

## Vaccins curatifs : quelle technologie contrôlable mettre en oeuvre ?

### Le nouveau coronavirus chinois est-il un avatar d'un coronavirus génétiquement modifié pour fabriquer un vaccin curatif du SIDA ?

#### Lien à utiliser pour citer ce travail :

Bricage P. (2020) *Le nouveau coronavirus chinois est-il un avatar d'un coronavirus génétiquement modifié pour fabriquer un vaccin curatif du SIDA ? Vaccins curatifs : quelle technologie mettre en œuvre ?*, L'évolution du vivant, cours de biologie, UTLA, Pau, 13, 20, et 27 février 2020, 13 p.

[http://web.univ-pau.fr/~bricage/UTLA/VIRUS/WuhanEngineeredCoronavirus\\_O.pdf](http://web.univ-pau.fr/~bricage/UTLA/VIRUS/WuhanEngineeredCoronavirus_O.pdf)

#### avertissement :

Ce travail a été déposé dans les archives ouvertes du CNRS le 3 mars 2020, et le dépôt a été accepté, enregistré, et mis en ligne sur le portail HAL, le 12 mars 2020, sous l'identifiant **halshs-02497661**, version 1.

halshs-02497661, version 1

## Le nouveau coronavirus chinois est-il un avatar d'un coronavirus génétiquement modifié pour fabriquer un vaccin curatif du SIDA ? : Vaccins curatifs : quelle technologie mettre en œuvre ?

Pierre Bricage<sup>1</sup> [Détails](#)

**1** AFSCET - Association Française de Science des Systèmes

**Résumé :** Le rhume est une affection bénigne pourtant un nouveau coronavirus déclenche, chez l'homme adulte âgé, un très très gros rhume qui peut être mortel. Pourquoi ? Cette nouvelle souche virale est d'emblée "humanisée" et le traitement de la maladie associée répond aux médicaments anti-VIH. Le virus est caractérisé par un génome modifié, qui ne peut pas provenir de mutations et de recombinaisons génétiques apparues naturellement. C'est une chimère génétique associant des structures (protéine d'enveloppe) et des propriétés fonctionnelles (protéase) à la fois d'un coronavirus (le génome) et du Virus de l'Immunodéficience Humaine (la capsid). Comment ce virus artificiel conçu par génie génétique pour être un vaccin curatif du SIDA, et traiter uniquement les malades, at-il été "libéré" dans la nature ? Une autre méthodologie de construction d'un vaccin curatif du VIH plus contrôlable est-elle envisageable ?

**Mots-clés :** 2019 cellule hôte chimère génétique coronavirus génie génétique  
Organisme Génétiquement Modifié OGM rhume SIDA vaccination curative  
Virus de l'Immunodéficience Humaine VIH Wuhan

**Type de document :** Pré-publication, Document de travail

**Domaine :** Sciences de l'Homme et Société / Gestion et management  
Sciences du Vivant [q-bio]

**FICHIER**

WuhanEngineeredCoronavirus\_...  
Fichiers produits par l'(les) auteur(s)

résumé d'un cycle de conférences données à l'Université de Pau

**LICENCE**



Distributed under a Creative Commons Paternité - Pas d'utilisation commerciale - Pas de modification 4.0 International License

**IDENTIFIANTS**

- HAL Id : halshs-02497661, version 1

**COLLECTIONS**

Le 31 mars 2020, il a été retiré, ne pouvant plus être accepté, au motif que "les travaux non-publiés et relatifs au COVID-19 n'étaient plus acceptés".

Alors que, le 30 mars 2020, sur la page d'accueil du portail HAL, rubrique actualités, était publiée une annonce du gouvernement français demandant " l'ouverture complète des publications et données scientifiques issues de la recherche française sur le COVID-19 ".

[pierre.bricage@univ-pau.fr](mailto:pierre.bricage@univ-pau.fr)

## Vaccins curatifs : quelle technologie mettre en oeuvre ?

### Le nouveau coronavirus chinois est-il un avatar d'un coronavirus génétiquement modifié pour fabriquer un vaccin curatif du SIDA ?

## Vaccins curatifs: quelle technologie mettre en oeuvre ?

Pierre BRICAGE

sciences sanitaires et sociales, UPPA Université de Pau et des Pays de l'Adour,  
évolution des systèmes vivants, UTLA Université du Temps Libre d'Aquitaine, Pau, France, Europe  
[pierre.bricage@univ-pau.fr](mailto:pierre.bricage@univ-pau.fr)

Association Française de **Science des Systèmes** Cybernétiques, Cognitifs et Techniques, Paris, France  
<http://afscet.asso.fr>

IASCYS International Academy for **Systems and Cybernetic Sciences**, Pau (France), Vienna (Austria), Europe,  
Long term guest professor, University of Sichuan, Chengdu (PR China)  
<http://iascys.org>

### Résumé

***Le rhume est une affection bénigne pourtant un nouveau coronavirus déclenche, chez l'homme adulte âgé, un très très gros rhume qui peut être mortel. Pourquoi ? Cette nouvelle souche virale est d'emblée "humanisée" et le traitement de la maladie associée répond aux médicaments anti-VIH. Le virus est caractérisé par un génome modifié, qui ne peut pas provenir de mutations et de recombinaisons génétiques apparues naturellement. C'est une chimère génétique associant des structures (protéine d'enveloppe) et des propriétés fonctionnelles (protéase) à la fois d'un coronavirus (le génome) et du Virus de l'Immunodéficience Humaine (la capsid). Comment ce virus artificiel conçu par génie génétique pour être un vaccin curatif du SIDA, et traiter uniquement les malades, a-t-il été "libéré" dans la nature ? Une autre méthodologie de construction d'un vaccin curatif du VIH plus contrôlable est-elle envisageable ?***

Mots clés : 2019, cellule hôte, chimère génétique, coronavirus, génie génétique, Organisme Génétiquement Modifié OGM, rhume, SIDA, vaccination curative, Virus de l'Immunodéficience Humaine VIH, Wuhan

### Abstract

***Usually common cold is not a danger, but a new strain of coronavirus is killing man species. Why? This virus could have not emerged spontaneously by natural mutations and wild strains recombinations, it is a genetic chimaera with artificial insertions modified genes, an engineered genome of a coronavirus within a capsid of a Human Immunodeficiency Virus HIV, which has been created to be a curative vaccine of AIDS. Isn't another more secured methodology to definitely cure sick people?***

Keywords: 2019, AIDS, common cold, coronavirus, curative vaccine, genetic chimaera, genome engineering, Genetically Modified Organism GMO, host cell, Human Immunodeficiency Virus HIV, Wuhan

### Introduction

Les coronavirus humains sont habituellement **considérés comme inoffensifs car ils ne provoquent que des rhumes**, maladies sans gravité. Mais ce n'est plus le cas avec les 2 épidémies récentes, mortelles, du SRAS et du MERS, dues à des coronavirus sauvages, non-humains, dont le génome avait pu acquérir des modifications leur permettant de franchir la barrière d'espèce et d'infecter les cellules respiratoires humaines (Jalinière, 2020).

#### I. Un très très gros rhume, mortel.

Les coronavirus sont transmis par voie aérienne, lors de contacts humains étroits, avec l'inhalation des gouttelettes émises lors des éternuements ou de la toux, et par contact corporel avec des surfaces contaminées. Sur des surfaces sèches, les coronavirus ne survivent que quelques heures à l'air libre, mais en milieu aqueux ils peuvent survivre plusieurs jours.

## Vaccins curatifs : quelle technologie mettre en oeuvre ?

### 1. L'historique consensuel, provisoire, de l'épidémie

Le 30 décembre 2019, LI WenLiang, médecin ophtalmologue, annonce à ses collègues chinois de l'hôpital central de Wuhan (Chine continentale) l'existence de malades atteints d'une **pneumopathie ressemblant à une résurgence du SRAS<sup>1</sup>** (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère), -SRAS qui avait fait 349 morts en Chine de 2002 à 2003-. Certains malades étaient déjà atteints depuis le 1er décembre 2019. **Aucun lien épidémiologique** n'existe entre 13 des 41 malades et ceux identifiés ultérieurement et dont la contamination est/était présumée provenir du marché central de Wuhan (Huang et al. 2020, Zhou et al. 2020).

Le 4 janvier 2020, le pathogène est identifié comme n'étant ni celui de la grippe influenza ou de la grippe aviaire, ni celui du SRAS ou du MERS<sup>2</sup> (Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient). C'est **une nouvelle souche virale qui "inclut" le SRAS et le rhume**. Le 7 janvier, la piste du SRAS, maladie létale chez les plus de 60 ans, est écartée avec l'identification d'un **nouveau type de coronavirus**, officiellement annoncée le 18 janvier par les autorités chinoises. La majorité des malades, habitants de Wuhan et de la Province de Hubei, ont fréquenté le principal marché de la ville. Les symptômes sont ceux d'une **infection respiratoire aiguë** (fièvre, toux, très gros rhume), **qui va entraîner la mort de patients fragiles ou âgés**.

