

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

2. Pourquoi le SARS-CoV-2 ne serait-il pas un virus d'origine naturelle ? Aspects écologiques, physiologiques, génétiques et évolutifs.

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

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,
<http://iascys.org>

Résumé *1 *2

Pourquoi le SARS-CoV-2 ne serait-il pas un virus d'origine naturelle ? - QUESTIONS -

Pourquoi le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 déclenche-t-il chez l'homme un très très gros rhume qui peut être mortel ? Pourquoi cette nouvelle souche virale est-elle d'emblée "humanisée" ? Quelles sont les caractéristiques écologiques, génétiques et physiologiques qui rendent compte des propriétés du virus et des symptômes de la maladie COVID-19 ? Le virus est-il caractérisé par un génome qui ne peut provenir que de mutations et de recombinaisons génétiques apparues naturellement au cours de son évolution, en milieu naturel, chez divers hôtes sauvages ? Comment peut-il être une chimère génétique associant des structures et des propriétés fonctionnelles à la fois d'un coronavirus (le génome) et d'autres virus, comme celui de l'Immunodéficience Humaine (la capsid), et possédant de ce fait des propriétés émergentes nouvelles ?

Mots clés : cellule hôte, coronavirus, COVID-19, émergence, génie génétique, Organisme Génétiquement Modifié OGM, phylogénie, SARS-CoV-2, Virus de l'Immunodéficience Humaine VIH

*1 Ce document est le complément, actualisé (au 24 avril 2020), du travail précédent :

Bricage P. (01 March 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et 27 février 2020, 13 p., halshs-02497661 version 1 (uploaded on 03 March 2020, online availability on 12 March 2020, withdrawn on 31 March 2020), http://web.univ-pau.fr/~bricage/UTLA/VIRUS/WuhanEngineeredCoronavirus_O.pdf.

*2 Les extraits de l'ancien texte sont cités en caractères italique de couleur bleu clair.

Abstract *3 *4 *5

Why the SARS-CoV-2 couldn't it be a wild origin virus? - QUESTIONS -

Usually common cold is not a danger, but a new strain of coronavirus is killing man species. Why? Couldn't this virus have emerged spontaneously through natural mutations and wild viral strains recombination? Isn't it a genomic chimaera with artificial inserted modified genes? Why couldn't it be an engineered genome of a coronavirus within a capsid of a Human Immunodeficiency Virus HIV, which could have been created to be a curative vaccine of AIDS?

Keywords: common cold, coronavirus, COVID-19, emergence, genetic engineering, Genetically Modified Organism GMO, host cell, Human Immunodeficiency Virus HIV, Phylogeny, SARS-CoV-2

*3 This paper presents the current **Complementary Data** (2020, April 24th) of the previous online published French paper:

Bricage P. (01 March 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., halshs-02497661 version 1 (uploaded on 03 March 2020, online availability on 12 March 2020, withdrawn on 31 March 2020), http://web.univ-pau.fr/~bricage/UTLA/VIRUS/WuhanEngineeredCoronavirus_O.pdf.

*4 The quotations of extracts from this previous paper are in light blue italics characters.

***5 The English translation of this previous paper is available at:**

Bricage P. (2020) Is the new Wuhan Chinese coronavirus an avatar of a genetically engineered coronavirus to produce a curative AIDS vaccine? 1. Curative vaccines: what technology should be implemented? 12 p. **C.C. free**

https://www.researchgate.net/publication/340583458_Is_the_new_Wuhan_Chinese_coronavirus_an_avatar_of_a_genetically_engineered_coronavirus_to_produce_a_curative_AIDS_vaccine_1_Curative_vaccines_what_technology_should_be_implemented

Resumen ***6 *7 *8**

¿Por qué el SARS-CoV-2 no es un virus de origen natural?

Aspectos ecológicos, fisiológicos, genéticos y evolutivos.

El resfriado común no es un peligro, pero una nueva cepa de coronavirus está matando a los seres humanos.

¿Por qué? ¿No podría haber surgido este virus espontáneamente por mutaciones naturales y recombinación de cepas virales salvajes? ¿No podría ser una quimera genómica con genes modificados artificialmente insertados? ¿Por qué el coronavirus SARS-CoV-2 provoca al hombre un catarro que puede ser mortal? ¿Por qué esta nueva virus es desde el inicio humanizada? **¿Cuáles son las características ecológicas, genéticas y fisiológicas que reflejan las propiedades del virus y los síntomas de la enfermedad COVID-19?** ¿Se caracteriza el virus por un genoma que sólo puede provenir de mutaciones y recombinaciones genéticas que han aparecido naturalmente en el curso de su evolución, en el medio natural, en varios huéspedes salvajes? ¿Por qué no podría ser un genoma de ingeniería de un coronavirus dentro de una cápsula de un virus de inmunodeficiencia humana VIH, que hubiera sido creado para ser una vacuna curativa del SIDA? **¿Cómo puede ser una quimera genética** que combina estructuras (proteínas de envoltura) y propiedades funcionales (proteasas) a la vez de un coronavirus (el genoma) y de otros virus, como el virus de Inmunodeficiencia Humana (la cápside), **y posee nuevas propiedades emergentes?** ¿Cómo este virus artificial, concebido por ingeniería genética para ser una vacuna curativa del SIDA y sólo curar a los enfermos, fue liberado en la naturaleza?

Palabras claves: catarro, célula huésped, coronavirus, COVID-19, emergencia, filogenia, ingeniería genética, Organismo Genéticamente Modificado OGM, SARS-CoV-2, SIDA, Virus de Inmunodeficiencia Humana VIH

***6 Este trabajo presenta datos complementarios (24 de abril 2020) al anterior trabajo en línea publicado en francés:**

Bricage P. (01 March 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., halshs-02497661 version 1 (uploaded on 03 March 2020, online availability on 12 March 2020, withdrawn on 31 March 2020), http://web.univ-pau.fr/~bricage/UTLA/VIRUS/WuhanEngineeredCoronavirus_O.pdf.

