

MICROBES, IMMUNITÉ ET VACCINATION

De l'émergence virale aux pandémies

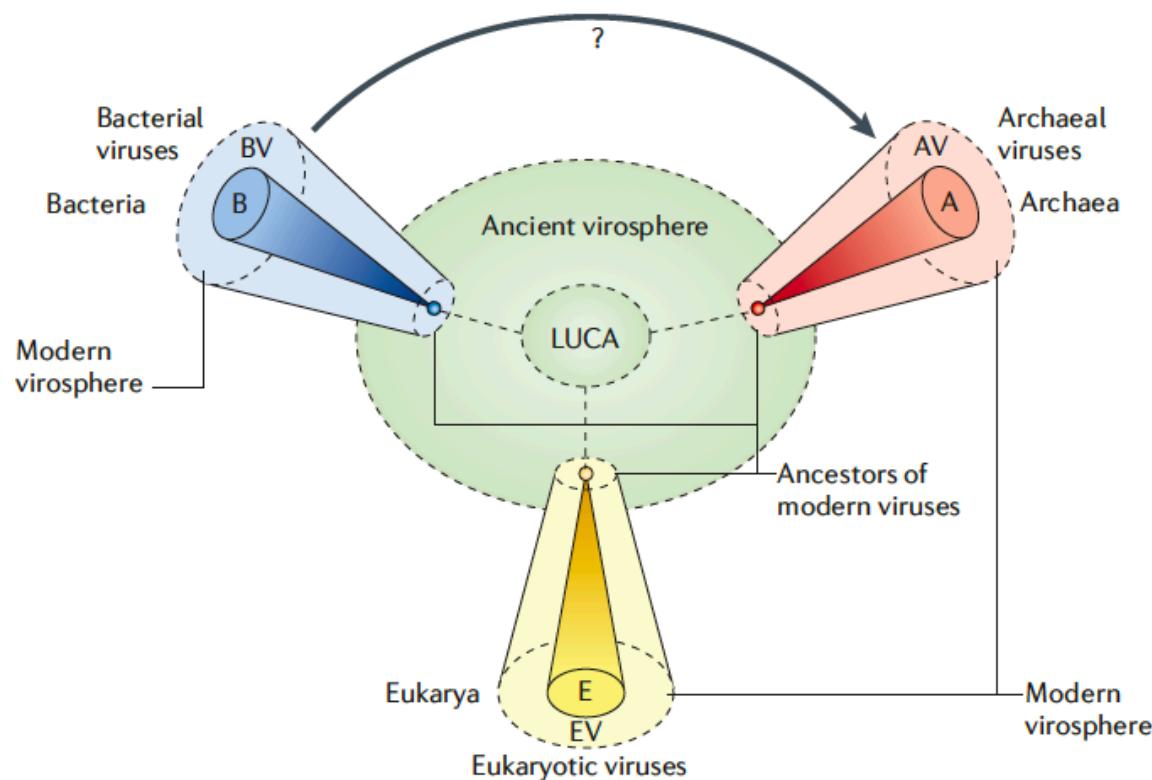
Ou comment exercer son esprit critique sur l'exemple du COVID-19



Chloé Journo
Maîtresse de conférence
ENS de Lyon, Inserm U111



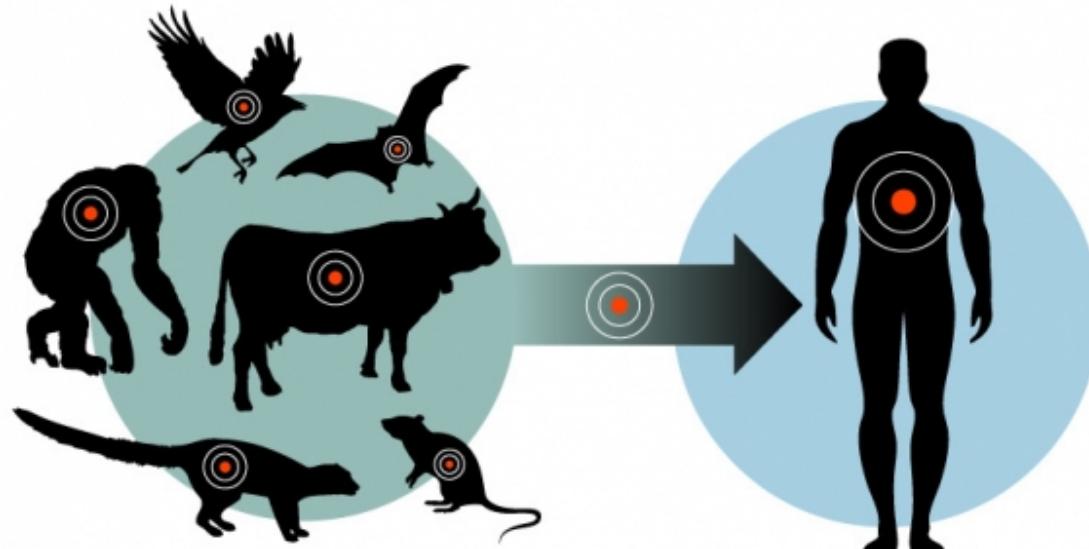
Tous les êtres vivants sont en interaction avec des agents infectieux



Prangishvili et al, *Nat Rev Microbiol* (2006)

Que sont les zoonoses et à quel point sont-elles répandues ?

Les zoonoses sont des maladies transmises
des animaux aux êtres humains



Elles
constituent :

60%
de toutes les maladies
infectieuses chez les
êtres humains

75%
de toutes les maladies
infectieuses
émergentes

Source : rapport
Frontières 2016 du PNUE

#COVID19

ONU
programa para el
medio ambiente

Qu'est-ce qu'un virus (ré-)émergent ?

La définition la plus commune est celle de **l'émergence d'un virus précédemment inconnu**.

Exemples : Le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), le SARS- CoV (*severe acute respiratory syndrome coronavirus*) et le MERS-CoV (*middle east respiratory syndrome coronavirus*).

Un virus déjà connu peut aussi donner lieu à une émergence, **en touchant une région géographique jusqu'alors indemne**.

Exemple : le virus West Nile (virus du Nil occidental), identifié en 1937 en Ouganda et qui réapparaît régulièrement dans différentes zones géographiques ; l'apparition de cas autochtones d'infections par le virus Chikungunya ou celui de la dengue en France métropolitaine.

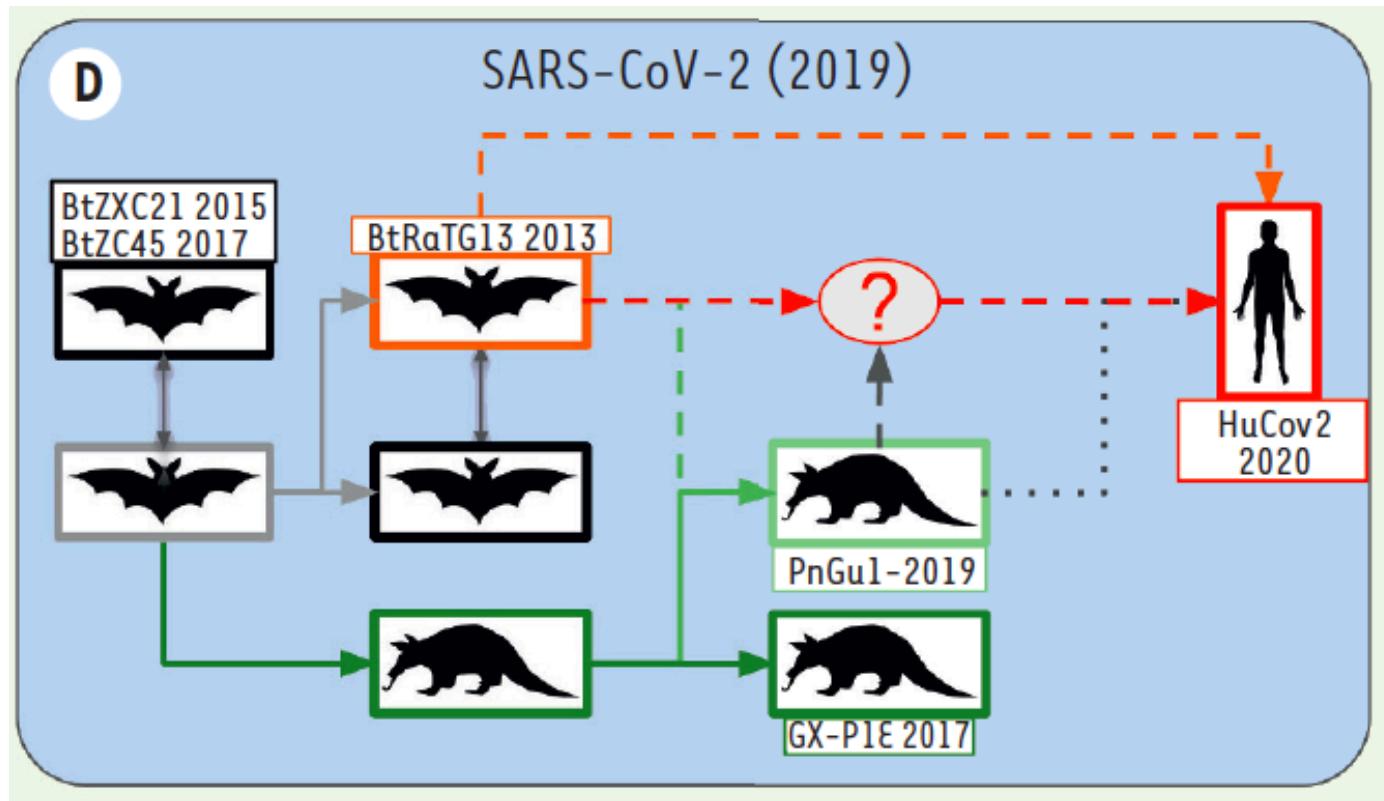
L'augmentation importante de l'incidence d'une infection virale constitue également une émergence.

Exemple : épidémies de fièvres hémorragiques à Filovirus fréquemment observées en Afrique Centrale au cours des deux dernières décennies.

Enfin, l'apparition de nouvelles souches de virus déjà connus présentant une **pathogénicité différente** doit aussi être considérée.

