

# Le fil d'actualités

Un fil d'informations pour les membres du Haut Conseil des biotechnologies (HCB)

*Certains articles ne sont pas disponibles en libre accès mais peuvent être consultés sur demande.*

## Numéro spécial COVID-19 (SARS-CoV-2)

Numéro 11 • Mars 2020

### | Santé mondiale / COVID-19

— Une des inquiétudes les plus partagées concernant la crise sanitaire internationale liée au SARS-CoV2 responsable du COVID-19 est celle de la capacité des pays africains et de l'Inde à contrôler le virus. Avec 214 millions d'habitants, le Nigéria est le pays le plus peuplé du continent africain, alors qu'il a été confronté à Ebola en 2014, la réactivité des autorités politiques et sanitaires semble avoir permis d'endiguer rapidement le virus. Ce succès invite les observateurs à questionner ce modèle d'action en cas d'épidémies : [The Conversation](#) (28 janvier) et [Nature](#) (vol. 579, 5 mars) ont donné la parole à deux spécialistes nigériens. Chikwe Ihekweazu, directeur du centre pour le contrôle des maladies du Nigéria, détaille les mesures de contrôle, de sensibilisation de la population aux conduites à tenir et la coordination des différents organismes. Il souligne que l'expérience de l'épidémie d'Ebola a incité les décideurs à mettre en place des systèmes de riposte sur un modèle *epidemic preparedness* (ou préparation aux épidémies) par exemple en renforçant la capacité du laboratoire national de référence à fournir un diagnostic moléculaire sur une large palette d'agents pathogènes, ou en renforçant la coordination entre les instances centrales et locales. Dans la revue *Nature*, Nnaemeka Ndodo, bioingénieur au laboratoire national de référence pour le contrôle des maladies

(Abuja, Nigéria), évoque la question, moins visible mais néanmoins clé, des conséquences de la restriction des déplacements internationaux. En prenant pour exemple le partage d'expériences pour l'amélioration du rendement des cultures et la préparation aux épidémies, Nnaemeka Ndodo alerte sur les menaces qui pèsent sur ces projets en cas de limitation prolongée des déplacements à l'étranger.

En lien avec cette thématique, *The Lancet* a également publié un article [sur l'enjeu crucial de la préparation des pays impaludés face au COVID-19](#).

— Dans [Cell](#), Hoffman et al., décrivent une part du processus d'infection par le SARS-CoV-2 : les protéines ACE2, enzyme de coupure de l'angiotensine 2, est le récepteur sur lesquels se fixe le SARS-CoV-2. Cette reconnaissance serait amorcée par liaison à la protéine TMPRSS2 (protéase transmembranaire à sérine 2)<sup>1</sup>. Ces recherches suggèrent que l'infection par le SARS-CoV-2 pourrait être bloquée par un inhibiteur de la protéase approuvé pour un usage chez l'homme, ce qui ouvrirait la voie au développement d'un médicament neutralisant l'entrée du virus.

---

<sup>1</sup> Ce processus a également été décrit par Zhou et al. ([Nature](#), vol. 579, 3 février 2020).

— En lien avec l'article précédent, dans la course aux recherches pour comprendre la biologie du SARS-CoV-2 et mettre au point des thérapies (vaccins, médicaments), les laboratoires de recherche sont en forte demande de [souris transgéniques](#) (souris humanisées ACE2) initialement développés en réponse à l'épidémie de SRAS de 2002-2003.

— Le virologue David Veeler (Université de Washington à Seattle) et son équipe ont conduit des [analyses génétiques et structurales du génome du SARS-CoV-2 en comparaison aux séquences du SARS-CoV](#). Ils ont découvert qu'une différence est que la glycoprotéine S<sup>2</sup> du coronavirus, qui se lie à la membrane cellulaire par les mêmes récepteurs ACE2, possède un site clivé par une furine, une enzyme présente dans tous les tissus humains. Cette particularité pourrait expliquer en partie la diffusion rapide du virus dans de nombreux tissus y compris les cellules endothéliales humaines. Des manifestations neurologiques et dermatologiques sont d'ailleurs rapportées.

