimantes à

17. Il s'agit de virus anciens, souvent inactivés, intégrés dans le génome des espèces infectées.

18. Virus qui ont été génétiquement modifiés en combinant des éléments provenant de différents virus ou de différents génomes.

19. Voir « Bioterrorisme : des chercheurs du MIT parviennent à contourner le système de détection censé prévenir la recréation de virus pandémiques ». *Le Monde*, 18 juin 2024.

jet d'encre. En aval, il sera probablement impossible de contrôler la production de virus modifiés ou non. Il est, à mon avis, absolument nécessaire de déterminer collectivement comment nous souhaitons contrôler la synthèse de ces gènes et la production de ces virus recombinants, et quels moyens mettre en place afin de contrôler ces expériences. Aujourd'hui, il existe un grand vide juridique et nous avons trop peu d'éléments de réponse institutionnels et législatifs à ces questions clés pour la biosécurité²⁰.

Des expériences de gain de fonction sur les virus grippaux particulièrement risquées

Enfin, les expériences de gain de fonction sont âprement débattues depuis 2012, après des expériences réalisées en Hollande et aux États-Unis par les équipes de Ron Fouchier et Yoshihiro Kawaoka, respectivement. Ces deux équipes de chercheurs ont construit des virus de la grippe aviaire contenant des mutations — au niveau de facteurs de virulence — précédemment identifiées pour favoriser l'infection et la transmission par aérosol entre mammifères²¹.

Les virus de la famille de la grippe sont connus pour infecter efficacement les poules, les canards, mais également un certain nombre d'oiseaux sauvages migrateurs. Ces espèces sont considérées comme les réservoirs naturels des virus grippaux. Habituellement, ces virus aviaires sont incapables d'infecter efficacement les humains. La raison de cette barrière d'espèce est que, pour entrer dans les cellules, ces virus reconnaissent un sucre présent à la surface des protéines cellulaires : l'acide sialique. Or les acides sialiques sont reliés entre eux différemment chez les humains et chez les oiseaux.

20. Voir « Il est urgent d'harmoniser les réglementations internationales de biosécurité dans la recherche ». *Le Monde*, Tribune, 04 juin 2024.

21. Voir « Virus modifiés en labo : rendre la grippe aviaire transmissible aux humains ». *Science et vie*, 21 mars 2023, <https://www.science-et-vie.com/corps-et-sante/virus-modifies-en-labo-rendre-la-grippe-aviaire-transmissible-aux-humains-100887.html> (page consultée le 02 avril 2025).

La conséquence de ce «branchement» différent est qu'il n'y a normalement pas, ou très peu, d'infections humaines possibles par des virus aviaires et réciproquement, pas d'infections aviaires par des virus humains. Il y a donc une barrière d'espèce entre les mammifères et les oiseaux. Le problème est que le porc est un hôte intermédiaire : il est infectable à la fois par les virus aviaires et par les virus humains parce que ses cellules expriment les deux types d'acides sialiques. Lorsqu'un porc est infecté par un virus aviaire et un virus humain, un «réassortiment» génétique peut s'opérer. Les porcs vont produire des virus contenant une partie du matériel génétique issu des virus aviaires et une partie du matériel des virus humains. Grâce à ce processus de réassortiment, des virus capables d'infecter l'humain, mais contenant une partie des segments génétiques des virus aviaires, peuvent être produits.

Ce processus de réassortiment est responsable de la génération sporadique de nouveaux pathogènes humains qui peuvent donner naissance à des épidémies locales ou à des pandémies, comme celle de la grippe espagnole de 1918. Le processus de réassortiment est rendu possible parce que le virus de la grippe a un génome dit «segmenté» — c'est-à-dire constitué de huit fragments distincts — qui permet d'opérer cette loterie génétique. C'est une des raisons majeures de l'évolution génétique rapide de cette famille de virus, que l'on considère comme ayant un potentiel pandémique important.

Dans ce contexte, un enjeu important est d'identifier les mutations associées à une virulence accrue de ces virus lors du franchissement de la barrière d'espèce. Cinquante ans d'études génétiques ont permis d'établir une liste des mutations de virulence associées aux virus infectants l'espèce humaine. Il est nécessaire de surveiller l'apparition de ces mutations chez les oiseaux et volailles si l'on souhaite mieux contrôler le risque que ces virus franchissent la barrière d'espèce, avec, par exemple, des mesures d'abattage systématique des volailles infectées ou le déploiement de vaccins chez les volailles.

Bien que l'analyse des génomes des différentes souches de virus grippaux ait permis d'associer des mutations à une virulence accrue lors de l'infection des mammifères, nous n'avons pas de démonstration expérimentale du rôle de ces mutations dans la virulence ou la capacité du virus à franchir la barrière d'espèce. Nous avons simplement des indications statistiques que les virus qui infectent efficacement l'humain possèdent telle mutation à telle position et que les virus aviaires ont plutôt telle mutation à telle position, mais nous n'avons pas de preuve formelle du rôle causal des mutations.

Les expériences de gain de fonction réalisées simultanément par les équipes de Ron Fouchier et Yoshihiro Kawaoka ont voulu démontrer cette causalité (Herfst *et al.*, 2012). Pour ce faire, ils ont introduit simultanément plusieurs mutations de virulence dans le génome de virus aviaires afin de voir si ces mutations favorisent la transmission par aérosol et l'infection des mammifères. Les espèces mammifères modèles utilisées dans ces expériences étaient les furets, une espèce très sensible à l'infection par le virus de la grippe.

L'expérience conduite est assez simple. Les expérimentateurs disposent de deux cages séparant les animaux afin d'empêcher les infections entre animaux par contact direct. Les cages sont toutefois reliées par un conduit qui laisse passer les virus transmissibles par aérosol. Lorsqu'un furet est infecté avec le virus non modifié, on observe la transmission à l'ensemble des animaux de la cage, démontrant la transmission du virus par contact direct. En revanche, il n'y a pas de transmission par aérosol du virus, et aucun animal dans la cage reliée par un conduit n'est infecté. Lorsque la même expérience est réalisée avec les virus aviaires contenant les cinq mutations associées à la virulence chez les mammifères, on observe une situation radicalement différente : la transmission entre les animaux de la même cage est toujours efficace, et tous les animaux sont infectés par contact direct. En revanche, ce virus génétiquement modifié se transmet également efficacement par aérosol, dans la mesure où trois des quatre

animaux sont infectés dans la cage reliée par un conduit. On peut donc légitimement conclure que les mutations introduites favorisent grandement la transmission du virus par aérosol chez les furets.

