

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie nationale de médecine. L'Académie dans sa séance du mardi 1^{er} avril 2025, a adopté le texte de ce rapport par 67 voix pour, 2 voix contre et 3 abstentions.

De l'Origine du SARS-CoV-2 aux risques de zoonoses et de manipulations dangereuses de virus

From the Origin of SARS-CoV-2 to the Risks of Zoonoses and Dangerous Virus Manipulation

Christine ROUZIOUX (Rapporteuse) au nom d'un groupe de travail de l'Académie nationale de médecine.

Membres du groupe de travail : Patrick BERCHE, Patrice BINDER, François BRICAIRE, Yves BUISSON, Bernard CHARPENTIER, Etienne DECROLY, Jean-François DELFRAISSY

Résumé : Cinq ans après le début de la pandémie de COVID-19, l'origine du virus SARS-CoV-2 reste une énigme. L'hypothèse de l'origine naturelle est opposée à celle d'un virus manipulé dans un laboratoire à Wuhan en Chine, point de départ de la pandémie. Connaître l'histoire de la pandémie permet une analyse des risques. Les risques zoonotiques restent majeurs et persistent voire augmentent ; il est donc nécessaire d'établir des recommandations en matière de surveillance épidémiologique. Les risques liés aux manipulations génétiques de virus sont également croissant et il faut sensibiliser les chercheurs et les étudiants face à leurs responsabilités scientifiques et éthiques liées à la finalité de leurs travaux et face aux risques d'accidents/incidents de laboratoire. Le contexte actuel de développement technologique en biologie incluant l'IA peut induire de graves conséquences en l'absence de contrôle et de réflexion sur leurs impacts possibles, notamment sur en matière de biosécurité.

Mots-clés : SARS-CoV-2, manipulations génétiques, GOF, accidents/incidents de laboratoire, biosécurité, éthique de la recherche en biologie.

Summary: *Five years after the beginning of the pandemic, the origin of SARS-CoV-2 remains unknown. The hypothesis of a natural origin is opposed to that of a modified virus involved in a laboratory accident in Wuhan, China, the starting point of the pandemic. Knowing the history of the pandemic makes it possible to analyze the major zoonotic risks that persist*

or even increase and to establish recommendations for epidemiological surveillance and facing the risks related to genetic and dangerous manipulations of viruses. Raising awareness among researchers and students of their scientific and ethical responsibilities regarding the risks of laboratory accidents/incidents is essential. The current context of technological developments in biology, including AI, can lead to serious consequences in the absence of control on their possible impact.

Key words: SARS-CoV-2, genetic manipulations, GOF, laboratory accidents, ethics in biology research.

Christine ROUZIOUX, Patrick BERCHE, Patrice BINDER, François BRICAIRE, Yves BUISSON, Bernard CHARPENTIER, Etienne DECROLY ne déclarent aucun lien ni conflit d'intérêt.

Jean-François DELFRAISSY déclare être Président actuellement du Comité consultation national d'éthique et ancien Président du Conseil scientifique covid-19 auprès du gouvernement.

METHODOLOGIE

La composition du groupe a inclu les disciplines suivantes : la virologie moléculaire : Dr Etienne DECROLY, directeur de recherche au CNRS, les aspects cliniques et éthiques : les Pr Jean-François DELFRAISSY*, François BRICAIRE* et Bernard CHARPENTIER*, l'épidémiologie : Pr Yves BUISSON*, les risques virologiques et les accidents de laboratoires : Pr Patrick BERCHE* et Dr Patrice BINDER, la virologie médicale : Pr Christine ROUZIOUX*. (*Membres de l'Académie nationale de médecine)

Le rapport s'est fondé sur les auditions principalement orientées sur les domaines des zoonoses, de la biosécurité en virologie et sur une analyse bibliographique. La liste des personnes auditionnées et celle des abréviations sont présentées dans l'Annexe 1.

INTRODUCTION

Ce rapport fait suite à une séance plénière de l'Académie nationale de médecine dédiée à la question de l'origine du SARS-CoV-2 et celles liées aux expériences dangereuses en virologie (1). Cinq ans après le début de la pandémie, l'origine de ce virus jamais observé antérieurement, reste non élucidée malgré de nombreuses recherches et enquêtes de terrain. Cette émergence a été particulièrement lourde de conséquences du fait de la rapide expansion de l'épidémie dès janvier 2020 à partir de la Chine, diffusant dans le monde entier et conduisant à une pandémie des plus sévères jamais connues, avec plus de 20 millions de morts dont 168 000 en France, sans compter les très nombreuses conséquences économiques et les bouleversements sociaux encore en cours.

Partir des faits et des constats pour comprendre l'origine de ce virus est indispensable pour anticiper et se préparer à d'autres risques qui persistent, voire augmentent : qu'il s'agisse des risques liés à des zoonoses à risque épidémique, avec ou sans hôte intermédiaire entre les chauve-souris et l'homme, ou ceux liés à des manipulations génétiques de virus, qualifiables de « dangereuses », ou encore à des accidents de laboratoire. Ces risques sont considérés de manière différente selon les régions du monde. L'objectif de ce rapport est de lister et d'analyser ces différents types de risques, et ce quelle que soit la conviction de chacun vis-à-vis de l'une ou l'autre des hypothèses concernant l'origine de la pandémie et de proposer des recommandations. Différents comités en France ont parallèlement engagé une réflexion sur ces questions préoccupantes liées à de nouvelles émergences, soulignant le fait qu'elles doivent être mieux surveillées et contrôlées (2, 3).

Destiné aux institutions scientifiques, aux acteurs de santé publique et aux décideurs, ce rapport n'a pas pour but d'alimenter des controverses stériles ou accusatrices encore moins d'être une source de blocage de recherches menées en France, notamment celles basées sur des manipulations génétiques, tant elles peuvent être essentielles dans de nombreux domaines de la biologie. Les recherches visant le développement de vaccins et de traitements antiviraux doivent être conduites dans des conditions éthiques et dans des limites imposées par des conditions scientifiques de biosécurité adaptées au niveau de risque, celui-ci devant être évalué par les chercheurs.

RESULTATS

I - L'histoire de la pandémie de SARS-CoV-2 :

1 – La pandémie :

L'épicentre de l'épidémie s'est situé à Wuhan, capitale de la province de Hubei ; l'alerte a été donnée par les autorités chinoises dans les premières semaines de janvier 2020. L'épidémie s'est rapidement répandue en Chine du fait de millions de voyageurs au moment

du nouvel an chinois (4). Il est vite apparu que le principal mode de transmission de ce virus respiratoire se faisait par microgouttelettes et aérosols émis par les personnes infectées. Les premiers cas observés en Europe, sans doute importés par des voyageurs en provenance de Chine, ont conduit progressivement à la mise en place des mesures prophylactiques coercitives comprenant le confinement des populations, associé à des mesures d'hygiène incluant le port du masque. L'extension de la pandémie a surpris le monde entier par la rapidité de sa propagation. Plusieurs vagues épidémiques se sont succédé y compris en été, sans saisonnalité nette. La circulation virale s'est atténuée dans les régions ayant eu accès aux vaccins et du fait de l'immunité collective post-infectieuse.

Le SARS-CoV-2 est le deuxième Coronavirus donnant lieu à un Syndrome Respiratoire Aigu. Le virus s'est montré rapidement très contagieux avec un pourcentage élevé de patients asymptomatiques (de l'ordre de 60%) mais contaminants et qui, de fait, ont joué un rôle majeur dans la dissémination de la pandémie. Des formes cliniques de Covid-19 avec pneumonies sévères ont rapidement débordé les services hospitaliers ; le taux de mortalité était élevé estimé de 5 à 10% des personnes hospitalisées selon les tranches d'âge, avec un taux plus élevé chez les personnes âgées et/ou présentant des comorbidités. La construction rapide « d'hôpitaux de campagne », pour accueillir les nombreux patients et les longues files d'attente devant des crématoriums attestaient du nombre élevé de décès dans les différentes provinces chinoises (Annexe 2).

2 - Le SARS-CoV-2 :

La séquence du génome du SARS-CoV-2, disponible début janvier 2020, a permis de classer le virus parmi les sarbécovirus proches de ceux détectés chez des chauves-souris (5). La capacité d'évolution rapide des souches virales conduisant à des vagues successives a surpris. Elle résulte de variations génétiques, avec l'émergence des virus alpha, puis beta, gamma, delta, puis Omicron, dont de nombreux variants circulent encore actuellement.