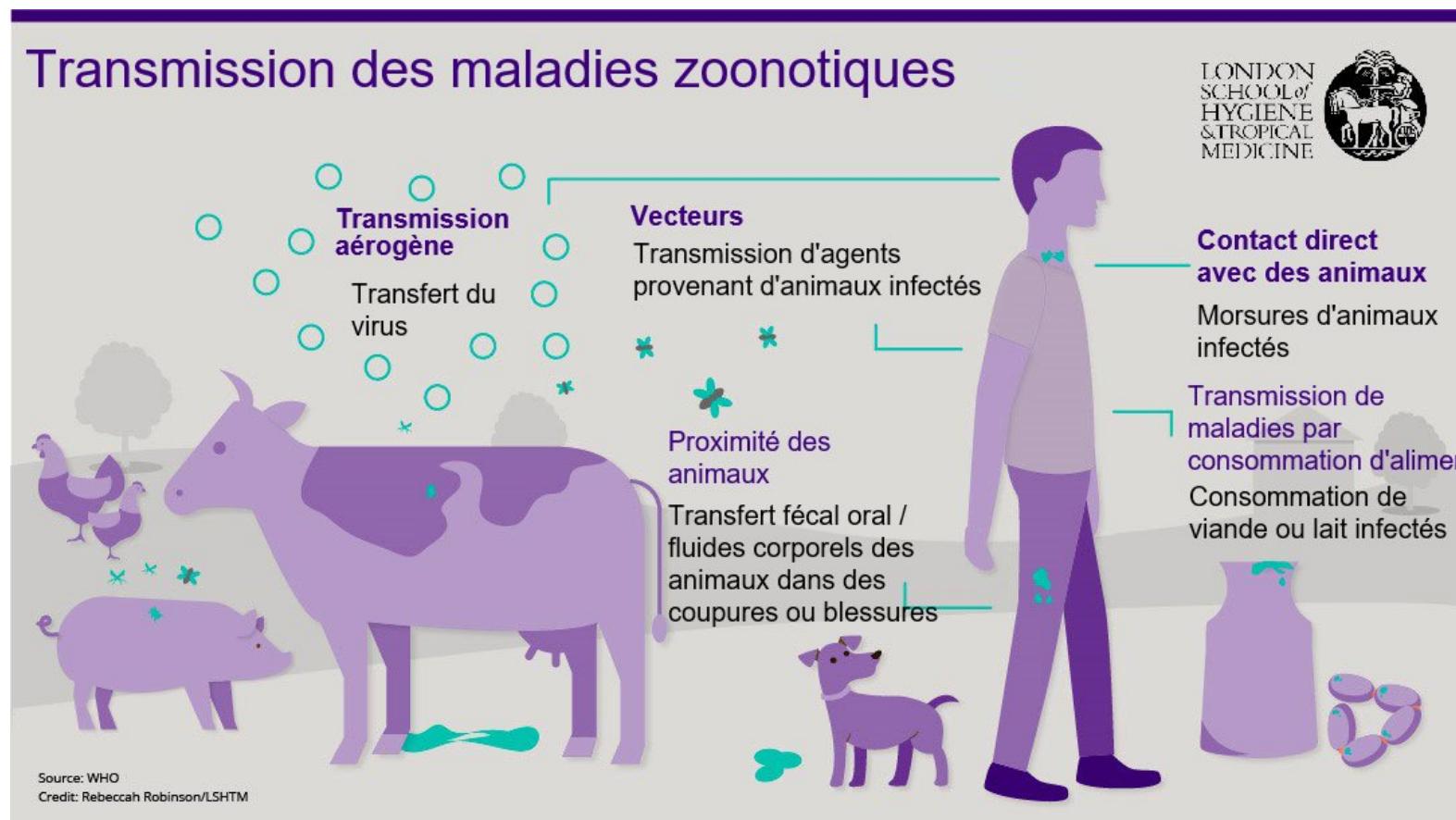
Exemple : souches grippales hautement pathogènes.

Le SARS-CoV-2, un virus zoonotique émergent



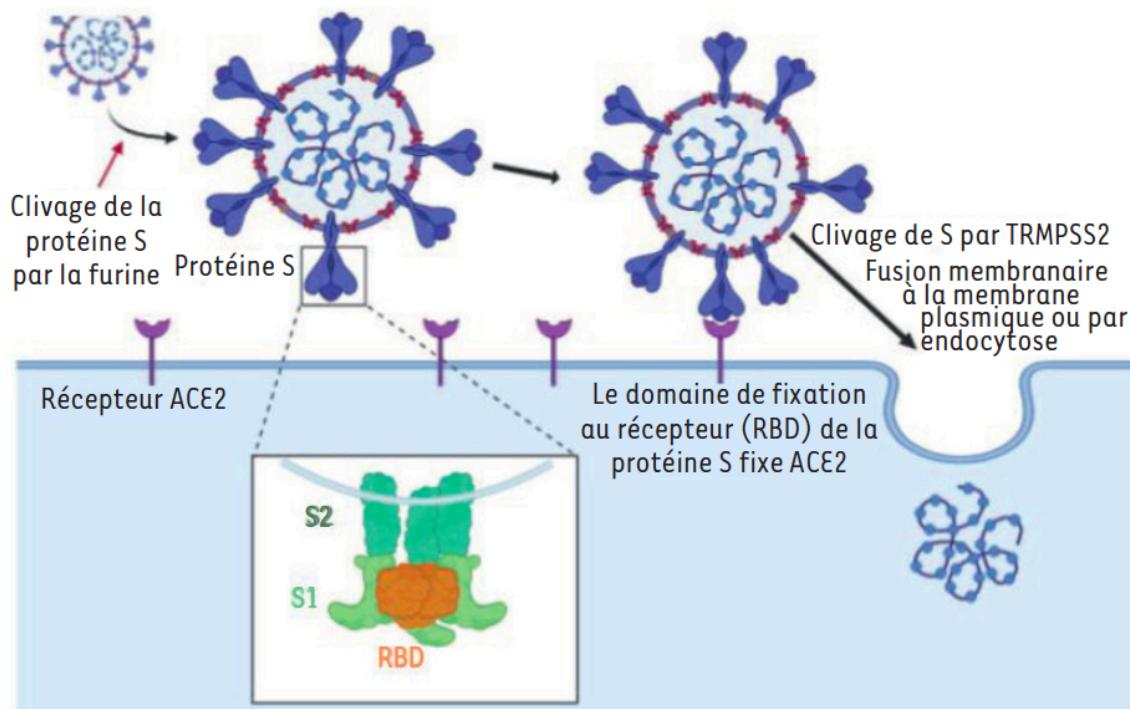
Sallard et al, médecine/sciences, 2020

Franchissement de barrières d'espèce : quelles voies de contamination ?



Franchissement de barrières d'espèce : quelles contraintes moléculaires ?

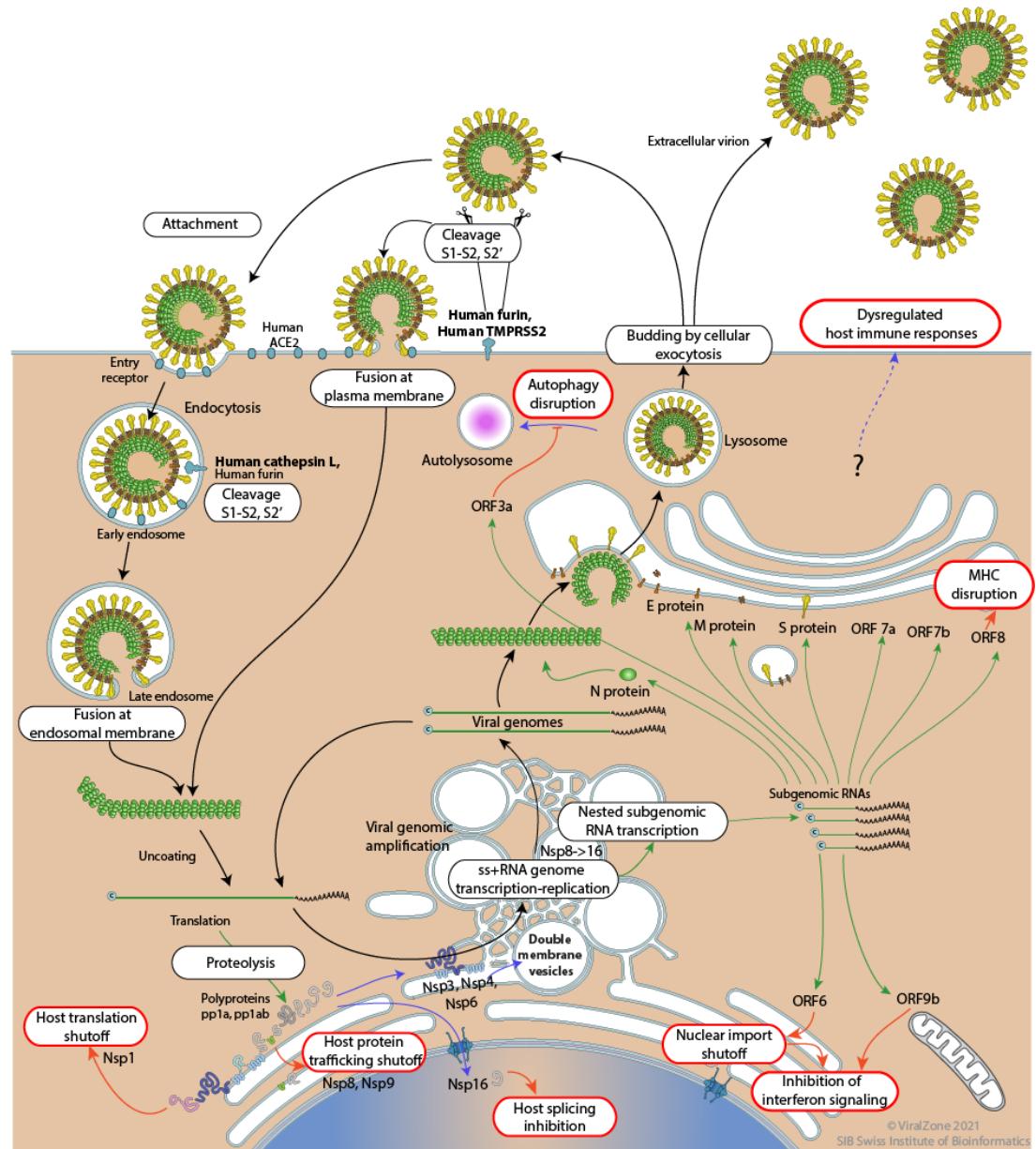
- Compatibilité entre les protéines de surface du virus et le récepteur cellulaire pour l'entrée du virus dans les cellules humaines



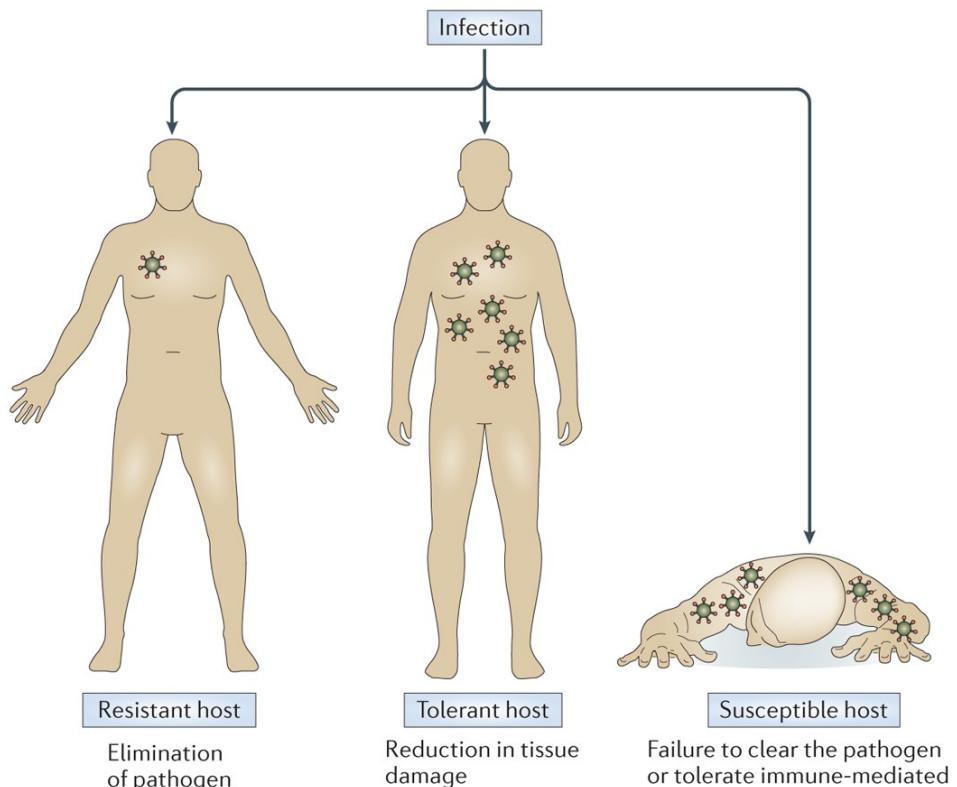
Sallard et al, Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus. *médecine/sciences*, 2020

Franchissement de barrières d'espèce : quelles contraintes moléculaires ?