— Plusieurs articles ont cherché à identifier le réservoir naturel du virus : une [étude](#) parue dans *Medical Virology* (22 janvier) établit un lien entre le SARS-CoV-2, les chauves-souris et deux espèces de serpents (*Bungarus multicinctus* et *Naja atra*) couramment vendues dans les marchés d'animaux vivants en Chine. En utilisant la même base de données mais en appliquant une approche bioinformatique différente, une autre [publication](#) est arrivée à la conclusion que l'hôte intermédiaire du virus serait probablement un oiseau ou un mammifère. Aucune de ces études ne permet d'expliquer la structure primaire très particulière de S et certains autres éléments du génome. De nombreuses études se sont succédées pour tenter de

déterminer l'origine du virus, dont l'une de l'équipe de Kangpeng Xiao (Université agricole de Chine du Sud) publié sur [bioRxiv](#) (17 février) a comparé le SARS-CoV-2 au coronavirus de pangolins malaisiens. En portant une attention particulière au gène de la glycoprotéine S du coronavirus (voir plus haut) l'équipe a mis en évidence une concordance élevée entre le SARS-CoV-2 et le coronavirus du pangolin. L'hypothèse que les pangolins auraient été un hôte intermédiaire entre les chauves-souris et les humains est depuis fortement médiatisée. Une étude de *Medical Virology* (24 février), de l'équipe de recherche dirigée par Xingguang Li (Université de Wuhan) reposant sur l'analyse de 70 génomes de SARS-CoV-2 issues de 12 pays comparées aux génomes de coronavirus de chauves-souris et de deux pangolins fait apparaître que le SARS-CoV-2 est plus proche du coronavirus des chauves-souris que des pangolins. La différence vient des modes d'analyses et du fait de considérer l'entièreté des génomes. Une synthèse de ces études par Zang et Holmes, parue dans la revue *Cell*, suggère que les coronavirus de chauve-souris et pangolin auraient recombinaison. La question de la séquence de coupure par les furines (voir plus haut) reste mystérieuse, les auteurs n'excluent pas l'homme comme hôte intermédiaire.

— Pour comprendre les facteurs de risque de mortalité chez les patients atteints du COVID-19, le médecin [Fei Zhou et son équipe](#) (Académie chinoise des Sciences) ont analysé le développement et l'issue de la maladie chez 191 patients de deux hôpitaux chinois dont celui de Wuhan. Parmi cette cohorte d'individus âgés de 45 à 76 ans, 137 personnes ont guéri de l'infection et 54 sont décédées. La moyenne d'âge des patients décédés est de 69 ans et celle des survivants de 52, cette étude confirme l'information que pour le COVID-19 (comme d'autres maladies liées à des coronavirus) un âge

---

<sup>2</sup> Ces protéines S s'associent en trimères, pour former les spicules.

avancé joue un rôle déterminant dans le risque de mortalité lié à l'infection. Zhou et al., observent également que la présence d'une comorbidité (hypertension, diabète, insuffisance coronarienne) est statistiquement plus fréquente chez les patients qui sont décédés (67 %) que chez les survivants (40 %). Comme cela est observé par de récentes études en France, les fumeurs ne paraissent pas plus affectés et seraient même moins touchés. Enfin, l'étude mentionne une excrétion virale moyenne de 20 jours, la durée la plus longue observée étant de 37 jours. La question des rechutes a été également discutée.