SARS-CoV-2 est un virus à ARN, dont l'enveloppe porte une protéine externe (sous forme d'épines disposées en couronne) dénommée « spike » dont le rôle est l'attachement du virus aux cellules humaines ou animales (6). La compréhension des différences d'affinité pour les sites d'attachement aux cellules de diverses espèces est essentielle, car elles déterminent son pouvoir contagieux (induisant des risques variables de transmission) et son pouvoir infectieux (induisant des formes cliniques plus ou moins graves, voire mortelles). Comme pour beaucoup de virus à ARN, des modifications des séquences génomiques sont observées suite à des erreurs de réplication par l'ARN-polymérase. Les mutations au sein de gènes de structure peuvent n'avoir aucun impact, alors que d'autres peuvent induire des changements fonctionnels ou structuraux des protéines, notamment sur la spike, en modifiant en particulier son affinité pour des sites d'attachement ou pour des anticorps neutralisants. Ces modifications surviennent naturellement et jouent un rôle clé pour l'adaptation virale lors de la transmission et lors de passages inter-espèces. Le virus est soumis à des pressions immunitaires variables : les mutations peuvent aussi être produites *in vitro* et induire une augmentation de la transmission voire celle du pouvoir pathogène.

Avec les progrès technologiques et l'extension de l'épidémie de SARS-CoV-2, les connaissances se sont accélérées et le nombre de publications sur le sujet a explosé. Dans ce rapport, nous ne discuterons pas en détail les publications. Certaines constituent des opinions (plus que des articles scientifiques solides) biaisées par des enjeux politiques, car liées à des programmes de recherche en cours entre américains et chinois. Ces faits sont à prendre en compte tant ils ont, encore actuellement, un impact au sein des débats scientifiques sur l'origine du virus.

II - Première hypothèse : le SARS-CoV-2 est une zoonose :

L'hypothèse d'une zoonose liée à la transmission d'un virus de chauve-souris à l'homme via un animal intermédiaire était plus que légitime, en référence aux épidémies précédentes de SARS et de MERS-CoV qui avaient pour origine des virus de chauves-souris, avec la civette et le dromadaire comme hôte intermédiaire respectif. L'expression clinique de chacune de ces deux infections humaines a été très différente de celle du SARS-CoV-2, avec un faible taux d'expansion à l'homme, mais un taux de mortalité élevé.

1 – Le constat :

L'identification d'un coronavirus proche de ceux connus parmi les virus de chauve-souris a été très rapide. Il est clair que le SARS-Cov2 est un virus du groupe de sarbécovirus, il n'est pas connu au sein des coronavirus déjà identifiés. Le génome du virus RATg13 (96.2% d'identité de séquence avec les SRAS-CoV-2) a été publié dès janvier 2020 et est le point de départ nombreuses polémiques scientifiques sur l'origine du virus. A défaut d'une coopération internationale, les autorités chinoises ont rapidement bloqué l'accès à de nombreuses informations et ont « nettoyé » le marché humide de Wuhan considéré comme le lieu probable du début de l'épidémie (7). Il y avait de nombreux animaux (pangolins, civettes, chiens viverrins, renards roux, blaireaux), des espèces sensibles aux coronavirus maintenues dans de mauvaises conditions d'hygiène (8). Quelques prélèvements environnementaux ont pu être effectués en janvier 2020 sur différents sites de ce marché de Huanan proche de Wuhan; ils ont été analysés génétiquement en profondeur (9). Le pangolin a d'abord été mis en cause, mais il est rapidement apparu que la séquence globale de son virus était finalement trop distante de celle du SARS-CoV-2 pour considérer cet animal comme hôte intermédiaire ; ce d'autant qu'aucune épidémie n'a été détectée ultérieurement dans cette espèce, ni d'ailleurs dans d'autres espèces sensibles au virus. Depuis lors, aucun foyer de contaminations animales n'a été rapporté en Chine. A l'inverse, des épizooties liées à ce nouveau virus hautement contagieux ont diffusé très rapidement, comme celles décrites dans les élevages de visons au Danemark, ce qui a conduit à l'abattage complet des animaux, tant le nombre de cas augmentait rapidement.

Un article publié par les mêmes équipes internationales décrit des données génomiques et confirme que des échantillons de prélèvements de surface et sur des chariots du marché pouvaient contenir de façon variable, à la fois des éléments de séquences du SARS-CoV-2, mais également des séquences de gènes humains et des séquences de gènes d'animaux, tels que civettes ou chiens viverrins, espèces animales supposées très sensibles à cette infection virale (10). Mais ces résultats n'apportent aucune preuve formelle d'un animal porteur du virus en janvier 2020. Le fait que des portions de séquences virales sont aussi souvent associées à des séquences humaines complique la recherche de l'origine du virus, à savoir : proviennent-elles d'une espèce animale infectée ou bien des hommes déjà infectés et chargés de l'entretien des animaux et des locaux ? A ce jour, aucun résultat obtenu n'a pu apporter suffisamment d'arguments prouvant qu'un espèce animale infectée était porteuse d'un virus progéniteur de la pandémie.

D'autres arguments virologiques s'opposent aussi à cette hypothèse : l'épidémie initiale s'est révélée très centralisée et liée à un virus de séquence très homogène, en contradiction avec un virus qui aurait circulé et qui aurait évolué au sein de réservoirs animaux avant d'atteindre des espèces au marché de Wuhan. Les premières séquences virales identiques à deux ou trois mutations près suggèrent une origine très récente de l'épidémie et un nombre très limité de franchissements de la barrière d'espèce (un ou deux). Cette observation contraste avec les épidémies précédentes de SARS et surtout de MERS-CoV qui se

caractérisaient par des multiples franchissements de barrière d'espèce et par l'accumulation de mutations observées dès le début des épidémies humaines.

A ce jour, aucun réservoir n'a donc pu être identifié sur les marchés de Wuhan et aucun foyer infectieux animal n'a été identifié ailleurs. Des études sérologiques sur des groupes d'espèces sauvages qui seraient porteurs de virus n'ont pu être menées en totalité. Des recherches de virus chez des chauves-souris et des mammifères en Chine par des équipes internationales sont encore bloquées par les autorités chinoises. D'autres études sur des milliers d'échantillons n'ont pas plus apporté de preuve à ce scénario. Le blocage de l'accès à de nombreux fichiers informatiques et à des prélèvements congelés de chauves-souris et l'absence réelle de données de surveillance épidémiologique confirment le manque de transparence des autorités chinoises et posent la question de leur crédibilité, malgré les accords internationaux concernant la déclaration d'épidémie. Ce point sur la gestion de la crise justifie la recherche d'arguments solides, à défaut de preuves formelles (Annexe 2).

Malgré l'absence de démonstration de l'origine zoonotique, ce type de risque est toujours présent car les chauves-souris sont de véritables réservoirs naturels de nombreuses espèces de virus (11, 12). Leur système immunitaire particulier induit une tolérance de ces infections, sans effet pathogène avéré pour ces animaux. De plus, différentes espèces porteuses de divers virus peuvent échanger, partager la même alimentation en cohabitant dans les mêmes grottes, ce qui peut conduire à des coinfections et à la production de virus recombinants. Les recombinaisons génétiques entre diverses souches sont très fréquentes dans ce groupe de virus. Un groupe de chercheurs des Instituts Pasteur de Paris et du Laos ont ainsi collecté des excréments de chauves-souris dans plusieurs zones et grottes du Laos (13) ; les analyses de ces échantillons ont permis d'identifier des séquences virales de sarbecovirus dont certaines étaient déjà connues, mais beaucoup se sont révélées de véritables mosaïques par partage de séquences communes. Trois des virus identifiés ont une proximité avec le SARS-CoV-2 initial, mais aucun ne peut être considéré comme son ancêtre probable.

Les risques de zoonoses persistent, voire progressent, dans différentes régions du monde et peuvent atteindre rapidement la France, comme cela s'est passé avec le SARS-CoV-2. Les risques d'extension de réservoirs animaux évoluent actuellement de façon importante en raison des changements climatiques et des interventions humaines tels que la déforestation et l'urbanisation, induisant des modifications des comportements animaux, (ex : aux Etats-Unis et au Canada, les cerfs ont été infectés par le SARS-CoV-2). Les risques actuels concernent des circulations intenses de virus tels que celui de la grippe aviaire H5N1, des arboviroses (la dengue, de West-Nile, le Zika de Chikungunya), le MPox, le virus de Marbourg, voire le virus Oropouche.

2 – Les propositions d'actions :

- La coordination de la surveillance des émergences est une priorité : Face à ces risques persistant dans diverses parties du monde, la surveillance des émergences est une priorité, notamment en France et la collecte des informations à cet effet est essentielle. Il importe donc de définir une architecture impliquant la coordination sous l'autorité de Santé Publique France, en associant les principaux acteurs en santé humaine et en santé animale : INSERM, CNRS, INRAe, Hôpitaux, Universités, Institut Pasteur, IRD, Santé Publique France avec les Centres Nationaux de Référence, les Agences telles que ANR, ANRS-MIE, ANSES et les ARS. Un tel dispositif aura pour objectif de prévenir la survenue des zoonoses à risque épidémique en assurant leur détection et leur surveillance. Pour atteindre ces objectifs :

- Il faut renforcer les différents réseaux de surveillance existants : Ceux centrés sur différentes espèces animales (animaux d'élevage et animaux de la faune sauvage : mammifères, oiseaux

migrateurs, animaux d'élevage...), avec la Surveillance des taux de morbi-mortalité, la Surveillance des circulations de virus transmissibles à l'homme et aux espèces animales potentiels vecteurs et la Surveillance humaine (services de maladies infectieuses).