- Capacité à interagir avec les facteurs cellulaires pro-viraux
- Capacité à échapper aux facteurs cellulaires anti-viraux



Franchissement de barrières d'espèce et pathogénicité



Nature Reviews | Immunology

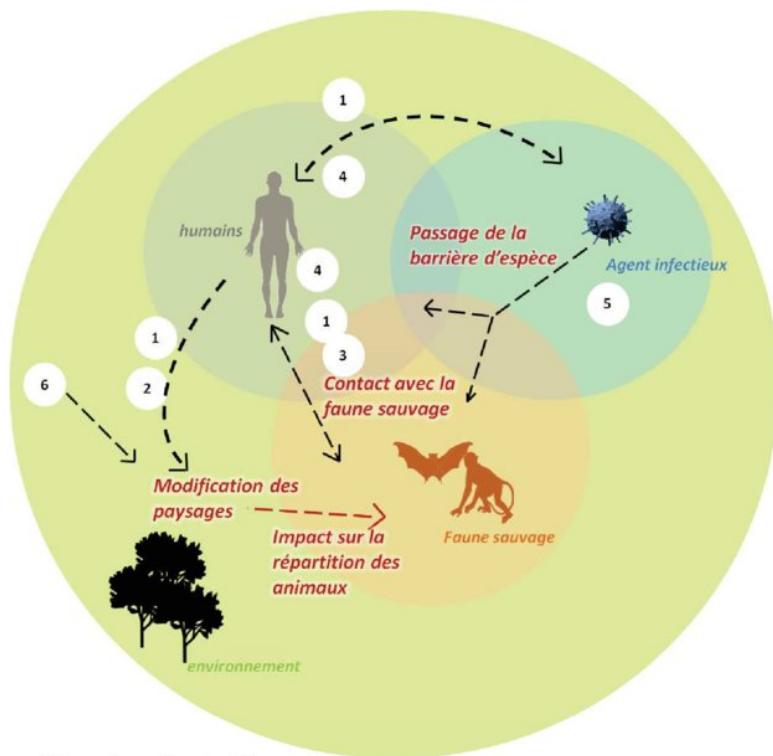
Chez la chauve-souris :

- expression accrue des facteurs de résistance
- expression limitée des facteurs d'hyper-inflammation



Irving, A.T., Ahn, M., Goh, G. et al. Lessons from the host defences of bats, a unique viral reservoir. *Nature* (2021)

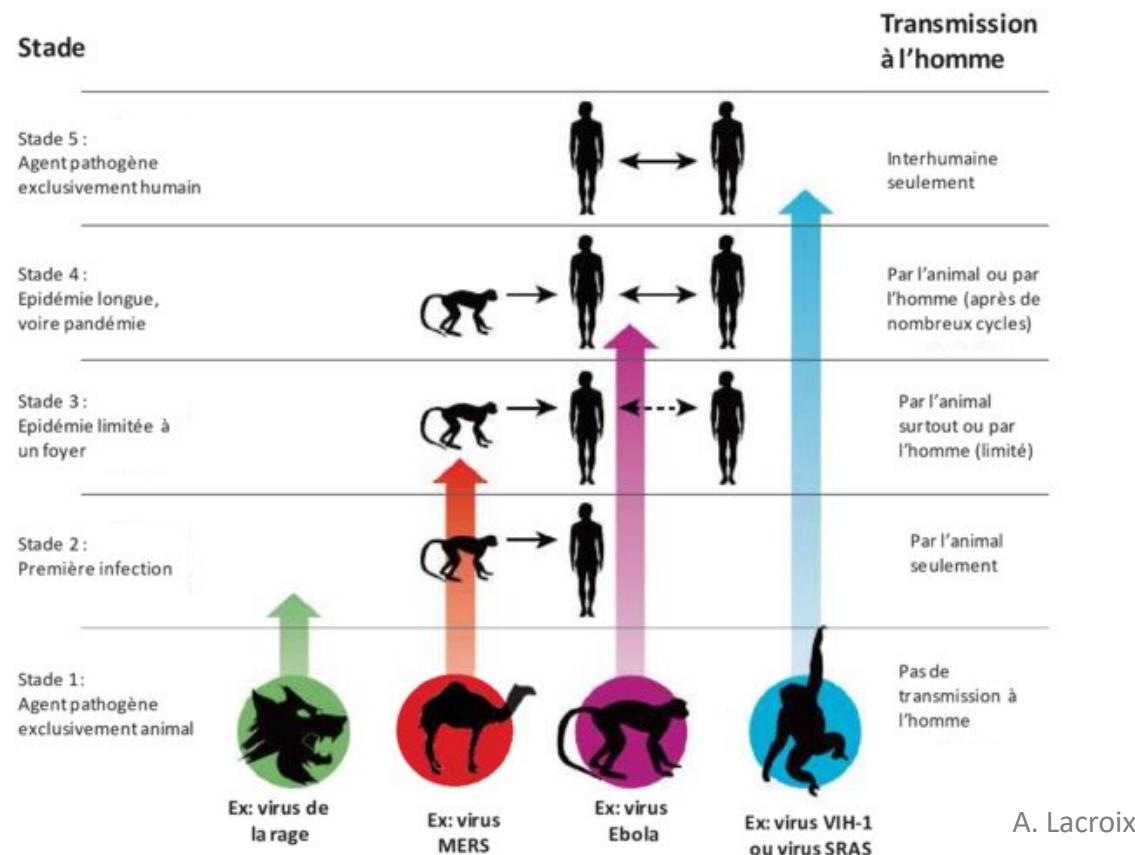
Quels sont les facteurs de risque pour l'émergence de maladies zoonotiques ?



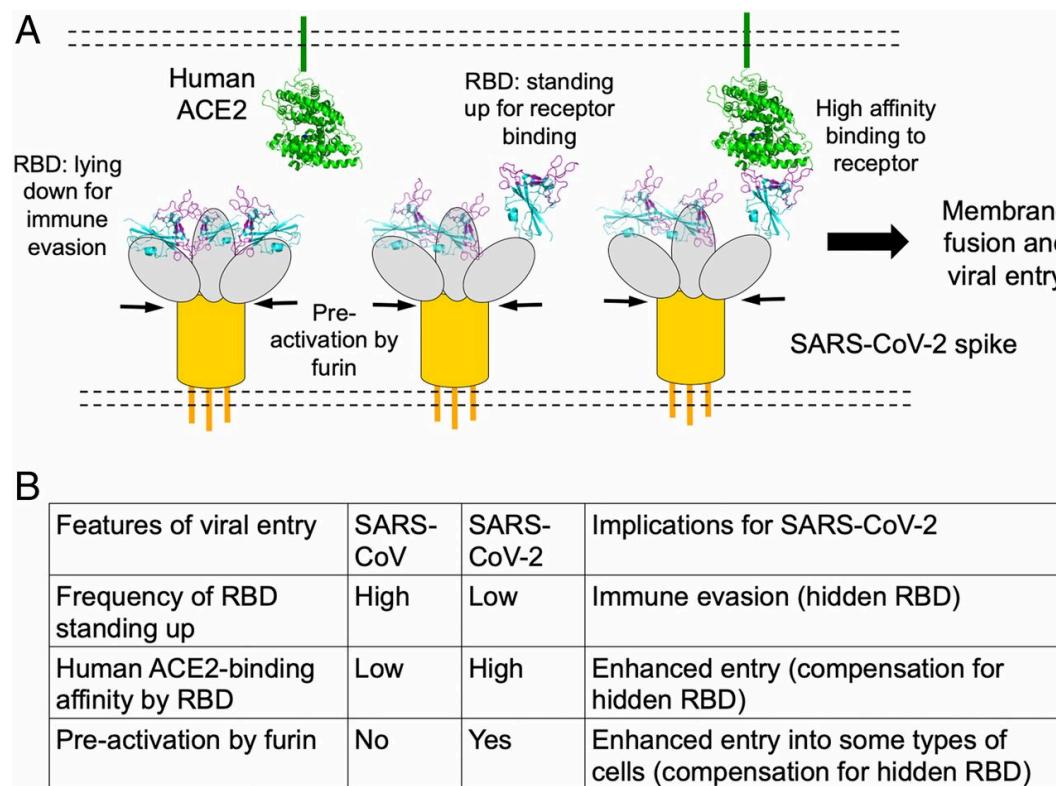
Les quatre entités représentées sont : **l'environnement** (vert), **la faune sauvage** (orange), les **humains** (gris) et **l'agent pathogène** (bleu).

Importance des activités humaines telles que
l'intensification des activités agricoles, la **déforestation** et **l'urbanisation**.

Quels sont les facteurs de risque pour l'évolution épidémique ou pandémique ?