Au vu de ce qui vient d'être décrit, on est en droit de s'interroger sur l'éthique de ces expériences en termes de risques et de bénéfices. *A priori*, les mutations introduites étaient déjà connues pour être associées à la virulence et à la transmission par aérosol du virus, et l'expérience ne fait que confirmer cette hypothèse en apportant une preuve définitive grâce à l'utilisation d'une méthode expérimentale rigoureuse. Cependant, l'expérience a, elle, produit un virus qui n'existait pas naturellement, et il est fort probable que jamais la combinaison de mutations produite expérimentalement n'aurait émergé naturellement. En effet, même lorsque les manipulateurs ont tenté de faire une évolution naturelle de ce virus par des expériences de passage en série chez les furets, ils n'ont pas été capables de produire des virus se transmettant efficacement entre les cages. Les risques ici sont liés à l'introduction simultanée de cinq mutations de virulence dans les virus aviaires. Par ailleurs, il serait présomptueux de croire que l'expérience permet d'anticiper l'évolution naturelle d'un virus. En revanche, on est en droit de se demander : quelle serait la trajectoire épidémique si le virus généré lors de ces expériences infectait accidentellement un expérimentateur ?

L'évolution naturelle d'un virus est en effet différente de celle observée dans l'expérience où sont introduites simultanément et artificiellement cinq mutations de virulence. Lorsque le virus évolue au cours d'une infection naturelle, la réplication génère des quasi-espèces, c'est-à-dire une population de virus qui contient en moyenne une mutation par rapport au virus initial. Même si, dans l'ensemble de la population virale, il est probable de trouver les cinq mutations de virulence, aucun virus ne contient simultanément les cinq mutations. Par ailleurs, comme ce sont des virus aviaires, les mutations qui confèrent un avantage chez les mammifères sont contre-sélectionnées,

car elles sont usuellement défavorables pour leur réplication chez les oiseaux. En résumé, lors des expériences de gain de fonction, on force le franchissement de la barrière d'espèce en introduisant simultanément cinq mutations aux bonnes positions; et la situation est donc radicalement différente de la situation naturelle où les mutations apparaissent progressivement dans le génome viral. C'est ce qui confère à ce type d'expériences de gain de fonction sur les virus grippaux une dangerosité extrême.

Ces expériences ont suscité un débat dans la communauté scientifique. Bien que la question n'ait pas été tranchée au niveau international, un moratoire sur le financement des expériences de gain de fonction a été mis en place de 2014 à 2017 aux États-Unis. À la fin du moratoire, un protocole spécifique pour l'évaluation du financement de ces expériences par les deniers publics a été institué (P3CO). Aux États-Unis, les expériences de gain de fonction sont désormais évaluées par un comité d'experts afin de définir les conditions de biosécurité nécessaires et de décider de leur financement ou, au contraire, d'un refus de financement pour des raisons de risques biologiques ou de risque de double usage. Au niveau européen, à ma connaissance, il n'y a pas de régulation similaire, et nous manquons cruellement d'harmonisation réglementaire au niveau mondial.

Des risques tout aussi problématiques pour les expériences de gain de fonction sur les coronavirus

Malgré les contraintes réglementaires américaines, les expériences de gain de fonction ont continué aux États-Unis et dans le monde. Prenons l'exemple des coronavirus : l'équipe de Ralph Baric, aux États-Unis, a développé des méthodologies pour construire des coronavirus recombinants ou chimériques depuis plus de 20 ans (Menachery *et al.*, 2015). L'effet principal du moratoire, interdisant le financement de

ces expériences, a favorisé leur délocalisation vers la Chine. En effet, le laboratoire de l'Institut de virologie de Wuhan (WIV) a commencé à conduire des expériences de gain de fonction sur les coronavirus, comme les coronavirus SARS et MERS, à partir de 2015, précisément au moment de leur interdiction aux États-Unis ; et les premiers résultats ont été publiés dès 2017 (Hu *et al.*, 2017).

Dans les expériences conduites au WIV, l'objectif des recherches consistait à identifier, dans les populations de chauves-souris qui sont les réservoirs des coronavirus, s'il existait des virus capables de franchir la barrière d'espèce et donc des menaces quant à leur potentiel pandémique chez les humains. Il est très facile de séquencer les virus présents dans les échantillons collectés dans les mines, les caves ou les grottes colonisées par ces chauves-souris. À partir d'échantillons collectés, les virologues peuvent assembler des dizaines, voire des centaines de génomes de coronavirus grâce aux techniques de métagénomique. En revanche, l'exploration des mines et des grottes permet difficilement de collecter des virus infectieux dans le but de les cultiver au laboratoire. La littérature scientifique indique que l'Institut de virologie de Wuhan possède seulement moins d'une dizaine de β -coronavirus infectieux en comparaison aux centaines de génomes disponibles dans les banques de données. Cela démontre qu'il y a un hiatus entre la capacité de collecte de virus cultivables et la capacité de les séquencer.

L'idée des chercheurs, qui ont publié leurs travaux dans les revues *Nature Medicine* en 2015 (Menachery *et al.*, 2015) et *PLOS Pathogens* en 2017 (Hu *et al.*, 2017), était de construire des virus chimériques afin d'évaluer s'il existait des virus à potentiel pandémique dans les colonies de chauves-souris. À partir du moment où ils disposaient de virus cultivables au laboratoire, il était en effet devenu possible de construire ces virus chimériques pour tester leur capacité à infecter des cellules humaines. La stratégie expérimentale consistait à réaliser un échange génétique

du domaine spike — c'est-à-dire de la protéine qui est à la surface du virus et qui permet au virus de reconnaître le récepteur de surface cellulaire ACE2 afin d'entrer dans les cellules humaines — en utilisant des séquences de protéines spike présentes dans leur base de données. Les laboratoires ont donc construit des virus chimériques afin de déterminer si ceux-ci étaient capables — ou non — d'infecter différentes lignées cellulaires, incluant des cellules humaines. Si les virus chimériques construits ne sont pas capables d'infecter les cellules humaines, cela signifie que les protéines spike introduites dans ces virus ne présentent pas de potentiel pandémique, alors que si les virus chimériques infectaient de manière productive les cellules humaines, ce serait une indication que les virus séquencés doivent être surveillés en raison de leur potentiel épidémique.

Dans l'expérience, publiée en 2015 dans la revue *Nature Medicine*, les chercheurs des laboratoires américain et chinois ont introduit un domaine codant pour la protéine spike d'un coronavirus de chauve-souris dans un coronavirus préalablement adapté pour la réplication dans des modèles murins. Leurs expériences ont utilisé des méthodes de biologie moléculaire, maintenant courantes dans les laboratoires de virologie, et qui ne laissent pas de trace des manipulations génétiques réalisées. Une fois les virus chimériques construits, les expérimentateurs ont comparé l'infection d'un virus sauvage avec celle provoquée par les virus modifiés génétiquement. Les virus sont injectés dans des souris transgéniques exprimant le récepteur viral, la protéine ACE2 humaine. Ce type d'expérience a permis de démontrer que les virus naturels induisaient des pertes de poids chez les souris — qui sont le marqueur de la pathogenèse du virus — supérieures à celles observées lors des infections par les virus chimériques. L'analyse des expériences indiquait que les virus chimériques construits étaient infectieux, mais leur virulence et leur infectiosité étaient estimées comme étant moindres que celles du virus

initial. Les auteurs ont donc considéré que ce virus est potentiellement infectieux dans le modèle animal, mais avec un moindre risque de franchissement de la barrière d'espèce que le virus initialement isolé.