- Ces réseaux doivent disposer d'outils technologiques adaptés : Il est nécessaire de déployer des sites de collecte sentinelles (dans les hôpitaux, les aéroports, les eaux usées, etc..) afin d'identifier précocement des nouveaux pathogènes humains. Cette architecture, outre la collecte d'informations, doit pouvoir disposer d'outils experts (y compris ceux s'appuyant sur l'IA) et animer une plateforme nationale d'informations adaptée à la coordination des différents d'acteurs.

Ceci implique :

- *La Constitution de banques d'échantillons* (humains et animaux y compris dans les périodes inter-épidémiques) dans de bonnes conditions de conservation, organisées et fichées au sein de systèmes protégés et exploitables est indispensable. De même, la constitution de banques de données génétiques virales solides permettra l'*analyse moléculaire et phylogénétique des virus* : au moyen des technologies les plus avancées.

- *L'accessibilité et le partage des données qui doivent être* considérées comme des biens communs. C'est un sujet essentiel : le partage des bases de données moléculaires doit être facilité pour rendre accessibles les études de phylogénétique virale et celles de modélisations mathématiques pour la prédiction de l'évolution d'une épidémie (Annexe 3).

- Ces réseaux doivent disposer de moyens financiers et humains : La France ne peut se prémunir sans d'abord évaluer les besoins et mettre ensuite les moyens humains, techniques et financiers nécessaires pour le maintien et l'activation de ces réseaux de surveillance en cas de crise émergente.

(Voir dans le Tableau 1 la Recommandation 1 résumant ces derniers points)

III - Deuxième hypothèse : L'origine du SARS-CoV-2 est liée à un accident de laboratoire

1 - Le Constat :

Très tôt, cette deuxième hypothèse a été évoquée par plusieurs équipes spécialistes des coronavirus. Rapidement, il est apparu que la séquence génomique du SARS-CoV-2 était organisée de façon proche de celle d'autres sarbécovirus de chauves-souris. Le virus porte sur l'enveloppe des spicules constituées de la protéine S (Spike). Pour accéder à une cellule hôte et l'infecter, la protéine S interagit avec l'ACE2 (récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine2) présente sur les cellules hôtes, via son domaine de liaison au récepteur (RBD).

Dès février 2020, des chercheurs ont identifié une particularité au sein du génome de la souche initiale dite « Wuhan », avec la présence d'une petite séquence de quatre acides aminés insérée dans la séquence de la spike (14). Cette insertion introduit un site de clivage de la spike par une enzyme cellulaire appelée furine. Cette enzyme protéolytique est capable de cliver la protéine en deux sous unités S1 et S2, facilitant l'infection de la cellule hôte. Ce type de séquence, connue pour être un facteur de virulence chez d'autres coronavirus, n'avait jamais été observée auparavant au sein des protéines spike des différentes souches de sarbécovirus.

D'emblée, l'hypothèse du rôle éventuel de cette séquence sensible à la furine dans la transmission interhumaine a été avancée, en raison de l'augmentation de l'affinité de la spike pour le récepteur ACE2 humaine (très présent sur les cellules du nez, du poumon) et de son

effet facilitant la transmission virale par aérosols. Une telle séquence aurait pu être intégrée lors d'expériences de mutagenèse couramment réalisées en virologie.

Cette deuxième hypothèse est soutenue par un faisceau de faits et d'arguments, sans qu'elle soit étayée par des preuves. L'ensemble des arguments circonstanciels a été rapporté récemment par une commission bipartisane de la chambre des représentants des Etats-Unis (15), selon laquelle l'Institut de Virologie de Wuhan (WIV) menait des études de gain de fonction (*gain of function*, GOF) en collaboration avec des équipes américaines sur des coronavirus afin de comprendre les mécanismes de franchissement de barrière d'espèces. Selon ce rapport, le WIV programmait aussi des études de GOF sur des bêtacoronavirus de chauve-souris distincte. Leur projet consistait en l'insertion de la séquence du site de clivage par la furine dans celle de la protéine spike de coronavirus, afin d'en étudier les conséquences sur l'infection de souris humanisées. Les conditions de sécurité biologique à Wuhan pour ce type de travail (BSL2 voire BSL3) sembleraient avoir été manifestement limitées et insuffisantes (15). L'hypothèse d'une infection initiale consécutive à un événement indésirable (accident ou incident) lié à la recherche doit donc être en toute rigueur examinée. Trois possibilités existent à cet égard : une contamination du personnel lors de la collecte d'échantillons (16), ou une contamination en laboratoire lors de l'étude d'un virus naturel, ou une contamination par un virus recombinant ou génétiquement modifié (17).

- Les risques liés aux manipulations génétiques de virus : Les progrès de la biologie moléculaire rendent plus faciles les manipulations génétiques des virus. Il est maintenant possible d'induire des modifications de gènes, par insertion, par délétion, ou par mutations provoquant des modifications phénotypiques tels que la capacité à infecter un nouvel hôte ou à augmenter la pathogénèse. Les expériences de GOF en biologie sont parfois dans la mesure où elles permettent parfois des applications innovantes, dont certaines sont bénéfiques (18). L'objectif n'est pas d'empêcher leur utilisation, ni de bloquer les chercheurs à développer des programmes innovants.

- *La fréquence et la sophistication des manipulations génétiques sur des virus* : Les possibilités de manipulations génétiques en virologie sont très nombreuses et facilement accessibles, notamment du fait de la taille restreinte des génomes viraux. Il est possible de provoquer des GOF (*Gain of Function*) ou des pertes de fonctions LOF (*Loss of Function*). Par exemple, il est possible de synthétiser des virus infectieux à partir de leur séquence génétique, de construire des virus chimériques, d'échanger les gènes impliqués dans l'attachement de virus aux cellules, ou de modifier des gènes impliqués dans le pouvoir pathogène (19). Les virus peuvent ensuite être cultivés sur des lignées cellulaires humaines, ou infecter des souris transgéniques humanisées. Cela peut accélérer la sélection de virus capables de franchir la barrière d'espèce. Ces types de techniques ont été couramment utilisées dans des recherches sur les coronavirus. Les scientifiques du WIV ont par exemple créé des virus chimères en combinant différents coronavirus de type SRAS (Annexe 4).

Par ailleurs, les risques ont considérablement augmenté du fait que ces avancées technologiques peuvent être associées à de puissants outils informatiques (incluant des outils de type AlphaFold) et/ou à de l'IA dont les limites sont difficiles à entrevoir (20). Mal utilisée, en l'absence de contrôle et de prise en considération de la maîtrise des risques (21, 22) l'IA peut produire de nouveaux risques en virologie et avoir de graves conséquences sur le plan éthique et/ou de santé publique.

- *Les risques liés aux cultures cellulaires* : Les passages successifs de virus génétiquement modifiés ou non, peuvent induire une atténuation jusqu'à produire une souche vaccinale sans pouvoir pathogène. Au contraire, les cultures de virus dans des cellules humaines peuvent sélectionner des variants plus infectieux. Des expériences en présence

d'anticorps spécifiques peuvent également conduire à la sélection de souches dangereuses échappant aux vaccins.

- *Les risques liés à l'usage d'animaux transgéniques humanisés* : Administrés à des animaux transgéniques, ces infections virales ont pour objectifs soit de tester la pathogénicité virale ou l'effet antiviral de molécules, soit d'étudier les réponses immunitaires, notamment en termes de production d'anticorps neutralisants par les animaux vaccinés, en comparaison à des animaux témoins infectés. Ces expériences peuvent être particulièrement risquées et dangereuses lors d'études de virus respiratoires, du fait des aérosols produits par les animaux infectés, en particulier en cas de virus à pouvoir pathogène augmenté. Les risques de manipulations de tels modèles animaux sont importants, notamment en cas de morsures et/ou d'absence de protection suffisante des manipulateurs face à la diffusion de virus par aérosols, dans un environnement insuffisamment confiné de type A2 ou A3 (classement des animaleries). Les expériences de franchissement de barrière d'espèces ou l'insertion concertée de mutations associées à la pathogénèse ou à la virulence sont les risques majeurs à prendre en considération, en particulier face à l'accélération des progrès techniques, notamment ceux portés par l'IA.