***7 Las citas de extractos de este trabajo anterior están en caracteres cursiva azul claro.**

***8 La traducción en inglés de este trabajo anterior está disponible en:**

Bricage P. (2020) Is the new Wuhan Chinese coronavirus an avatar of a genetically engineered coronavirus to produce a curative AIDS vaccine? 1. Curative vaccines: what technology should be implemented? 12 p. **C.C. free**

https://www.researchgate.net/publication/340583458_Is_the_new_Wuhan_Chinese_coronavirus_an_avatar_of_a_genetically_engineered_coronavirus_to_produce_a_curative_AIDS_vaccine_1_Curative_vaccines_what_technology_should_be_implemented

Introduction

Habituellement, en suivant **la démarche scientifique expérimentale** (Bricage 2008e), pour chercher à prouver la présence ou l'existence d'un fait on fait l'inventaire des arguments pour et contre qu'on compare à un modèle sous-jacent, construit pour être modifiable, "falsifiable", "réfutable". Mais on peut aussi **raisonner par l'absurde en supposant qu'un fait est vrai pour trouver qu'il est faux et inversement en supposant qu'un fait est faux pour trouver qu'il est vrai**. Mais le plus important dans toute démarche scientifique n'est-il pas de **"ne pas être à la fois braconnier et garde-chasse"** ? ¹

Les coronavirus sont de grands virus à ARN (ribovirus) possédant un génome de plus de 30.000 nucléotides et impliqués, chez l'homme, dans près du tiers des infections aiguës du tractus respiratoire. Du fait de leur complexité et de la bénignité des symptômes provoqués, ils étaient encore mal connus avant les épidémies de SRAS du XXIème siècle et étaient rarement recherchés dans des maladies humaines.

¹ Expression reprise de l'allocution de **Mme Payne, ministre australienne des Affaires étrangères**, l'Australie appelant, le 19 avril 2020, à l'ouverture d'une enquête indépendante sur la pandémie de COVID-19. "On ne peut pas être à la fois braconnier et garde-chasse", autrement dit **"on ne peut être juge et parti"** [principe, en droit français, de la séparation et de l'indépendance des pouvoirs exécutifs et législatifs].

L'auteur certifie par la présente n'être impliqué dans aucune structure de recherche concernée par l'étude du SARS-CoV-2 ou du COVID-19. Ce travail, **purement scientifique, donc vérifiable et réfutable**, est indépendant de tout financement et support, médiatique ou politique.

Cependant, un modèle murin d'atteinte neurologique par un coronavirus était déjà bien connu (Talbot & Jouvence 1992, Becker et al. 2008, Tang et al. 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.

Mais, compte tenu de sa localisation respiratoire et des dommages observés tant en culture cellulaire, *in vitro*, qu'au niveau pulmonaire, *in vivo*, le SARS-CoV-2 ne serait-il pas également **transmissible par l'air expiré, en l'absence de toux ou d'éternuement**, et même **par des individus asymptomatiques**, comme pour la grippe (Ip et al. 2017) ? **Pourquoi ?**

Si effectivement il l'était, **pendant toute la durée de sa survie dans l'organisme des individus non malades, ou peu malades**, et à la fois pendant la phase d'incubation, asymptomatique, la phase d'invasion, symptomatique ou non, et la phase de rémission et guérison, **son "portage" serait très long. Pourquoi ?**

Sur des surfaces sèches, les coronavirus ne survivent que quelques heures à l'air libre, mais en milieu aqueux ils peuvent survivre plusieurs jours. Une propriété émergente, étonnante, du SARS-CoV-2 est **la durée de sa survie, plusieurs jours, sur les matériaux en plastique ou métallique. Pourquoi ?**

1. L'historique consensuel, provisoire, de la pandémie

Le 17 novembre 2019, en Chine, l'épidémie commence, **un premier cas est détecté, à Wuhan**, d'une personne infectée par un virus inconnu. Ce cas et les suivants seront cachés par les autorités locales et régionales, comme l'ont établi plusieurs enquêtes, dont celle du *South China Morning Post*² fondée sur des fuites de documents officiels, et celle du *New York Times*³. **Ne peut-elle pas avoir commencé encore plus tôt ?**

Le patient initial a-t-il été ou sera-t-il retrouvé ? A-t-on une indication sur le vecteur du virus à l'homme ?

À la **fin décembre 2019**, au moins **266 cas** d'infection auraient été détectés par les médecins de Wuhan et de sa région, selon le *South China Morning Post*.

Le 30 décembre 2019, Li WenLiang, médecin ophtalmologue, annonce à ses collègues chinois de l'hôpital central de Wuhan (P.R. China) l'existence de malades atteints d'une pneumopathie ressemblant à une résurgence du SRAS (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère), -SRAS⁴ qui avait fait 349 morts en Chine de 2002 à 2003-. Certains malades étaient atteints depuis le 1er décembre 2019.

Le 30 décembre 2019, des échantillons d'un virus contaminant sont isolés (Zhu et al. 2020).

Le 31 décembre 2019, la Chine informe l'OMS de cas de pneumonie graves, d'origine inconnue, à Wuhan, ville de 11 millions d'habitants. Le gouvernement de Taïwan, sans doute informé de la réalité de l'épidémie en Chine par des membres de sa très nombreuse diaspora, impose aussitôt des contrôles sanitaires à bord des avions en provenance de Wuhan. Et Taïwan interroge l'OMS sur la possible transmission d'humain à humain. Pourquoi l'OMS ne répond-t-elle que trois semaines plus tard ? Pourquoi la Chine a-t-elle tu des informations durant plusieurs semaines ?

Le 2 janvier 2020, le génome du virus est séquencé.

Le 3 janvier 2020, la Chine signale à l'OMS **44 cas** de patients atteints d'une pneumonie d'origine inconnue.

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. C'est une nouvelle souche virale qui "inclut" le SRAS et le rhume. 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 nouveau coronavirus est reconnu comme d'emblée transmissible d'humain à humain. La durée d'incubation virale est estimée à 14 jours.

2 Coronavirus: China's first confirmed COVID-19 case traced back to November 17 but 'patient zero' has yet to be confirmed.

<https://www.scmp.com/news/china/society/article/3074991/coronavirus-chinas-first-confirmed-covid-19-case-traced-back>

Government records suggest first person infected with new disease may have been a Hubei resident aged 55,

3 China Created a Fail-Safe System to Track Contagions. It Failed. <https://www.nytimes.com/2020/03/29/world/asia/coronavirus-china.html>

4 - **SARS en anglais, SRAS en français** -, Le SARS-CoV-1 est le premier coronavirus qui avait sévi sous forme épidémique, après être apparu en Chine entre novembre 2002 et juillet 2003. Plus de 8 000 cas avaient été recensés dans 30 pays et 774 personnes sont décédées. Le **SARS-CoV-2 est le nouveau coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère ou COVID-19, pandémie qui s'est propagée, officiellement depuis la ville de Wuhan, en Chine, à partir de décembre 2019** (Zhu et al. 2020).

https://fr.wikipedia.org/wiki/Coronavirus_2_du_syndrome_respiratoire_aigu_sévère

Le 7 janvier 2020, une séquence du génome d'un coronavirus est révélée; il est d'abord baptisé 2019-nCoV⁵ puis **SARS-CoV-2**, il provoque la **maladie** dite du **COVID-19**.