D'autres expériences du même type ont été réalisées ultérieurement en utilisant d'autres séquences codant pour la protéine spike. Elles ont été décrites dans un rapport de recherche remis aux National Institutes of Health (NIH), qui finançaient ces travaux malgré le moratoire américain sur le financement des expériences de gain de fonction. Dans ce cas, quatre virus chimériques ont été construits et comparés à un virus sauvage. Les virus chimériques induisaient des pertes de poids plus importantes que le virus sauvage dans le modèle murin transgénique humanisé pour le récepteur ACE2. Ces expériences indiquent un gain de fonction dans la mesure où le virus chimérique est plus pathogène dans ce modèle animal humanisé, et donc potentiellement plus dangereux. Afin de confirmer les observations, les expérimentateurs ont également mesuré la charge virale au cours de l'infection chez ces souris. Ici encore, ils ont observé que les virus chimériques induisaient une virémie de 10 à 1 000 fois supérieure, ce qui indique qu'il y a un gain de fonction important dans un modèle expérimental construit pour anticiper le potentiel infectieux chez l'humain.

En conclusion, ces expériences indiquent qu'il existe, dans les colonies de chauves-souris, des virus qui ont probablement un risque élevé de franchir un jour la barrière d'espèce. Le bénéfice de ces expériences est que l'on confirme explicitement qu'il existe chez les chauves-souris des virus qui ont potentiellement une bonne capacité à infecter les cellules humaines exprimant le récepteur ACE2. En revanche, le risque de ce type d'expériences est, à mon sens, très élevé, car elles ont permis de produire, en laboratoire, des virus infectieux qui n'existaient pas dans la nature. Si un expérimentateur s'infecte accidentellement, il est très difficile de prévoir la trajectoire épidémiologique de

ce genre de virus. C'est précisément cette question éthique qui cristallise le débat actuel sur les expériences de gain de fonction sur les virus à potentiel pandémique.

La suppression d'un gène peut parfois augmenter la pathogénèse virale

On pourrait penser de manière un peu simpliste : « Interdisons les expériences de gain de fonction et le problème sera réglé ». Mais, comme expliqué précédemment, lorsqu'il y a un gain de fonction, il y a pratiquement toujours une perte de fonction associée dans un autre système biologique.

Dans une expérience réalisée en Espagne, la perte de fonction était visée mais les résultats ont été pour le moins inattendus. L'expérience consistait à supprimer expérimentalement un gène du MERS coronavirus (MERS-CoV) à l'aide des outils de la biologie moléculaire afin de mieux comprendre son rôle dans l'infection. Le MERS coronavirus est un virus qui n'est pas endémique chez l'humain, mais qui se transmet sporadiquement à partir des camélidés vers l'humain. Il a un taux de létalité élevé, de l'ordre de 30%, et se transmet également par aérosol. Il est donc considéré comme un virus à potentiel pandémique. L'idée dans l'expérience était de comprendre la fonction d'un gène viral — le gène 5 — en le supprimant du génome viral. Pour les biologistes moléculaires, l'expérience est assez classique, et ils anticipent que la délétion d'un gène devrait inévitablement engendrer une perte de fonction, et donc la production d'un virus hautement atténué et moins infectieux.

Comme précédemment, les virus ont été construits expérimentalement, et les manipulateurs ont infecté des souris afin d'évaluer l'effet de la délétion sur la capacité infectieuse des virus. Contrairement aux prévisions, les expériences ont révélé que la mortalité liée à l'infection par ce virus muté (MERS-MA- Δ 5) était largement augmentée, démontrant que la pathogénicité du virus était accrue dans

le modèle animal. Alors que les manipulateurs avaient l'intime conviction de faire une expérience de perte de fonction, ils ont observé un gain de fonction significatif dans leur modèle animal. À la lumière de cet exemple, il faut se demander s'il est possible de réguler ce type d'expériences alors qu'il est très difficile de prédire leur résultat avant même de les réaliser.

Des alternatives aux expériences de gain de fonction existent

Il existe des méthodes alternatives permettant de mieux comprendre ces mécanismes de franchissement de barrière d'espèce et qui sont moins risquées : la possibilité de construire des pseudovirus²² en est un exemple. L'idée est de construire des virus hybrides qui ne sont pas capables de se répliquer en dehors du laboratoire. Les virologues les appellent des « virus pseudotypés ». Un exemple bien connu consiste à produire des virus en utilisant le génome du virus VIH, allégé d'une de ses protéines essentielles, la protéine d'enveloppe, qui assure la reconnaissance du récepteur CD4 présent à la surface des lymphocytes. La délétion de ce gène est létale pour le virus, qui ne peut plus se fixer aux cellules pour les infecter de manière productive.

La stratégie expérimentale consiste à produire ces virus dans des cellules exprimant, par exemple, la protéine d'enveloppe d'un autre virus, comme la protéine spike du coronavirus. Dans ce système, des particules virales hybrides — des particules virales du VIH n'exprimant pas leur protéine d'enveloppe mais portant à leur surface la protéine spike du coronavirus — sont produites. Ces pseudoparticules virales mises en contact avec des cellules exprimant le récepteur ACE2, rendent

22. Un pseudovirus est un virus artificiellement modifié qui utilise des éléments d'un virus spécifique (comme ses protéines de surface) pour permettre une infection mais dont le matériel génétique viral est incomplet. Il a été conçu pour imiter le comportement d'un virus pathogène, mais ne possède pas la capacité de se répliquer ou de causer une infection réelle.

observable l'infection des cellules via l'expression d'une protéine fluorescente qui a été préalablement ajoutée dans le génome du virus VIH. La sécurité du système repose sur le fait que les cellules infectées par le virus pseudotypé ne peuvent pas produire de particules virales infectieuses, car elles n'expriment ni la protéine d'enveloppe du VIH, ni la protéine spike du coronavirus.

En résumé, à l'aide de cet outil expérimental, il est possible de déterminer si une protéine spike de coronavirus confère aux virus pseudotypés la capacité d'infecter et de délivrer leur matériel génétique aux cellules cibles. Ces expériences sont donc une alternative aux expériences risquées de gain de fonction.