- *Les risques de certaines recherches sont sous-estimés par les chercheurs* : Les recherches de traitements antiviraux et les recherches vaccinales basées sur les techniques précédemment citées sont souvent présentées comme une justification des expériences de GOF. Or, celles-ci peuvent représenter des risques de développement de virus hautement infectieux et pathogènes pour l'homme (23, 24). La littérature récente décrit plusieurs exemples montrant qu'un certain nombre d'équipes poursuivent des expériences dans des conditions qu'elles estiment sans risque, alors que d'autres considèrent irresponsable de pratiquer de telles expériences jugées dangereuses, en raison de l'impossibilité d'en estimer les conséquences en cas d'accidents (25, 26). Il a été constaté, encore récemment, que certains auteurs jugent suffisant des manipulations à risque dans des laboratoires de type BSL2 (moindre protection du personnel et de l'environnement que ceux du type BSL3).

2 – Les propositions d'actions :

Pour tout projet en virologie, il est impératif de définir un cadre et des limites, du fait de manipulations à risque d'augmenter la virulence et/ou de modifier la transmission inter-espèces et/ou à l'homme et/ou d'augmenter une plus forte pathogénicité chez l'homme et chez des animaux (transgéniques ou non). Les risques sont non seulement liés à la manipulation des pathogènes, mais également à la publication des résultats dont on peut redouter un usage malveillant appelé « recherches duales à risque » (27).

- La formation des étudiants et des chercheurs : De nombreux exemples révèlent les besoins de responsabiliser les équipes de recherche sur les risques inhérents à leurs travaux. Pour sensibiliser à ce type de réflexion, la formation aux questions scientifiques et éthiques de la recherche devrait être abordée dès le début des études scientifiques et médicales. Y seraient abordées certaines recherches à risque pour la société et la santé globale (à instaurer aussi dans les écoles doctorales, les écoles d'ingénieurs et les BTS).

- *Une formation sensibilisant à la responsabilité scientifique*, aux enjeux et à l'éventuel impact des résultats attendus, dont il faut réfléchir en amont des conséquences qu'ils soient négatifs ou positifs ; au moment d'engager un projet de recherche, il faut accepter de réfléchir aux aspects éthiques du projet : est-ce que tous les résultats sont publiables ?

- *Une formation aux questions de risques liés aux technologies utilisées* doit être instaurée, en particulier dans le contexte du développement de nouveaux outils. De plus, la sensibilisation des responsables (de laboratoires, d'établissements et d'organismes de recherche publics ou privés) à ces questions et à l'évolution des risques devrait être

développée (28). A ce titre, le Rapport du CNCB de 2018 (29) souligne l'importance de l'information et de la formation des futurs acteurs de la recherche aux notions de « recherches duales à risque » dans les modules de formation des écoles doctorales consacrés aux questions de « science et société » et d'éthique scientifique.

Ces formations devraient être accessibles, voire ludiques pour qu'elles soient perçues comme essentielles à toute démarche scientifique. Une charte éthique de la recherche devrait être à disposition des étudiants et des chercheurs dans chaque institution (Annexe 5).

- La Mise en place d'un comité éthique et scientifique dédié, au sein de chaque institution : Un tel comité doit être dédié aux questions éthiques et scientifiques pour les recherches « duales à risque » et devrait être mis en place dans toutes les institutions publiques et privées selon le modèle initié par l'Institut Pasteur (2). Celui-ci a mis en place un processus construit par la « Cellule éthique », avec un suivi supervisé des projets désignés « à risque » au moment de la conception, ainsi qu'au cours du projet jusqu'à l'évaluation des résultats et leur publication. Lors du séminaire du CNCB du 29 octobre 2024, le ministère chargé de la recherche a pris exemple de ce modèle pour proposer, à titre expérimental dans un premier temps, une démarche équivalente aux établissements de recherche concernés (Annexe 5).

- *La notion des enjeux de la recherche* : Elle doit être discutée avec les chercheurs ; si le projet est retenu, des recommandations particulières de suivi seront demandées incluant l'analyse de résultats intermédiaires. Le financement du projet est conditionné à l'adhésion à cette démarche, avec la possibilité de réorientation ou de blocage.

- *L'analyse des risques* : Il est nécessaire d'imposer aux chercheurs d'inclure systématiquement dans leur projet une analyse documentée des risques que les chercheurs estiment encourir, que les résultats soient positifs ou négatifs. Pour certains projets, il paraît indispensable que la démarche, soit étendue aux instances d'évaluation et de financement de la recherche, notamment à l'ANR et l'ANRS-MIE.

- *L'engagement des chercheurs* : Avant d'engager des travaux, il devrait être nécessaire que soit mentionné un engagement sur *l'acquisition de nouvelles procédures et de nouvelles techniques*, celle-ci sera contrôlée et renforcée par la sensibilisation et la responsabilisation des personnes engagées dans le projet.

- *Les publications* : Elles devraient aussi être l'objet d'autorisation spécifique et pourraient être bloquées. En effet, il n'est pas possible de considérer que tous les résultats sont publiables, par exemple ceux donnant « la recette » d'expériences jugées dangereuses, ou ceux concernant la synthèse d'un génome complet d'un virus potentiellement dangereux.

- *La conservation des données informatiques* : un autre engagement de la part des chercheurs concerne la sauvegarde des cahiers de paillasse (éventuellement dans une sorte de boîte noire biologique) et celle des échantillons congelés qui doivent être accessibles et en aucun cas être détruits sans autorisation. Ces éléments doivent pouvoir être analysés *a posteriori*, sans que les chercheurs s'y opposent, mais au contraire qu'ils s'engagent à conserver les données sensibles dans ces boîtes noires biologiques dans les laboratoires BSL3 et BSL4 en acceptant de les partager en toute transparence, si cela s'avère nécessaire.

(Voir dans le tableau 1 la Recommandation 2 découlant de ces différents points).

IV– Les problèmes de biosécurité et des bioprotectons :

1 – Le constat

Plusieurs éléments suggèrent l'existence de problèmes de biosécurité et de bioprotection dans les laboratoires de Wuhan qui auraient pu produire des incidents du fait de manipulations inappropriées : en témoigne un discours du président Xi Jinping effectué en

janvier 2019 auprès d'étudiants et rapporté par le New York Times : « Xi soulignait la nécessité de se préparer à deux types de risques : les cygnes noirs et les rhinocéros gris. Il faisait référence à deux concepts popularisés dans les livres à succès : un cygne noir est un événement rare et imprévisible, tandis qu'un rhinocéros gris est un risque évident qui est ignoré jusqu'à ce qu'il constitue une menace immédiate. Xi a ensuite décrit les problèmes de sécurité potentiels dans les laboratoires d'État chinois, ne laissant aucun doute sur le fait qu'il était préoccupé par cette question ». En effet, à la mi-2019, il a pu être constaté que des mesures nouvelles de biosécurité avaient été mises en œuvre par les responsables du WIV, incluant l'amélioration de la formation doublée d'une législation plus contraignante en matière de biosécurité.

L'analyse de rares données disponibles permet aussi de faire le constat de faits reconnus et d'émettre l'hypothèse que plusieurs accidents/incidents se sont produits en juillet 2019. Des résultats d'enquête font état de plusieurs problèmes : personnel de laboratoire malade (non déclaré au risque de perdre son emploi), sous-équipement en matériel de protection du personnel, gestion défectueuse des flux de produits contaminés et de l'élimination des déchets, problèmes de décontamination des hottes à flux laminaire, des paillasses et des sols (15). Les bonnes pratiques en animaleries semblent aussi avoir posé plusieurs problèmes de biosécurité : des animaux infectés ont été manipulés dans des laboratoires de type BSL-2, ce qui insuffisant pour contrôler la propagation d'aérosols contaminant pour le personnel (Annexe 6).

L'augmentation des risques d'accidents et incidents en laboratoire est une préoccupation actuelle. Elle est liée au fait du nombre croissant de laboratoires BSL-3 et BSL-4 dans le monde depuis la pandémie de Covid-19, y compris dans des pays qui n'ont pas encore développé des procédures de contrôle à des niveaux acceptables (30). En plus des risques identifiés à Wuhan, s'ajoutent ceux liés à la formation insuffisante aux techniques de laboratoire, qu'elles soient spécifiques des techniques moléculaires ou/et de la manipulation de pathogènes à risque infectieux, ainsi qu'à l'absence de standard de biosécurité mondiaux et d'agences internationales de contrôle (comme c'est le cas dans le domaine du nucléaire) (Annexe 6).