— L'éditorial du 13 mars de la revue [Nature Plants](#) rappelle que certains métabolites des plantes ont à plusieurs reprises été à l'origine de molécules thérapeutiques et font l'objet d'essais lors d'épidémies, y compris lors des précédentes émergences de coronavirus (SARS-CoV en 2003 et MERS-CoV en 2012)<sup>33</sup>. Dans le cadre de la lutte contre le COVID-19, nous retrouvons des dérivés de la quinine comme le phosphate de chloroquine, extrait à l'origine de l'écorce de quinquina. Cette famille de molécules, utilisée dans le traitement contre le paludisme depuis plus de 70 ans, a une activité antivirale à large spectre et des effets régulateurs sur le système immunitaire, d'où son utilisation également chez les personnes atteintes de lupus. Selon certaines données cliniques, la molécule atténuerait les symptômes du COVID-19 et pourrait accélérer la séroconversion. Toutefois, la chloroquine peut provoquer d'importants effets indésirables et son mécanisme d'action dans le cas du COVID-19 reste flou.

---

<sup>33</sup> Par exemple, des extraits de *Lycoris radiata*, d'*Artemisia annua* et de *Lindera*, ainsi que les produits naturels isolés d'*Isatis indigotica*, *Torreya nucifera* et *Houttuynia cordata*, ont montré des effets contre le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS).

D'importants débats animent son utilisation. L'éditorial évoque également le glycyrrhizinate de diammonium, un extrait de racines de réglisse connu pour son activité anti-inflammatoire et qui pourrait être essayé dans le cas du COVID-19. Particulièrement utilisée dans la médecine chinoise, le recours à la phytothérapie pour lutter contre le virus est recommandé dans la dernière version du plan de diagnostic et de traitement publié par la Commission nationale chinoise de la santé, notamment pour améliorer les symptômes des malades (toux, asthénie, troubles du système digestif et anxiété). Enfin, cet éditorial plaide pour des investissements dans la recherche sur l'ethnobotanique, la phytochimie, la physiologie végétale et l'écologie en soulignant la nécessité de comprendre les voies de synthèse des métabolites chez les plantes pour le développement de médicaments.

— Dans [Science](#), Kai Kupferschmidt appelle à la prudence quant à l'utilisation seule des analyses phylogéniques pour expliquer les liens entre les différents foyers épidémiques liés au SARS-CoV-2. Comme toute forme de vie, le virus évolue. Sur des populations de virus circulantes, apparaissent en moyenne une à deux mutations par mois. Les souches sont donc actuellement très similaires dans l'ensemble des pays touchés, ce qui complexifie la détermination exacte des liens entre les différents foyers épidémiques. Avec le temps et l'évolution du virus, il sera plus aisé de comprendre les liens entre les foyers de contagion mais aussi les éventuelles variations de virulence selon les souches identifiées.

— Le 18 mars, l'Organisation mondiale de santé (OMS) annonçait le lancement des premiers tests d'un vaccin contre le COVID-19. A travers une série de questions sur ce qu'impliquent ces essais thérapeutiques (développe-t-on une

immunité ? Si oui, combien de temps dure-t-elle ? Vers quel type de réponse immunitaire les chercheurs vont-ils s'orienter ? Comment savoir si le vaccin est susceptible d'être un candidat efficace ? Ce vaccin sera-t-il sûr ?) la revue [Nature](#) fait une mise au point sur les enjeux liés à la recherche d'un vaccin pour lutter contre le COVID-19 ? Des signaux cliniques alertent sur l'importance qu'un tel vaccin ne suscite pas des anticorps facilitant qui aggraveraient une nouvelle infection par un coronavirus.

— Le journaliste Jon Cohen, pour la revue [Science](#) (3 avril, vol. 378), revient sur les essais cliniques de deux candidats-vaccins en cours, l'un mis au point par la société Moderna Therapeutics (Boston), et l'autre développé par CanSino biologics, (Hong-Kong). Près de 50 autres vaccins-candidats seraient en cours d'élaboration, selon l'OMS. Tous ont en commun de rentrer dans un processus de recherche, de développement et de phases d'essais cliniques accéléré pour répondre à la pandémie, ce qui n'est pas sans poser de questions puisque la réponse immunitaire est loin d'être parfaitement connue. Le journaliste souligne également les défis éthiques soulevés par ce processus accéléré et notamment la proposition de plusieurs scientifiques d'infecter délibérément des individus afin d'avoir des preuves d'efficacité du vaccin. Pour d'autres chercheurs en vaccinologie, il est inacceptable de faire prendre ce risque à des individus sans qu'un médicament contre le COVID-19 n'ait été développé en amont. Sur ce sujet, la journaliste Ewen Callaway développe les considérations éthiques autour des essais cliniques et la nécessité d'accélérer l'acquisition de connaissances en interviewant Nir Eyal, éthicien de l'université Rutgers [Nature](#) (26 mars, vol. 580).