Le 20 janvier, la Thaïlande, la Corée du Sud et le Japon signalent des cas du même coronavirus chez des malades dont aucun n'a séjourné à Wuhan ou fréquenté des personnes provenant de Wuhan. **Le nouveau coronavirus est reconnu comme d'emblée transmissible d'humain à humain**. Le 23 janvier, la ville de Wuhan, septième ville la plus peuplée de Chine, carrefour routier, ferroviaire, fluvial et aérien, avec ses douze millions d'habitants, est placée en quarantaine. Le port du masque y est obligatoire.

#### **La durée d'incubation virale est estimée à 14 jours.**

Deux autres villes chinoises du Hubei sont aussi placées en confinement. Dans toutes les grandes villes chinoises, Beijing, Chengdu, Chongqing, Guangzhou, Hong Kong, Shanghai, ..., tous les districts sont progressivement bouclés et il est interdit de se déplacer de l'un à l'autre sans autorisation. Le 26 janvier, de multiples analyses prouvent que le marché central de Wuhan n'est pas la source de la contamination initiale. De nombreuses autres contaminations sans lien avec Wuhan sont identifiées, les premières ont probablement eut lieu dès novembre 2019.

Le 31 janvier, le seuil des 10.000 contaminés est officiellement dépassé en Chine et 20 pays annoncent des cas de contamination. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) déclare une urgence de santé publique internationale. Après avoir été contaminé le 10 janvier, le premier lanceur d'alerte, LI WenLiang, décède le 7 février. 2020. Près de 30.000 malades sont officiellement reconnus en Chine.

#### **L'OMS annonce une pénurie mondiale de masques.**

Depuis le 4 février, des milliers de passagers, en croisière au large de Yokohama (Japon), dont 456 ont été testés positifs au nouveau coronavirus, sont en quarantaine. Inquiets de la propagation de l'épidémie, le Canada, les Etats-Unis et la France, décident de rapatrier leurs ressortissants. Le 18 février l'épidémie a fait **plus de 73.000 malades dont 1.873 sont décédés**. Les Etats-Unis, l'Australie, la Nouvelle-Zélande et la Papouasie Nouvelle-Guinée ferment leurs ports et aéroports aux passagers venant d'Asie. La Mongolie, le Népal, la Russie ferment leurs frontières terrestres avec la Chine. Au 22 février 2020, on comptait au moins 2.345 morts en Chine continentale, ce qui représentait **3,1% de décès** par rapport à la population des malades identifiés.

Le 28 février, l'OMS a relevé le niveau de **risque de pandémie à "très élevé"**, à cause de **la "difficulté à identifier les cas en raison de symptômes non spécifiques et du potentiel de transmission non détecté"**. Cependant, **"L'expérience passée avec les coronavirus et notre compréhension actuelle du virus n'indiquent pas que les animaux domestiques communs propagent la maladie ou rendent les gens malades."** déclare le directeur de l'OMS. Le 29 février, plus de 85.900 cas de malades, et 2.941 morts, était officiellement recensés dans 61 pays. Le 1er mars 2020, l'Etat américain de Washington, où, en janvier, un homme d'une trentaine d'années avait été testé positif pour le virus, après son retour de la ville de Wuhan, déclare **l'état d'urgence** suite à l'épidémie du nouveau coronavirus. **La propagation locale de la maladie infectieuse d'une personne à l'autre devient une évidence.**

**Le virus était d'emblée "humanisé"**.

1 **syndrome respiratoire aigu sévère** <https://fr.wikipedia.org/wiki/SARS-CoV> SRAS en français, SARS en anglais

2 MERS [https://fr.wikipedia.org/wiki/Coronavirus\\_du\\_syndrome\\_respiratoire\\_du\\_Moyen-Orient](https://fr.wikipedia.org/wiki/Coronavirus_du_syndrome_respiratoire_du_Moyen-Orient)

## Vaccins curatifs : quelle technologie mettre en oeuvre ?

### 2. Les caractéristiques consensuelles, provisoires, de la nouvelle maladie : le profil type des malades.

**Les symptômes sont semblables à ceux de la grippe** : fièvre, courbatures, fatigue généralisée, essoufflement, toux (Huang et al., 2002). Seuls les tests biologiques permettent le diagnostic différentiel. Mais les 2 affections ne touchent pas les mêmes tranches de la population. **Les individus de sexe masculin sont plus atteints** (51,4%) que ceux de sexe féminin (48,6%) et décèdent plus fréquemment : sur les 1.023 premiers décès on compte 63,8% d'hommes et 36,2% de femmes. **Les personnes jeunes sont "épargnées"** : sur 44.672 cas confirmés, seulement 2% des malades ont moins de 20 ans et 10% moins de 30 ans. **Parmi ces 1.023 premiers décès il n'y a qu'un enfant**, pubère. La grippe saisonnière affecte habituellement beaucoup plus les enfants et les personnes âgées. Ici aussi, **l'âge est un facteur de prédisposition** : 30% des personnes touchées âgées de 60 à 80 ans décèdent, mais aussi 12,8% pour celles entre 40 et 60 ans. Cependant **80,9% des personnes atteintes n'ont qu'un gros rhume**, typique d'un coronavirus humain banal, et elles récupèrent rapidement. Le virus est beaucoup moins agressif que ceux du SRAS (identifié en Chine en 2002) et du MERS (identifié en Arabie Saoudite en 2012). Dans 13,8% des cas le virus provoque une pneumonie grave avec essoufflement et *"seulement"* **4,7% des malades ont une insuffisance respiratoire sévère avec choc septique et défaillance multi-organique**. Comme pour la grippe, **être atteint auparavant d'une autre affection**, diabète, hypertension, cancer, maladie chronique, immunodépression, est un **facteur aggravant**, qui multiplie par 2 à 3 le risque de décès. La durée de la phase d'incubation est très variable, en moyenne 6 jours, alors que pour la grippe elle est de l'ordre de 48 h. La pollution atmosphérique, qui augmente la sévérité des symptômes des rhinites, est évidemment un facteur aggravant supplémentaire.

L'une des caractéristiques importantes de la maladie due au nouveau coronavirus est la présence d'une grande quantité d'un mucus très collant dans les petites voies respiratoires des patients, déclare Zhong Nanshan, célèbre spécialiste chinois des maladies respiratoires, lors d'une conférence de presse le 27 février 2020.

***C'est un très très gros rhume, ... mortel !***

### 3. Les informations paradoxales résultant du traitement des malades

Les signes communs d'infection par des coronavirus sont la fièvre, la toux, les difficultés respiratoires, des symptômes gastriques, la diarrhée. Ces symptômes peuvent être traités, mais **il n'existe ni médicaments anti-viraux spécifiques, ni vaccin, préventif ou curatif**. Les cas graves peuvent entraîner la mort par embolie pulmonaire et/ou insuffisance rénale.

Dès le 3 février 2020, les cas sévères apparus à Wuhan ont été traités par des combinaisons de médicaments usuellement utilisés contre la grippe (comme le favipiravir<sup>3</sup>, un analogue de la guanine, inhibiteur des ARN polymérase des ribovirus) et le SIDA (kaletra, acyclovir, ritonavir<sup>4</sup>), même des inhibiteurs (remdesivir<sup>5</sup>) de la transcriptase réverse du VIH, absente des coronavirus. Pourquoi ces choix ? La maladie a effectivement répondu au **traitement par les médicaments habituels du SIDA** et d'emblée les hospitaliers chinois ont utilisé les médicaments anti-SIDA. Pourquoi ? Lucidité thérapeutique ou panique ?

Est-ce parce que la topologie de la protéase<sup>6</sup> du coronavirus a été modifiée pour ressembler à celle du VIH ? Effectivement les sites de clivage (les séquences d'acides aminés), et en particulier ceux de la protéine S, qui sont reconnus par la protéase du coronavirus sont les mêmes que ceux habituellement reconnus par la protéase du HIV. Or, **la protéase habituelle du VIH est une aspartique-protéase alors que la protéase habituelle des coronavirus est un cystéine-protéase**.

3 Le favipiravir est actif contre les différents virus de la grippe, du Nil occidental, de la fièvre jaune et de la fièvre aphteuse.

4 Le ritonavir est un **inhibiteur protéasique**, spécifique du VIH, mais dont les effets "secondaires" peuvent être très très lourds : nausées, vomissements, diarrhées, problèmes circulatoires et cardiaques, troubles nerveux, pancréatiques, hépatiques, réactions allergiques.

5 Le remdesivir est aussi un analogue nucléotidique, actif sur les ribovirus, et testé avec succès sur les virus d'Ebola et de Marburg, les virus respiratoires syncytiaux et les coronavirus, dont ceux du SRAS et du MERS.