Cependant, les virologues considèrent que ces expériences sont moins informatives que les expériences de gain de fonction. Premièrement, parce que réalisées à l'aide de virus hybrides, elles ne sont pas 100% prédictives en général de la capacité qu'auraient les virus chimériques issus des expériences de gain de fonction à infecter les cellules. En effet, la densité des protéines spike présentes à la surface des pseudovirus peut être plus élevée ou plus faible que sur des particules virales naturelles. Le système peut donc produire des résultats légèrement différents de ceux que l'on observerait avec de véritables virus chimériques.

Deuxièmement, comme les pseudotypes sont incapables de se répliquer, il est impossible de conduire des infections dans des modèles animaux et d'évaluer la pathogenèse éventuelle associée à telle ou telle protéine spike, ou encore d'évaluer des vaccins candidats.

Enfin, il est important de noter que, lorsque les scientifiques réalisent des expériences à l'aide de pseudotypes, les revues scientifiques dans lesquelles ils publient leurs résultats les incitent régulièrement, si ce n'est systématiquement, à confirmer leurs conclusions en réalisant des expériences de gain de fonction. La pression à la publication — *publish or perish* — pousse donc la communauté des virologues à conduire ces expériences dangereuses de gain de fonction.

Comment réguler et mieux contrôler les expériences à risques ?

Enfin, l'ensemble des questions posées par les expériences à risque en virologie et l'évolution des biotechnologies, ainsi que l'avènement des méthodes de l'intelligence artificielle, interrogent les réglementations présentes et futures. Je pense que la régulation internationale des expériences en virologie est largement insuffisante à ce jour²³. Malgré les progrès acquis dans la biosécurité des laboratoires de types BSL-3 et BSL-4 dans de nombreux pays, les techniques de biologie moléculaire moderne et de biologie de synthèse accroissent considérablement les risques expérimentaux. Par ailleurs, les réglementations visant à définir quels virus doivent être travaillés dans quel type de confinement ne sont pas internationales. Comme il n'y a pas d'institution internationale qui analyse et contrôle les expériences en virologie, qu'il n'y a pas non plus d'harmonisation réglementaire, les expériences dangereuses se délocalisent là où la réglementation est la moins stricte. Aux États-Unis, avant 2014 ou 2015, les expériences de gain de fonction étaient majoritairement réalisées sur les coronavirus en laboratoire de type BSL-3/BSL-3+. La mise en place d'un moratoire américain a conduit à une délocalisation des expériences vers la Chine, où ces travaux ont été réalisés principalement dans des conditions de biosécurité moindre de type BSL-2. Il est à mon sens déraisonnable de conduire des expériences de ce type dans des laboratoires de type BSL-2.

Le risque biologique est international parce que les virus ne connaissent pas de frontière. La crise liée au SARS-CoV-2 nous a convaincus de la rapidité d'émergence et de propagation mondiale des virus. Il est nécessaire, à mon avis, de développer des outils tels que les «boîtes noires biologiques», à l'image des boîtes noires des avions, qui

23. Voir « Il est urgent d'harmoniser les réglementations internationales de biosécurité dans la recherche ». *Le Monde*, Tribune, 4 juin 2024.

permettent de suivre les activités dans les laboratoires de types BSL-3 et BSL-4. L'implémentation de ces boîtes noires devrait protéger les laboratoires d'accusations infondées qui pourraient éventuellement leur être faites. En cas d'émergence d'une nouvelle épidémie dans une ville abritant des laboratoires de virologie, la question se pose de savoir si l'émergence est liée à une zoonose ou si elle est liée à un accident de laboratoire. Si toutes les séquences des virus travaillés dans les laboratoires sont bien décrites dans les cahiers de laboratoire, et si des boîtes noires biologiques sont mises en œuvre, cela permettra de démontrer — ou pas — qu'une émergence n'est pas associée à un laboratoire. En effet, il sera possible de démontrer formellement qu'un pathogène émergent n'a pas de séquences identiques aux séquences des virus qui sont présents dans le laboratoire. Ce type d'outil permettra d'augmenter la biosécurité tout en protégeant éventuellement les chercheurs d'accusations malencontreuses.

Ces boîtes noires devraient être constituées au minimum des filtres collectés sur les hottes à flux laminaire, dont les résidus biologiques seraient séquencés régulièrement. Par ailleurs, il serait nécessaire que l'accès aux laboratoires ne soit possible qu'après avoir documenté un cahier de laboratoire électronique. Une copie de ce cahier devrait être conservée par une instance internationale de contrôle afin de tracer les éventuels accidents de recherche et d'éviter toute intervention politique qui les minimiserait ou les cacherait. Une telle instance internationale de contrôle pourrait définir les normes éthiques et de sécurité biologique associées aux différents pathogènes, plutôt que de se trouver dans la situation actuelle où chaque pays ou chaque ensemble de pays — les États-Unis ou l'Europe — définit ses propres normes. Cette coordination internationale devrait avoir pour but d'éviter toute délocalisation dans les laboratoires de pays où les niveaux de biosécurité sont plus faibles.

Conclusion

Pour conclure, mon propos se résume en cinq messages clés. Premièrement, les virus émergents sont un problème de santé publique majeur. Il est indispensable de pouvoir étudier les virus en laboratoire pour développer des contre-mesures, comme les vaccins ou concevoir des médicaments. Les bénéfices en santé publique sont considérables, et les vaccins sont considérés comme un des apports majeurs à l'augmentation de l'espérance de vie au cours des 60 dernières années. Deuxièmement, il est nécessaire de développer de nouveaux outils de virologie moléculaire pour travailler plus en sécurité sur les virus. J'ai parlé des pseudotypes, mais des modèles animaux plus sécurisés devraient également être développés, et des recherches doivent être engagées pour élaborer ces nouveaux modèles expérimentaux. Troisièmement, les accidents de laboratoire existent et sont documentés. L'analyse des accidents doit être faite avec plus de rigueur pour pouvoir mettre en place des contre-mesures et des systèmes expérimentaux plus sécurisés dans les laboratoires. Quatrièmement, les expériences de gain de fonction, et en particulier celles concernant les virus à potentiel pandémique (GOFROC), posent une vraie question d'éthique, et elles devraient être arbitrées par nos sociétés. Personnellement, je m'interdis de faire ce genre d'expériences, et je considère qu'elles devraient être hautement contrôlées. Mais je comprends qu'il doive y avoir un débat dans la société et au sein de la communauté scientifique pour évaluer de manière conjointe le risque et le bénéfice de ces expériences. Et enfin, la régulation des expériences en biologie est très insuffisante. Il serait nécessaire de créer des instances de contrôle internationales et de développer des outils tels que les boîtes noires biologiques permettant le suivi des activités dans les laboratoires de type BSL-4 et, à terme, dans les laboratoires de type BSL-3. La France et l'Europe devraient

être moteurs dans ces développements pour montrer l'exemple à l'ensemble de la communauté internationale. Cela pourrait être une bonne manière de mettre le pied à l'étrier.