Le 9 janvier 2020, un premier mort est officiellement confirmé à Wuhan.

Le 12 janvier 2020, la Chine partage sa séquence génétique du virus.

Le 17 janvier 2020, un protocole de test diagnostique est publié par l'OMS et est réalisé en Allemagne.

Le 24 janvier 2020, 3 premiers cas sont recensés en France. Ce sont les premiers en Europe. Il s'agit d'un Français d'origine chinoise et de deux touristes chinois ayant séjourné à Wuhan, foyer d'origine supposé du virus.⁶

Le 18 février 2020, l'épidémie a fait officiellement **plus de 73.000 malades dont 1.873 sont décédés**.

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 85900 cas de malades, et 2941 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". (Bricage 2020)

Le 7 avril. 2020, le seuil des 10.000 morts est franchi officiellement en France, avec 7.091 décès enregistrés en milieu hospitalier, avec 607 décès de plus en 24 heures, chiffre quotidien le plus important depuis le début de l'épidémie, et 3.237 décès possibles dans les EHPAD.

Le samedi 11 avril 2020, à 11h00 GMT, selon un bilan établi par l'AFP à partir des sources officielles disponibles, la pandémie due au nouveau coronavirus a fait **au moins 103.141 morts** dans le monde depuis son apparition en Chine. Plus de **1.700.760 cas d'infection** ont été officiellement diagnostiqués dans **193 territoires**⁷ depuis le début de l'épidémie. Ce nombre de cas ne reflète qu'une faible fraction du nombre réel de contaminations, car de nombreux pays ne testent que les cas nécessitant une prise en charge hospitalière. Parmi ces cas, au moins 341.100 sont aujourd'hui considérés comme guéris. Ce qui n'exclue pas une rechute éventuelle⁸ ! **L'Italie**, qui a recensé son premier décès lié au coronavirus fin février, est le pays le plus touché en nombre de morts avec 18.849 décès pour 147.577 cas, dont 30.455 sont aujourd'hui considérés comme guéris. Après l'Italie, les pays les plus touchés sont **les États-Unis** avec 18.777 morts pour 501.615 cas et 29.191 guéris, **l'Espagne** avec 16.353 morts pour 161.852 cas, **la France** avec 13.197 morts pour 124.869 cas et le Royaume-Uni avec 8.958 morts pour 73.758 cas. La Chine (sans les territoires de Hong Kong et Macao) a dénombré seulement 3.339 décès pour 81.953 cas et 77.525 guérisons. En nombre de cas, les États-Unis sont le pays le plus touché, avec 501.615 contaminations officiellement recensées.

L'Europe totalise 71.335 décès pour 871.047 cas. Mais **si on rapporte les cas à la population globale de chaque territoire, l'Europe est particulièrement plus affectée et la Chine a été très très peu touchée.**

Bien que les cinétiques de croissance des cas détectés soient décalées dans le temps, la pente des courbes exponentielles d'augmentation du nombre des cas, **la vitesse de la propagation est la même** en Europe (Allemagne, Espagne, Suisse, Royaume Uni) qu'aux Etats Unis, avec, en moyenne, comme en Chine, **13,8% d'infections sévères nécessitant une hospitalisation et 4,7% d'infections critiques nécessitant des soins intensifs**. The American Hospital Association avait dans un premier temps estimé la vitesse de doublement des cas à 7 à 10 jours, mais, en France, en Espagne ou en Italie, on a observé, au pic de l'épidémie (au point d'inflexion de la courbe logistique, où la pente représentative de la vitesse, est la plus grande) un doublement des cas en seulement 24h.

5 World Health Organization (WHO), **Novel Coronavirus (2019-nCoV) SITUATION REPORT -1, 21 JANUARY 2020**

https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4

6 <https://www.mediapart.fr/journal/france/110420/covid-19-chronologie-d-une-debauche-francaise?> Mediapart, vendredi 17 avril 2020

7 193 pour 203 pays et territoires recensés https://fr.wikipedia.org/wiki/Liste_des_pays_par_population

8 Un nombre grandissant de malades guéris du coronavirus sont à nouveau testés positifs. En Corée du Sud, pays s'étant lancé très tôt dans le dépistage massif du virus sur des centaines de milliers de personnes, et qui avait rapidement adopté des mesures qui se sont révélées parmi les plus efficaces au monde, 116 personnes **infectées puis guéries** du COVID-19 ont été **à nouveau testées positives**.

Le 16 avril 2020, la Belgique recense 4.857 morts, avec 43% de décès se produisant hors des hôpitaux, pour l'essentiel en maisons de repos. Avec **337 décès par million d'habitants** la Belgique est au deuxième rang des pays les plus touchés, derrière l'Espagne, et elle dépasse l'Italie.⁹

Même si la densité de la population, essentiellement une population des villes, est élevée en Belgique, c'est **100 fois plus de décès** "officiellement reconnus" qu'en Chine. Comment expliquer un tel écart ? Pourquoi en Allemagne le taux de décès est-il **10 fois supérieur** à celui de la Chine ?

Le 16 avril 2020, selon l'agence Chine Nouvelle (Xinhua), **2.064.115 cas** de COVID-19 sont officiellement confirmés au niveau mondial et **2.897.883** le 26 avril dont environ 1 million de cas aux Etats-Unis et 1 million en Europe.

2. Les caractéristiques consensuelles de la nouvelle maladie : **pas de profil type des malades.**

Les symptômes sont semblables à ceux de la grippe : fièvre, courbatures, fatigue généralisée, essoufflement, toux... Les personnes jeunes sont "épargnées"... Parmi les 1023 premiers décès il n'y a qu'un enfant, un adolescent, pubère. La grippe saisonnière affecte habituellement beaucoup plus les enfants.

80,9% des personnes atteintes n'ont qu'un gros rhume, typique d'un coronavirus humain banal, et elles récupèrent rapidement... contaminées, elles ne déclarent pas ou peu de symptômes. Si ce pourcentage varie d'une étude à l'autre, **les porteurs sains représentent la majorité des personnes infectées**. Cette absence de symptômes, **comme pour d'autres maladies virales**, ne les empêche pas d'être contagieux.

N'en-est-il pas de même pour toute vaccination par un virus vivant (plus ou moins atténué) ?

Les individus vaccinés ne sont-ils pas des vecteurs, porteurs sains ?