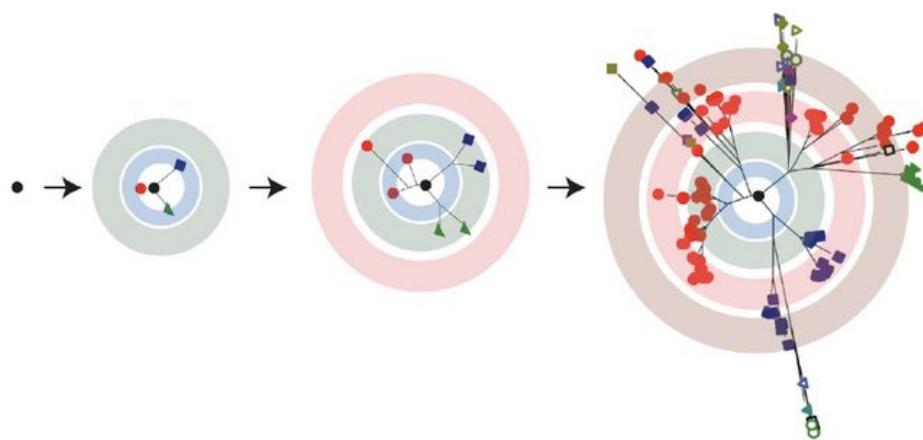
Souches virales adaptées à *Homo sapiens* et transmission inter-humaine



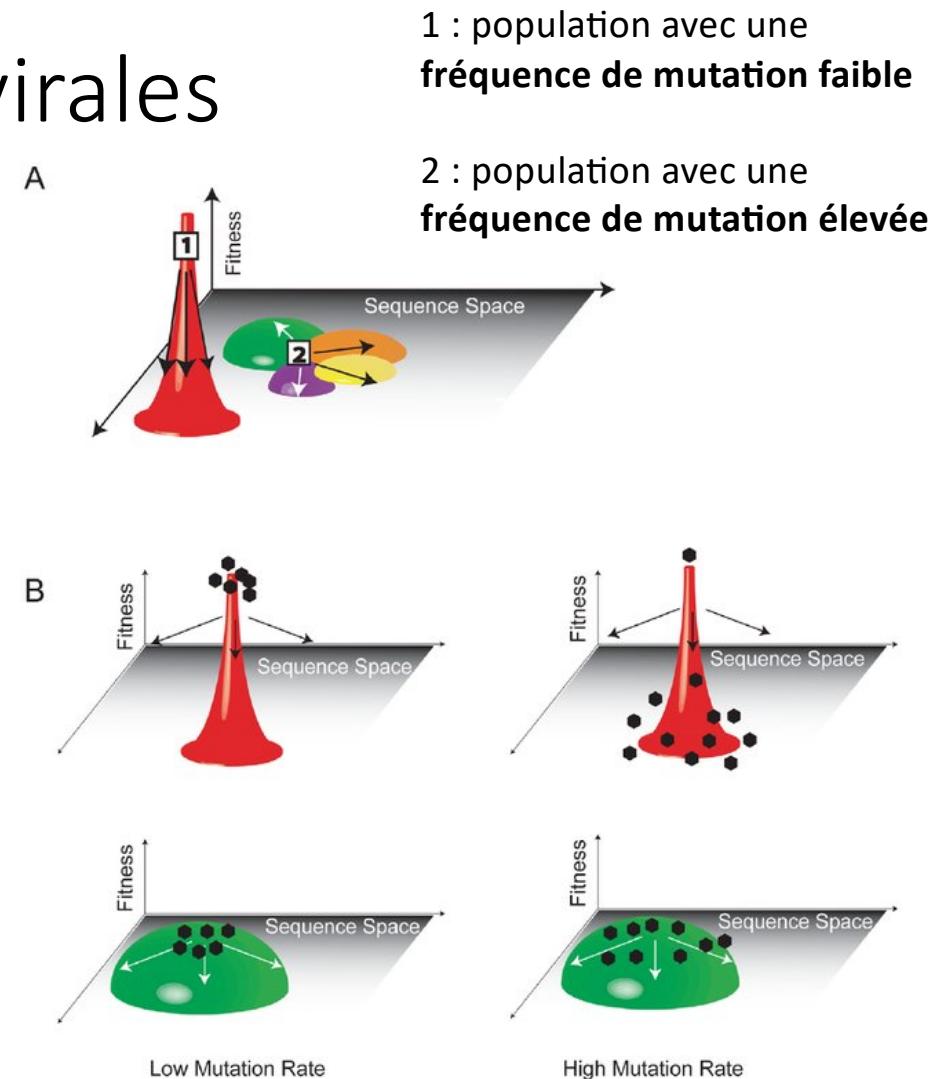
Shang, Jian et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2020)

Les modalités évolutives virales

- Mutations ponctuelles et capacité d'adaptation

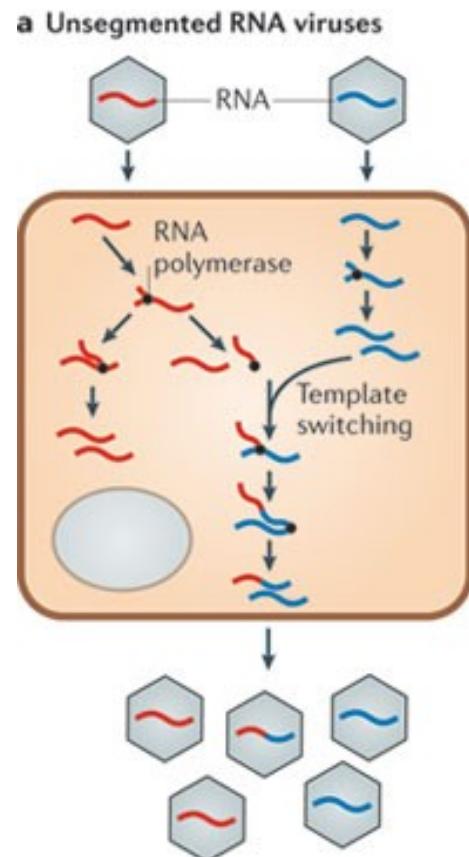


Lauring & Andino, Quasispecies Theory and the Behavior of RNA Viruses.
PLoS Pathogens (2010)

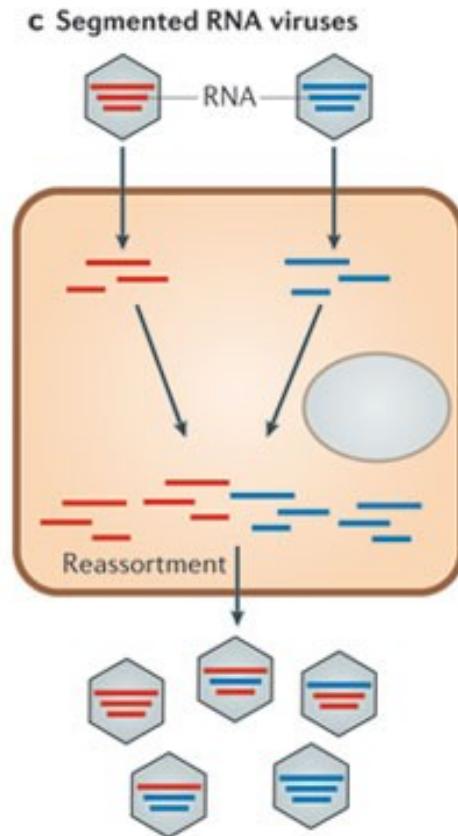


Les modalités évolutives virales

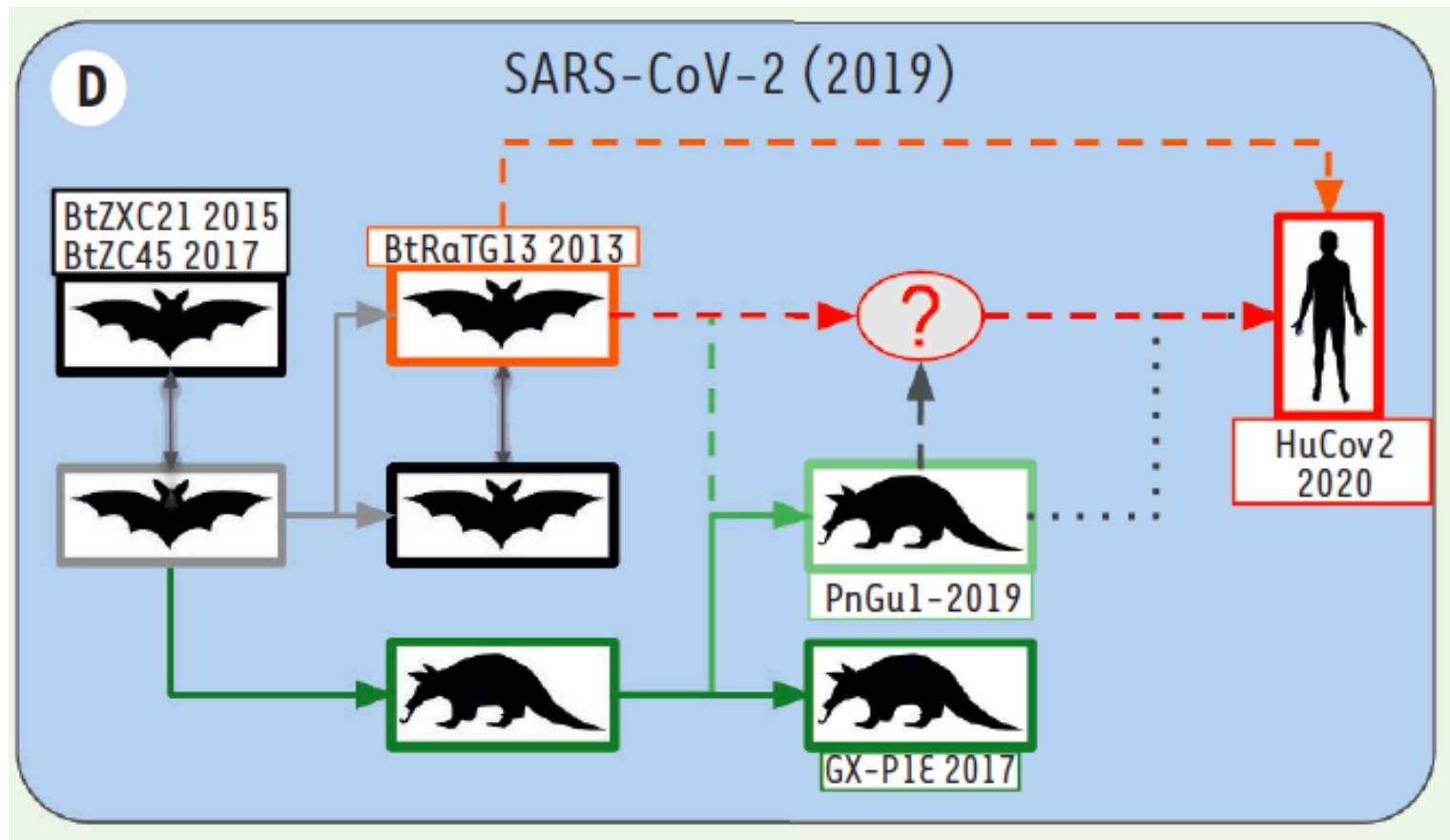
➤ Recombinaisons



➤ Ré-assortiments



Le débat sur l'origine du SARS-CoV-2



Le débat sur l'origine du SARS-CoV-2

- Hypothèse du passage naturel d'hôte à partir d'un virus de chauve-souris
- Hypothèse d'une fuite du laboratoire P4 de Wuhan



Chauve-souris Grand rhinolophe fer à cheval,
du genre *Rhinolophus* (Wikipedia)



Science, 3 septembre 2021

Le débat sur l'origine du SARS-CoV-2

- Rapport commandé à l'OMS en mai 2020
- Un an plus tard, un appel à poursuivre les investigations

EU Statement on the WHO-led COVID-19 origins study

Geneva, 30/03/2021 - 14:49, UNIQUE ID: 210330_5

Statements on behalf of the EU

In Resolution WHA73.1 on the COVID-19 response, Member States agreed on the need for further work to study the origins of the virus and its route of introduction to the human population, including through scientific and collaborative field missions and through WHO's close cooperation with the World Organization for Animal Health (OIE), the Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and countries, in line with a One Health Approach, which will enable targeted interventions and a research agenda to reduce the risk of similar events occurring.

