

Où en est-on de la recherche de l'origine de la pandémie de Covid-19 ?

Société

Par Florence Débarre

Publié le 5 février 2024

Directrice de recherche CNRS en biologie évolutive

Peu après décembre 2019 et les premiers cas de Covid détectés en Chine, la polémique a émergé sur l'origine du virus SARS-CoV-2, mêlant des hypothèses variées : perte de biodiversité, commerce illégal d'animaux sauvages, limites de la coopération internationale, fiabilité de la recherche virologique en laboratoire, etc. Florence Débarre, directrice de recherche en biologie évolutive au CNRS, a cartographié depuis quatre ans les positions des uns et des autres et suivi les publications qui ont permis de faire avancer les connaissances, au carrefour des enjeux scientifiques, géopolitiques et sociétaux que ce sujet soulève.

Ce texte est initialement paru sur le portail d'informations Vih.org auquel la Grande conversation s'associe pour cette publication.

Fin décembre 2019, plusieurs hôpitaux à Wuhan faisaient face à des cas de pneumonies inexplicables chez des patients.

Plusieurs de ces patients étaient liés au marché de Huanan, dans la ville^①. Rapidement caractérisé et isolé, le virus causant ces infections s'avérait être un nouveau coronavirus de type SRAS, plus tard baptisé SARS-CoV-2. Dès l'annonce des cas de pneumonie, des experts notèrent la curieuse coïncidence^② : Wuhan héberge aussi un centre de recherche spécialisé dans l'étude de ces virus.

Trois ans et demi plus tard, dans de nombreux pays, la majorité du grand public croit que SARS-CoV-2 vient d'un laboratoire^③. Les analyses publiées dans les revues scientifiques spécialisées, en revanche, pointent vers une émergence liée au marché de Huanan^④. Un rapport déclassifié de la communauté du renseignement états-unienne publié fin juin 2023^⑤, enfin, indique l'absence de consensus parmi les différentes agences ayant participé à l'évaluation. Le rapport précise aussi qu'aucune preuve n'existe d'un accident de laboratoire à Wuhan fin 2019, ni de détention par le laboratoire de Wuhan de virus ayant pu permettre la création de SARS-CoV-2 par le laboratoire. Où en est la recherche de l'origine du virus ? Trouvera-t-on un jour une preuve indisputable de son origine, quelle qu'elle soit ?

À l'origine des origines

On oppose souvent origine zoonotique et origine de laboratoire, en donnant l'impression d'un choix entre seulement deux options. L'éventail des scénarios possibles est cependant plus large.

Le terme « origine zoonotique » fait référence à un virus naturel, transmis à des humains par des animaux infectés, en

dehors d'un laboratoire. Ces premières transmissions peuvent avoir eu lieu dans divers contextes, comme dans un milieu naturel (par exemple une grotte), un élevage ou encore un lieu de vente d'animaux dans une ville.

Le terme « origine de laboratoire », ou plus largement « origine liée à des activités de recherche » peut faire référence à une grande diversité de scénarios. Le virus peut être naturel, ou bien obtenu en laboratoire à partir d'un ou plusieurs virus naturels progéniteurs. On peut distinguer deux grands types de virus obtenus en laboratoire : soit des virus créés *via* des expériences où des propriétés particulières sont sélectionnées mais où les mutations apparaissent au hasard, soit *via* ingénierie génétique, où les modifications sont prédéterminées et ciblées. Le contexte de l'infection du ou des premiers humains peut aussi varier : sur le terrain en manipulant des animaux, ou dans un laboratoire, *via* des animaux, des échantillons infectieux, ou des cultures virales. (On notera que l'infection de chercheurs sur le terrain par un virus naturel sera difficilement distinguable, par exemple, de l'infection de collecteurs de guano).

À Wuhan, deux laboratoires sont considérés comme potentielles sources de la pandémie : l'Institut de virologie de Wuhan (WIV) qui collectait et manipulait des coronavirus de chauves-souris, et l'antenne locale du Centre Chinois de contrôle des maladies (Wuhan-CDC), impliqué dans l'échantillonnage de chauves-souris de la province du Hubei, où se trouve Wuhan.