2.a. **Les symptômes peuvent être extrêmement divers d'un individu à un autre.**

Outre les maux de tête, la fièvre, les symptômes respiratoires, pas toujours présents, et, dans une moindre mesure, des douleurs articulaires et musculaires, **plus de huit patients sur dix signalent des pertes du goût et de l'odorat**. La perte du goût et de l'appétit qui intervient **sans que le nez soit bouché et sans écoulement nasal**, ne signifie-t-elle pas que l'origine de ces symptômes est neurologique ? Outre des anomalies neurologiques, comme une attaque cardiaque ou/et une congestion cérébrale, avec inflammation et destruction du tissu nerveux, certains malades, même après guérison, sont encore sujets à une confusion mentale. Le 05 mars 2020, le virus a été isolé, par séquençage génétique, du liquide céphalorachidien d'un patient guéri. Diagnostiqué infecté le 24 janvier, il ne répondait pas au traitement antiviral habituel. Comment le virus franchit-il la barrière hémato-encéphalique ?

Pourquoi le neurotropisme est-il si marqué ? Pourquoi est-il autant amplifié, comme pour le VIH ?

Un neurotropisme viral est connu pour certains coronavirus (Talbot & Jouvenne 1992), il existe un modèle murin d'atteinte neurologique par coronavirus avec induction d'une immunité contre la protéine basique de la myéline et démyélinisation rappelant les signes de la sclérose en plaques (SEP). De plus, un petit fragment de cinq acides aminés d'une protéine non-structurale d'un coronavirus humain (souche prototype 229E), identique à un motif de la protéine basique de la myéline humaine, est situé à proximité d'un site immuno-dominant reconnu par les lymphocytes de malades atteints de sclérose en plaques et associé à des sites encéphalitogènes pour la souris, le rat ou le cobaye. Les coronavirus font partie des virus repérés, du fait de la présence de particules virales ou d'anticorps, dans cette affection.

Quels sont les récepteurs d'entrée du SARS-CoV-2 ? Quelles sont toutes ses cellules hôtes ?

Pourquoi observe-t-on aussi des symptômes érythémateux persistants, des rougeurs douloureuses, des plaques d'urticaire passagères, des lésions cutanées, voire des pseudo-engelures des extrémités (comme dans le syndrome de Raynaud¹⁰), d'apparition subite et inexplicée ?

Cela s'expliquerait-il uniquement soit par une mutation du virus, soit par le fait que les Européens seraient plus sensibles au virus parce qu'il se sert du récepteur cellulaire ACE2¹¹ pour passer à travers les muqueuses ? Les populations européennes possèdent génétiquement plus d'ACE2 que les populations asiatiques.

Pourquoi ne pas avoir donné plus d'attention à la recherche d'autres récepteurs qu'ACE2 (Ge et al. 2013) ?

Tous les récepteurs potentiels sont-ils équivalents ?..., ou pas (Ren et al. 2008, Yan et al. 2020) ?

9 **La proportion de contaminés asymptomatiques (et donc des cas non décelés) est probablement supérieure à 40%**, ce qui diminue d'autant la létalité réelle par rapport à celle qui est constatée à partir du chiffre des contaminés.

10 https://fr.wikipedia.org/wiki/Syndrome_de_Raynaud Le **syndrome de Raynaud** est un trouble de la circulation sanguine qui se manifeste par un engourdissement ou des douleurs des extrémités (le plus souvent les mains). Ce syndrome peut être secondaire à la prise de certains médicaments ou à d'autres maladies. Sa gravité dépend alors de la maladie causale.

11 **ACE2** pour **Angiotensin Converting Enzyme 2**, en anglais, et **ECA2** pour **Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2**, en français

Ne peut-on pas expliquer par une **approche systémique (figure 1)** cette diversité symptomatique ?

2.b. Les complications et les facteurs aggravants sont très variés.

Les cellules infectées par le virus ayant été détruites par les cellules immunitaires inflammatoires, les alvéoles pulmonaires des malades sont souvent encombrées de débris tissulaires et la capacité respiratoire s'effondre.

La fièvre augmente, comme dans toute infection virale, et la toux aussi. Le malade ne peut survivre sans assistance respiratoire. Le système immunitaire trop actif peut détruire le tissu pulmonaire comme lors d'une maladie auto-immune ou une **réaction hyper-allergénique** (Wadman et al. 2020). Pourquoi la fièvre n'est-elle pas protectrice ?

La conjonctivite oculaire est fréquente comme lors des **réactions d'allergie** saisonnière.

L'invasion virale, comme **toute infection, peut être à l'origine d'une sur-infection, bactérienne ou virale.**

*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.*

Les malades atteints d'affections ou de troubles cardio-vasculaires sont les plus susceptibles de décéder. Les personnes diabétiques ou/et obèses sont même plus susceptibles de décéder que celle atteintes de difficultés respiratoires chroniques. **Les médecins parlent beaucoup des problèmes respiratoires, des lésions aux poumons et du manque de respirateurs, mais les patients atteints du virus présentent souvent des problèmes au cœur et meurent d'un arrêt cardiaque.**¹² Jusqu'à un malade sur cinq présente des signes de lésions cardiaques, et seulement 49 % d'entre eux ont survécu... Dans 60 % des cas, les patients décédés ou admis en réanimation présentent au moins une **comorbidité**, c'est-à-dire une autre maladie, le plus souvent chronique. Chez les patients en réanimation, les deux comorbidités les plus fréquemment rapportées sont le diabète (24 %) et une pathologie cardiaque (21 %). En France ou aux États-Unis, les réanimateurs ont remarqué la proportion importante de personnes obèses ou en surpoids, parfois jeunes, chez les patients avec des formes graves.¹³ En apparence, l'âge reste le principal facteur de risque face au COVID-19. La majorité des personnes qui en meurent en France sont âgées de 65 ans et plus. Et dans 75 % des cas, la mort survient au-delà de 75 ans. Mais, si on retire des statistiques les malades atteints d'affections pré-existantes, qui font que 50% des personnes âgées décèdent, contrairement à ce qui est habituellement dit, les individus les plus touchés sont alors les adultes, supposés être en bonne santé, même si statistiquement seulement 30% décèdent. **L'âge médian des 41 premiers cas étudiés à Wuhan en 2019 était de 49 ans, aucun n'avait moins de 18 ans.**

N'est-ce pas un phénomène analogue à celui observé lors des pandémies de grippe passées ?¹⁴

Depuis le début avril 2020, la Chine recense le nombre de patients asymptomatiques dépistés et jusqu'ici absents des bilans officiels. Au total, 6.700 cas asymptomatiques auraient ainsi été comptabilisés depuis le 28 janvier, soit 8 % des cas, mais ce chiffre est largement sous-estimé compte tenu du manque de tests. Selon un article paru le 2 avril dans le *British Medical Journal*, 4 cas sur 5 seraient asymptomatiques en Chine¹⁵.