2- Les propositions d'actions :

Dans chaque laboratoire, un guide des bonnes pratiques doit inclure les procédures adaptées (type BSL-2, BSL-3 ou BSL-4). Plusieurs types de procédures doivent être organisés et suivis, pour que les habitudes ne se perdent pas avec le temps. Pour l'Inserm et le CNRS, de nombreux laboratoires et animaleries sont dispersés au sein des universités et/ou des hôpitaux dans des locaux, souvent sous une double tutelle ; des procédures doivent donc être partagées sur la base d'un référentiel commun. Citons quelques exemples de procédures importantes :

- Les règles de manipulations de pathogènes qui peuvent s'avérer dangereux : cela nécessite d'enseigner l'acquisition des gestes de bonnes pratiques, de suivre et de contrôler les conditions de travail régulièrement. Par ailleurs, il est nécessaire d'adapter le niveau de sécurité des expériences réalisées : par exemple, si elles sont dangereuses les passer en BSL3, voire BSL4.

- Les règles de maintenance des appareils et équipements (ex : nettoyage des hottes à flux, réparation de centrifugeuses...etc) ; les opérateurs doivent être informés des risques et formés à travailler dans ces atmosphères confinées, pour la mise en route, l'utilisation et l'entretien des équipements. De tels postes indispensables devraient être développés.

- Les règles en animaleries : Elles doivent être définies, qu'il s'agisse de modèles d'infection, de manipulations génétiques, de GOF ou d'infections d'animaux humanisés. L'exemple de l'INRAe est très informatif : la réglementation et les règles techniques imposent un suivi de l'ensemble des laboratoires et leur encadrement par des ingénieurs biosécurité formés et organisés en réseau (suivant les mêmes directives et les mêmes procédures).

- En cas d'incidents/accidents : le recours à une expertise médicale immédiate doit être associé à un plan éventuel de confinement des personnels infectés, limitant les conséquences pour la santé humaine.

De plus, la formation aux déclarations des accidents/incidents nécessite d'être renforcée car ils sont sous-déclarés et sous-estimés par les responsables. En analyser les causes peut permettre de les éviter ultérieurement. Cela implique de sensibiliser le personnel sur l'intérêt de ces déclarations, par une approche constructive non culpabilisante et sans orientation punitive, selon le modèle utilisé en Belgique (31). Chaque organisme de recherche devrait s'organiser pour collecter les données, pour pouvoir alimenter une base nationale de données à partager pour la formation par l'exploitation du retour d'expérience, avec un plan opérationnel en cas de contamination.

(Voir dans le tableau 1 la Recommandation 3 découlant de ces différents points).

V : La mise à jour et le contrôle des procédures au niveau national et européen :

1 – Le constat :

Dans le contexte de recherches « Duales » à risque de mésusage, le rapport du CNCB de 2018 fait un état des lieux des réflexions nationales et internationales et des expériences de guides et/ou de chartes, des réglementations afférentes dans les pays d'Europe soulignant le problème de la disparité des réglementations dans le monde (32, 33).

- Le classement des laboratoires : La définition du niveau « BSL » est fixée en référence aux critères de l'OMS dont l'application est de la responsabilité de chaque pays (34). Ces critères tiennent compte de la contagiosité, de la virulence, de la pathogénicité des virus et des possibilités de prévention et de traitement. Le classement des pathogènes et toxines dépend des autorités sanitaires de chaque pays mais n'est pas nécessairement liée au potentiel pandémique. Le classement étant fait en référence à des listes nationales, et non le fruit d'une véritable « analyse des risques », cela conduit à des distorsions entre les pays, avec par exemple la délocalisation d'expériences à risque, vers un pays où les contraintes sont moindres.

Un autre exemple préoccupant au niveau mondial est celui des coronavirus, y compris les sarbécovirus de chauve-souris régulièrement étudiée dans des laboratoires de niveau BSL-2, car arbitrairement considérés comme peu dangereux et non transmissibles à l'homme. D'une part, des virus inconnus jusqu'alors peuvent se révéler pathogènes pour l'homme ; d'autre part, des expériences et manipulations génétiques peuvent transformer des virus non pathogènes en virus pathogènes nécessitant des conditions strictes de protection des expérimentateurs (en BSL3 voire BSL4).

En France, il faut noter que le nombre de laboratoires classés BSL2 ou BSL3 n'est pas connu (universitaires ou industriels).

- Le classement des Micro-Organismes et Toxines en « MOT » : En France, des listes d'« agents à risque » ont été établies, en particulier pour la sécurité sanitaire et la sûreté nationale. Ils sont soumis à des réglementations nationales (Arrêté du 16 novembre 2021

fixant la liste des agents biologiques pathogènes en application de l'article R 4421 du code de la santé publique). Ces listes et les conditions visant leur détention, leur manipulation et leur transfert varient selon les pays, du fait d'une perception différente de ces risques et du niveau d'acceptabilité de risques « résiduels ». Les manipulations génétiques, dont celles incluant des GOF, relèvent des dispositions prévues par les directives européennes pour les organismes génétiquement modifiés (OGM) et leur transposition dans le code de l'environnement (Livre V Titre III article L 531-1 à L 537-1).

Au niveau international, le protocole de Carthagène sur la prévention des risques biotechnologiques s'applique aux OGM. Cette convention, non ratifiée par les États-Unis et le Vatican, autorise le développement des outils biotechnologiques à condition que des mesures de sécurité « adéquates » soient mises en œuvre afin d'éviter tout risque et toutes disséminations d'OGM susceptibles d'avoir des conséquences négatives sur l'environnement.

2 – Les propositions d'actions :

Il importe d'engager des discussions et des rencontres entre les différentes institutions de façon à aborder les sujets de biosécurité avec une approche commune. Au niveau national, il apparaît nécessaire d'avoir un comité à même de produire et mettre à jour régulièrement une réglementation prenant en compte les évolutions techniques avec notamment :

- Des règles d'autorisation à la mise en route des laboratoires BSL3 et BSL4 est nécessaire :

S'il existe une coordination des BSL4 au niveau européen grâce au réseau ERHINA qui s'intéresse également à certains laboratoires BSL3, la situation sur la qualité de la surveillance des bonnes pratiques en BSL 2 et BSL3 pose question. Une base de données des laboratoires BSL 3 (universitaires et industriels), devrait être instaurée et suivie en France. L'exploitation des BSL3 devrait être soumise à déclaration au niveau national, y compris pour prendre en compte le niveau des manipulations génétiques jugées à risque.

- **L'harmonisation des classements en « MOT » :** La réactualisation de la diversité des réglementations française, européenne et internationale nécessite discussion et coordination concernant le classement des « agents à risque », de façon qu'ils soient pris en compte de la même façon dans tous les pays, selon des accords internationaux établis.

- **Une instance éthique et scientifique :** Comme l'a recommandé le CNCB, il paraît indispensable que chaque établissement puisse faire appel à une instance éthique et scientifique locale, compétente sur les sujets de recherches à risque et que ces instances locales soient coordonnées au niveau national. Le ministère en charge de la recherche a proposé que le CEUCO soit chargé de cette mission ; l'ANR et l'ANRS-MIE devraient tenir compte des avis rendus à cet égard pour l'attribution de leurs financements.

- **Les coopérations européenne et internationale sont des enjeux importants :** Qu'il s'agisse de surveillance ou d'enjeux technologiques, il faut envisager un dispositif connecté aux structures équivalentes européennes (ECDC) et mondiales (OMS) impliquant les États-Unis (jusqu'à ce jour), la Chine, l'Inde les pays Africains et ceux du continent Sud-Américain. Cela impose des liens indispensables à construire pour le partage d'informations, de méthodes et de procédures, de façon à définir des objectifs et des indicateurs communs et à être au même niveau de préparation pour faire face à de nouveaux risques biologiques (Annexe 7). Adossée à la mission du CEUCO, il faut imaginer une forme de gouvernance nationale pour coordonner le réseau des instances locales. Celle-ci devrait être à même de participer et d'intégrer un réseau européen et un réseau international dont les objectifs seraient de définir des

procédures de contrôles et obtenir l'engagement des pays à la transparence et au partage d'informations et de données.

(Voir dans le tableau 1 la Recommandation 4 découlant de ces différents points)

VI – CONCLUSIONS :

Cinq ans après le début de la pandémie de Covid 19, qu'il y ait eu ou non des manipulations dangereuses de virus, le constat montre que ni l'animal intermédiaire ni le virus progéniteur n'ont été identifiés dans la nature. De nombreux éditoriaux et articles très récents relancent les discussions sur l'origine du SARS-CoV2 soulignant les enjeux politiques liés à la crise COVID : ni les chinois ni les américains ne voudraient avoir à endosser leur part de responsabilités, et probablement encore moins dans le contexte actuel. Un communiqué récent de la CIA penche désormais pour une origine accidentelle et indique relancer une enquête et essayer d'obtenir plus d'informations de la part de la Chine, laquelle poursuit ses recherches (y compris certaines à risque), de même que les Etats-Unis.