Le site de clivage par la furine

Malgré cette diversité de scénarios d'une origine liée à des activités de recherche, la majorité des discussions porte sur la possibilité d'un virus modifié génétiquement à l'Institut de virologie de Wuhan (WIV). Cette hypothèse est motivée par une propriété particulière de SARS-CoV-2, qui le distingue d'autres

virus de type SRAS : un « site de clivage par la furine ». Cette courte séquence permet aux spicules du virus d'être coupées en deux (clivées) par une enzyme (la furine) lors de leur production. Le clivage de la spicule n'est cependant pas une exclusivité de SARS-CoV-2. Les spicules de coronavirus sans site de clivage par la furine, ce qui est notamment le cas du virus responsable du SRAS, peuvent aussi être clivées, par d'autres enzymes, avant l'entrée du virus dans une cellule de l'hôte. Par ailleurs, si le site de clivage par la furine de SARS-CoV-2 est une originalité parmi les coronavirus de type SRAS connus à ce jour, d'autres coronavirus, comme le coronavirus causant le MERS, en possèdent. Des sites de clivage par la furine sont donc déjà apparus naturellement lors de l'histoire évolutive des coronavirus.

Néanmoins, la fuite, en septembre 2021, d'un projet de recherche non financé, titré « Defuse »⁶, a relancé la possibilité que le site de clivage par la furine de SARS-CoV-2 ait été inséré en laboratoire. Un paragraphe de la demande de financement évoquait en effet des manipulations de sites de clivage. La réalisation de cette partie du projet était cependant prévue à l'Université de Caroline du Nord, aux États-Unis, dans le laboratoire d'un des quatre partenaires du projet, et non à Wuhan. Quant à l'expérience prévue, sa courte description est suffisamment vague pour laisser place à différentes interprétations, dont certaines sont incompatibles avec la création d'un virus comme SARS-CoV-2, car correspondant à des expériences réalisées sur des virus trop distants.

Le scénario d'un virus manipulé génétiquement implique que le laboratoire de Wuhan détenait et avait caractérisé un ou des virus ayant servi de progéniteurs. Dans les bases de données internationales, aucune séquence génétique ne correspond à un virus ayant pu jouer ce rôle. La cheffe du laboratoire travaillant sur les coronavirus de chauves-souris au sein de l'Institut de virologie de Wuhan, Zhengli Shi, a aussi indiqué que la séquence la plus proche de SARS-CoV-2 jamais obtenue par

le laboratoire a déjà été partagée⁷ ; à 96.2% d'identité avec SARS-CoV-2, cet autre virus est trop distant pour en être le progéniteur. Le scénario implique donc nécessairement que les chercheurs de Wuhan aient travaillé secrètement avec un ou des virus inconnus du reste du monde, et nous mentent aujourd'hui encore.

Par ailleurs, rappelons que la communauté du renseignement états-unienne n'a pas trouvé de preuve de détention d'un tel virus progéniteur par le laboratoire de Wuhan.

Absence de preuve n'est pas preuve d'absence. Si un tel progéniteur a existé au laboratoire, il sera peut-être un jour possible de le retrouver. S'il n'existe pas, il sera probablement impossible de convaincre de son absence. Mais pour avancer sur la question de l'origine du virus, on peut se tourner vers d'autres types de données.

Le marché de Huanan

L'hypothèse d'une origine liée au marché de Huanan est présente depuis le début de la pandémie. Dès la fin décembre 2019, le lien entre les premiers cas de ce qu'on a ensuite appelé Covid-19 et le marché de Huanan à Wuhan avait été identifié. Avant même l'annonce publique, des médecins de Wuhan avaient noté que certains de leurs patients atteints de pneumonie travaillaient ou avaient visité le marché, et c'est même cette concordance qui a alerté des médecins. Le marché de Wuhan a donc clairement joué un rôle important dans les premiers jours de la pandémie. Ceci ne démontre cependant pas qu'il en était la source.

Les courbes de cas de Covid-19 de 2019, en fonction des dates de début des symptômes, ont varié au cours des premières semaines de 2020, au fur et à mesure qu'étaient rétrospectivement identifiés de nouveaux cas tandis que les dates associées à d'autres étaient corrigées. Les tests de

détection manquant initialement, certains cas étaient d'abord identifiés sur la base des symptômes, une identification moins fiable qu'un test PCR ou un séquençage. Des tests ultérieurs ont pu aussi amener à détecter et retirer certains faux positifs. La version finale, publiée dans le rapport de la mission jointe Chine-OMS de 2021, comprend 174 cas à Wuhan avec une date de début des symptômes en 2019, dont 100 confirmés par un test PCR ou séquençage, et 74 sur la base des symptômes⁸. Tous ces cas détectés ont eu un début de symptômes en décembre 2019.