Des chiffres non certifiés et sujets à caution, mais qui ont conduit les autorités de Wuhan à replacer en confinement 70 quartiers résidentiels sur 7.000, après la découverte de porteurs asymptomatiques. Pour prendre la mesure du phénomène, la Chine a lancé une vaste étude dans neuf régions, a annoncé le journal officiel *China Daily*.

12 <https://www.scientificamerican.com/article/heart-damage-in-covid-19-patients-puzzles-doctors>

Heart Damage in COVID-19 Patients Puzzles Doctors. Scientific American 175 Online The researchers found that 19% showed signs of heart damage. And those who did were significantly more likely to die: 51% of those with heart damage died versus 4.5% who did not have it.

13 En France, le Haut Conseil de la Santé Publique a dressé une liste des populations les plus vulnérables.

En premier lieu, viennent les personnes âgées. Le chef du service de maladies infectieuses de l'hôpital Bichat, indiquait que *«plus de la moitié des personnes en réanimation ont plus de 60 ans»*. Souffrir d'**une pathologie chronique augmente fortement le risque (jusqu'à 10x) : insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, autres antécédents cardiovasculaires**... Les diabétiques sont aussi plus vulnérables, le risque s'accroît surtout pour un **diabète gras, lié à l'obésité**. Les personnes souffrant d'un **déficit immunitaire** (celles porteuses d'un VIH non contrôlé par exemple) et les personnes atteintes d'un **cancer**, affaiblies à la fois par la maladie et/ou la chimiothérapie sont très vulnérables. A priori, l'asthme des jeunes n'est pas un facteur de risque. Seul un asthme non contrôlé ou un asthme qui s'est transformé en broncho-pneumopathie obstructive, surtout chez des personnes âgées, est un facteur de risque. Une étude retraçant le parcours de neuf femmes enceintes, hospitalisées fin janvier à Wuhan, ne décrit aucune forme sévère de la maladie, et aucun décès chez les mères et leurs enfants. *«Contrairement à la grippe et à d'autres infections respiratoires, qui sont responsables de formes plus sévères chez les femmes enceintes»*.

14 À un "détail" près..., la pandémie de grippe de 1918 a été presque **20 X plus mortelle**. Aujourd'hui, en 2020, en Belgique, Europe, le taux des décès atteint **339 par million** d'habitants, en 1918, à Denver, USA, le taux des morts excédentaires dus à la grippe était de **6310 par million**.

15 <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/pandemie-coronavirus-quatre-personnes-infectees-cinq-seraient-asymptomatiques-80393>

2.c. **Les durées des différentes phases de la maladie sont très variables**

A Wuhan (Zhou F et al. 2020), la durée médiane d'incubation était de **6 jours**, et la dyspnée, première complication sévère pour 55% des patients, n'est apparue qu'au bout de **8 jours**.

Dans 79,1% des cas la maladie a dégénéré en pneumonie, avec 18,7% de cas sévères de détresse respiratoire à partir de **9 jours**. Pour 100 personnes admises en hospitalisation jusqu'à 39 peuvent nécessiter l'admission en soins intensifs avec oxygénothérapie et ventilation artificielle.

Dans certains cas la durée de la phase d'incubation n'est que de l'ordre de **2 jours**, comme pour une grippe ! Mais elle peut aussi atteindre jusqu'à **24 jours**.

La pollution atmosphérique, qui augmente la sévérité des symptômes des rhinites, est évidemment un facteur aggravant de plus.

La durée médiane d'excrétion du virus infectieux après apparition des symptômes est de **22 jours**, mais elle varie **d'au moins 8 jours à jusqu'à 37 jours**. Les individus asymptomatiques et les patients décédés sont contagieux jusqu'à leur mort (Baud et al. 2020). Le traitement au lopinavir/ritonavir, **un traitement inhibiteur de la protéase du VIH, réduit la durée médiane de production de virus de 2 jours**. On sait aussi que l'activité protéasique PLP (Papain-Like Protease) du SARS-CoV-1 non seulement découpe les poly-protéines virales au tout début de l'invasion cellulaire, mais intervient aussi dans la dé-ubiquitination des protéines, virales et cellulaires, et s'oppose à l'action anti-virale de l'interféron (Niemeyer et al. 2018). **Ne pourrait-il en être de même pour le SARS-CoV-2 ?**

L'une des caractéristiques importantes de la maladie est la présence d'une grande quantité d'un mucus très collant dans les petites voies respiratoires des patients... C'est un très très gros rhume, mortel !

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 ou cardiaque. Pourquoi la fièvre, seule défense antivirale de l'organisme n'est-elle pas protectrice ?

Soupçonnée d'avoir sous-estimé son bilan épidémique, la Chine annonce, le **17 avril 2020**, 1.290 morts supplémentaires à Wuhan. Ce nouveau décompte porte à 4.632 le bilan des décès enregistrés dans **le pays le plus peuplé du monde**¹⁶ et élève de 50% le bilan de la seule ville de Wuhan, qui s'inscrit désormais à 3.869 morts. Mais cela change-t-il quelque chose au fait que la Chine est officiellement 100 fois moins touchée que les pays les plus touchés ? Qu'en est-il de l'Inde, pays dont la densité de population est supérieure à celle de la Chine ?

Quel est le déterminisme génétique, écologique et physiologique de la maladie ? Pourquoi, en Europe, l'Allemagne, qui a mis en place très tôt des mesures sociales préventives, et qui possède un réseau sanitaire fonctionnel, dense et réactif, qui a été très peu touchée, l'est encore 10 fois plus que la Chine ?

En France, 109.069 personnes ont été officiellement contaminées par le virus. Parmi elles, 19.337 sont guéries et 10.328 sont décédées, soit un taux de létalité d'environ 10 % des malades identifiés.¹⁷

3. Les informations paradoxales résultant du traitement des malades : une grande variabilité

Plus de la moitié des patients hospitalisés montrent des signes métaboliques de **souffrance hépatique**, résultant soit d'une hyperactivité du système immunitaire ou de la surcharge médicamenteuse associée au traitement curatif. Les cas les plus sévères succombent le plus souvent à la suite d'une **défaillance rénale**, directement par l'attaque des cellules rénales par le virus, ou indirectement à la suite de l'effondrement de la pression artérielle.