La ribavirine, également active contre ces mêmes virus, a des effets secondaires très lourds.

6 Les protéases **endopeptidases** brisent les liaisons peptidiques entre acides aminés à l'**intérieur** d'une protéine. Elles sont indispensables à la maturation des protéines, produites souvent sous forme de précurseurs inactifs. Certaines protéases (zymogènes) sont elles-mêmes produites sous une forme inactive, une fois activées, par au moins 1 coupure protéolytique, qui libère la structure fonctionnelle active, elles peuvent déclencher des processus de protéolyse en cascade, éventuellement à l'origine de pathologies.

## Vaccins curatifs : quelle technologie mettre en oeuvre ?

Les inhibiteurs de protéases utilisés pour traiter le SIDA (liponavir<sup>7</sup> et rotinavir) présentent une symétrie tri-dimensionnelle optimisée pour le site actif des aspartique-protéases, qui n'est pas du tout celle des cystéine-protéases<sup>8</sup>. La poche catalytique de la protéase du VIH est naturellement absente du site catalytique des protéases des coronavirus. Pourquoi ces inhibiteurs protéasiques (comme le mozenavir) agiraient-ils sur les activités chymotrypsin-asiatique et papain-asiatique du nouveau coronavirus ? Les logiciels de représentation de la structure tri-dimensionnelle d'une protéine (3D viewing) indiquent qu'effectivement la protéase du nouveau coronavirus est totalement différente de celles des autres coronavirus. Le coronavirus de Wuhan a-t-il été **transformé génétiquement pour ressembler au VIH ?**

Les changements observés dans les séquences protéiques, 3 inserts provenant de gp120 du VIH et 1 insert provenant de gag du VIH, ont tous pour effet d'augmenter la densité des charges positives à la surface de ces molécules. Un tel **changement non-aléatoire** implique l'utilisation d'un outil logiciel de génie protéique préalablement à la réalisation de la modification génétique correspondante. Les inserts génomiques 1 et 2 dans la glycoprotéine S, chacun de 18 nucléotides, codant chacun pour 6 acides aminés, sont totalement identiques aux séquences correspondantes du VIH. Les inserts génomiques 3 (36 nucléotides correspondant à 12 acides aminés) et 4 (24 nucléotides correspondant à 8 acides aminés) ressemblent aussi fortement aux séquences correspondantes du VIH. Ces inserts, qui ne peuvent provenir qu'artificiellement des séquences correspondantes du génome du HIV, sont tous présents au site actif de la protéine S, qui est une protéine homo-trimère. La nouvelle protéase du nouveau coronavirus présente également une symétrie ternaire, différente de celles des protéases habituelles des coronavirus. La structure de son site actif se rapproche de celle de la protéase du VIH et est accessible aux mêmes substrats ou inhibiteurs.

Puis, le plasma des personnes guéries a été utilisé pour traiter les malades. Comme le coronavirus porte en surface des protéines antigéniques les personnes guéries spontanément ont probablement sécrété des anticorps contre la capsid virale (comme dans le cas du MERS) et en particulier contre la **protéine S modifiée, biomimétique de la protéine gp120 du VIH**. Phénotypiquement résistantes, ne sont-elles pas aussi devenues, séropositives contre le VIH ?

La médecine traditionnelle chinoise possède un répertoire considérable de médicaments, certains semblent capables d'inhiber l'infection. Connaître leur mode d'action apporterait des indications supplémentaires sur le virus.

## II. Quelles sont les caractéristiques fonctionnelles du nouveau coronavirus ?

Les coronavirus circulent parmi **des réservoirs animaux**, comme les chauve-souris (Hu et al., 2015), et peuvent être **transmis à l'homme et à ses animaux domestiques** (dromadaires, avec le MERS en 2012), directement (SRAS) ou indirectement (civette, pour le SRAS en 2002, chat pour les coronavirus entériques félins et les péritonites félins), **par l'air ou lors de contacts rapprochés** (O'Connor et al., 2001).

### 1. Les caractéristiques biologiques habituelles, et "banales", des virus des rhumes

Les adénovirus, cancérigènes, ont un génome à ADN, tandis que les virus responsables des nouvelles maladies émergentes, -comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le virus d'Ebola-, ou ré-émergentes, -comme les virus influenza, de la grippe, et les coronavirus-, ont **un génome à ARN**, le plus souvent simple brin. C'est aussi le cas d'autres virus, très invalidants, cancérigènes ou mortels, comme ceux de l'hépatite C, de la fièvre du Nil occidental, de la poliomyélite et de la rougeole. **La capsid des virus à ARN est toujours entourée d'une enveloppe membranaire riche en lipides et glycoprotéines** : protéine d'Enveloppe (E), protéine de Membrane (M, "Matrix"), protéine de pointe ou Spicule (S, "Spike"), enzyme Hémagglutinine Estérase (HE) pour certains, protéines nécessaires à la fois pour sa protection et son entrée dans la cellule hôte. La capsid, "*boîte protectrice du génome*", contient des protéines, ou/et des enzymes, nécessaires pour la protection du génome viral (Nucléocapsid N des coronavirus), sa réplication cytoplasmique (coronavirus), ou son intégration nucléaire (pour les rétro-virus comme le VIH).

Les **rhinovirus**, les para-influenza virus et les virus respiratoires syncytiaux sont typiquement associés au **"coup de froid", ou rhume, qui guérit, habituellement, naturellement**, en 7 à 14 jours. Comme pour la grippe saisonnière, les réactions immunitaires passées ne protègent que des anciennes souches virales et peu (et seulement s'il y a des interactions antigéniques communes, croisées entre les souches contaminantes), ou pas du tout.

7 Le liponavir, souvent utilisé en association avec le rotinavir, présente l'inconvénient de franchir la barrière hémato-encéphalique.

8 Les cystéine-protéases et les trypsine-protéase sont inhibées par des concentrations d'effecteurs analogues à celles inhibitrices pour les aspartique-protéases (2mM). Les sérine-protéases nécessitent des concentrations d'inhibiteurs 100x plus fortes. Ces protéases diffèrent par leur pH optimal, 8,8 pour la trypsine ou la chymotrypsine et 6,5 pour la papaine, et par leurs cinétiques d'inhibition en fonction de la concentration en inhibiteur(s).



## Vaccins curatifs : quelle technologie mettre en oeuvre ?

En raison de l'émergence continuelle de nouvelles souches virales, on peut être enrhumé et ré-enrhumé toute sa vie. Mais habituellement on n'en meurt pas. Les virus influenza (types A et B) et para-influenza, les virus respiratoires syncytiaux, les coronavirus du SRAS ou du MERS, et les adénovirus sont eux associés à des pneumonies, plus ou moins sévères. Tous ces virus, comme tout virus, organisme parasite intra-cellulaire, agissent en piratant le métabolisme cellulaire, qui est détourné pour la production de la descendance virale. Les particules virales d'un coronavirus ont un diamètre d'environ 100 nanomètres. Une cellule infectée, d'environ 10 micromètres de diamètre, peut donc libérer une récolte de milliers de particules virales.

Le taux de mutation d'un virus à ARN simple brin est souvent très élevé, de l'ordre de 1 pour 1000 (un taux qui est 10 à 100 fois plus élevé que celui des virus à ADN)<sup>9</sup>, donc chaque récolte virale libérée comporte toujours des virus mutants. Plus longtemps un virus circule dans une population et plus il accumule de mutations. Or **le virus est d'emblée "humanisé" et les génomes analysés sont très homogènes et différent par très peu de nucléotides** (Ceraolo & Giorgi, 2020), **leur génome est stable, stabilisé.**

Pourquoi ?

Le premier séquençage du génome d'un virus à ARN (ribovirus<sup>10</sup>), celui du bactériophage MS2, a été réalisé en 1976. Les ribovirus présentent **des taux de mutation ponctuelle très élevés** car leur réplication est sensible aux erreurs et ils ne possèdent pas les ARN polymérases permettant de les détecter et de les corriger. L'organisation génomique de tous les coronavirus (alpha-coronavirus, beta-coronavirus, gamma-coronavirus, delta-coronavirus) est la même : la plus grande partie du génome (les 2/3) comporte 2 séquences codantes, ORF1a et ORF1b (ORF pour Open Reading Frame), qui encodent les enzymes virales de réplication et de transcription, le reste du génome code pour les 4 protéines de structure (E, M, N, S) et un ensemble varié de protéines (dites accessoires) propres à chaque genre ou espèce viraux. Seul le génome de certains coronavirus encode naturellement l'enzyme hémagglutinine-estérase.

Les **glyco**-protéines HE et S, respectivement habituellement agencées en **di**-mères et **tri**-mères, ont une structure spatiale **très très précise**, qui comporte des sites potentiels de glycosylation, 9 (pour HE) et 21 à 35 (pour S).