Only through a thorough review of the origins of the virus and its transmission into the human population, will we be able to better understand and control this pandemic, and to better prevent and prepare for future health emergencies. Hence, we express our support for a science-based, transparent and independent WHO-convened Global Study of the Origins of SARS-CoV-2, where timely access to data and field missions play a critical role.

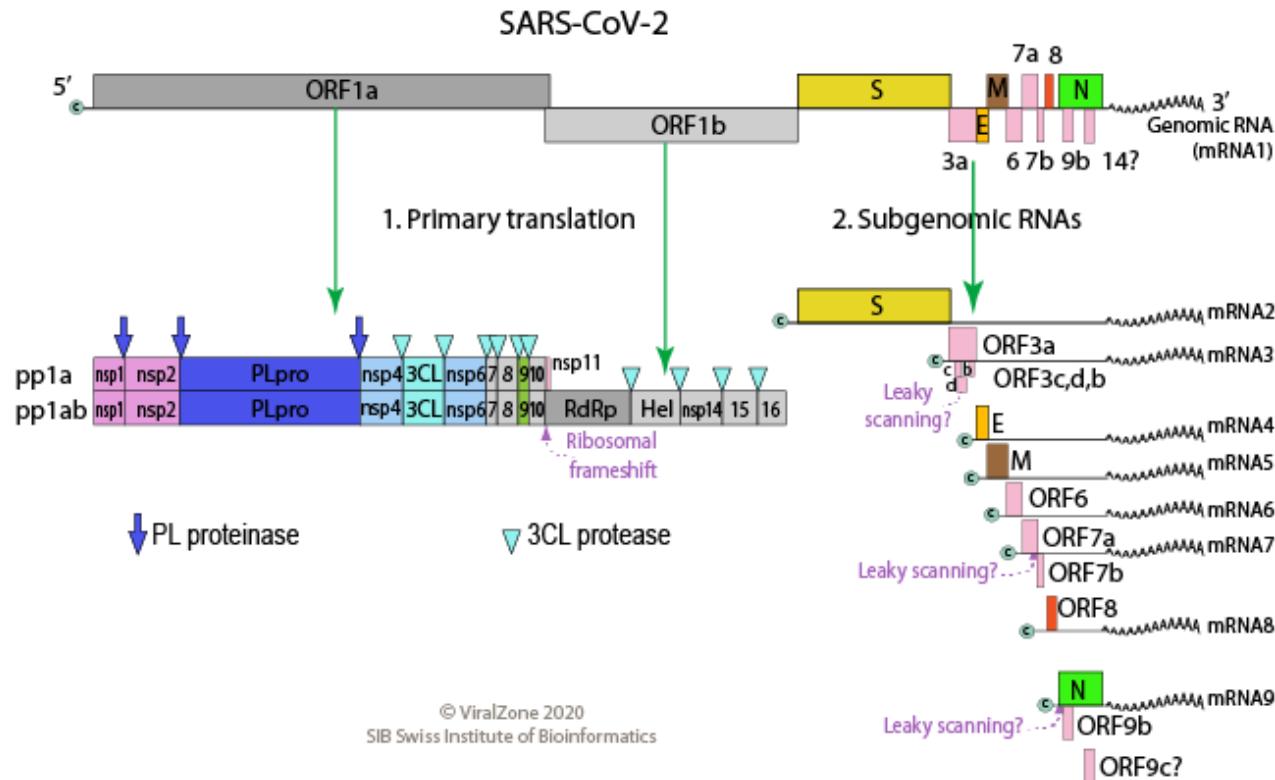
While regretting the late start of the study, the delayed deployment of the experts and the limited availability of early samples and related data, we consider the work carried out to date and the report released today as a helpful first step. We are looking forward to further engagement with the Secretariat and the experts on the content of the report as well as on the implementation of its recommendations.

As outlined in the report, further work will have to be pursued to understand the origin of SARS-CoV-2 and its introduction into the human population. This will require further and timely access to all relevant locations and to all relevant human, animal and environmental data available, including data from the first identified COVID-19 cases and cases picked up by surveillance systems, as well as further serologic testing of blood samples.

We request the WHO to continue the studies and present a clear timeline for the follow-up work, and we wish to be regularly briefed on plans for, and progress of, its next phases. We also request that the DG allocate the resources necessary to complete this work. We encourage full collaboration and continued support of all relevant authorities regarding the next steps of the study. We are hopeful that such an approach will help us in our common efforts and that any gaps in data needed to further the investigation can be addressed.

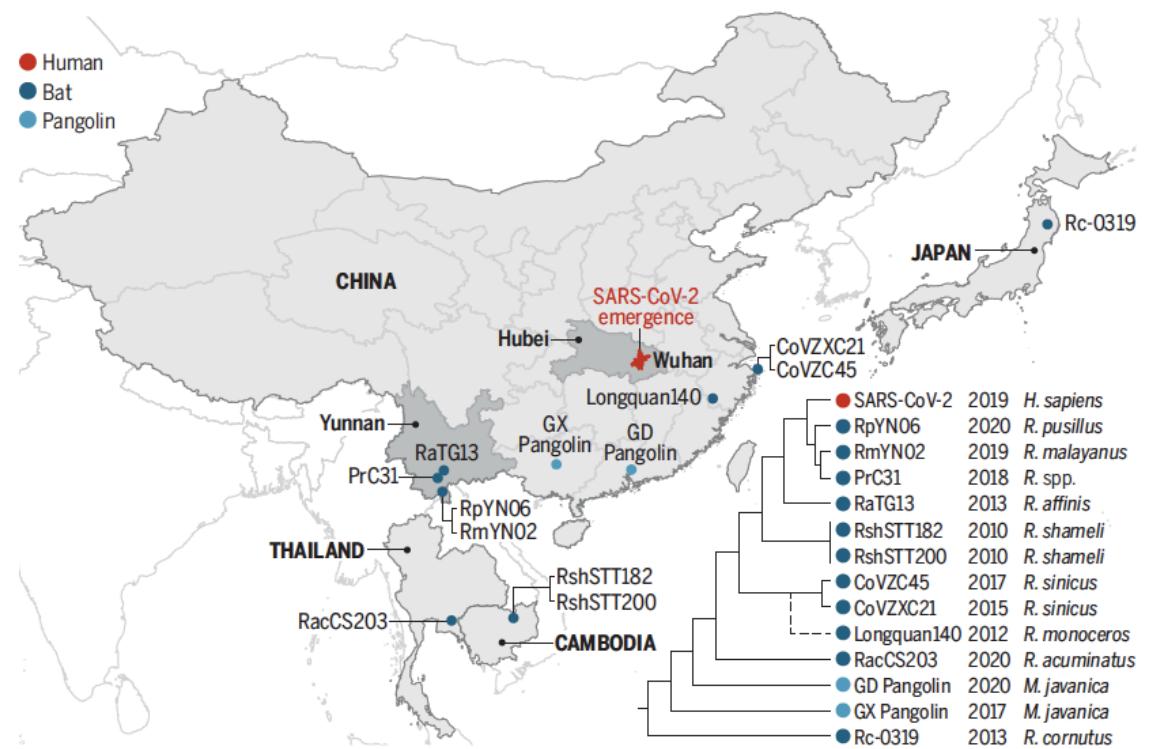
A la recherche des cousins du SARS-CoV-2 chez la chauve-souris

- Le génome viral, scruté dans les analyse phylogénétiques



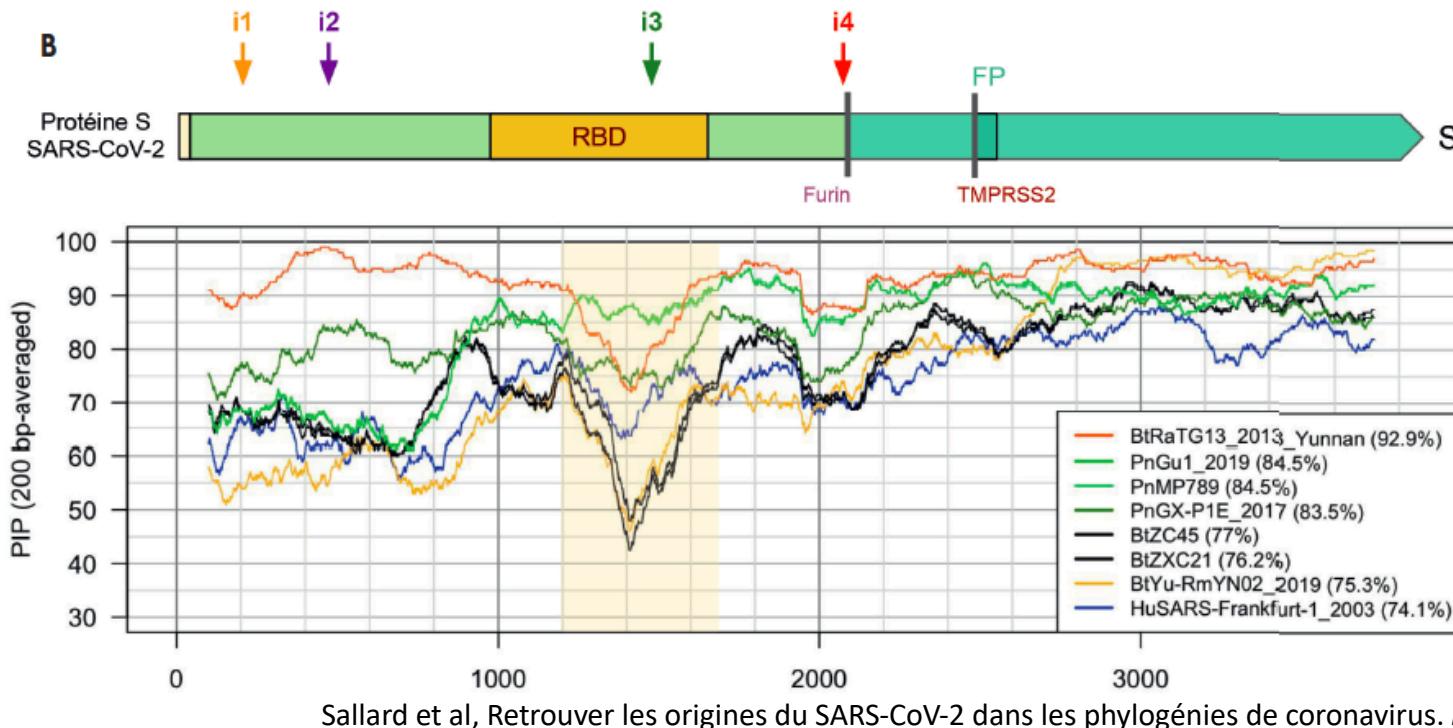
A la recherche des cousins du SARS-CoV-2 chez la chauve-souris