C'est dans les selles que le virus est le plus facilement décelé (Yeo et al. 2020). Un moyen sûr de diagnostiquer le virus est **l'analyse des selles** (Fineberg et al. 2020-8a). Au moins 20% des patients ont la diarrhée.

L'abondance des récepteurs ACE2 dans le tractus intestinal suffit-elle à expliquer cela ?

16 https://fr.wikipedia.org/wiki/Liste_des_pays_par_population

La Chine est plus peuplée que l'Inde, mais sa densité de population est plus faible. L'Europe est plus peuplée que les Etats Unis d'Amérique. **Tous les effectifs devraient être rapportés non seulement à l'effectif global de la population atteinte mais aussi à la densité de ses sous-populations et relativement aux types d'habitat, aux pathologies, aux classes d'âge et au sexe.**

En Ariège, département le moins peuplé de France métropolitaine, le 15 avril 2020, on comptait 1 décès et 18 hospitalisations dont 3 malades en réanimation. Ce qui représentait une fréquence des cas 2x supérieure à celles de la chine !

17 Un chiffre probablement très supérieur à la réalité, car *si on connaît le nombre de morts, on ne connaît pas le nombre total de personnes infectées. Pour établir un taux de létalité précis, il faut que la population soit testée massivement. En Allemagne, la mortalité est cinq à six fois moins élevée qu'en France mais on y teste cinq ou six fois plus de personnes qu'en France.*

3.a. Suffit-il de leurrer le virus ?

Le SARS-CoV-2, à l'instar de plusieurs coronavirus, infecte les cellules dotées en surface de protéines ACE2 enchâssées dans la membrane cellulaire, en s'y associant *via* les protéines S (Spike) de sa membrane. Ces protéines sont des acteurs clés du contrôle de la pression artérielle. L'inhibition de l'interaction inter-membranaire entre S et ACE2, préalable à l'entrée du virus, est possible en piégeant S avec une ACE2 soluble (Mangin 2020). Le virus piégé est ainsi détourné de sa cible ACE2. Mais, en culture de cellules ou d'organoïdes, mimétiques du rein ou du tissu réticulo-endothélial (et portant spécifiquement ACE2), cela ne fait que réduire la charge virale sans la supprimer.

Si le récepteur ACE2 n'est qu'un des récepteurs d'entrée, même s'il est prédominant, au moins pour certains tissus, quels sont les autres récepteurs reconnus par la protéine S du virus ?

3.b. Suffit-il d'empêcher la réplication virale ?

Lorsque l'infection d'une cellule par le coronavirus n'a pu être empêchée, l'ARN viral y est dupliqué en grand nombre, chaque nouvel ARN étant un nouveau génome viral. Peut-on entraver cette étape de réplication de l'ARN ?

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 favipiravir¹⁸, un analogue de la guanine, inhibiteur des ARN polymérases des ribovirus) et le SIDA (kaletra, acyclovir, ritonavir¹⁹), et même des inhibiteurs de la transcriptase réverse (remdesivir²⁰). 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 ?

L'exonucléase du SARS-CoV-2 apparaît capable de repérer les malfaçons dans l'ARN et d'éliminer les faux nucléotides (Mangin, 2020). Ce contrôle qualité est notamment efficace quand l'analogue nucléosidique est **la ribavirine (un antiviral prescrit contre les virus de l'herpès, de la grippe, de la dengue, de la fièvre d'Ebola...)**, ce qui expliquerait les faibles performances de ce composé, néanmoins inscrit à plusieurs essais cliniques, en association avec d'autres antiviraux, contre le SARS-CoV-2. Cette **fiabilité anti-mutationnelle, exceptionnelle pour un ribovirus**, n'est-elle pas **en contradiction avec tous les événements de mutations supposés être à l'origine du SARS-CoV-2** à partir d'un coronavirus sauvage ?

L'hydroxycytidine, analogue nucléotidique efficace *in vitro* contre le SARS-CoV-1, le MERS-CoV et les divers coronavirus résistants au remdesivir, diminue la charge virale chez la souris (Sheahan et al. 2020). Sera-t-il efficace contre le SARS-CoV-2 chez l'homme *in vivo* ?

3.c. Quels sont les inhibiteurs protéasiques utilisables et utilisés ?²¹

Comment inhiber l'entrée du virus et/ou la multiplication du virus ?

3c1. Les protéases cellulaires utilisées par le virus.

La structure tri-dimensionnelle et l'activité catalytique d'une protéase cellulaire sont décisives pour la l'entrée du virus. Pour permettre au virus d'entrer dans la cellule, la protéine de pointe (protéine S) du SARS-CoV-2 doit d'abord être activée (maturée) par une protéase trans-membranaire de la surface de la cellule-hôte, une **protéase à sérine** dite TMPRSS2²². Après qu'un virion SARS-CoV-2 se soit fixé à une cellule cible, cette protéase TMPRSS2 de la cellule va couper l'extrémité de la protéine de pointe du virus, exposant alors un peptide de fusion (Membrane Fusion Protein). La TMPRSS2 jouait un rôle identique pour le SARS-CoV-1 précédent, ce qui pourrait aider à trouver des pistes de traitements antiviraux. La protéine S peut-elle aussi être activée par clivage par une furine de l'hôte ?

Après que sa protéine de surface S ait été activée par clivage par une activité protéasique de type trypsine, le SARS-CoV-1 pénètre dans une cellule par la voie d'entrée des endosomes. Une modification du gène correspondant permet de construire une protéine S modifiée par introduction d'une séquence de clivage de type furine.

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

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

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

21 Chez les végétaux, les protéases encodées par les ribovirus à ARN monocaténaire (positive-strand RNA virus, comme les coronavirus animaux) appartiennent, habituellement, à 3 catégories : - les protéases avec une activité du type chymotrypsine (protéases à sérine et protéases à cystéine), - les protéases à activité de type papaïne (PLP, protéases à cystéine), et - des protéases à acide glutamique, qui ressemblent à celles des bactéries. Leur structure tri-dimensionnelle et leur diversité fonctionnelle, en terme de spécificité du site de coupure et de régulation de leur activité, est très surprenante (Mann & Sanfaçon 2019).

22 TMPRSS2 pour TransMembrane Protease Serine 2 https://fr.wikipedia.org/wiki/Protéase_transmembranaire_à_sérine_2

Cette protéine mutante prédécoupée permet l'entrée du virus même en présence d'inhibiteurs protéasiques qui empêchent l'entrée d'un virus porteur d'une protéine S non modifiée (Watanabe et al. 2008). La protéine S du SARS-CoV-2 ne possède-t-elle pas de même un **site de clivage de type furine** (Andersen et al. 2020), **comme le VIH** (Anderson et al. 1993) ?