« La question n'est pas de savoir SI une prochaine pandémie peut survenir, mais plutôt QUAND va t'elle survenir » (*Maria D. Van Kerkhove de l'OMS*, laquelle organisation continue de demander aux autorités chinoises transparence et partage de données, sans actuellement un réel succès). Tout laisse à penser, qu'en l'absence de données, l'on risque de ne jamais connaître l'origine de la pandémie, ou qu'il faille du temps avant de résoudre l'énigme de ce puzzle incomplet. En définitive, quel que soit l'origine du virus, des recommandations découlent de ces événements et sont indispensables pour limiter les risques zoonotiques, ainsi que ceux liés à la recherche sur les virus à potentiel pandémiques.

Le développement de nouvelles technologies utilisant de nouveaux programmes et modèles basés sur l'IA, pourra difficilement être totalement contrôlé. Ces outils moléculaires de plus en plus accessibles et sophistiqués augmentent les risques éthiques et scientifiques de certaines recherches, notamment lorsqu'il s'agit des maladies infectieuses, de la surveillance et du contrôle des épidémies : ils ne peuvent plus être sous-estimés.

De manière convergente avec la position de l'Académie Nationale des Sciences et les recommandations du CNCB, l'Académie nationale de médecine considère que les enjeux de biosécurité et de bioprotection dans les laboratoires sont d'une réelle actualité. Il est urgent qu'une culture de la maîtrise des risques en sécurité biologique soit développée dans le monde de la recherche. Cela passe par la mise en place d'une politique volontariste adossée à des financements, intégrant la mise aux normes de biosécurité. Sensibiliser et responsabiliser les chercheurs face aux aspects éthiques de leurs recherches est plus que jamais un enjeu essentiel.

La persistance voire la progression des risques zoonotiques impose de se préparer pour savoir y faire face, en renforçant les moyens d'anticipation et de surveillance par la coordination nationale de réseaux « ad hoc » et l'harmonisation de procédures règlementaires, afin de pouvoir participer efficacement à des coopérations européennes et internationales transparentes, lesquelles s'avèrent plus que jamais indispensables, face aux nouvelles maladies émergentes.

TABLEAU 1 :**RECOMMANDATIONS de l'ANM :**

Devant la présence de risques épidémiques émergeant associés à ceux liés aux avancées technologiques, l'Académie nationale de médecine préconise pour la France les recommandations suivantes :

Recommandation 1 : Renforcer les moyens techniques, financiers, humains et la coordination des réseaux de surveillance des risques de zoonoses et/ou d'épizooties. Disposer de bases de données et d'outils d'exploitations nécessaires pour pouvoir les anticiper et les maîtriser.

Recommandation 2 : Améliorer la culture de sécurité et de sûreté biologique dans les laboratoires réalisant des manipulations génétiques sur des virus, par l'évaluation fine des risques, incluant ceux apportés par l'IA. Développer les formations pour sensibiliser à l'éthique de la recherche et à une meilleure responsabilisation face aux « recherches à risques ». Une « Cellule éthique des recherches scientifiques à risque » devrait être instaurée dans chaque EPST.

Recommandation 3 : Renforcer les règles de biosécurité et de bioprotection incluant les procédures adaptées au niveau de risques (Laboratoires de type BSL-2, BSL-3 ou BSL-4) y compris la mise en place de boîtes noires biologiques qui doivent rester accessibles au contrôle. Créer des conditions incitantes, voire obligeant, à déclarer des incidents/accidents de laboratoires à risque pour la santé humaine.

Recommandation 4 : Mettre en place une gouvernance nationale des « recherches à risque » pour que la France puisse coopérer au sein de réseaux européens et internationaux basés sur l'harmonisation des pratiques et des règlements concernant la détention, la manipulation et le transfert d'agents pathogènes à risque épidémique respectant des conditions éthiques et des conditions de partage et de transparence suivant les accords internationaux établis à cet effet.

Références Bibliographiques

- 1 - Rouzioux C et Berche P. (2023) De l'origine du Sars-CoV-2 à la virologie/biologie dangereuse. Bull. Acad. Natl. Med, Volume 207, Issue 7, Pages 872-874.
- 2 – Comité d'éthique de l'Institut Pasteur (CEIP) (2024) Avis n°3 : Les recherches duales à risque.
- 3 - Korn H, Binder P. Recherches duales à risque : recommandations pour leur prise en compte dans les processus de conduite de recherche en biologie. Conseil national consultatif pour la biosécurité. Séminaire du CNCB du 29 octobre 2024.
- 4 - Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., et al. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270–273.
- 5 - Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G. & Gao, G. F. (2020) A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 395, 470–473.
- 6 - Chen D, Kenney D, Chin CV et al. (2023) Role of spike in the pathogenic and antigenic behavior of SARS-CoV-2 BA.1. *bioRxiv*.10.13.512134.
- 7 - Worobey M, Levy JI, Malpica Serrano L et al. (2022) The Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan was the early epicenter of the COVID-19 pandemic. *Science* 377, 951–959.
- 8 - Liu, W.J, Liu, P., Lei, W. et al. (2023) Surveillance of SARS-CoV-2 at the Huanan Seafood Market. *Nature* 631, 402-408.
- 9 - Crits-Christoph A, Levy JI, Pekar JE, et al. (2023) Genetic tracing of market wildlife and viruses at the epicenter of the COVID-19 pandemic. (2024) *bioRxiv* [Preprint]. Sep 14:2023.09.13.557637. Update in: *Cell*. Sep 19;187(19):5468-5482.e11
- 10- Crits-Christoph A, Levy JI, Pekar JE, Goldstein SA, et al. (2024) Genetic tracing of market wildlife and viruses at the epicenter of the COVID-19 pandemic. *Cell*. 19;187(19):5468-5482
- 11- Hu B, Zeng LP, Yang XL, et al. (2017) Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. (2017) *PLoS Pathog*, 13 (11) : e1006698.
- 12 - Li W, Shi Z, Yu M, et al. (2005) Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*; 310: 676–679.
- 13 - Temmam S, Vongphayloth K, Eduard Baquero E, et al. (2022) Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells. *Nature*; 604, 330—6.
- 14 - Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. (2020) The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res*; 176:104742.
- 15 - Wenstrup B, Ruiz R. (2024) After action review of the Covid-19 pandemic: The Lessons Learned and a Path Forward. Final Report of the Select Subcommittee on the Coronavirus Pandemic Committee on Oversight and Accountability U.S. House of Representatives December 4.
- 16 – Wang LF & Anderson DE. (2019) Viruses in bats and potential spillover to animals and Humans *Current Opinion in Virology*, 34:79–89.

- 17- Stuart D, Blacksell, Dhawan S, Kusumoto M. (2024) Laboratory-acquired infections and pathogen escapes worldwide between 2000 and 2021: a scoping review *Lancet Microbe*. Feb;5(2): e194.
- 18 - Kilianski A, Nuzzo JB and Modjarrad K. (2016) Gain-of-Function Research and the Relevance to Clinical Practice. *JID*:213, 1364-9.
- 19 - Fouchier RA, Kawaoka Y, Cardona C, et al. (2013) Avian flu: gain-of-function experiments on H7N9. *Nature* 500:150–1.
- 20 - Wain-Hobson S. (2014) An avian H7N1 gain-of-function experiment of great concern. *MBio*; 5.
- 21 - Selgelid MJ. (2016) Gain-of-Function Research: Ethical Analysis. *Sci Eng Ethics* 22:923–964
- 22 - Pannu J, Palmer MJ, Cicero A et al. (2022) Strengthen oversight of risky research on pathogens: Policy reset and convergence on governance are needed. *Science* vol 378-6625.
- 23 - Evans NG, Lipsitch M, Levinson M. (2015) The Ethics of Biosafety Considerations in Gain-of-Function Research Resulting in the Creation of Potential Pandemic Pathogens *J Med Ethics*. Nov; 41(11): 901–908.
- 25 - Liu P, Huang ML, Guo H, McCallum M. (2024) Design of customized coronavirus receptors. *Nature*. Nov;635(8040):978-986.
- 26 - Li K, Wohlford-Lennane CL, Channappanavar R, et al. (2017) Mouse-adapted MERS coronavirus causes lethal lung disease in human DPP4 knocking mice. *Proc Natl Acad Sci USA*; 114 (15): E3119-E3128.
- 27 - Berche P. (2024) The dangerous biology of pathogenic germs. *C R Biol*. Sep 19;347:77-86.
- 28 - Trump BD, Galaitsi SE, Appleton E, et al . (2020) Building biosecurity for synthetic biology. *Mol Syst Biol*. Jul;16(7): e9723.
- 29- Korn H, P Berche, P. Binder. (2008) Menaces biologiques: biosécurité et responsabilité des scientifiques, Académie des Sciences, PUF.
- 30 - Inglesby TV, Lipsitch M. (2020) Proposed Changes to U.S. Policy on Potential Pandemic Pathogen Oversight and Implementation. *mSphere*. Jan 22;5(1) : e00990-19.
- 31 – Belgian Biosafety Server : <https://www.biosecurite.be/content/activites-dutilisations-confinees-en-belgique-quelques-chiffres>.
- 32- Urbina F, Lentzos F, Invernizzi C, Ekins S. (2023) Preventing AI From Creating Biochemical Threats. *J Chem Inf Model*. Feb 13;63(3):691-694.
- 33 - Lentzos F et al. (2023) Global biolabs Report: Tracking maximum containment labs around the world King college of London.
- 34 - World Organization for Animal Health. (2021) Chapter 1.1.4. Biosafety and biosecurity: standard for managing biological risk in the veterinary laboratory and animal facilities. In: Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals, https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm.pdf.