### 2. Les caractéristiques particulières du nouveau coronavirus

Le virus est éloigné de ceux des chauve-souris et il n'y a aucune trace d'un hôte intermédiaire entre homme et chauve-souris, bien que le serpent et le pangolin aient été successivement proposés. Seule **la transmission inter-humaine est bien documentée**. Le 30 janvier 2020, 2 séquences complètes du génome du nouveau coronavirus, prélevé chez un couple de français malades, ont été déposées sur la plateforme du Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID), initialement développée pour le suivi de l'évolution génétique des virus de la grippe, suivi qui est essentiel pour la re-composition annuelle du vaccin grippal, et où un onglet coronavirus a été créé. Une vingtaine de séquences y étaient déjà présentes, et toutes sont très proches. **Cette absence de diversité génétique indique que le nouveau coronavirus n'a pas eu besoin de muter pour s'adapter ou se propager.**

Plus ou moins handicapant, **le rhume n'est pas mortel**. La grippe saisonnière, elle, peut être mortelle, avec un taux de mortalité voisin de **0,1%** des personnes atteintes. La grippe porcine l'est bien davantage. Les SRAS et la grippe espagnole ont eu un taux de mortalité de l'ordre de 10%, soit **100x plus** que la grippe saisonnière, le MERS encore plus, et la maladie à virus d'Ebola a dépassé des taux de 50% de mortalité.

Les estimations pour le coronavirus de Wuhan sont de l'ordre de 1,5 à 3,5 personnes contaminées par personne atteinte, pour la transmission, et de **0,1% à 5% pour la mortalité** des personnes atteintes. Sa contagiosité est du même ordre de grandeur que la contagiosité habituelle du rhume et de la grippe<sup>11</sup>.

Le pathogène n'est ni celui de la grippe influenza ou de la grippe aviaire, ni celui du SRAS (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère) ou du MERS (Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient), c'est **une nouvelle souche, intermédiaire entre SRAS et MERS, entre influenza et rhinovirus, qui "inclut" le SRAS et le rhume**. Le séquençage du nouveau coronavirus indique que les sites catalytiques des 4 enzymes virales présentent une grande ressemblance avec celles des virus du SRAS et du MERS, virus souvent **utilisés dans les laboratoires de recherche**.

9 Pour la rougeole le taux est encore 2x plus élevé. Ce qui représente une variabilité de 7% à 12% pour les gènes H et N de ce virus à ARN.

10 Les paramyxovirus sont une autre famille de virus à ARN simple brin à génome non segmenté, dont font partie les rubulavirus, qui peuvent affecter des espèces murines (virus Sendai), ou, comme le VIH, affecter des espèces simiennes.

On possède un vaccin contre les oreillons, dus à un virus transmis par voie aérienne, comme celui de la rougeole.

11 Dans le cas des virus de l'hépatite C et d'Ebola la contagiosité est de l'ordre de 2 (1 personne en infecte 2), elle atteint 4 pour les virus du SIDA et du SRAS, 10 pour celui des oreillons et 18 pour celui de la rougeole.

## Vaccins curatifs : quelle technologie mettre en oeuvre ?

Le génome du coronavirus encode des protéines enzymatiques, non-structurales : une 3-**chymotrypsine protéase**, une **papaïne protéase**, une hélicase et une ARN polymérase ARN dépendante. Sont-elles, comme attendu *a priori*, similaires à celles du SRAS et du MERS ?

NON ! La souche virale ne ressemble à aucune autre connue quant aux séquences de ses protéines structurales, avec 4 "mutations", par insertions de séquences nucléotidiques particulières, dont 2 de ces mutations dans ORF1a et 3 de ces mutations dans ORF1ab, mutations qui changent totalement les acides aminés des protéines correspondantes (Beal et al., 2020). La surface de la capsid virale possède ainsi l'équivalent de la glycoprotéine 120 du VIH, ce qui lui permet, comme elle le permet au VIH<sup>12</sup>, de s'attacher aux récepteurs membranaires CD4 et CCR5 des lymphocytes. De telles insertions ne peuvent résulter que d'une opération d'**ingénierie génomique orientée et guidée par un outil logiciel de génie génétique** et non d'un processus accidentel, graduel ou cumulatif, de sélection naturelle.

### 3. Les fausses pistes consensuelles

En 2002, le virus du SRAS venait d'une espèce de chauve-souris, **le réservoir**, et aurait été transmis à l'homme par l'intermédiaire de la civette, **le vecteur**, petit mammifère sauvage vendu sur les marchés locaux. **Deux mutations** avaient permis au virus du SRAS de la civette d'être transmissible à l'homme, mais sans qu'on sache comment il était passé de la chauve-souris à la civette. **Les coronavirus humains naturels sont très proches de ceux des animaux domestiques**, comme les bovidés (O'Connor et al., 2001) ou les camélidés et les équidés (Ratel, 2020), alors que ceux du SRAS et du MERS étaient proches des coronavirus des chauve-souris (Hu et al., 2015).

En 2017, sur 1.067 chauve-souris étudiées en Chine, 7% étaient porteuses de virus et 73 coronavirus avaient été identifiés. Des équipes de recherche chinoises ont pendant plus de 8 ans capturé plus de 10.000 individus de diverses espèces de chauve-souris cavernicoles et analysé leurs excréments et leur sang. Plus de 500 nouvelles espèces de coronavirus ont ainsi été identifiées, dont une cinquantaine apparentées au SRAS. Mais ce n'est pas parce qu'une ressemblance génétique existe entre deux souches qu'elle indique nécessairement une même provenance. Même si elles hébergent les virus de la rage, d'Ebola et de dizaines d'espèces de coronavirus sans être malades, et même si elles sont consommées par l'homme, pourquoi les chauve-souris devraient-elles être forcément impliquées comme réservoirs ou vecteurs ?

L'ARN du nouveau coronavirus est certes, à 89 %, proche des coronavirus liés au SRAS, retrouvé dans les chauve-souris de l'espèce *Rhinolophus sinicus*, et identifiés en 2005. La séquence nucléotidique de la sous-unité ORF1 du virus n'est identique qu'à 68% à celle du SRAS, ce qui indique une parenté, mais pas nécessairement la même origine, ni même une origine précise, puisque, même **une parenté de 96% ne peut-elle pas être obtenue à partir d'une souche de laboratoire issue initialement d'une souche sauvage ?**

### III. Quelle est l'origine probable du nouveau coronavirus ?

Au niveau mondial, parmi les 4 souches de coronavirus humains circulantes, 2 sont très proches phylogénétiquement (229E et NL63), pourtant elles occupent des "niches écologiques" très différentes (Dijkman & van der Hoek, 2009). Elles utilisent des récepteurs différents d'entrée dans leur cellule-hôte. Toutes deux sont responsables d'un gros rhume chez l'adulte en bonne santé, mais une est associée au croup (laryngite diphtérique) chez l'enfant.

Le 19 février 2020, un groupe de 27 éminents scientifiques, de 9 pays hors de Chine, a condamné les rumeurs de complot relatives à la libération dans la nature de ce nouveau coronavirus à partir du laboratoire de haute sécurité du Wuhan Center for Disease Control and Prevention (laboratoire P4, conçu sur le modèle de celui de Bio-Mérieux, à Lyon, France) où des chercheurs travaillent sur les coronavirus des chauve-souris, et qui n'est situé qu'à quelques centaines de mètres du marché central, lieu "*initialement supposé*" d'émergence de l'épidémie.

#### 1. Les vraies pistes "non-consensuelles"

L'actuel coronavirus est très éloigné phylogénétiquement du SRAS de la civette. Et tous les échantillons testés sont très homogènes génétiquement. Ce qui est très étonnant. Pourquoi ?

<sup>12</sup> Ce qui a permis, au VIH, il y a 3 générations humaines, de "sauter" de ses hôtes simiens à l'homme.

Le VIH-1/M et le VIH-1/N sont apparentés aux VIS (Virus de l'Immunodéficience Simienne) du chimpanzé et le VIH-1/O est apparenté au VIS du gorille. Le VIH-2/A et le VIH-2/B sont apparentés aux VIS du singe mangabey.

Les phylogénies connues des coronavirus du SRAS ne comportent pas d'hôte simien proche de l'homme.