— Une [étude chinoise portant sur cinq patients](#) ayant une forme grave de

COVID-19 rapporte que l'administration de plasma issu de patients guéris de la maladie a été suivie d'une amélioration de leur état clinique. En 2005, une étude similaire avait été concluante sur le SRAS. Sur le même principe, des essais cliniques reposant sur l'administration de plasma de patients guéris chez des malades sont en cours dans plusieurs pays, dont les [États-Unis](#) et la [France](#).

### ■ **Édition du génome**

— La revue [Nature](#) (5 mars, vol. 579) publie un communiqué commun des comités d'éthique allemand, anglais et français, fruit de plusieurs mois de réflexion et d'une mise en commun de travaux à propos des questions éthiques liées à l'édition du génome humain. Le communiqué souligne qu'aucune application de modification héritable ne devrait être envisagée sans la tenue d'un débat de société sur leur acceptabilité. Le texte mentionne également que les applications de modifications héritables ne devraient pas être conduites tant que la recherche n'aura pas permis de réduire les risques. En conclusion, les responsables des comités d'éthique appellent à une gouvernance prudente, responsable et transparente au principe que « toute application éthiquement admissible de l'édition du génome humain ne devrait pas accroître les préjudices, les discriminations ou la division dans la société ».

### ■ **Agriculture**

— Des [essaims de criquets pèlerins \*Schistocerca gregaria\*](#) ont dévasté ces derniers mois des cultures au Moyen-Orient, en Asie du Sud et dans la Corne de l'Afrique, menaçant la sécurité alimentaire de 20 millions de personnes. Le Kenya, la Somalie et l'Éthiopie sont les pays les plus touchés par ces essaims qui peuvent couvrir une surface de 40 à 60 kilomètres de diamètre et se déplacer de 500 km en un jour. Le phénomène n'est pas nouveau, mais les essaims n'atteignent

communément pas une telle ampleur et les spécialistes soulignent que l'Éthiopie et la Somalie n'ont pas vécu d'invasions de cette envergure depuis 25 ans, et le Kenya depuis 75 ans. Cette prolifération est la conséquence de variations climatiques extrêmes dans les zones concernées (périodes de sécheresse puis inondations lors de la saison des cyclones). Les contraintes liées au COVID-19 ont entraîné des difficultés logistiques supplémentaires selon la FAO. Une analyse du [National Geographic](#) (14 février) permet, à l'aide de cartes, de visualiser l'ampleur de la crise. Aucune méthode de lutte biologique n'existe à ce jour et concernant les insecticides chimiques ou biopesticides, ils sont épandus par avion en ayant recours à l'armée.

### Maladies vectorielles

— *The Lancet* (17 mars) publie deux articles relatifs à au candidat vaccin TAK-003 tétravalent agissant contre les quatre sérotypes du virus de la dengue. Ces articles présentent les résultats de la [phase 3 de l'étude pivot TIDES](#) (Tetravalent Immunization against Dengue Efficacy Study) en cours et les résultats de l'analyse finale sur 48 mois de la [phase 2 de l'essai clinique \(DEN-204\)](#) conduite auprès de 1 800 participants âgés de 2 à 17 ans en République Dominicaine, au Panama et aux Philippines. D'après les résultats de la phase 2, le vaccin déclenche des réponses anticorps contre les quatre sérotypes du virus de la dengue, et celles-ci se sont maintenues jusqu'à 48 mois après la vaccination, indépendamment du statut sérologique de base. La persistance de l'immunité, la tolérance et l'innocuité du vaccin (aucun effet indésirable grave lié au vaccin ou au virus n'a été signalé au cours de ces essais) sont en faveur de l'évaluation du vaccin dans une étude d'efficacité de phase 3, en cours. Cette dernière concerne 20 099 participants et comprend une mise à jour de la phase 2 sur l'efficacité globale du vaccin produit