Discussion

Question. *Quel est l'état de la réflexion parmi les virologues sur la régulation de la biosécurité ?*

Étienne Decroly. La communauté des virologues est divisée, et je le comprends. En général, la communauté sait qu'une augmentation de la régulation s'accompagne rarement des moyens financiers nécessaires pour mettre en œuvre ces nouvelles normes dans les laboratoires. Travailler en laboratoire de type BSL-4 ou mettre en place des laboratoires de type BSL-3+ est coûteux. Tous les scientifiques courent après des financements insuffisants, et cet aspect financier est très important dans ce contexte.

Nous évoluons dans un environnement international avec une recherche hyper compétitive. Si la réglementation devient plus contraignante, les virologues risquent de perdre en compétitivité par rapport à des chercheurs travaillant avec moins de règles de biosécurité dans d'autres pays. C'est l'effet pervers des réglementations. C'est pourquoi mon plaidoyer porte sur une réglementation internationale, il ne faut surtout pas se contenter uniquement d'une réglementation nationale et s'arrêter en chemin.

La question renvoie aussi à la liberté scientifique. Une partie de la communauté y est très attachée. Cependant, les problèmes d'épidémie et de pandémie ne concernent pas uniquement la communauté des virologues. C'est un peu comme demander aux acteurs du nucléaire s'ils sont pour ou contre la régulation de ce secteur. Les expériences à risque dans le domaine de la biologie devraient être arbitrées de manière similaire à ce qui a été fait dans le domaine du nucléaire, par l'ensemble de la société et pas uniquement par les experts du domaine.

Question. *Existe-t-il une bibliothèque des virus historiques ? Comment fait-on pour retrouver des séquences et être capable de les remonter ? Reconstituer un virus est-il possible si l'on trouve la séquence ?*

Étienne Decroly. Comment retrouve-t-on les virus historiques? Prenons l'exemple de la grippe espagnole : des traces ont été découvertes dans le pergélisol. Lorsque des cadavres sont retrouvés, il est possible de collecter des échantillons pour les séquencer. La question du risque expérimental se pose ici : bien que ce virus pandémique ait existé, on pourrait penser qu'il n'y a pas de problème à le reconstruire. Reconstruire ce virus en laboratoire permet d'étudier et de comprendre pourquoi la grippe espagnole a causé autant de morts. Néanmoins, ce type d'expérience comporte un risque inacceptable à mes yeux, car l'immunité contre cette infection n'existe plus dans la population.

Les bases de données de séquences sont publiques. Tout le monde peut les consulter pour rechercher les différents génomes connus de virus, à condition qu'ils soient déposés par les scientifiques dans ces bases. Il est possible de reconstruire des virus uniquement à partir de leur séquence. Cela relève de la «biologie synthétique» : le virus est divisé en plusieurs fragments, généralement une dizaine, et les morceaux du génome sont synthétisés puis assemblés. À l'issue de ce processus, on obtient des virus infectieux qui, d'un point de vue phénotypique, n'ont aucune différence avec un virus naturel. Cette technique a d'abord été développée pour des virus à ARN positifs à court génome et, aujourd'hui, nous sommes également capables de l'appliquer à des virus à ARN négatifs, ainsi qu'à des virus à ADN à grands génomes comme les poxvirus (famille du virus de la variole).

Question. *Que peut-on retenir du bilan des connaissances sur les virus qui se sont échappés des laboratoires dans le passé?*

Étienne Decroly. La littérature scientifique sur ce sujet n'est pas très abondante. Cependant, il existe des «cas rapportés», ce qui signifie que la littérature documente certains incidents ou accidents. Des revues décrivent en détail certains incidents ou accidents de laboratoire jugés importants. Et des rapports internes d'administrations

(audits étasunien, canadien, etc.) répertorient beaucoup plus en détail tous les incidents de laboratoire, les accidents, les infections secondaires et les décès.

Si l'on compare la situation de la biosécurité à celle de la sécurité dans l'aviation, on peut tirer des enseignements importants. Ce qui a véritablement changé la donne en matière de sécurité dans l'aviation, c'est l'établissement d'une description systématique des incidents au niveau international. Cette analyse systématique des incidents a permis d'augmenter la sécurité aérienne en adaptant les procédures et les mesures de sécurité. Je pense qu'il serait pertinent de s'inspirer largement de la manière dont cela est réalisé dans le secteur aéronautique ou nucléaire et de mettre en place des procédures systématiques de comptes-rendus des incidents de biosécurité. Aujourd'hui, les expérimentateurs sont souvent culpabilisés lorsqu'un incident survient, ce qui conduit à une documentation parcellaire et insuffisante. Les incidents existent, et c'est en analysant ces événements avec rigueur que nous pourrions progresser et réduire le nombre d'accidents. L'exemple du virus Marburg illustre cela.

À mon sens, une agence internationale de biosécurité devrait être mise en place de manière plus efficace, accompagnée d'une véritable base de données internationale, ce qui n'existe pas actuellement. Des efforts sont réalisés nation par nation, mais nous sommes encore loin de cet objectif.

Question. *On comprend l'intérêt d'une approche internationale de la réglementation. Qu'en est-il pour le moment de la réglementation française et européenne? Il est surprenant que seulement 1% des expérimentations soit fait en laboratoire de type BSL-4. Existe-t-il un arsenal réglementaire au moins national pour qu'une proportion plus importante des expériences soit réalisée en laboratoire de types BSL-3 et BSL-4? INRAE impose à tous les projets de recherche sur les gains de fonction chez les virus, de passer devant le comité d'éthique des projets de recherche. Cela semble une disposition minimale pour éviter des dérives.*

Étienne Decroly. Le problème de la réglementation et des règles internes réside dans leur caractère parcellaire et leur absence de vision globale. C'est vraiment le cœur du problème, et il est essentiel de se concentrer sur cette question. INRAE dispose de processus de contrôle spécifiques, et l'Institut Pasteur a également mis en place des mesures de régulation. La France est particulièrement bien équipée en matière de régulation des expériences dangereuses, notamment grâce à une réglementation sur les microorganismes et les toxines (MOT) très contraignante. Cette réglementation empêche de nombreux laboratoires de travailler sur les coronavirus, et ces expériences sont rigoureusement contrôlées et surveillées. Cependant, à ce jour, les expériences de gain de fonction ne sont pas interdites en France.