Le rapport de la mission jointe Chine-OMS comprenait d'autres données importantes, qu'il n'exploitait pas entièrement. Ces données étaient contenues dans des cartes localisant les cas de décembre 2019 par lieu de résidence. Une analyse de ces données géographiques, après extraction manuelle⁹, révélerait un an plus tard que ces cas étaient centrés autour du marché de Huanan.

- Home address of cases with epidemiological link to Huanan Market
- No link to Huanan Market
- Market + Hospital



1. Jinyintan Hospital; 2. Wuhan Central Hospital, Houhu Branch (no. 2); 3. Hubei Provincial Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine; 4. Wuhan Central Hospital, Nanjing Road Branch; 5. Tongji Hospital; 6. Union Hospital; 7. Zhongnan Hospital; 8. Wuhan Jiangxia First People's Hospital

Source : [M. Worobey \(2021\) Science](#)

S'il semble logique que les cas épidémiologiquement liés au marché aient été autour du marché, le résultat allait moins de soi pour les cas non liés au marché. L'association spatiale des cas non liés au marché avec le marché de Huanan est un résultat important allant dans le sens d'un rôle central du marché. À l'inverse, les premiers cas sont géographiquement éloignés des deux adresses de l'Institut de virologie de Wuhan.

Mésinformation et désinformation

Certain·e·s activistes en faveur d'une fuite de laboratoire (surnommés *lab leakers* sur le réseau social Twitter / X) ont essayé de répandre l'idée selon laquelle ce résultat était lié à la définition de cas, qui aurait nécessité un lien au marché. Un tel lien était certes considéré dans la définition de cas dans les premiers jours suivant l'alerte, mais il a ensuite été abandonné¹⁰. De plus, de nombreux cas de décembre ont été ajoutés rétrospectivement aux données, une fois la définition de cas mise à jour. Enfin, l'existence dans les données de cas non liés au marché suffit aussi à contredire cette information.

D'autres ont suggéré que les données partagées par les autorités chinoises n'étaient pas fiables, qu'elles auraient été manipulées pour enlever des cas trop proches de l'Institut de virologie de Wuhan. Il resterait quand même à expliquer pourquoi les premiers cas semblent irradier autour du marché de Huanan. À moins que d'éventuels premiers cas liés au laboratoire se soient directement rendus au marché de Wuhan, sans infecter personne en chemin, il reste difficile d'expliquer le motif géographique observé avec une origine liée à l'Institut de virologie de Wuhan.

En plus de la localisation des cas à l'échelle de la ville, la détection du virus au sein même du marché est informative. Le marché de Huanan comprend deux grands bâtiments, situés de part et d'autre d'une large rue. Les cas parmi les vendeurs sont en effet largement majoritaires dans la partie ouest du marché. Au sein même de cette partie ouest, les prélèvements environnementaux (c'est-à-dire effectués sur des surfaces) positifs sont concentrés dans la partie sud-ouest, où étaient vendus des animaux sauvages.

Là aussi, des *lab leakers* ont essayé de répandre la fausse information selon laquelle cette majorité d'échantillons positifs dans le coin sud-ouest du marché était due à un échantillonnage ciblé sur cette partie du marché. Les analyses spatiales menées sur les résultats d'échantillonnages environnementaux tiennent cependant compte de

l'hétérogénéité d'échantillonnages. Il y a proportionnellement plus de positifs dans le coin sud-ouest du marché de Wuhan qu'ailleurs dans le marché.

L'hypothèse animale

La localisation de cas dans le coin sud-ouest du marché est un point important, car de nombreux vendeurs d'animaux vivants y avaient leurs étals. Ce point était notamment noté dès janvier 2020 par les autorités chinoises¹¹. Des photos, prises fin 2019 par des activistes pour les droits des animaux et partagées sur les réseaux sociaux, confirmaient que des animaux vivants étaient bien vendus au marché. Mais le rapport de la mission jointe Chine-OMS de 2021 indiquait que la personne en charge de la gestion du marché affirmait qu'aucun animal vivant n'y était vendu.