- Les chauve-souris, et en particulier les chauve-souris du genre *Rhinolophus*, sont infectées par de très nombreux virus, dont de très nombreux Coronavirus
- Ces espèces sont largement réparties en Asie.
- Mais les virus identifiés jusqu'à présent montrent trop de différences par rapport au SARS-CoV-2 (97,2% d'identité) : **leur date de divergence a été estimée à plusieurs décennies.**



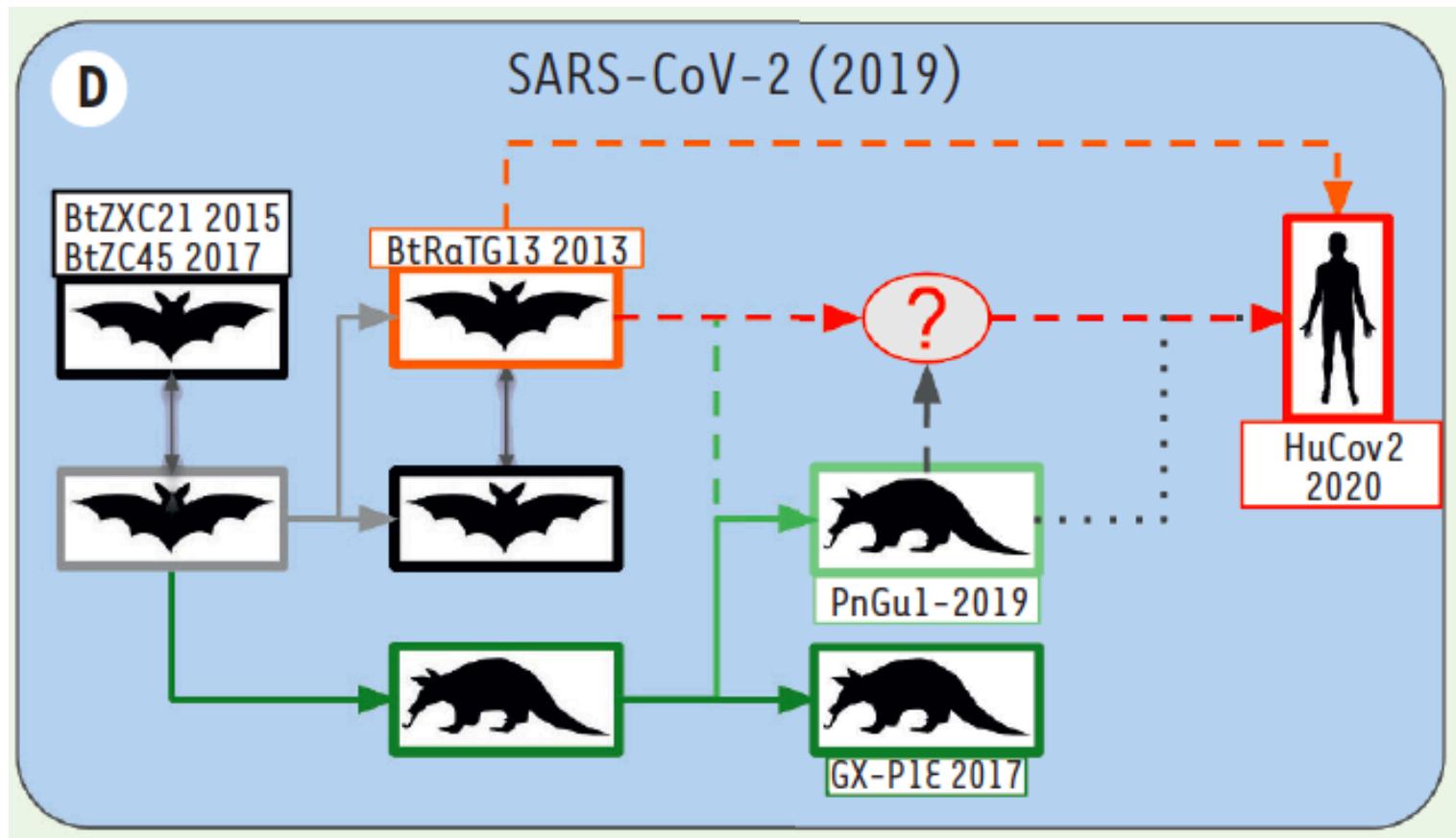
Le mystère de l'origine du domaine RBD de la protéine S

- Pourcentage d'identité entre SARS-CoV-2 et d'autres coronavirus le long du gène S (fenêtres glissantes de 200 nt).
Le niveau 100 % correspond au génome de référence du SARS-CoV-2.



Coronavirus du pangolin :
domaine de liaison au
récepteur plus proche du
SARS-CoV-2 que les autres
CoV de chauve-souris

Le mystère de l'origine du domaine RBD de la protéine S



Sallard et al, Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus. *médecine/sciences*, 2020

Vers une meilleure connaissance des virus de la faune sauvage

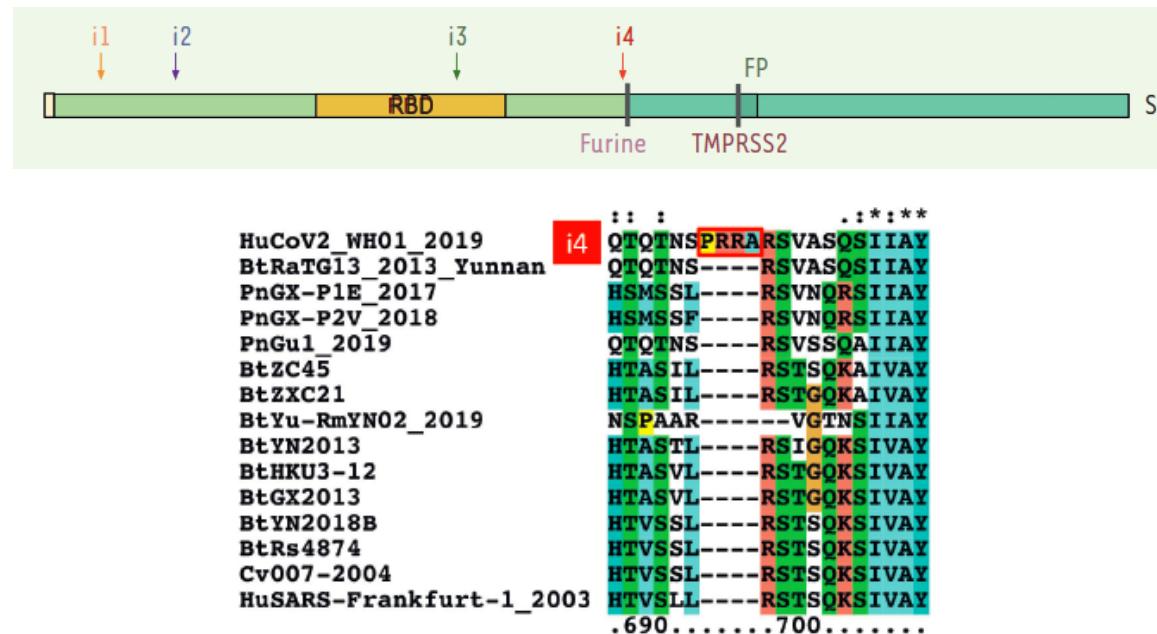


L'avventura, le BD blog scientifique de
Fiamma Luzzati
Le 1^{er} juillet 2021



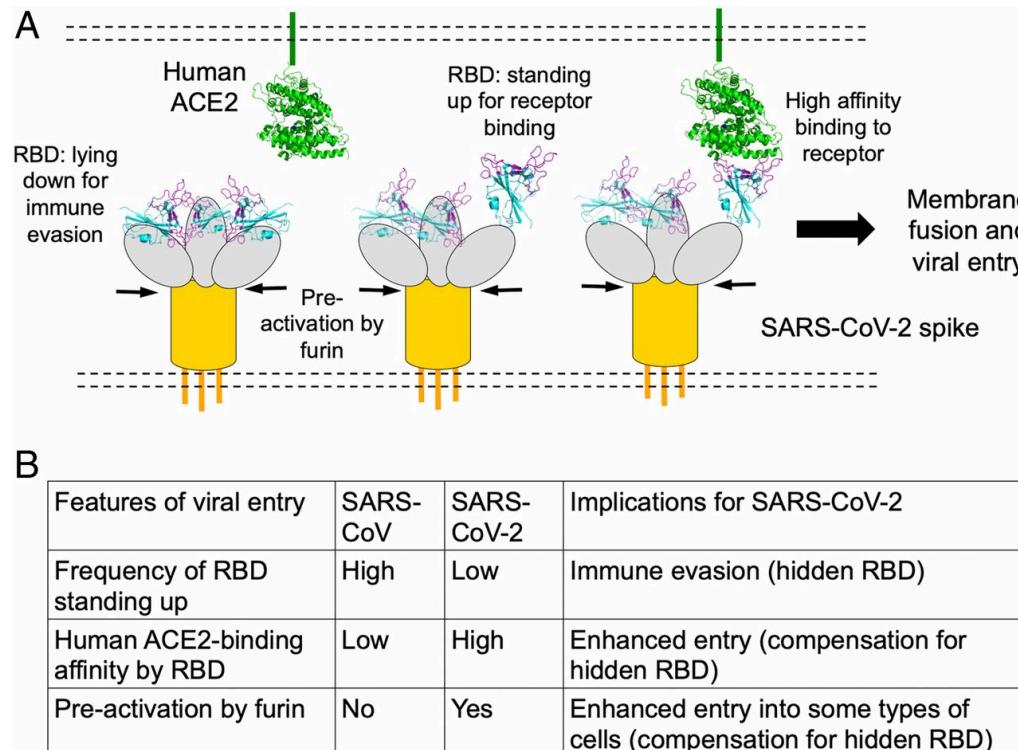
Génie génétique et risque biologique : une origine artificielle ?

- La présence d'une insertion de 4 acides aminés constituant un site de clivage à la furine, conservée dans tous les isolats de SARS-CoV-2, a propulsée l'hypothèse d'une fuite d'un laboratoire.



Sallard et al, Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus. *médecine/sciences*, 2020

Génie génétique et risque biologique : une origine artificielle ?



Shang, Jian *et al.* Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2020)

Génie génétique et risque biologique : une origine artificielle ?

Le SARS-CoV2 serait une création humaine en laboratoire, un virus modifié pour lutter contre le SIDA
(avril 2020)



Luc Montagnier - Crédits : *Alain DENANTES - Getty*

Génie génétique et risque biologique : une origine artificielle ?