## Vaccins curatifs : quelle technologie mettre en oeuvre ?

Le génome du coronavirus de Wuhan contient des insertions semblables à des séquences du génome du VIH : **4 insertions dans la séquence de la spicule glycoprotéique S et qui ne sont présentes dans aucun autre coronavirus**. Les résidus d'acides aminés correspondants sont **similaires à ceux des séquences protéiques gp120 et gag du VIH-1** (Pradhan et al., 2020). Or, il est **absolument improbable qu'un virus ait pu acquérir ces insertions, naturellement, par mutation ou recombinaison génétique** (Paraskevis et al., 2020). Les inserts sont discontinus mais pas aléatoirement insérés, **les 4 insertions convergent pour constituer le site de liaison du virus à son récepteur**. Ces séquences représentent moins de 1% du gène. Ce ne sont pas des mutations ponctuelles mais **des insertions "ciblées"**. Les insertions sont présentes dans tous les isolats cliniques analysés. L'analyse avec le logiciel BLASTp a montré que toutes les insertions s'alignent avec le génome de **la glycoprotéine de surface gp120 de l'enveloppe et le complexe gag du VIH-1**. Les glycosamines (gag) du VIH sont impliquées à la fois dans la liaison à la membrane de la cellule hôte, l'emballage du virus et la formation des particules virales. La protéine gp120 assure la reconnaissance du récepteur CD4 de la cellule hôte créant un site de liaison de haute affinité pour un co-récepteur de chimiokine. La protéine S du nouveau coronavirus partage l'ascendance la plus proche avec celle du SRAS GZ202, leurs séquences protéiques ont donc été comparées à l'aide du logiciel MultiAlin. Ce qui a permis de mettre en évidence des insertions, GTNGTKR (IS1), HKNNKS, HKNKR (IS2), GDSSSG (IS3) et QTNSPRRA (IS4), qui non seulement sont absentes de toute séquence protéique S du SRAS mais en outre n'ont jamais été observées chez un quelconque coronavirus. Ceci est extrêmement surprenant, **il est totalement improbable qu'un virus sauvage du SRAS ait pu acquérir, par mutations spontanées, ou recombinaisons génétiques inter-spécifiques, de telles insertions "ciblées" en si peu de temps** (depuis 2003 pour le SRAS, 2013 pour le MERS), et particulièrement pas avec le VIH (Olabode et al., 2019).

Même si le génome du nouveau coronavirus est identique à 96% à celui de certains coronavirus de chauve-souris, ou même s'il l'était à 99% à celui d'un autre animal, comme le pangolin (le taux positif de la présence de beta-coronavirus y est de 70%), ces coronavirus, de chauve-souris ou de pangolin, ne possèdent aucune protéine de surface de reconnaissance de récepteurs humains, et encore moins de spicules de type VIH ! Comment le coronavirus a-t-il pu acquérir la capacité d'infecter une cellule hôte humaine (Dijkman & van der Hoek, 2009) ?

Le nouveau coronavirus et le VIH-1 ont des tailles similaires. Des modifications, artificielles, ciblées, du génome de l'un par l'autre, vont lui permettre d'acquérir cette capacité. Le nouveau coronavirus possède **un génome de coronavirus, modifié par insertions de séquences du VIH, lui permettant d'être empaqueté dans une capsid bio-mimétique de celle du VIH**. Pourquoi ?

Depuis les épidémies de SRAS et de MERS, des progrès biotechnologiques ont permis d'accélérer l'étude des coronavirus pour le développement de vaccins. Les coronavirus inoffensifs sont apparus comme des candidats pour des vaccins potentiels, en raison à la fois de leur innocuité supposée et de leur facilité de manipulation génétique. Pourquoi ne pas les utiliser pour développer un vaccin curatif, voire préventif, de l'infection par le VIH et du SIDA ?

Cependant, en plus des propriétés de reconnaissance nouvelle (provenant du génome du VIH) des récepteurs humains CD4 et CCR5 des lymphocytes, organisme génétiquement modifié, le virus chimère conserve des propriétés physiologiques des coronavirus. Ainsi, l'enzyme de conversion de l'angiotensine humaine 2 (ECA2) reste un récepteur cellulaire membranaire reconnu par leur glycoprotéine de surface (Du et al., 2009). **Ce qui augmente son éventail de cellules humaines hôtes**. Ce qui explique peut être pourquoi la maladie peut s'aggraver subitement au septième jour, alors que cette date devrait correspondre, habituellement, à la fin d'un rhume. Si c'était un rhume...

## 2. Pourquoi tant de dispositifs drastiques d'urgence sanitaire et sociétale ?

La **contagiosité** du nouveau coronavirus apparaît faible (de 1,4 à 2,5), inférieure à celle de la grippe (de 2 à 3) ou du SRAS ou du SIDA (de 2 à 5), et voisine de celle du virus d'Ebola. Sa **mortalité** paraissait faible. Selon l'OMS, le nombre de décès rapporté à 1 mois d'épidémie n'était que de 56 pour le coronavirus, contre 64,5 et 68,6 pour le SRAS et le MERS, 904 pour le virus d'Ebola, 39.167 pour la grippe saisonnière et 7.482 pour la rougeole. (Et la rage, non traitée, par vaccination curative, est mortelle à 100%.)

Malgré la vaccination préventive, non obligatoire, la grippe atteint annuellement environ 4.000.000 de personnes, dont 470.000 meurent. La mortalité élevée du virus d'Ebola permet d'endiguer sa propagation par confinement. Mais comment endiguer la propagation d'un rhume, **un rhume qui peut passer inaperçu**. Toute notre vie nous avons des rhumes dont la gravité dépend de notre sensibilité ou de notre résistance individuelle. Ce qui explique que dans le cas de ce virus "hybride" la durée de la période d'incubation soit hypervariable..., de 2 jours à 12 jours selon les cas répertoriés, voire sans symptôme apparent ! (Elle dépend aussi du passé épidémiologique individuel.)



## Vaccins curatifs : quelle technologie mettre en oeuvre ?

**Ce virus modifié possède à la fois les propriétés d'infectivité d'un coronavirus et d'un VIH inactivé, parce qu'il a été initialement conçu pour une vaccination curative du SIDA.** La contagiosité du VIH peut être limitée par des mesures de prévention (préservatif, médicaments) mais, le virus de la rage excepté, la mortalité, directe ou indirecte, du VIH est la plus élevée, comparable à celle du virus d'Ebola. Ce qui explique la mise en place d'un niveau de sécurité sanitaire, pour les soignants, comparable à celui de l'épidémie à virus d'Ebola. D'autant plus nécessaire que s'il est facile d'identifier un malade contaminé par le virus d'Ebola, il peut être impossible d'identifier un individu contaminé asymptomatique, **asymptomatique mais vecteur** du coronavirus !

Comment ce coronavirus modifié a-t-il pu s'échapper du laboratoire de recherche qui l'a créé ?

### 3. Comment ce virus, "intelligemment construit", a-t-il été "involontairement libéré" ?

Comme tout génome, viral ou non, le génome du nouveau coronavirus présente des "points chauds", des zones hyper-variables où la probabilité de mutation ou de recombinaison est très élevée (Ceraolo & Giorgi, 2020). Mais ces zones sont localisées essentiellement dans les séquences des protéines spécifiques.

Qu'en est-il des séquences ORF principales communes à tous les coronavirus par rapport à celles du VIH ?

Depuis 2000, le Canada et les États-Unis ont entrepris des recherches sur les coronavirus responsables d'affections délétères pour les animaux d'élevage intensif (O'Connor et al., 2001), puis sur ceux des animaux familiers (Amar et al., 2012). A partir de 2013, des collections de souches de coronavirus ont été constituées par le Laboratoire National de Microbiologie du Canada (LNMC), structure du niveau de sécurité le plus élevé possible (P4), située à Winnipeg (Ontario). Les protocoles expérimentaux (Canavagh, 2008), et les outils d'ingénierie génétique (Masters & Rottier, 2005), des coronavirus sont très bien documentés et maîtrisés (Enjuanes, 2005) ; il est parfaitement possible de construire **des coronavirus synthétiques, sur mesure**, par mutagenèse dirigée et excision et assemblage de séquences ("plasmides" ou "cassettes"), naturelles ou artificielles ! Des outils logiciels permettent de simuler les changements nécessaires dans une séquence nucléotidique pour obtenir les changements d'acides aminés nécessaires pour orienter/changer les propriétés d'une protéine. Des logiciels d'apprentissage profond fonctionnent en utilisant les bases de données des séquences génétiques et protéiques librement disponibles en ligne. On sait reconstruire génétiquement la structure des protéines S (Du et al., 2009) et tester leur activité biologique *in vitro* (Narasaraju et al., 2010). Des protéines artificielles (ou sVLP, synthetic Virus Like Particles) sont construites pour fabriquer des vaccins contre des coronavirus aviaires par exemple (Lal, 2010). Mais on ne peut connaître la réalité biologique de leur efficacité qu'après leur utilisation *in vivo*. Ce qui peut réserver des surprises...