Même si le récepteur ACE2 est le récepteur principal d'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules humaines, n'en existe-t-il pas d'autres (Letko et al. 2018)²³ ?

Même si le domaine RBD de la protéine S est capable de se replier indépendamment des autres domaines, sa structure ne peut-elle pas être modifiée par des modifications de ces autres domaines ?

3c2. Les protéases virales.

La structure tri-dimensionnelle et l'activité catalytique d'une protéase virale sont décisives pour la multiplication du virus (Millet & Whittaker 2015). **Après la traduction du génome viral, ce sont les réactions de coupure des poly-protéines virales formées dans la cellule qui déterminent le nombre et le type de protéines virales actives.** La topologie de la protéase du SARS-CoV-2 ne lui permet-elle pas d'autres réactions de coupure (Graham & Baric 2010) que celles habituellement attendues (Coutard et al. 2020, Letko et al. 2020) ?

Est-ce que la topologie de la protéase²⁴ 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 VIH. Or, la protéase habituelle du VIH est une aspartique protéase alors que la protéase habituelle des coronavirus est une cystéine protéase. Et les inhibiteurs de protéases utilisés pour traiter le SIDA (liponavir²⁵ et rotinavir) présentent une symétrie tri-dimensionnelle optimisée pour le site actif des aspartique protéases, qui n'est pas du tout celle des cystéine protéases²⁶. 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) agissent-ils sur les activités chymotrypsinase et papainase 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. (Bricage 2020)

3c3. Le SARS-CoV-2 n'a-t-il pas été modifié génétiquement pour ressembler au VIH ?

Les changements observés dans les séquences protéiques, les 3 inserts provenant de gp120 et 1 insert provenant de gag, 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 également fortement aux séquences correspondantes du VIH. Ces inserts, qui ne peuvent provenir qu'artificiellement des séquences correspondantes du génome du VIH, 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. (Bricage 2020)

Pourquoi la recherche s'est-elle focalisée sur la seule activité furine (Letko et al. 2020) ?

Était-ce parce que c'était la mieux connue (Graham & Baric 2010, Shulla et al. 2011) ?

23 Si les protéines S du SARS-CoV-1 et du SARS-CoV-NL63 se lient au récepteur ACE2, celles du MERS-CoV se lient au récepteur DPP4 (dipeptidyl peptidase-4), et d'autres récepteurs, comme APN, correspondent à d'autres coronavirus. **Il existe aussi des co-récepteurs**, comme TMPRSS2, qui activent l'attachement entre S et ACE2 (Letko et al., 2018). D'autres ne pourraient-ils pas contrôler leur interaction ?

24 **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 sous forme de précurseurs inactifs. Certaines protéases 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.**

25 **Le liponavir franchit la barrière hémato-encéphalique, barrière que le virus franchit aussi.**

26 **Les cystéine protéases sont inhibées par des concentrations d'effecteurs inhibiteurs analogues à celles des aspartique protéases. Les sérine protéases nécessitent des concentrations d'inhibiteurs 100x plus fortes. Les protéases diffèrent par leur pH optimal, 8,8 pour la trypsine ou la chymotrypsine et 6,5 pour la papaine, et leur % d'inhibition en fonction de la concentration en inhibiteur.**

Le site de clivage polybasique et les glycanes O-liés ne sont-ils pas uniques au SARS-CoV-2 et ne sont-ils pas jamais observés dans une lignée de bêta-coronavirus B? Ne pourraient-ils pas provenir d'un génie génétique en laboratoire plus facilement que d'une série d'événements de recombinaison naturelle?

Des ouvrages n'ont-ils pas été publiés sur la manipulation génétique du site de clivage polybasique des coronavirus? Ne peut-on pas s'attendre à ce que l'un des nombreux systèmes génétiques inversés disponibles pour les bêta-coronavirus ait pu être utilisé?

3d. Pourquoi des produits toxiques pour nos cellules ont-ils en apparence un effet anti-viral?

En culture de cellules, l'ivermectine, habituellement utilisée contre diverses infections parasitaires (gale, onchocercose, filariémie) réduit drastiquement la quantité d'ARN viral (Caly et al. 2020). Pourquoi?

Un virus, comme tout organisme vivant, est inséparable de son **espace-temps-action** de survie (figure 2).

Les soignants chinois ont utilisé conjointement l'**hydroxychloroquine** (Chen J et al. 2020), un antipaludéen, et l'**azithromycine**, un antibiotique (figure 3). Mais les études et leurs résultats sont variables. Certains chercheurs conseillent ou déconseillent de le faire. Mais peut-être **le virus a-t-il de multiples faces, différents phénotypes?**

Chaque réseau des interactions (Bösl et al. 2019) entre une souche virale, qui peut être différente d'un patient à un autre, et un patient, habituellement différent des autres, n'est-il pas unique? En outre, la variabilité du processus de traduction (Alexaki et al., 2019) peut être source de phénotypes différents, ce pour des virus issus d'un même génome et générés dans la même cellule. N'est-ce pas le cas pour le VIH ((Meintjes & Rodrigo 2005) ?

Tous ces produits toxiques n'agissent pas sur le virus, ils agissent sur nos cellules et c'est en perturbant (doux euphémisme) ou/et en détruisant nos cellules qu'ils perturbent le cycle viral ou/et détruisent le virus, quand il est dans une cellule ciblée par ces produits (figure 3).

Le choix d'être traité ou pas ne doit-il pas rester celui du patient?

Le patient doit être "éclairé" (loi Huriet) sur les risques encourus!

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 ou du SARS-CoV-1) et en particulier contre la protéine S modifiée du SARS-CoV-2, biomimétique de la protéine gp120 du VIH. (Bricage 2020)

Phénotypiquement résistantes, ne sont-elles pas aussi devenues, séropositives contre le VIH?