A HIV-1 isolate 19828.PPH11 from Netherlands envelope glycoprotein (env) gene, partial cds				
Sequence ID: HQ644953.1		Length: 1143	Number of Matches: 1	Range 1: 967 to 994
Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
38.3 bits(41)	7.5	25/28(89%)	0/28(0%)	Plus/Plus
Query 86 AATGGTACTAAGAGGTTTGATAACCTG	113			
Sbjct 967 AATGGTACTAAAGGTTAGATAACACTG	994			

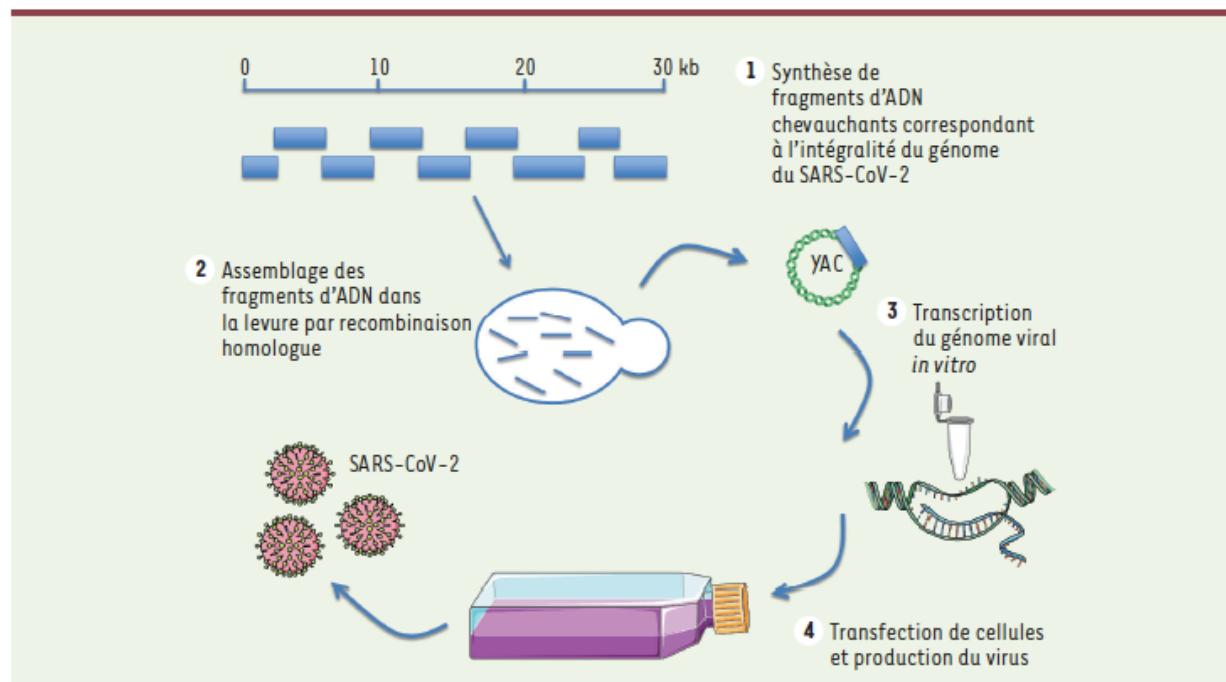
B HIV-1 isolate patient B clone 16.3 from Netherlands envelope glycoprotein (env) gene, complete cds				
Sequence ID: HQ386166.1		Length: 2580	Number of Matches: 1	Range 1: 2493 to 2523
Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
39.2 bits(42)	2.1	27/31(87%)	0/31(0%)	Plus/Minus
Query 351 CCTAAAAGTTCTTGTAAATAACTGTATTATT	381			
Sbjct 2523 CCTAAAAGTTCTTGTAAATATTCTATAATT	2493			

- Alignement le plus significatif entre la séquence codant pour la protéine S de SARS-CoV-2 (query) et le génome du VIH (subject).
- Contrôle négatif : alignement le plus significatif entre une séquence aléatoire, obtenue en mélangeant les nucléotides de la séquence précédente, et le génome du VIH.

- Pas d'argument convaincant pour l'insertion intentionnelle de segments du VIH
- Mais des précautions à prendre quant aux expériences « gain de fonction »

Génie génétique et risque biologique : une origine artificielle ?

- Les progrès et les risques de la biologie synthétique



Dernière minute !



Science, 29 septembre 2021

In Review | nature portfolio

This preprint is under consideration at a Nature Portfolio Journal. A preprint is a preliminary version of a manuscript that has not completed peer review at a journal. Research Square does not conduct peer review prior to posting preprints. The posting of a preprint on this server should not be interpreted as an endorsement of its validity or suitability for dissemination as established information or for guiding clinical practice.

Nature journals have partnered with Research Square to offer *In Review*, a journal-integrated preprint deposition service.

→ [Learn more about this initiative](#)

BIOLOGICAL SCIENCES - ARTICLE

Coronaviruses with a SARS-CoV-2-like receptor-binding domain allowing ACE2-mediated entry into human cells isolated from bats of Indochinese peninsula

> Sarah Temmam, Khamsing Vongphayloth, Eduard Baquero Salazar, Sandie Munier, Max Bonomi, Béatrice Régnault, Bounsavane Douangboubpha, Yasaman Karami, Delphine Chretien, Daosavanh Sanamxay, Vilakhan Xayaphet, Phetphoumin Paphaphanh, Vincent Lacoste, Somphavanh Somlor, Khaithong Lakeomany, Nothasin Phommavanh, Philippe Pérot, Flora Donati, Thomas Bigot, Michael Nilges, Félix Rey, Sylvie van der Werf, Paul Brey, Marc Eloit

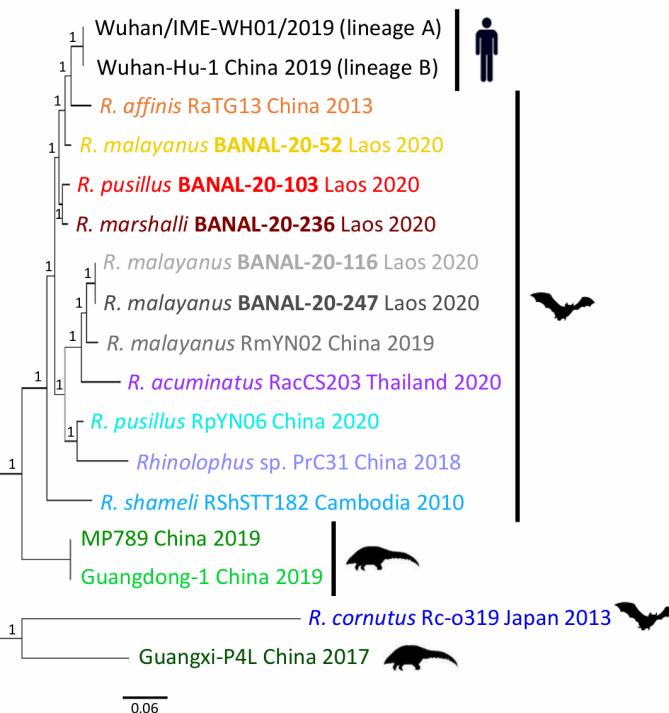
Mis en ligne le 17 septembre 2021

Dernière minute !

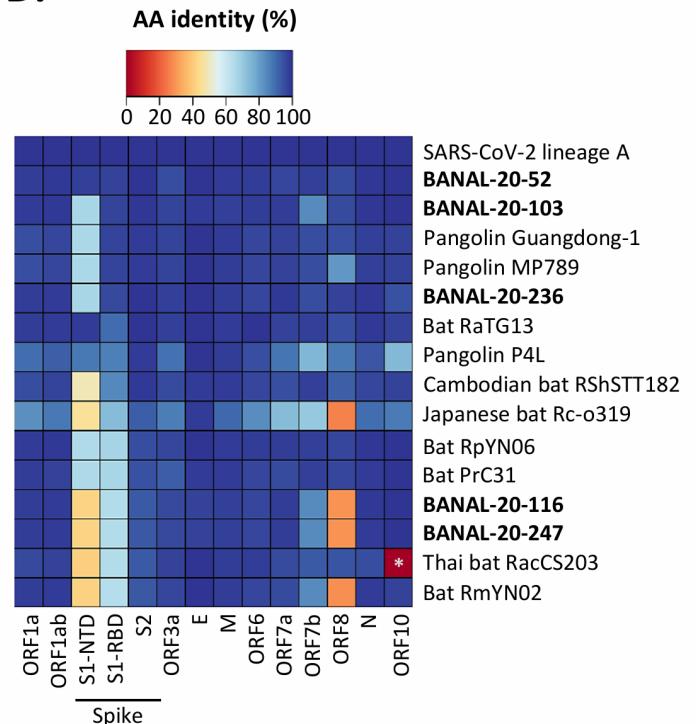
A.



B.



D.



Temmam et al. Coronaviruses with a SARS-CoV-2-like receptor-binding domain allowing ACE2-mediated entry into human cells isolated from bats of Indochinese peninsula. *Research Square*, 17/09/2021

Close cousins of SARS-CoV-2 found in a cave in Laos yield new clues about pandemic's origins

New viruses show for first time that a key feature of the pandemic virus exists in the wild

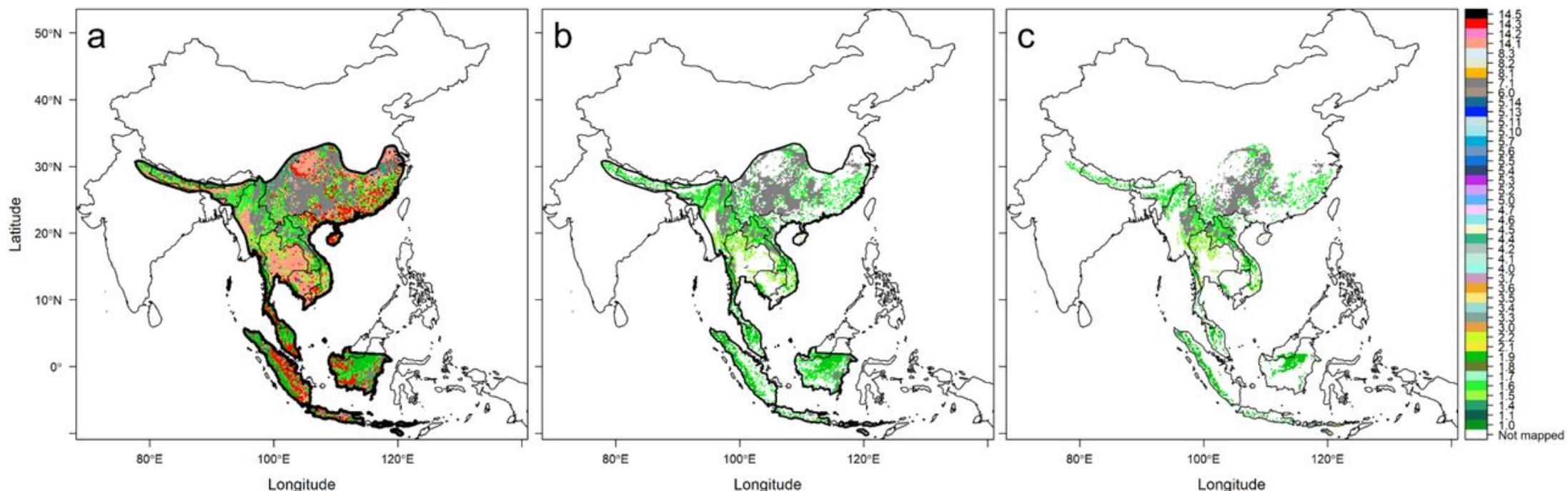
29 SEP 2021 • 5:30 PM • BY JON COHEN

Now, however, the discovery of three coronaviruses in bats living in limestone caves in Laos adds substantial weight to existing evidence that the virus was not engineered, Holmes says. The three viruses, reported in a [preprint on Research Square](#) on 17 September, are the closest relatives to SARS-CoV-2 found to date, and they are the first discovered that are nearly identical in that key region. “The core, functional part of SARS-CoV-2 has a natural origin,” says Linfa Wang, a bat coronavirus researcher at the Duke-NUS Medical School in Singapore. “It’s proven.”