En juillet 2019, CBC News, la chaîne de radio-télévision du Canada a fait mention d'une expulsion par le LNMC, de chercheurs étrangers, dont l'accès à la section de développement des **vaccins et des thérapies antivirales du programme des agents pathogènes spéciaux** a été supprimé, à la suite d'une rupture très grave des conditions contractuelles de travail. L'Agence de Santé Publique du Canada (ASPC) a diligenté une enquête administrative de violation de confidentialité et de protection des données<sup>13</sup>. L'Université du Manitoba a réaffecté les étudiants chercheurs expulsés du programme. Cette même information, communiquée par CBC, a été ensuite, pendant la crise épidémique de Wuhan, reniée par CBC et réaffectée en "fake news" sur les réseaux sociaux canadiens et chinois, évoquant une théorie du complot. On était passé de la réalité scientifique à la subjectivité sociétale et à la politique. Pourquoi ?

Dans le génome du nouveau coronavirus, dans le cas des **séquences gag, pol et env**, équivalentes à celles du VIH, et ce pour des milliers de nucléotides, - d'une part l'ancêtre le plus récent de la séquence env est plus ancien que l'ancêtre le plus récent des séquences gag et pol, et, - d'autre part, la vitesse d'évolution des séquences gag et pol (leur taux de changement effectif par nucléotide) est trois fois moins rapide que celle de la séquence env, or ce sont les séquences gag qui codent pour la poly-protéine (p17, p24, p7, p6) et les séquences pol qui codent pour la poly-protéine (**protéase** et ARN polymérase) qui sont les plus modifiées, à l'inverse de ce que l'on attend d'un phénomène d'origine naturelle. Et, comme indiqué précédemment, les seules modifications observées dans la protéine env (**gp120**) ne peuvent être d'origine naturelle. La modification de la protéase du coronavirus est critique car c'est elle qui par son activité enzymatique assure la découpe des poly-protéines gag, pol et env. Les séquences d'acides aminés reconnus par l'enzyme, pour cette découpe exacte, doivent être en accord avec la stéréochimie du site catalytique de la protéase.

<sup>13</sup> After an investigation of 3 months about a **smuggling of coronavirus strains**, on October 2019, the Public Health Agency of Canada described what it called "**a policy breach and a breach of trust**".

## Vaccins curatifs : quelle technologie mettre en oeuvre ?

Toute modification de la séquence nucléotidique qui se répercute sur les séquences en acides aminés des sites reconnus pour la découpe doit donc être "concertée" avec les modifications appropriées de la séquence nucléotidique qui code pour la protéase (Lal, 2010). Un laboratoire P4 dispose d'outils biotechnologiques pour cela.

### IV. Existe-t-il une ingénierie, à risque minimal, d'un vaccin curatif individualisé ?

Le nouveau coronavirus "VIH modifié" possède-t-il, comme le VIH, des propriétés lympho-trophiques et/ou neuro-trophiques, qui lui sont conférées par la protéine d'enveloppe "gp120 modifiée" ? Ces propriétés émergentes pourraient-elles expliquer le rebond de la maladie au septième jour et la mortalité observée ?

Un vaccin, préventif ou curatif, contre le nouveau coronavirus verra-t-il le jour ? Le coronavirus de Wuhan ayant été conçu pour être lui-même un virus-vaccin, préventif ou curatif, contre le SIDA, est-il possible de construire un vaccin contre un vaccin ? Cette ingénierie des coronavirus-vaccins est-elle à privilégier, à poursuivre, parce qu'a priori un rhume n'est qu'une affection qui devrait être bénigne ?

#### 1. L'utilité thérapeutique du virus VIH, virus du Syndrome d'Immuno-Déficience Acquis (SIDA)

En 2012, une fillette américaine de 7 ans, atteinte d'une leucémie lymphoblastique aiguë, le plus fréquent des cancers de l'enfant, et 8 autres malades, ont été guéris à l'aide d'une souche du VIH modifié génétiquement. **Les rétrovirus sont de bons vecteurs pour l'ingénierie génétique car leur génome à ARN est facilement modifiable et une fois dans la cellule hôte il est recopié sous forme d'un ADN qui s'insère dans le génome de la cellule.**

L'intérêt du VIH est qu'il permet de transporter et d'insérer très efficacement un gène thérapeutique. Le vecteur est un **VIH défectif**, synthétisé artificiellement en laboratoire, **une coquille vectrice mais non-infectieuse**.

L'enzyme intégrase qui accompagne le génome des rétro-virus dans la capsid virale est, heureusement, naturellement absente de celle des coronavirus.

#### 2. L'utilisation thérapeutique des cellules souches

Des enfants nés sans défense immunitaire ("bébés bulles") peuvent être guéris par une **greffe de cellules souches de moelle osseuse**, modifiées ou non génétiquement. Ce déficit, *déficit immunitaire combiné sévère*, habituellement très rare (1 cas pour 200.000 naissances, pour la forme la plus courante), dû à une anomalie d'une structure membranaire, ne touche que les garçons. **Cette thérapie curative ne peut être qu'individuelle** et elle nécessite un suivi de longue durée. Mais cette **allo-greffe**, même avec un donneur compatible très proche, présente le **risque quasi-inéluctable** de rejet du greffon (ou de destruction de l'hôte greffé), elle est donc très contraignante (prise d'immunosuppresseurs à vie) et risquée (risque de cancers). **Seules les auto-greffes ne présentent pas ces dangers**. La thérapie génique de cellules souches a donc été tentée dès 1999, l'auto-greffe éliminant le risque de rejet, mais le risque de cancers, en particulier de leucémie, persiste. Ces thérapeutiques ne sont possibles que dans un cadre clinique confiné. On peut utiliser, en accompagnement, une chimiothérapie pour détruire les anciennes cellules souches avant de greffer, in vivo, les cellules souches modifiées in vitro.

#### 3. La méthodologie de vaccination curative antérieurement proposée

La maîtrise des cultures de cellules in vitro et la technologie d'isolement de cellules souches permettent d'envisager la mise en place d'une méthodologie pour **la mise au point d'un vaccin curatif anti-VIH**, proposé en septembre 2005, à Paris (Bricage 2005a), associant un dispositif in vitro de **sélection de cellules résistantes au VIH** et une **auto-greffe de cellules souches transformées résistantes** (Bricage, 2005b) :

*« Non seulement la structure du génome, mais aussi le type des gènes présents, sont sélectionnés, "modelés", par les virus intégrés. En même temps que la cellule se métamorphose (sa prolifération est contrôlée à distance par le virus), le virus se métamorphose en "endovirus" intégré, par des pertes de gènes (indispensables à la vie libre, mais pas à la vie endosyncénétique) et des remaniements génétiques (en relation avec le nouveau mode de survie). Les transposons des moustiques sont des virus sans capsid, qui sont amplifiés par rétrotranscription d'un intermédiaire à ARN. Ce soit des virus devenus endogènes, internalisés, sans phase libre, soit des ARN, d'origine quelconque, dispersés, tronqués, répétés, emboîtés et juxtaposés, potentiellement à l'origine de provirus. Un ARN peut être à l'origine d'un nouveau gène ou de la réorganisation d'un gène. »*

## Vaccins curatifs : quelle technologie mettre en oeuvre ?

« La technologie du prélèvement in vivo de cellules souches, de leur culture in vitro, puis de leur réimplantation in situ, au même individu, est maintenant maîtrisée. **Cultivons une grande quantité, renouvelée, de cellules mères de la lignée lymphocytaire, saines, prélevées chez un individu contaminé (mais en dessous du seuil de contamination, assurant l'existence de cellules viables intactes, non infectées), en présence d'une quantité limitée, contrôlée, de virions VIH. Tôt ou tard<sup>14</sup>, les seules cellules survivantes, sélectionnées in vitro, seront des cellules souches modifiées génétiquement, ayant intégré le virus sous une forme endogène stable. Réimplantées, chez le même individu contaminé, elles donneront naissance à une lignée résistante à la lyse par le même virus. Le procédé est applicable à tout couple cellule/rétro-virus.** » (Bricage, 2005a)

« Le principe est le même que celui de la vaccination contre la rage :

- seul l'individu contaminé est traité, ses cellules souches clonées lui sont ré-injectées, après avoir vérifié qu'elles n'ont pas été transformées en cellules cancéreuses (Bricage, 2008),
- les médicaments, utilisés comme "retardateurs" in vivo, donnent le temps pour "prendre de vitesse", in vitro, le virus. » (Bricage, 2005b)

« **C'est une thérapie génique du VIH par le HIV** (et non par une autre vecteur)... qui permet de contourner les éventuelles différences épidémiologiques liées au sexe et d'éviter les risques de restauration génétique intergénérationnels, liés à l'hérédité cytoplasmique... **On peut espérer un avantage clonal en faveur des cellules souches modifiées**... La technologie est certes coûteuse... mais sans doute moins que l'actuel traitement, pluri-annuel, très lourd en effets secondaires, qui n'aboutit qu'à retarder la mort de l'individu, et sélectionne des variants viraux résistants aux médicaments, et encore plus virulents ! On peut ainsi espérer créer "technologiquement" un des phénotypes "naturels" de résistance au SIDA. »

Et c'est sans risque pour d'autres personnes, malades ou saines.