Au niveau européen, la situation varie considérablement d'un pays à l'autre. Des chercheurs néerlandais ont mené les premières expériences de gain de fonction sur la grippe, ce qui, selon moi, pose un problème sérieux. À ma connaissance, il n'existe pas de réglementation spécifique à l'échelle européenne, bien que les pays européens (sauf le Vatican) aient signé le protocole de Carthagène sur la prévention des risques biologiques, et qu'une directive européenne de 2001 encadre l'utilisation des organismes génétiquement modifiés (OGM) dans la recherche et l'industrie. La directive 2001/18/CE définit des procédures de sécurité concernant l'évaluation et l'approbation des OGM à des fins commerciales, agricoles et de recherche, mais ne traite pas spécifiquement des recherches duales à risques ou des expériences de gain de fonction. Il serait judicieux que le cadre européen devienne le premier niveau de régulation internationale, avec un comité d'éthique et un comité de sécurité biologique travaillant de concert.

Je pense qu'il est crucial d'exporter les modèles qui existent dans certains instituts à l'échelle nationale, puis internationale, afin d'améliorer réellement les pratiques. Cela pourrait servir de référence pour un changement de normes

au niveau international, garantissant ainsi des conditions de biosécurité pour nous et pour les générations futures.

Question. *Vous avez mentionné que la France a deux laboratoires de type BSL-4 à des fins militaires. Quelles questions particulières se posent en termes de sécurité et d'éthique ?*

Étienne Decroly. Le problème de la recherche militaire résulte, entre autres, du fait que nous ne sommes pas informés des expériences qu'elle conduit. Il me semble crucial que la réglementation et la régulation englobent également les laboratoires militaires et privés. Nous avons peu ou pas d'informations sur le nombre de laboratoires militaires de types BSL-3 et BSL-4 dans le monde, ce qui montre clairement l'absence de régulation sérieuse.

Question. *Qui pourrait soutenir votre plaidoyer en faveur d'une réglementation ? Cela pourrait-il venir de l'intérieur de la communauté scientifique ? De la communauté juridique ? Des politiques ? Des ONG ?*

Étienne Decroly. Ce sont des questions très complexes pour le grand public. Je n'observe pas aujourd'hui de pression politique significative sur cette problématique. L'Europe a des atouts pour travailler sur ces sujets. D'ailleurs, je dois souligner l'existence d'une coordination européenne des laboratoires de type BSL-4 par ERINHA (European Research Infrastructure on Highly Pathogenic Agents) qui souhaite harmoniser les règles de biosécurité au sein de l'Europe. J'espère qu'il y aura une entente entre l'Europe et les États-Unis pour essayer d'avoir une meilleure réglementation et aboutir à terme à un consensus mondial. Il faut donner l'exemple et montrer que des pratiques plus sûres sont possibles. C'est une forme de « soft power ».

Outre la biosécurité, il faudrait aussi agir sur les demandes des relecteurs lors du processus de publication et au niveau du financement européen et international de la recherche afin de ne pas financer en amont ce type de recherche sans les questionner. De plus, on n'enseigne pas suffisamment la

biosécurité aux étudiants : elle est souvent pensée en dehors des exigences de ce qu'on leur demande, ce qui peut les mettre en difficulté par rapport à la gestion de la recherche dans le laboratoire. Tous ces leviers doivent être activés de manière conjointe.

Question. *Y a-t-il également une littérature sur les fuites de bactéries manipulées et quelles seraient leur ampleur ? Les recherches sur les gains de fonction des bactéries posent-elles d'autres questions puisqu'elles ne se répliquent pas de la même manière ?*

Étienne Decroly. La littérature aborde également les accidents de recherche impliquant des bactéries et les expériences de gain de fonction dans ce domaine. Il semble qu'il y ait davantage d'accidents décrits avec des bactéries qu'avec des virus. En effet, plus des deux tiers des accidents de laboratoire concernent les bactéries, ce qui est significatif. Cependant, à ma connaissance, il n'existe pas de pandémie secondaire importante connue, comme cela a été le cas pour le virus de la grippe H1N1 en 1977. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la transmission des bactéries se fait moins fréquemment par aérosol sur de longues distances, et l'existence des antibiotiques qui rendent le risque pandémique associé aux bactéries un peu moins préoccupant que celui associé aux virus.

Je ne suis pas un expert en bactériologie, mais certains chercheurs spécialisés dans ce domaine expriment des inquiétudes concernant la modification de bactéries multirésistantes ou le développement de bactéries miroirs²⁴, notamment en lien avec le bioterrorisme ou l'utilisation de l'intelligence artificielle.

Question. *Dans l'histoire de l'émergence du Covid, y avait-il des cahiers de laboratoire à Wuhan ? Ou est-on toujours sans nouvelles de ce qui s'est passé dans le laboratoire ?*

24. Voir « Des "bactéries miroirs" pourraient échapper à tout contrôle et ce serait vraiment une mauvaise nouvelle ». *Futura*, 17 décembre 2024, <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/vie-bacteries-miroirs-pourraient-echapper-tout-controle-ce-serait-vraiment-mauvaise-nouvelle-118288/> (page consultée le 02 avril 2025).

Étienne Decroly. Une commission d'enquête conjointe OMS-Chine a été chargée d'étudier l'origine de la pandémie. Lorsque cette commission a visité le laboratoire, elle n'a eu accès ni aux cahiers de laboratoire ni aux bases de données de l'institut de virologie. À ma connaissance, il n'y a pas de cahier de laboratoire électronique avec copie à l'OMS dans aucun pays du monde aujourd'hui, et je crois vraiment que cela devrait être une exigence internationale. Cette exigence devrait être acceptée par la communauté scientifique des chercheurs, parce que c'est également une manière de démontrer, en cas d'émergence d'un nouveau virus, que cela ne provient pas d'un laboratoire. C'est une pièce à deux faces.

Question. *Et par rapport au Covid, sommes-nous dans une étape post-Covid ?*

Étienne Decroly. Je pense que la difficulté du contexte post-Covid est qu'aujourd'hui, plus personne n'a envie d'entendre parler de virus et de pandémie. On observe une certaine apathie au sein de la communauté scientifique et vétérinaire par rapport au contexte grippal aux États-Unis, bien que nous soyons dans une situation pré-pandémique. De ce point de vue, je n'ai pas l'impression que la pandémie de Covid ait sensiblement changé la donne. L'OMS tente de mettre en place un programme global de préparation face aux nouvelles pandémies, mais le processus est en difficulté faute de volonté politique.

Question. *Est-ce que le doute sur l'origine du Covid a relancé la question de l'impact des expériences de gain de fonction ?*

Étienne Decroly. Oui, le Covid-19 réactualise la question. Durant la crise Covid, elle était paradoxalement inaudible. Aujourd'hui, un ensemble d'acteurs de la recherche y est plus sensible. Je pense qu'un temps de réflexion est nécessaire et que les changements ne seront pas immédiats. J'ai confiance dans le fait qu'au cours des cinq prochaines années, des boîtes noires biologiques seront déployées dans

les laboratoires et que ces questions seront prises en compte par la communauté scientifique.