ANNEXE 1 :

Liste des membres du groupe de travail

Pr Patrick BERCHE, Pr de Microbiologie, membre de l'Académie nationale de médecine
Dr Patrice BINDER, Médecin général inspecteur (CR), membre du CNCB (Conseil National Consultatif pour la Biosécurité)
Pr François BRICAIRE, Pr de Maladies Infectieuses, membre de l'Académie nationale de médecine
Pr Yves BUISSON, Pr d'épidémiologie, membre de l'Académie nationale de médecine
Pr Bernard CHARPENTIER, Pr de Néphrologie, membre de l'Académie nationale de médecine
Dr Etienne DECROLY, Directeur de recherches CNRS, enseignant en virologie moléculaire membre extérieur, membre du CA de la société française de virologie
Pr Jean-François DELFRAISSY, Président du CCNE, membre de l'Académie nationale de médecine
Pr Christine ROUZIOUX, Pr émérite de Virologie, membre de l'Académie nationale de médecine (coordinatrice et rapporteur(e) du Groupe de travail)

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec le sujet développé

Liste des auditions

- Etienne Decroly, CNRS
- Marc Eloit, Institut Pasteur
- Cyril Mathieu, Inserm/CNRS
- Patrice Binder, CNCB
- Muriel Vayssier-Tauzat, INRAe
- Jonhatan Newbank, ERHINA
- Hervé Raoul, ANRS
- Bruno Lina, CHU de Lyon, Centre de références des infections respiratoires
- Xavier de Lamballerie, Inserm/CNRS

Liste des abréviations

- ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
- ANR : Agence nationale de recherche
- ANRS-MIE : Agence nationale de recherche - maladies infectieuses émergentes
- Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire
- ARS : Agence régionale de santé
- ARN: Acide ribonucléique
- BSL: *Biology Safety Laboratory*
- CEUCO : Comité d'expertise des utilisations confinées d'OGM
- CNCB : Conseil national consultatif pour la biosécurité
- CNRS : Centre national de la recherche scientifique
- Covid-19: Coronavirus disease de 2019
- ECDC: *European Center for Diseases Control*
- EPST : établissement public à caractère scientifique et technologique
- ERHINA: *European Research Infrastructure on Highly Pathogenic Agents*
- GOF : *Gain of function*
- H5N1 : virus de la grippe
- IA : Intelligence Artificielle
- LOF : *Loss of function*

- MOT : Micro-Organismes et Toxines
- MERS – COV : Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient du au coronavirus
- MPox : Monkey Pox virus
- OGM : Organismes Génétiquement Modifiés
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- RBD : *Receptor Binding Domain*
- SARS : Syndrome respiratoire aigu sévère
- SARS-CoV-2 : Syndrome respiratoire aigu sévère dû au coronavirus 2
- WIV : Institut de Virologie de Wuhan

ANNEXE 2

La gestion de la crise Covid par les autorités chinoises

Dès 2 003, les recherches sur les coronavirus faisaient l'objet de nombreux travaux en Chine et aux Etats-Unis, après l'épidémie de SARS en 2003, puis celle de MERS en 2008. Le laboratoire de R. Baric déploie, pendant cette période, des méthodes permettant la construction de virus chimériques (1) ou la synthèse de virus en combinant les séquences génomiques de différents virus (2). Le moratoire américain sur les expériences de GOF de 2014 a accéléré le transfert de technologie vers la Chine, où ces expériences sont réalisées en laboratoire de niveau BSL-2 (3). Dès cette époque, la Chine a déployé plusieurs centres de recherche sur les coronavirus à Wuhan, dans la province de Yunnan. Plusieurs laboratoires y ont été construits, au début loin des habitations, puis progressivement du fait de l'extension industrielle de la ville de Wuhan, certains se sont retrouvés proches des marchés. La première augmentation de demandes de soins n'a pas eu lieu à proximité du marché aux fruits de mer de Huanan, mais de l'autre côté de la rivière, dans les hôpitaux les plus proches de l'Institut de virologie de Wuhan (WIV).

Au mois de septembre 2019, les autorités chinoises ont fait disparaître l'accès à de nombreux fichiers informatiques. Le WIV avait une base de données incluant des centaines de génomes de sarbécovirus et de séquences de spike. La destruction des bases de données virologiques des premiers cas humains a été ordonnée, alors qu'elles auraient été essentielles pour comprendre les débuts de l'épidémie. Dans certains pays comme la Chine ou les États-Unis, il s'est avéré difficile d'obtenir des informations, notamment sur les virus collectés ou sur les recherches menées au moment de l'émergence de l'épidémie. Avant 2019, plus de 200 espèces de coronavirus de chauve-souris avaient déjà été identifiées et conservées dans les laboratoires de Wuhan; par contre seuls les génomes de près de 30 souches avaient été complètement séquencés. Les chauves-souris sont présentes dans de nombreuses régions du monde; elles représentent des risques persistant liés aux nombreux virus qu'elles hébergent, à pouvoir pathogène le plus souvent inconnu.

Les résultats soutenant la première hypothèse font apparaître le manque de nombreuses enquêtes et études épidémiologiques complémentaires ; ils révèlent les points critiques de la gestion de l'épidémie en Chine et les failles d'un système tel que celui instauré et maintenu par les autorités chinoises malgré la gravité de la situation, avec l'absence de nombreuses procédures qui auraient dues être mises en place, notamment en amont et en aval, en termes de surveillances pré- et post-épidémie, tant au niveau de la faune sauvage qu'au sein des animaux d'élevage. Contrairement aux accords internationaux et aux engagements de tout pays dans ce type de situation, de telles études nécessaires n'ont pas été faites, ni communiquées par la Chine. Il est vrai aussi que les autorités chinoises filtrent encore considérablement les publications.

De nombreux manques dans les questions de biosurveillance sont survenus durant la pandémie, tant aux niveaux nationaux qu'au niveau international. Il en est résulté un déficit

important de données informatives. Enfin, il semble que peu de choses ont changé concernant les animaux sauvages et leurs maintiens dans des conditions d'hygiène peu rigoureuses, dans les marchés de Wuhan.

1-Becker M, Graham RM, EF Donaldson et al. (2008) Synthetic recombinant bat SARS-like coronavirus is infectious in cultured cells and in mice. PNAS, 105, 50-19945-49

2 - Menachery VD, Yount BL Jr, Debbink K, et al. (2015) A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. Nat Med. Dec;21(12):1508-13.

3 - Hu B, Zeng LP, Yang XL 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. 2017 Nov 30;13(11):e1006698.

ANNEXE 3 :

Les questions de surveillance :

L'épidémie actuelle de virus Mpox est un bon exemple de la nécessité de coordination entre les différentes disciplines pour non seulement surveiller la circulation croissante en Afrique depuis 2023, sans doute liée à d'éventuelles modifications de comportements animaux. De même, l'épidémie actuelle de virus de Marburg qui sévit au Rwanda, (virus proche du virus Ebola), sont des alertes suffisantes pour accélérer le renforcement de réseaux multidisciplinaires nationaux et internationaux, impliquant les vétérinaires en lien avec les cliniciens, les laboratoires de virologie humaine et animale, ainsi que les centres de recherche spécialisés sur chacun de ces types de virus.

Tout au long de la pandémie, des analyses phylogénétiques virales ont été effectuées par techniques de séquençage à haut débit, dans diverses régions du monde. Les données collectées ont été partagées sur des plateformes spécialisées, tels que le réseau GISAID, et ont montré l'importance des collaborations internationales pour suivre à chaque période les évolutions des variants et leur circulation ainsi que leur pathogénicité dans les différentes régions du monde. Dans un tel contexte d'évolution rapide du virus au fil du temps, l'on comprend combien était important le suivi de l'impact de la diffusion des infections virales sur les systèmes hospitaliers en France et dans le monde.

De même et en parallèle, les études de génétique virale, les études de transmission, les tests d'infection dans les modèles animaux et les tests de production de virus en cultures cellulaires, qu'il s'agisse de recherches d'antiviraux ou de vaccin ont permis l'émergence et la démonstration de l'efficacité de la nouvelle classe de vaccins à ARNm.