par la compagnie japonaise Takeda. L'étude de phase 3 donne des taux d'événements indésirables graves (principalement liés à l'infection par le virus) similaires chez les participants ayant reçu le vaccin (4,0%) et ceux ayant reçu le placebo (4,8%). L'efficacité vaccinale, évaluée à 73,3 %, varie selon le sérotype, ce qui justifie un suivi continu pour évaluer la performance du vaccin à plus long terme.

### Maladies Infectieuses : vaccination contre le poliovirus

— La revue [Science](#) publie une mise en perspective de la situation mondiale concernant la poliomyélite. Il est mentionné que les cas de la maladie ont diminué de près de 100 % dans le monde depuis 1988 grâce aux campagnes massives de vaccination. Toutefois, des flambées épidémiques liées au vaccin oral administré par voie orale (VPO), constitué de virus vivant atténué, utilisé jusqu'en 2016 dans des pays en voie de développement, ont été reportées. L'utilisation de ce vaccin oral, plus simple à administrer, moins coûteux, a en effet provoqué des flambées de la maladie même après l'arrêt de son utilisation. En Asie et en Afrique, où le vaccin était encore utilisé en 2016, 41 foyers épidémiques dans lesquels 859 cas de poliomyélite induites par le virus oral ont été enregistrées entre 2016 et 2019. Environ 65 % de ces cas auraient émergé bien après le changement de stratégie vaccinale. Pour lutter contre ces flambées épidémiques liées à la souche vaccinale, les auteurs de l'article soulignent l'urgence d'utiliser un nouveau vaccin oral et de mettre au point des stratégies de surveillance afin que les drames liés au précédent vaccin ne puissent pas se reproduire.

### Sciences & Société

— Dans la revue [Nature](#) (9 mars), la journaliste scientifique britannique Angela Saini développe un argumentaire pour

une plus grande prise en compte de la contextualisation politique des théories scientifiques. En prenant l'exemple des théories eugénistes de F. Galton (1822-1911), elle illustre comment, lorsque la science est considérée indépendamment du passé et du contexte politique, il est plus facile pour ceux qui ont de mauvaises intentions de diffuser des idées dangereuses. Pour elle, en refusant d'admettre que la science peut être politique, la communauté scientifique consent à la réviviscence d'idées dangereuses et de pseudosciences. Pour limiter ces risques, Angela Saini appelle les scientifiques à prendre conscience des hypothèses et des préjugés qui guident leurs pensées et leurs actions et à interroger l'épistémologie et l'histoire de leur champ de recherche pour développer des outils permettant de réfléchir de manière critique à leurs recherches et aux effets de certaines applications sur la société.

— Le rédacteur en chef de la revue [Science](#) (13 mars, vol. 367), H. Holden Thorp, déplore dans un éditorial les conséquences de la déconsidération de l'Administration politique américaine envers la recherche scientifique et les institutions de santé. Cette déconsidération, qui s'est manifestée par d'importantes coupes budgétaires depuis l'accession au pouvoir de Donald Trump, contraste avec la soudaine injonction du Président américain aux Centres de Contrôle et de Prévention des maladies américains (CDC) et aux Instituts américains de la santé (NIH) de mettre à disposition un vaccin contre le SARS-CoV2. Le dédain du Président Trump pour la science d'une manière générale, et pour la recherche en santé publique dans ce cas particulier, et dans le contexte actuel, jette une lumière crue sur l'importance d'investir dans les politiques de prévention sanitaire et de renforcer les capacités des institutions sanitaires.