À l'été 2021, la publication d'une étude menée à Wuhan de mai 2017 à novembre 2019 venait directement contredire cette affirmation¹². L'auteur principal, Xiao Xiao, avait chaque mois visité des étals de quatre marchés de Wuhan dont le marché de Huanan, y comptant les animaux vendus vivants. Chiens viverrins et civettes, déjà mis en cause dans l'épidémie de SRAS, étaient vendus au marché de Huanan. L'article scientifique présentait cependant des données agrégées, laissant la place à des contestations : des *lab leakers* soulignaient alors que les ventes diminuaient à l'hiver, laissant entendre que les animaux-clés n'étaient pas forcément présents au moment critique, à la fin de l'automne 2019.

Des données publiées par le centre chinois de contrôle des maladies (CCDC) début 2023 sont venues¹³, encore une fois, contredire ces tentatives de diminuer le rôle joué par le marché de Huanan. Déjà vidé de ses animaux, le marché de Huanan avait fermé aux premières heures de 2020. Des équipes du CCDC étaient ensuite arrivées et avaient prélevé des échantillons sur diverses surfaces du marché. Le 1^{er} janvier,

l'échantillonnage s'était principalement concentré sur les étals associés à des personnes malades. Le CCDC était ensuite revenu le 12 janvier 2020, ciblant cette fois-ci ses efforts sur les échoppes connues pour vendre des animaux, dans l'aile ouest du marché. Des prélèvements avaient eu à nouveau lieu à plusieurs reprises en janvier et février, incluant de plus le système de drainage et les égouts à proximité du marché.

Les échantillons avaient été séquencés, avec une méthode non ciblée, permettant d'obtenir des morceaux de séquences génétiques de tout ce qui était présent dans le prélèvement – bactéries, plantes et animaux, virus. Début 2023, les données brutes de ces analyses étaient partagées en ligne¹⁴, et on a alors pu découvrir qu'elles contenaient notamment de l'ADN de plusieurs animaux, comme chiens viverrins et civettes, mais aussi rats des bambous, porc-épics, cerfs de Muntjac... et bien sûr, des humains¹⁵.

L'échantillonnage par le CCDC étant intervenu alors que le virus avait circulé dans le marché depuis plusieurs semaines, la plupart du virus présent dans les échantillons provient d'humains infectés. Il est très probable que la plupart de ces humains ont été infectés par d'autres humains dans le marché. Mais était-ce le cas de tous ? Tout le SARS-CoV-2 détecté au marché provenait-il exclusivement d'humains infectés, ou bien y avait-il aussi des animaux infectés ? Encore une fois, il est impossible de donner une réponse catégorique à ces questions.

Convergence des données

Néanmoins, les indices s'accumulent pour suggérer qu'il y avait aussi des animaux infectés au marché de Huanan. La concentration des échantillons positifs pour le virus dans le coin sud-ouest de l'aile ouest, et la présence confirmée d'animaux susceptibles d'être infectés dans cette même zone, laissent penser qu'une investigation des chaînes d'approvisionnement du marché de Huanan pourrait aider à comprendre l'origine de

la pandémie. Malheureusement, une telle investigation n'a pas eu lieu, ou ses résultats n'ont pas été rendus publics.

Jusqu'au début de 2022, l'hypothèse d'une origine liée au marché de Huanan faisait face à une contradiction. Des deux lignées précoces de SARS-CoV-2, appelées A et B, seule la lignée B avait été associée au marché. Les virus de la lignée A portaient deux mutations les rendant plus proches des virus de chauves-souris que les virus de la lignée B, laissant penser que la lignée A était antérieure. Difficile alors d'imaginer une origine au marché si les virus paraissant plus anciens n'y étaient pas. Début 2022, on apprenait cependant que la lignée A avait été détectée dans un échantillon environnemental du marché prélevé par le CCDC¹⁶. Ainsi, toutes les données actuellement disponibles sont désormais compatibles avec une origine liée au marché de Huanan.