Question. *En tant qu'immunologue, je m'interroge sur l'interface entre des virus et tout le système cellulaire de l'hôte. Il y a un effet de rapidité quand il y a émergence de nouveaux virus ou bactéries, mais y a-t-il aussi des défaillances du système immunitaire à des moments donnés ?*

Étienne Decroly. Dans le contexte actuel, le virus de la grippe est un très bon exemple de l'interface entre le système immunitaire et les pathogènes. L'immunité présente dans la population fait que nous avons des anticorps qui reconnaissent certaines souches grippales, mais nous avons moins de capacités à contrôler d'autres souches car nous avons progressivement perdu notre immunité contre plusieurs souches connues pour être capables d'infecter efficacement l'espèce humaine. Depuis 30 ans, la grippe est ainsi perçue comme un risque d'émergence pandémique majeur sur le plan viral.

Par ailleurs, les risques d'émergence sont effectivement accrus en cas de défaillance du système immunitaire des hôtes. La crise du SARS-CoV-2 a mis en évidence la concentration des décès dans les populations plus âgées en raison de la sénescence de leur système immunitaire. Le stress peut également jouer un rôle important sur l'efficacité de notre système immunitaire, et cette question est éminemment importante, notamment dans les élevages intensifs.

Question. *Ajouter un site de clivage dans un virus peut-il être considéré comme un gain de fonction ?*

Étienne Decroly. Une des particularités du SARS-CoV-2, par rapport à l'ensemble des β -coronavirus séquencés aujourd'hui dans la nature, est que la protéine spike contient un site de clivage par une protéase appelée « furine », liée à l'insertion de douze nucléotides dans le génome du virus. Aucun autre β -coronavirus séquencé à ce jour ne contient un site de clivage par la furine.

Quelle est l'origine biologique de ce site furine? Nous ne savons pas si cette insertion est naturelle ou artificielle, et nous ne savons pas si cela provient d'une expérience de gain de fonction.

Chez toute une série de virus, on sait que les protéines équivalentes à la spike — qu'on appelle les «protéines d'enveloppe virale» — sont coupées par des protéases de la famille de la furine. Pour le virus du VIH, on sait que les sites de clivage par la furine jouent un rôle prépondérant dans leur capacité à infecter efficacement les cellules. Chez les virus grippaux, lorsque les protéines HA ont une sensibilité exacerbée à la furine, les virus sont plus pathogènes. On considère dans ce cas que c'est un facteur de virulence. On pourrait donc conclure que la présence d'un site de clivage par la furine est une signature de virulence accrue.

Pourtant, ce n'est pas toujours le cas. Chez les coronavirus, des sites de clivage par la furine ont été insérés dans différentes protéines spike de coronavirus. Dans certains cas, cette insertion augmente la pathogénèse ou la capacité d'infecter certains types cellulaires, en particulier la transmission par aérosol. C'est notamment le cas du SARS-CoV-2, pour lequel il a été clairement démontré, *a posteriori*, que le site de clivage par la furine joue un rôle clé dans la transmission du virus et l'infection humaine. Chez d'autres coronavirus, comme le *Feline infectious peritonitis virus* (FIPV), il a été observé que l'apparition de sites de clivage était associée à une atténuation partielle de la virulence.

Par ailleurs, certains prétendent que la présence d'un site de clivage par la furine est une preuve définitive que le SARS-CoV-2 est un virus issu d'une manipulation génétique en laboratoire. De mon point de vue, il est impossible de trancher cette question. Les partisans de l'origine naturelle supposent que cette séquence a été acquise à partir de séquences similaires présentes dans le génome de coronavirus lors de co-infections. Mais à ma connaissance, il n'existe aujourd'hui aucune séquence dans l'ensemble des

β -coronavirus ou d'autres coronavirus qui contienne cette fameuse séquence nucléotidique nécessaire à l'insertion du site de furine chez le SARS-CoV-2. Nous n'avons donc pas de preuve d'une origine naturelle. Concernant l'origine artificielle, nous manquons d'informations sur les expériences en cours dans les laboratoires situés dans la zone d'émergence du SARS-CoV-2.

Question. *Y a-t-il une réflexion commune en virologie végétale sur le gain de fonction ?*

Étienne Decroly. Non, je ne pense pas. La question de la biosécurité se pose tout à fait différemment dans le domaine animal et dans le domaine végétal. Elle ne représente pas un risque direct pour la santé publique humaine. À ma connaissance, il n'existe pas de virus végétaux qui se transmettent aux mammifères. Nous parlons d'écologie, mais pas d'infection directe ni d'effets immédiats sur la santé humaine. Les effets sont plutôt indirects et liés aux modifications des écosystèmes en cas de propagation de pathogènes dans les cultures ou encore de conséquences sur la production agricole. La communication entre les communautés de la virologie animale et de la virologie végétale fait malheureusement trop défaut.

Question. *Est-ce que les initiatives de type One Health ont changé la situation ?*

Étienne Decroly. C'est une question très complexe, car une partie des politiques déployées dans l'approche *One Health* vise à acquérir une meilleure connaissance du virome²⁵ présent dans les élevages et chez les animaux sauvages. Est-il utile de connaître l'ensemble du virome et de le répertorier dans des bases de données ?

La notion de santé globale met en avant l'interconnexion entre les écosystèmes animaux et humains, ainsi qu'entre les systèmes biologiques agraires et humains. Il est important de

25. Ensemble des virus présents dans l'environnement.

reconnaître que l'écologie joue un rôle clé dans l'émergence des pathogènes. Des exemples bien documentés montrent que la déforestation conduit à la colonisation de hangars par des chauves-souris, où se trouvent des espèces d'élevage, ce qui peut entraîner l'émergence de zoonoses. Cela illustre parfaitement le rôle de la biodiversité et l'approche *One Health*.

Cependant, on peut aussi s'interroger sur l'intérêt d'aller dans des écosystèmes sauvages reculés pour les caractériser. Quelles perturbations provoque-t-on? La question est donc très complexe et ne peut pas être abordée de manière simpliste.