L'allo-transplantation de cellules souches provenant de donneurs résistants au SIDA a été effectivement réalisée avec succès, et elle a permis la rémission du SIDA des receveurs, en 2008.

## Conclusions

Sans évoquer la pandémie chronique de SIDA, ni les épisodes épidémiques de SRAS ou du MERS, **depuis 2009, on compte 5 crises sanitaires majeures** : - la grippe porcine en 2009, aux États-Unis et en Europe, avec la pandémie à H1N1, - la ré-émergence de la poliomyélite, en Asie centrale, au Moyen-Orient et en Afrique centrale, en 2014, - les flambées de virus d'Ebola en Afrique de l'Ouest, en 2014 et 2019, et - l'épidémie de virus Zika en Amérique du Sud, en 2016. Et aujourd'hui, en 2020, en pleine épidémie de ce nouveau coronavirus, en période de grippe saisonnière, la Chine continentale est également frappée par le virus de la grippe aviaire.

Ces **crises, mondiales, systémiques**, sont de plus en plus rapprochées, diverses et intenses !

Avec cette nouvelle épidémie due au coronavirus, l'activité manufacturière s'est écroulée à son plus bas niveau historique en Chine. De même pour les activités de service, et l'éducation, qui reposent sur les interactions humaines. La plupart des Chinois sont restés, contraints ou forcés, chez eux, en février 2020, par peur de contracter ce nouveau coronavirus. Il y a eu un effondrement de la demande dans les secteurs impliquant des rassemblements de personnes, comme les transports, l'hôtellerie, la restauration, le tourisme, et ce dans tous les pays.

"Quand la Chine s'enrhume, le monde entier tousse !"

En novembre 2019, un virus mortel pour les mammifères marins, le Phocine Disempler Virus (PDV), et qui n'était présent que dans l'océan atlantique arctique, s'est répandu dans l'océan pacifique (VanWormer et al., 2019). À la suite du réchauffement climatique, les glaces ont fondu et des passages se sont ouverts entre les océans atlantique et pacifique, permettant des contacts entre animaux infectés (océan atlantique) et animaux sains (océan pacifique). S'attaquant notamment aux loutres, phoques et lions de mer, ce virus leur cause des **difficultés respiratoires, typiques du rhume**, avec fièvre, écoulements nasaux et oculaires. Désorienté, l'animal infecté malade est incapable de plonger, de chasser et donc de se nourrir. Et survivre c'est d'abord manger !

Le nouveau coronavirus s'adaptera-t-il, naturellement, aux chats et aux chiens (Amer et al., 2012) ?

14 Tôt ou tard, mais il est impossible de savoir quand, au bout d'une semaine, d'un mois, d'un an,... et différemment d'un individu à un autre, cela dépendant des interactions, génétiquement déterminées, entre les cellules souches de l'individu et le virus, in vitro.

## Vaccins curatifs : quelle technologie mettre en oeuvre ?

De nombreuses espèces d'oiseaux sauvages hébergent à la fois des virus de la grippe et des coronavirus du rhume. Ces virus pourraient-ils se recombinaison entre eux et s'adapter à l'homme ? C'est ainsi que naissent les nouveaux virus grippaux humains, **par recombinaison génétique, lors des co-infections** de cellules aviaires (grippe aviaire), porcines (grippe porcine) ou humaines (grippe humaine pandémique) et "saut" d'une espèce à une autre.

Sans même parler des maladies virales déjà émergentes (virus d'Ebola, virus du Nil occidental, virus Zika) ou ré-émergentes (dengue, fièvre jaune), -qui ont des liens de parenté-, et chronique (SIDA), il est à craindre que des maladies d'origine virale, nouvelles, à coronavirus, à influenza virus ou à rhinovirus, apparaissent et que d'anciennes maladies virales, comme la rougeole (WHO, 1998), soient plus fréquentes (Fontanet et al., 2020). Au Canada, au Chili, aux Pays-Bas, et en France, un cancer contagieux, d'origine virale (Bricage, 2008a), "frappe" différentes espèces de moules domestiques et sauvages.

Le confinement est très impopulaire pour ceux qui le subissent et sont stigmatisés, malades ou pas; et très populaire pour les autres que cela peut rassurer. Mais ce n'est qu'une solution d'urgence, provisoire. C'est un peu comme si on enfermait l'épidémie dans un lieu de sacrifice, ce qui permettrait à tous ceux hors de ce lieu d'être protégés, ou plutôt **de croire qu'ils peuvent être protégés**. A défaut de médicaments, spécifiques<sup>15</sup>, efficaces, peu coûteuses et non-invalidantes, la seule solution est donc la vaccination, quand elle est disponible : - **vaccination préventive** (fièvre jaune, zika ?), éventuellement généralisable, obligatoire ou pas, pour les maladies "courantes", ou - **vaccination curative, individualisée**, au cas par cas, avec **les risques encourus, expliqués, reconnus et acceptés, et pour les seuls sujets malades** (SIDA ou cancers) (Bricage, 2005b, 2008b). La difficulté est que les individus qui utilisent les réseaux sociaux pour s'informer sont plus soumis que les autres aux "fake news" et plus exposés à la désinformation, et pas seulement sur les vaccins. En l'état actuel de ce sujet sur le nouveau coronavirus, la politique a remplacé la réalité scientifique et ce sont les fake news qui sont en fait des fake news. Tôt ou tard sur internet il devient **très difficile de distinguer la réalité de la fiction, ce qui ne contribue pas à la clarté des informations**.

C'est d'autant plus urgent, et inquiétant, que le VIH est sexuellement transmissible et qu'on ne peut courir le risque qu'un virus "hybridé" avec le VIH devienne lui aussi sexuellement transmissible. Avec l'accroissement continu des effectifs des populations humaines les risques d'émergence de nouvelles maladies, ou de ré-émergence d'anciennes maladies mal maîtrisées (rougeole, rubéole), s'accroissent selon **des lois de puissance** (Yoshikura, 2014)<sup>16</sup> et **des événements qu'on croyait rares deviennent fréquents**. C'est un signe caractéristique des crises systémiques.

De nouveaux paradigmes sociétaux sont nécessaires (Bricage, 2008d, 2010).

En juillet 2019, des embryons humains ont été manipulés génétiquement pour leur conférer une résistance génétique, héréditaire, à l'infection par le VIH<sup>17</sup>. De nouveaux virus synthétiques, responsables de maladies incurables, ou protecteurs, intégrés au génome, risquent-ils de menacer, ou de faciliter, la survie de l'espèce humaine dans les années à venir ? C'est tout à fait possible (Ratel, 2020). Ce qui pose des questions éthiques et légales<sup>18</sup> sur la sécurité et le contrôle, la transparence, des recherches dans ce domaine<sup>19</sup>, et dans tout domaine à risques élevés.

---

15 La chloroquine, médicament de traitement préventif de la malaria, a même été utilisée contre le nouveau coronavirus !

16 L'apparition de la rougeole est liée à l'émergence des grandes villes. Le virus de la rougeole est probablement le plus contagieux de tous ceux connus, il est mortel et a tué 142.000 personnes en 2017 ; il peut être à l'origine d'encéphalites très handicapantes.

Ses récepteurs cellulaires sont mal connus. Une relation de parenté génétique le lie à des virus qui affectent les bovidés (peste bovine) et les ongulés sauvages. Son humanisation est probablement liée à la domestication par l'homme, éleveur, de bétail sauvage (peste des petits ruminants). Le virus de la rougeole est apparenté au virus de la maladie de Carré du chien et à ceux responsables des épidémies chez les mammifères marins.

17 Le biologiste chinois Jiankui HE, [https://fr.wikipedia.org/wiki/He\\_Jiankui](https://fr.wikipedia.org/wiki/He_Jiankui), a créé les premiers bébés humains génétiquement modifiés, Lulu et Nana, nées en bonne santé en octobre 2018. Contrairement aux modifications génétiques somatiques introduites par les thérapies géniques sur des jeunes ou des adultes, toute modification du génome des cellules embryonnaires est aussi présente dans les cellules germinales et est donc susceptible d'être transmise à la descendance. Les parents des filles participaient à un essai clinique mené par He Jiankui, dans lequel il offrait des services de FIV. Le père étant séropositif au VIH, une manipulation génétique par la technologie CRISPR-Cas9 d'édition de gènes avait pour objectif la modification du gène CCR5 afin de tenter de conférer une résistance génétique vis-à-vis du VIH aux bébés. Le projet clinique a été mené secrètement jusqu'en novembre 2018. [https://en.wikipedia.org/wiki/He\\_Jiankui\\_affair](https://en.wikipedia.org/wiki/He_Jiankui_affair)

18 En mai 2019, des avocats chinois ont déclaré qu'à la suite de la naissance des premiers humains génétiquement modifiés, un nouveau règlement avait été rédigé prévoyant que toute personne manipulant le génome humain à l'aide de techniques d'édition génomique serait tenue responsable des éventuelles conséquences néfastes résultant de telles manipulations.