Deux arguments sont souvent avancés contre l'hypothèse d'une origine liée au marché : l'absence de détection d'un animal intermédiaire d'une part, et la distance entre le réservoir naturel connu des virus de types SRAS, les chauves-souris du sud de la Chine (du Yunnan au nord du Laos) d'autre part. On a vu plus haut que les animaux vivants du marché avaient disparu au moment de l'investigation du CCDC (à l'exception de rats, chats errants et de salamandres géantes oubliées) : impossible d'échantillonner ce qui n'est plus là. L'absence d'animal positif vient avant tout de l'absence de tests d'animaux pertinents pour l'origine de la pandémie. Pour répondre à l'argument de la distance séparant Wuhan du sud de la Chine, on rappellera d'abord qu'une distance comparable a été franchie par le virus du premier SRAS en 2002, émergé dans le Guangdong, une province au sud-est de la Chine. Les modalités exactes du transport du virus du SRAS entre ces zones géographiques restent aujourd'hui encore inconnues, sans que soit remise en question l'origine naturelle du virus du SRAS. Par ailleurs, des animaux du marché de Huanan, dont des rats des bambous, provenaient de fournisseurs de la province du Yunnan. Les

moyens de transports modernes font qu'une telle distance est aisément franchissable.

Aura-t-on un jour une réponse définitive sur l'origine de la pandémie ? Celles et ceux qui sont convaincus que le laboratoire de Wuhan cache des virus progéniteurs pourront difficilement être convaincus du contraire. Aux États-Unis, les auditions menées par le comité Covid de la chambre des représentants⁽¹⁷⁾, repassée sous majorité républicaine, visent à trouver des coupables et des complices uniquement dans le cadre d'une origine de laboratoire. Si aucun effort n'est fait en parallèle pour retracer les chaînes d'approvisionnement du marché de Huanan et mener des enquêtes historiques sur les fournisseurs et sur d'éventuels événements liés à des infections d'animaux fin 2019, alors il est probable que l'origine du virus ne pourra pas être élucidée.

Notes

- ① M. Worobey
(2021) *Science* <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abm4454>
- ② V. Menachery, 2020-01-01, Twitter : *"I find it unlikely that this is a lab associated infection, but the location makes it a curious coincidence."* <https://archive.ph/mH4vY>
- ③ Sondage YouGov, 2022, <https://docs.cdn.yougov.com/iwjfp3ao9/Globalism%202022%20-%20China%20and%20country%20reputation%20-%20Annual%20comparison.pdf>
- ④ Voir par exemple M. Worobey et coll. (2022) *Science* <https://www.science.org/doi/10.1126/science.ab>

p8715

- ⑤ Office of the Director of National Intelligence (2023) <https://www.dni.gov/files/ODNI/documents/assessments/Report-on-Potential-Links-Between-the-Wuhan-Institute-of-Virology-and-the-Origins-of-COVID-19-20230623.pdf>
- ⑥ The Intercept, 2021 <https://theintercept.com/2021/09/23/coronavirus-research-grant-darpa/>
- ⑦ Interview par Jon Cohen, *Science*, été 2020 <https://www.science.org/doi/10.1126/science.369.6503.487>
- ⑧ Organisation mondiale de la Santé, 2021, WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part. <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part> (Figure 22).
- ⑨ M. Worobey et coll. (2022) Ibid
- ⑩ Organisation mondiale de la Santé, 2021 Ibid., Annex E3.
- ⑪ Voir par exemple <https://www.chinadaily.com.cn/a/202001/26/WS5e2d3124a3101282172734dd.html>
- ⑫ X. Xiao et coll. (2021) *Scientific Reports* <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91470-2>
- ⑬ Liu et coll. (2023) *Nature* <https://www.nature.com/articles/s41586-023-06043-2>
- ⑭ <https://www.science.org/content/article/covid-19-origins-missing-sequences>

- ⑮ Crits-Christoph et coll. (2023a)
Zenodo <http://zenodo.org/record/7754299>, Crits-
Christoph et coll.
(2023b) <https://doi.org/10.1101/2023.09.13.557637>
- ⑯ Liu et coll.
(2023) [https://www.researchsquare.com/article/rs-
1370392/v1](https://www.researchsquare.com/article/rs-1370392/v1). Il s'agit de la prépublication de l'article
publié dans *Nature* et cité plus haut.
- ⑰ [https://oversight.house.gov/subcommittee/select-
subcommittee-on-the-coronavirus-pandemic/](https://oversight.house.gov/subcommittee/select-subcommittee-on-the-coronavirus-pandemic/)