ANNEXE 4

Plusieurs exemples de manipulations génétiques :

Elles peuvent produire des virus dangereux, montrant que les risques persistent plus que jamais, voire s'amplifient, non seulement par la non-perception des risques par les chercheurs, mais aussi du fait de l'accès facile à des nouveaux développements technologiques de biologie moléculaire et du fait de risques liées à de mauvaises conditions opératoires induisant des risques d'accidents ou incidents avec des pathogènes dangereux.

Le laboratoire de Virologie de Wuhan (WIV) avait déjà publié des systèmes de génétique inverse et des CoV chimériques avec l'américain Peter Daszak (collaborateur proche et apprécié de l'équipe du WIV) sur les sarbecovirus des chauves-souris. Le WIV avait tout intérêt à mener cette recherche avec P. Daszak pour accroître la portée de leurs travaux grâce au vaste réseau mondial de virologistes de la faune sauvage en lien avec P. Daszak.

De nombreuses techniques de mutagénèse dirigée, de construction de génomes viraux *in silico*, font aussi débat en termes de risques qui peuvent parfois devenir incontrôlables. L'exemple est celui du virus de la grippe aviaire A / H5N1 modifié par mutagénèse dirigée, qui a été rendu contagieux chez l'homme, par voie respiratoire. Plus récemment, des travaux sur la manipulation des gènes de virulence du virus influenza A H7N9 ont fait l'objet d'avis controversés et débats scientifiques, montrant bien que la finalité de leurs travaux par certains chercheurs n'a pas été suffisamment soupesée et réfléchi (1, 2, 3).

1 - Fouchier RA, Kawaoka Y, Cardona C, et al. (2013) Avian flu: Gain-of-function experiments on H7N9. *Nature*. 2013 Aug 8;500(7461):150-1.

2 - Fouchier RA, García-Sastre A, Kawaoka Y. (2012) The pause on Avian H5N1 influenza virus transmission research should be ended. *mBio*. 2012 Nov 1;3(5):e00358-12. doi: 10.1128/mBio.00358-12.

3 - Enserink M (2012). R Fouchier: in the eye of the storm. *Science* : vol 335; no 6067.

ANNEXE 5

Les aspects éthiques de la recherche : Plusieurs exemples préoccupants montrent que des pratiques ayant eu lieu récemment et se poursuivant encore actuellement ne sont pas l'objet d'une réflexion éthique approfondie sur les risques pris en termes de santé publique. Un article de la Boston School of Medicine, que les auteurs n'ont pas hésité à publier en 2022 rapporte des études impliquant des modifications du virus Omicron et qui ont abouti à la construction d'un virus chimérique, lequel s'est révélé hautement pathogène dans un modèle de souris humanisées porteuses du récepteur ACE2 humain ; l'expérience a conduit à une infection sévère et mortelle à 80%. (1) En juillet 2020, le groupe de Zheng-Li Shi ainsi qu'un deuxième laboratoire à Wuhan, ont développée des modèles des souris transgéniques ACE2 humaine, afin de comprendre comment les coronavirus de chauves-souris virus pouvaient infecter les humains. Un autre exemple est celui d'un article récent, rapportant une nouvelle méthode de conception de récepteurs artificiels de sarbécovirus pour pouvoir les amplifier en cultures cellulaires humaines (2). Les auteurs affirment que de tels modèles sont intéressants pour faire de stocks de divers virus de chauve-souris, afin d'étudier leur infectiosité alors que leur pouvoir pathogène est totalement inconnu. A l'inverse, cet article a fait l'objet de commentaires par d'autres scientifiques jugeant que de telles expériences ne devraient même pas être menées du fait du haut risque de sélection de souches virales hautement infectieuses, ayant acquis le pouvoir de s'adapter aux cellules humaines, pouvant devenir facilement transmissibles d'homme à homme, et être à l'origine de foyers épidémiques. Ce sujet est donc actuellement beaucoup débattu ; cependant, il est pris en compte de façon très variable selon les chercheurs et selon les règles éthiques et scientifiques établies dans chaque pays.

Le CNCB : Le Conseil National Consultatif pour la Biosécurité est une instance consultative : « *de concertation réunissant scientifiques et autorités de l'État afin d'éclairer les pouvoirs publics, la communauté scientifique et la population sur les enjeux de sécurité, les bénéfices et les risques que présentent les progrès de la recherche en sciences de la vie* ». La biosécurité s'entend ici au sens large (biosécurité et biosûreté). Au titre de ses missions, le CNCB, « *propose des principes destinés à guider les agences de moyens, dont l'ANR, et les établissements publics ou reconnus d'utilité publique, ayant une mission de recherche, en matière de financement de recherches à caractère potentiellement dual.*

1 – Chen DY, Kenney D, Chin VC et al (2023) Role of spike in the pathogenic and antigenic behavior of SARS-CoV-2 BA.1 Omicron bioRxivdoi: <https://doi.org/10.1101/2022.10.13.512134>

2– Liu P, Huang M, Guo H et al (2024) Design of customized coronavirus receptors. *Nature* Nov;635(8040):978-986.

ANNEXE 6 :

Manipulations en laboratoires classés BSL2 à BSL4

La désignation du niveau BSL est décidée par chaque pays et le plus souvent en fonction des risques pour les manipulateurs. Le potentiel épidémique n'est pris en compte à au moment au cours de l'évolution des travaux. Par exemple, la désignation BSL-4 concerne généralement des virus mortels, infectieux ou non par aérosol, avec ou sans vaccin ni traitement contre celui-ci. Ainsi, bien que la rage soit mortelle à 100 % chez l'homme, elle peut être prévenue par un vaccin ou par un sérum post-exposition, elle est donc BSL-2 même si c'est une infection qui peut être mortelle. Les coronavirus humains, y compris les sarbécovirus, sont régulièrement étudiés dans des laboratoires de niveau BSL-2 dans le monde, puisque la possibilité d'infection humaine n'est pas avérée.

Des Exemples concernant les accidents /incidents de laboratoire : L'histoire de recherches en virologie ayant provoqué des accidents de laboratoires est abondante avec plusieurs exemples, y compris ces dernières années, incluant le virus H1N1 en 2009, l'épidémie de virus Ebola en 2014-2016, l'épidémie de virus Zika aux Etats-Unis en 2005-2006 (1). Le niveau précis de risque de ces accidents-incidents est difficile à évaluer en l'absence de système de déclaration obligatoire dans la majorité des pays. Les enquêtes sont uniquement basées sur une analyse rétrospective des articles et rapports publiés et sur des questionnaires sur une base de volontariat, expliquant une importante sous-déclaration. Il a été répertorié entre 1979 et 2015, près de 2388 infections symptomatiques provenant de 475 références publiées dans le monde entier, dont 42 décès (2 % de létalité), 19 infections secondaires et 3 infections tertiaires (2). Environ 40 % des rapports concernaient des laboratoires de recherche. Blacksell *et al.* ont rapporté 309 accidents publiés entre 2000 et 2021 (3). Les agents pathogènes rencontrés sont des bactéries (*Brucella spp.*, *M. tuberculosis...*), des virus (VHB, VHC, VIH, SARS-CoV...), des champignons, des parasites et des prions. Ces agents ont parfois été à l'origine d'épidémies (1).

- 1- Heymann DL, Aylward RB, Wolff C. (2004) Dangerous pathogens in the laboratory: from smallpox to today's SARS setbacks and tomorrow's polio-free world. *Lancet*. May 15;363(9421):1566-8. PMID: 15145625
- 2- Byers K.B., Harding, A.L. (2017) Laboratory-Associated Infections (chap. 4, p. 59-82). In: *Biological Safety, Principles and Practices*, Eds. Wooley D.P. & Byers K.B. (5th ed.).
- 3- Blacksell S.D., Dhanan S., Kusumoto M., *et al.*, (2024) Laboratory-acquired infections and pathogen escapes worldwide between 2000 and 2021: a scoping review, *Lancet Microbe*; 5: e194-e202.

ANNEXE 7

Le partage d'informations au niveau international : Il est vrai que les enjeux de développement de traitements antiviraux et celui de vaccins perturbent et entravent de tels échanges entre laboratoires, qu'ils soient industriels ou universitaires. L'exemple est celui des laboratoires de virologie d'Afrique du Sud qui ont été les premiers à donner l'alerte sur l'émergence de virus Omicron, en partageant les séquences virales pour les inclure dans les bases données internationales, alors qu'en contrepartie l'accès aux vaccins adaptés à ce variant développés par les industriels au Nord, n'a pas réellement été ouvert aux Pays du Sud ; c'était ne pas prendre en compte le fait les vaccins avaient un rôle dans le contrôle de la circulation du virus dans le monde. Force est de constatée la question du partage d'informations vues comme des biens communs est encore loin d'être admise et qu'il est important de déployer des outils institutionnels en libre accès similaire à GISAID.

Pour copie certifiée conforme



Professeur Christian BOITARD
Secrétaire perpétuel