19 Le 30 décembre 2019, a été annoncé la reconstruction du génome d'un virus de la rougeole, qui avait été responsable de la mort d'une jeune fille, en 1912, et qui a été "reconstruit" à partir de son tissu pulmonaire, conservé après sa mort.



## Vaccins curatifs : quelle technologie mettre en oeuvre ?

### Références

Certains résultats peuvent avoir été supprimés, conformément à la loi européenne sur la protection des données.

- Amer A. et al. (2012) *Molecular and pathological identification of feline coronavirus type I*. African Journal of Biotechnology, 11(45): 10451-10461.
- Beal J., T. Mitchell, D. Wyschogrod, J. Manthey & A. Clore (02 février 2020) **Highly Distinguished Amino Acid Sequences of 2019-nCoV (Wuhan Coronavirus)**. BioRxiv, 9 p., <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929497> , <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.31.929497v1>
- Bricage P. (2005a) *The Metamorphoses of the Living Systems: The Associations for the Reciprocal and Mutual Sharing of Advantages and DisAdvantages*. UES-EUS world congress, AFSCET, Paris, 19 sept. 2005, Res-Systemica, 5(26): 10 p., <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00130685>, <http://www.afscet.asso.fr/resSystemica/Paris05/bricage.pdf>
- Bricage P. (2005b) *The Metamorphoses of the Living Systems. Complementary Data and Supplementary References*. UES-EUS world congress, AFSCET, Paris, 19 sept. 2005, Res-Systemica, 5(26): 9 p., <http://www.afscet.asso.fr/pagesperso/pbMetamorphosesParis2005C.pdf>
- Bricage P. (2008a) *Cancer is a Breaking of the Cell's Association for the Reciprocal and Mutual Sharing of Advantages and Disadvantages Through an Aggression that Results in a Lack of Non-Autonomy*. UES-EUS world congress, Lisboa, 17 déc. 2008, 12 p., <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00351226/fr>
- Bricage P. (2008b) *Cancer is a Breaking of the Cell's Association for the Reciprocal and Mutual Sharing of Advantages and Disadvantages Through an Aggression that Results in a Lack of Non-Autonomy. Complementary Data, Figures & References*. UES-EUS world congress, Lisboa, 17 déc. 2008, APOCOSIS, 26 p., <http://bricage.perso.univ-pau.fr/slidesplanches/ues/pbCancerDataLisboa2008.pdf>
- Bricage P. (2008c) *La Semi-Autonomie du Vivant : la Stratégie du Choc et le "Collège Invisible", l'Origine du Cancer. Le cancer est le résultat d'une rupture de l'équilibre de l'association à avantages et inconvénients réciproques et partagés, constitutive de la cellule, et à l'origine de la cellule. Cette rupture est causée par une agression entraînant la perte de la non-autonomie*. UES-EUS congress, Lisboa, 17 déc. 2008, Res-Systemica, 7: 32 p., <http://www.res-systemica.org/afscet/resSystemica/Lisboa08/bricage1.pdf>
- Bricage P. (2008d) *Associations for the reciprocal and mutual sharing of advantages and disadvantages: applicative insights in prevention or cure of AIDS, cancer and leprous diseases*. UES-EUS congress, Lisboa, 17 déc. 2008, Res-Systemica, 7: 10 p., <http://www.res-systemica.org/afscet/resSystemica/Lisboa08/bricage2.pdf>
- Bricage P. (2010) *Associations for the Reciprocal and Mutual Sharing of Advantages and DisAdvantages. The way, to be resilient and self-sustainable, the living systems are running through*. 54th ISSS Congress, "Governance for a Resilient Planet", Waterloo, Canada. 12 p., <http://journals.issis.org/index.php/proceedings54th/article/view/1491>
- Canavagh D. editor (2008) SARS- and Other Coronaviruses. Laboratory Protocols. Springer Verlag, Paris, Genève, Berlin, 344 p.
- Ceraolo C. & F. M. Giorgi (6 février 2020) *Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus*. Journal of Medical Virology, 2020: 1-7., <https://doi.org/10.1002/jmv.25700>
- Dijkman R. & L. van der Hoek (2009) *Human Coronaviruses 229E and NL63: Close Yet Still So Far*. Journal Formos. Med. Assoc., 108(4): 270-279.
- Du L., Y. He & Y. Zhou & S. Jiang (2009) *The spike protein of SARS-CoV - A target for vaccine and therapeutic development*. Nature Reviews Microbiology 7(3):226-236.
- Enjuanes L. editor (2005) Coronavirus replication and Reverse Genetics. Springer Verlag, Berlin, 252 p.
- Fontanet A. et al. (2020) *Emerging and re-emerging viruses*. M.O.O.C., Institut Pasteur, Paris, 02:08, <https://www.fun-mooc.fr/courses/course-v1:pasteur+96015+session01/about>
- Hu B., X. Ge, L.-F. Wang & Z. Shi (2015) *Bat origin of human coronaviruses*. Virology Journal, 12:221, 10 p.
- Huang C. & al. (15 février 2020) *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. The Lancet, 395: 497-506.
- Jalinière H. (2020) *Coronavirus. La lutte contre les épidémies s'accélère*. Sciences et Avenir, 877: 12-14.
- Lal S. K. editor (2010) Molecular Biology of the SARS-Coronavirus. Springer Verlag, Berlin, 322 p.
- Masters P. S. & P. J. M. Rottier (2005) *Coronavirus Reverse Genetics by Targeted RNA Recombination*. CTMI, 287: 133-159.
- Narasaraju T., P. L. Soong, J. ter Meulen, J. Goudsmit & T. K. Vincent (2010) *SARS Coronavirus Spike Protein Expression in HL-CZ Human Promonocytic Cells: Monoclonal Antibody and Cellular Transcriptomic Analyses*. Molecular Biology of the SARS-Coronavirus. Lal S. K. editor, Springer Verlag, pp. 289-304.

## Vaccins curatifs : quelle technologie mettre en oeuvre ?

O'Connor A., S. W. Martin, E. Nagy, P. Menzies & R. Harland (2001) *The relationship between the occurrence of undifferentiated bovine respiratory disease and titer changes to bovine coronavirus and bovine viral diarrhoea virus in 3 Ontario feedlots*. The Canadian Journal of Veterinary Research, 65: 137-142.

Olabode A. S., M. Avino, T. Ng, F. Abu-Sardana, D. W. Dick & A. F. Poon (2019) *Evidence for a Recombinant Origin of HIV-1 group M from Genomic Variation*. Virus Evolution, 5(1): 8 p.

Paraskevis D., E. G. Kostaki, G. Magiorkinis, G. Panayiotakopoulos & S. Tsiodras (27 janvier 2020) **Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event**. BioRxiv, 12 p., <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.920249>, Genetics and Evolution, 79: 4 p., <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104212>

Pradhan P. et al. (31 janvier 2020) **Uncanny similarity of unique inserts in the 2019-nCoV spike protein to HIV-1 gp120 and Gag**. BioRxiv, 14 p., <https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927871>, <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.30.927871v1>

Ratel H. (2020) *Ce qui rend un virus dangereux*. Sciences et Avenir, 877: 14-15.

VanWormer E. et al. (2019) *Viral emergence in marine mammals in the North Pacific may be linked to Arctic sea ice reduction*. Scientific Reports, 9(15569): 11 p.

W.H.O. (1998) *The genetic characteristics of wild-type measles viruses*. W.E.R. 73(35): 265-272.

Yoshikura H. (2014) *Impact of population size on incidence of rubella and measles in comparison with that of other infectious diseases*. Japanese Journal of infectious diseases, 67(6): 447-457.

Zhou P. et al. (3 février 2020) *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin*. Nature, **Open Access, Accelerated Article Review**, 23 p., <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

### Lien à utiliser pour citer ce travail :

Bricage P. (2020) *Le nouveau coronavirus chinois est-il un avatar d'un coronavirus génétiquement modifié pour fabriquer un vaccin curatif du SIDA ? Vaccins curatifs : quelle technologie mettre en oeuvre ?*, L'évolution du vivant, cours de biologie, UTLA, Pau, 13, 20, et 27 février 2020, 13 p.

[http://web.univ-pau.fr/~bricage/UTLA/VIRUS/WuhanEngineeredCoronavirus\\_O.pdf](http://web.univ-pau.fr/~bricage/UTLA/VIRUS/WuhanEngineeredCoronavirus_O.pdf)