Références bibliographiques

Berche P., 2023. Les expériences de gain de fonction des virus pathogènes émergents. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 207(7), 875-883. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2023.06.006>

Brives C., 2024. *Pluribiose. Travailler avec les microbes*. Versailles, éditions Quæ, 76 p. <https://doi.org/10.35690/978-2-7592-3882-8>

De Clercq E., 2013. Antivirals: past, present and future. *Biochem Pharmacol.*, 85 (6) : 727-744. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.12.011>

Delpeyroux F., Colbère-Garapin F., Razafindratsimandresy R., Sadeuh-Mba S., Joffret M.-L., Rousset D., Blondel B., 2013. Éradication de la poliomyélite et émergence de poliovirus pathogènes dérivés du vaccin. *Med. Sci. (Paris)*, 29 (11) : 1034-1041. <https://doi.org/10.1051/medsci/20132911021>

Fenner F., Henderson D.A., Arita I., Jezek Z., Ladnyi I.D., 1988. *Smallpox and its eradication*. Genève, World Health Organization. http://zero-pox.info/bigredbook/BigRed_TitleEtc.pdf

Herfst S., Schrauwen E.J.A., Linster M., Chutinimitkul S., de Wit E., Vincent J. *et al.*, 2012. Airborne transmission of Influenza A/H5N1 virus between ferrets. *Science*, 336 (6088) : 1534-1541. <https://doi.org/10.1126/science.1213362>

Heymann D.L., Aylward R.B., Wolff C., 2004. Dangerous pathogens in the laboratory: from smallpox to today's SARS setbacks and tomorrow's polio-free world. *The Lancet*, 363 (9421) : 1566-1568 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16234-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16234-X)

Hu B., Zeng L.-P., Yang X.-L., Ge X.-Y., Zhang W., Li B., *et al.*, 2017. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog.*, 13(11). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006698>

Iseni F., Tournier J.-N., 2020. Une course contre la montre. Création du SARS-CoV-2 en laboratoire, un mois après son émergence! *Med. Sci. (Paris)*, 36 (8-9) : 797-802. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020124>

Korn H., Pironneau O., Fagot-Largeault A., d'Artemare B., Becard N., Zini S., *et al.*, 2019. *Recherches duales à risque - Recommandations pour leur prise en compte dans les processus de conduite de recherche en biologie*. Paris, Académie des Sciences (hal-03408946)

Lemay G., 2011. La génétique inverse dans l'étude des réovirus : progrès, obstacles et développements futurs. *Virologie*, 15(1) : 53-62. <https://doi.org/10.1684/vir.2011.0384>

- Luby J.P., Sanders C.V., 1969. Green monkey disease (« Marburg virus » disease) : A new zoonosis. *Annals of Internal Medicine*. 71 (3) : 657-660. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-71-3-657>
- Menachery V.D., Yount Jr B.L., Debbink K., Agnihothram S., Gralinski L.E., Plante J.A., *et al.*, 2015. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat. Med.*, 21 (12) : 1508-1513. <https://doi.org/10.1038/nm.3985>
- Normile D., 2004. Second lab accident fuels fears about SARS. *Science*, 303 (5654) : 26. <https://doi.org/10.1126/science.303.5654.26>
- Rozo M., Gronvall G.K., 2015. The reemergent 1977 H1N1 strain and the gain-of-function debat. *mBio*, 6 (4). <https://doi.org/10.1128/mBio.01013-15>
- Sallard E., Halloy J., Casane D., van Helden J., Decroly E., 2020. Retrouver les origines de SARS-Cov-2 dans les phylogénies de coronavirus. *Med. Sci. (Paris)*, 36 (8-9) : 783-796. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020123>
- Schuerger C., Batalis S., Quinn K., Kinoshita R., Daniels O., Puglisi A., 2023. *Understanding the Global Gain-of-Function Research Landscape*. Washington D.C. (États-Unis), Center for Security and Emerging Technology. <https://doi.org/10.51593/20220035>
- Shattock A.J., Johnson H.C., Sim S.Y., Carter A., Lambach P., Hutubessy R.C.W., *et al.*, 2024. Contribution of vaccination to improved survival and health: modelling 50 years of the Expanded Programme on Immunization. *The Lancet*, 403 (10441) : 2307-2316. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00850-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00850-X)
- Tanguy F., Tournier J.-N., 2022. Le virus au service de la santé : la vaccination. *Med. Sci. (Paris)*, 38 (12) : 1052-1060. <https://doi.org/10.1051/medsci/2022168>
- Tournier J.N., 2019. L'éradication des maladies infectieuses virales mise en danger par les avancées de la biologie synthétique. *Med. Sci. (Paris)*, 35 (2) : 181-186. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019005>
- Verlado F., Prudhomme J., Temime L., Jean K., 2022. Recherche à usage dual sur les pathogènes modifiés en laboratoire. *Med. Sci. (Paris)*, 38 (3) : 303-308. <https://doi.org/10.1051/medsci/2022026>

Dans la même collection

La démocratie environnementale face à la réalité.

Expertises et concertations

M. Badré, 2024, 108 p.

Une seule santé. S'ouvrir à d'autres savoirs

N. Lainé, 2024, 80 p.

Pluribiose. Travailler avec les microbes

C. Brives, 2024, 76 p.

**Science et émotion. Le rôle de l'émotion
dans la pratique de la recherche**

E. Petit, 2022, 80 p.

Gouverner la biodiversité ou comment réussir à échouer

V. Devictor, 2021, 82 p.

Du comportement végétal à l'intelligence des plantes ?

Q. Hiernaux, 2020, 96 p.

Des choses de la nature et de leurs droits

S. Vanuxem, 2020, 116 p.

Les harmonies de la Nature à l'épreuve de la biologie.

Évolution et biodiversité

P.-H. Gouyon, 2020, 86 p.

Climatiser le monde

S.C. Aykut, 2020, 82 p.

La permaculture ou l'art de réhabiter

L. Centemeri, 2019, 152 p.

De la protection de la nature au pilotage de la biodiversité

P. Blandin, 2019, 182 p.



La recherche en virologie est un enjeu de société majeur pour faire face à l'émergence de nouveaux pathogènes. Les avancées récentes en biologie synthétique ont permis de modifier les génomes viraux de manière rapide et efficace, facilitant ainsi le développement de modèles animaux «humanisés», essentiels pour étudier les infections et concevoir des vaccins plus performants. Cette recherche soulève cependant des questions importantes en matière de gestion des risques et de biosécurité, car les virus peuvent constituer une menace pour la santé publique mondiale.

Malgré les normes de sécurité mises en place pour protéger les chercheurs et la société, des accidents de recherche ont déjà eu lieu. Le risque zéro n'existe pas. Cet ouvrage aborde des questions éthiques et pratiques concernant ces recherches, en particulier les expériences controversées de «gain de fonction» sur des virus à potentiel pandémique.

L'auteur s'interroge sur la nécessité de ces expériences pour anticiper l'émergence de nouveaux pathogènes, et plaide pour une régulation plus stricte dans le domaine de la recherche virologique afin de mieux protéger la société tout en continuant à avancer dans la lutte contre les maladies virales.



Spécialiste des virus émergents, Étienne Decroly est directeur de recherche au CNRS au laboratoire Architecture et fonction des macromolécules biologiques (AFMB) de l'université d'Aix-Marseille. Il enseigne la virologie dans différentes universités françaises. Ses travaux de recherche visent à développer de nouvelles stratégies antivirales et à mieux comprendre comment les virus émergents déguisent leur génome afin d'optimiser leur répllication.

9,50 €

ISBN : 978-2-7592-4053-1

ISSN : 1269-8490



9 782759 240531