Some scientists say the finding says nothing about the so-called “lab-leak” scenario, in which a natural, unaltered virus first infected humans doing field or lab work. “The Laos finding does not move the needle at all,” says Gilles Demaneuf, a data scientist who is part of an internet-based group called DRASTIC that has defended the lab-origin hypothesis from what it sees as unwarranted attacks. “It is perfectly compatible with both hypotheses.”

Vers une estimation du risque d'émergence d'un nouveau virus à risque épidémique

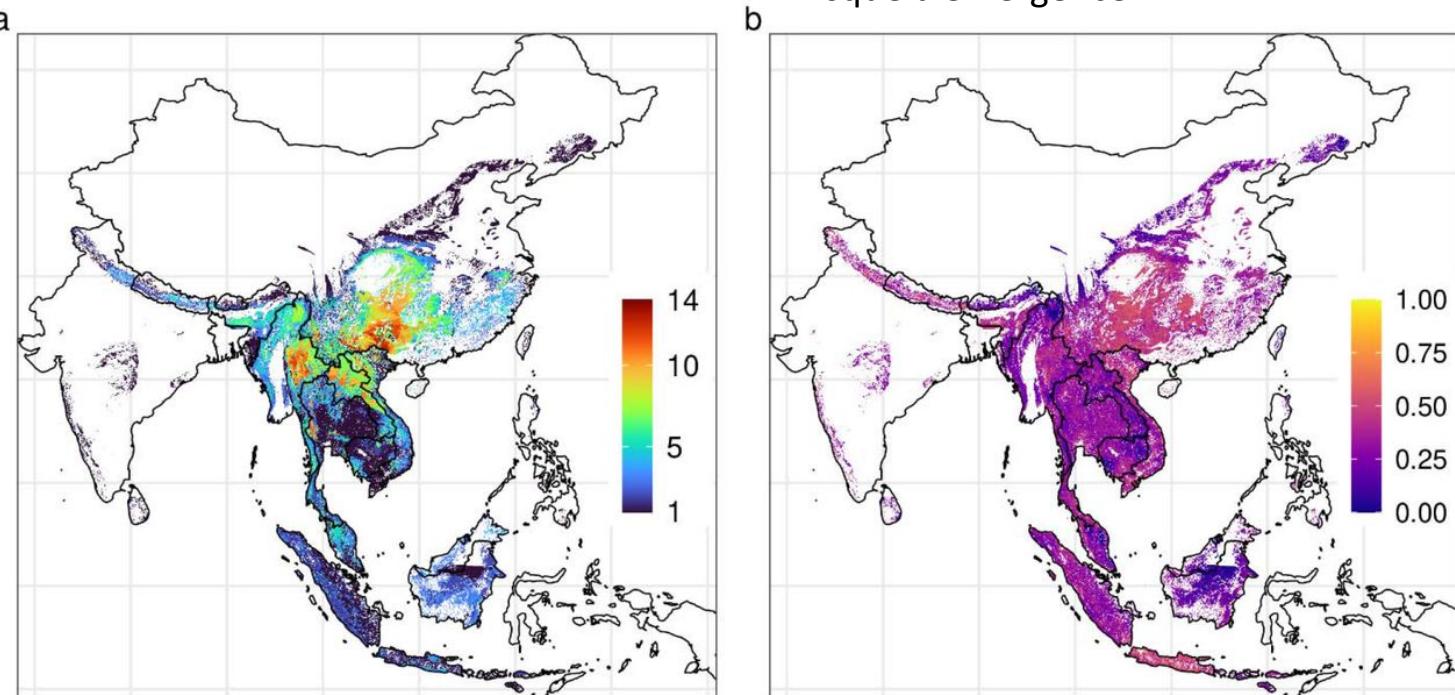
- Définition des aires d'habitat pour de multiples espèces de chauve-souris (écologie)



Sánchez et al. A strategy to assess spillover risk of bat SARS-related coronaviruses in Southeast Asia. *medRxiv*, 14 septembre 2021

Vers une estimation du risque d'émergence d'un nouveau virus à risque épidémique

- Estimation de la richesse de biodiversité des espèces de chauve-souris hôtes de coronavirus
- Prise en compte de la démographie pour estimer le risque d'émergence



Sánchez et al. A strategy to assess spillover risk of bat SARS-related coronaviruses in Southeast Asia. *medRxiv*, 14 septembre 2021

Vers une estimation du risque d'émergence d'un nouveau virus à risque épidémique

Tests pour le Coronavirus

Principaux tests pour détecter une infection par le SARS-CoV-2

Pour une infection en cours :

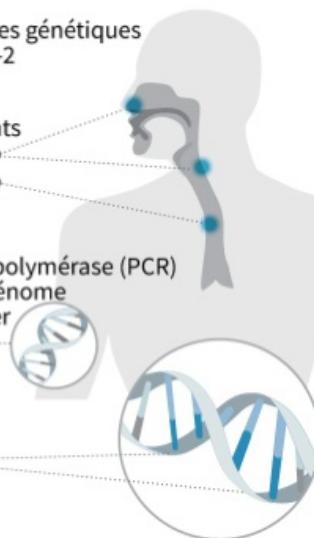
TEST MOLÉCULAIRE

Recherche : des séquences génétiques spécifiques au SARS-CoV-2

Échantillon : prélèvements dans le nez ou l'arrière de la gorge, ou dans un crachat

Au laboratoire : réaction en chaîne de la polymérase (PCR) amplifie des parties du génome pour permettre d'analyser les gènes

Le résultat est positif si 2 gènes spécifiques au SARS-CoV-2 sont détectés



Pour une infection récente :

TEST SÉROLOGIQUE

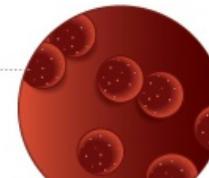
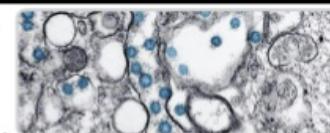
Recherche : les anticorps produits par le système immunitaire contre le virus

Échantillon : sanguin

Au laboratoire : tests de dépistage des IgM et IgG, anticorps spécifiques au virus

La présence des deux anticorps montre qu'une personne a été infectée

Si seuls des IgG sont présents, cela veut dire que la personne se rétablit ou a entièrement récupéré



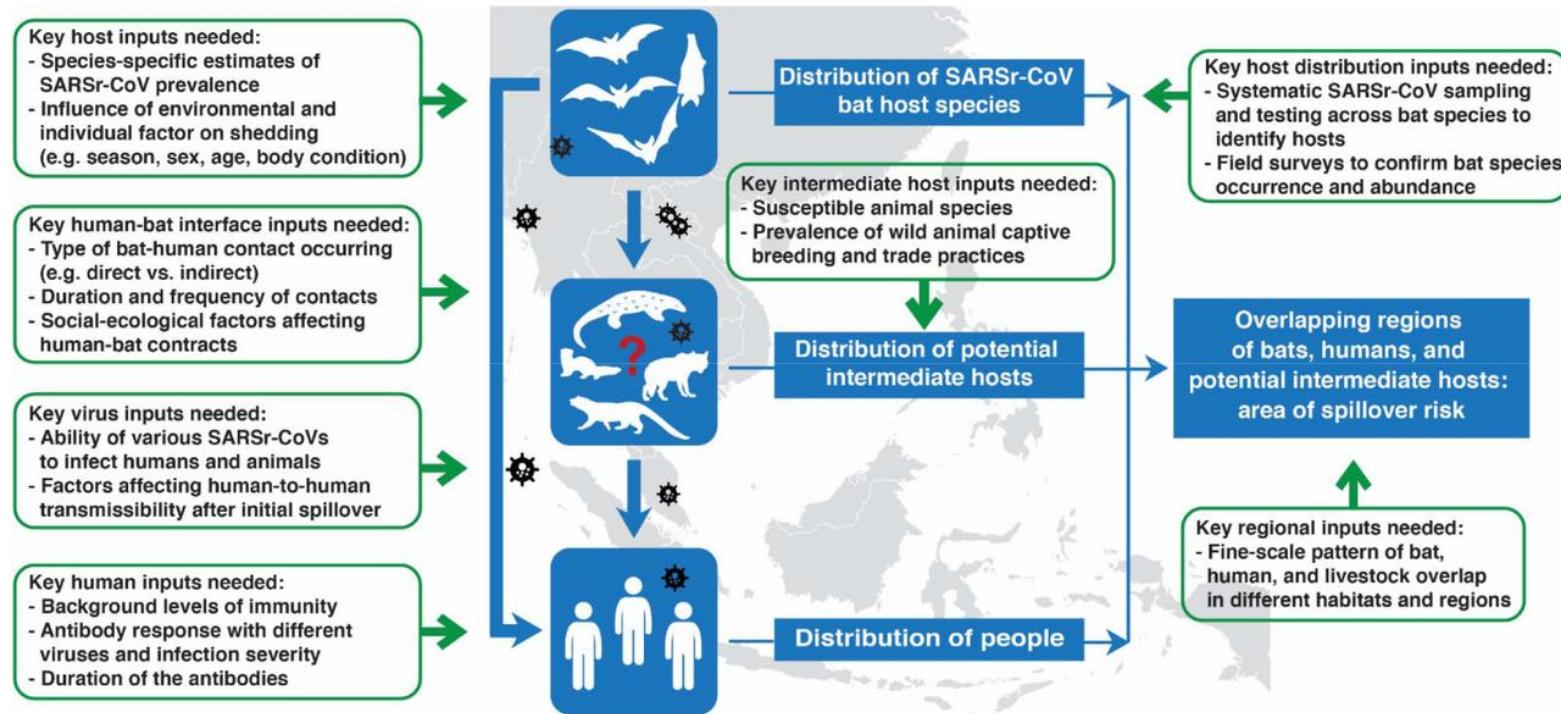
© AFP

En extrapolant les données séro-épidémiologiques, on estime à **400 000** le nombre de personnes infectées par des virus apparentés à SARS-CoV chaque année en Asie du Sud-Est

Sources : New Scientist/livescience.com/medicalnewstoday.com

Sánchez et al. A strategy to assess spillover risk of bat SARS-related coronaviruses in Southeast Asia. *medRxiv*, 14 septembre 2021

Vers une estimation du risque d'émergence d'un nouveau virus à risque épidémique



Conclusion : la nécessité de l'approche *One Health*