3.e. Phylogénie et évolution des coronavirus

La lignée animale qui a transmis le SARS-CoV-1 des chauve-souris à l'homme est connue. Le SARS-CoV-1 est **semblable à 99,8%** à un coronavirus infectant la civette palmiste. La séquence du SARS-CoV-2, elle, n'est semblable **qu'à 96,3%** à celle d'un autre coronavirus de chauve-souris, le SARSCoV-RatG13. Les différences qui les séparent sont-elles naturelles ou artificielles? Une telle différence est-elle en faveur d'une relation de parenté proche, immédiate? Les chercheurs du centre de recherche de Wuhan, qui ont séquencé et déposé le génome de RaTG-13, affirment que ces différences sont réparties dans tout le génome, selon un schéma qui suit les caractéristiques évolutives des coronavirus, avec des mutations réparties aléatoirement et apparues graduellement. Si c'est le cas, ne doit-il pas être possible, comme cela a déjà été fait (Hu et al. 2015), de **retracer la généalogie de ce processus, en retrouvant tout ou partie des génotypes mutants intermédiaires, en milieu naturel, à l'état sauvage, ainsi que leur(s) hôtes?** La séquence du SARS-CoV-RATG13 a été déposée après celle du SARS-CoV-2 (Tang et al. 2020). L'importance des différences observées entre les sites neutres d'un point de vue sélectif, **17%**, suggère que la divergence génétique est beaucoup plus grande, donc plus ancienne que la date d'apparition des premiers cas en Chine. **Est-ce en faveur d'une origine animale accidentelle récente et d'une transmission accidentelle, rapide?**, d'un animal réservoir (une chauve-souris) à un animal vecteur (inconnu, mais qui pourrait être un pangolin?) ou d'un virus artificiellement modifié (Becker et al. 2008), longuement travaillé pour être "humanisé"? Et pour quoi?

Peut-on nier que des modifications génétiques n'ont pas été réalisées avant avec le SARS-CoV-1? En 2015, en Caroline du Nord, des chercheurs provenant de Wuhan n'ont-ils pas transféré du matériel génétique d'un autre coronavirus au SARS-CoV-1. **N'est-il pas possible de faire l'inventaire de tous ces types de manipulations?**

N'ont-elles pas été publiées, voire brevetées, et par quels chercheurs?

Les insertions biomimétiques du génome du VIH présentes dans le génome du SARS-CoV-2 sont similaires à celles présentes dans 3 souches différentes du VIH (Perez 2020). Ont-elles été importées naturellement, aléatoirement? Comment ces transferts génétiques entre espèces ont-ils pu être possibles?

En quels endroits cohabitent le coronavirus ancestral et les coronavirus intermédiaires qui se sont recombinaés avec ces lignées du VIH, **et dans quel hôte, et par l'intermédiaire de quel vecteur** ? Est-ce un phénomène de convergence adaptative ? En réponse à quelle(s) pression(s) de sélection naturelle ? Au Canada, à Winnipeg, au LNMC, se trouvent les structures de recherche les plus performantes au monde travaillant à la fois sur les coronavirus et le VIH, et d'autres virus émergents.

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 félines), **par l'air ou lors de contacts rapprochés** (O'Connor et al. 2001).

Pourquoi n'a-t-on privilégié que la voie d'approche de l'inhibition de l'entrée du virus (Shi et al. 2020) ?

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 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.

1.a. Les protéines et glyco-protéines virales

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, 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).

La structure antigénique de la protéine S du SARS-CoV-2 (Wrapp et al. 2020) est-elle celle habituellement attendue pour un coronavirus sauvage ou pas (Dijkman & van der Hoek 2009, Letko et al. 2018) ?

Le premier séquençage du génome d'un virus à ARN (ribovirus²⁷), 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 sont respectivement habituellement agencées en **di-mères** et **tri-mères**. Elles comportent respectivement 9 (pour HE) et 21 à 35 (pour S) sites potentiels de glycosylation.

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)²⁸, donc chaque récolte virale libérée comporte toujours des virus mutants. **Plus longtemps un virus circule dans une population et plus il accumule de mutations.**

Le SARS-CoV-2 est d'emblée "humanisé" et les génomes analysés sont très homogènes et différent par très peu de nucléotides (Ceraolo & Giorgi 2020). **Pourquoi ?**

1.b. Les pathologies fonctionnelles associées au SARS-CoV-2 sont-elles le fait direct de l'infection virale ?

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.**

27 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.

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

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.

En raison de l'émergence 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, parasite intra-cellulaire, agissent en piratant le métabolisme cellulaire, 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.

Des troubles indirects, comme des infections bactériennes ou des infections par d'autres virus, ne peuvent-ils pas être la conséquence de l'infection virale ? Le SIDA, effet direct du VIH, a pour conséquence l'apparition indirecte de surinfections bactériennes (ré-émergence de la tuberculose) ou virales (cancers rares) qui tuent le malade.

Quels sont les récepteurs cellulaires reconnus par le SARS-CoV-2 ? Le virus peut-il avoir, directement ou indirectement, des propriétés fonctionnelles analogues à celles du VIH ou à d'autres virus ? Partage-t-il les mêmes cellules cibles avec d'autres virus ? Cela ne pourrait-il pas **rendre compte de la diversité des troubles observés** ?

Le SARS-CoV-2 disposerait d'un autre voie d'entrée dans ses cellules-cibles : la basigine ou CD147 (Cluster de Différenciation 147), ou EMMPRIN, une protéine trans-membranaire qui est une immunoglobuline. La basigine est une protéine inductrice d'une métallo-protéase à matrice extracellulaire. Codée par le gène BSG chez l'homme, elle est connue pour être un déterminant du système des groupes sanguins. Ce qui pourrait expliquer des différences de symptômes d'un groupe sanguin à un autre.²⁹ Elle est impliquée dans la croissance tumorale et joue un rôle dans certaines infections virales. Elle est un récepteur de la surface des globules rouges qui est ciblé par le parasite cause du paludisme, *Plasmodium falciparum*. Elle régule la réactivité des lymphocytes.

Le méplazumab (anticorps anti-CD147 humanisé) a été testé in vitro contre le SARS-CoV-2 en cultures de cellules Vero. et le méplazumab a significativement inhibé l'infection des cellules hôtes par le virus.

2. Les caractéristiques physiologiques particulières du SARS-CoV-2

Le virus est très 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, sont 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 sont présentes, qui sont toutes 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.** (Bricage 2020)

Pourquoi n'a-t-on privilégié que certaines chauve-souris sauvages (Zhou P et al. 2020) comme réservoirs d'origine du virus (Hu et al. 2015, Kupferschmidt 2019, Perez 2020) ?

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 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 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 contaminée 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 grippe³⁰.

29 Certains individus sont génétiquement résistants, sont immunisés ou s'immuniseront (auto-immunisation) d'autres sont plus sensibles (et ne seront peut être jamais auto-vaccinés). **La résistance ou la sensibilité est associée au groupe sanguin** de l'individu.

30 Dans le cas de l'hépatite C et de **la fièvre hémorragique d'Ebola** la contagiosité est de l'ordre de 2 (1 personne en infecte 2), elle atteint 4 pour le SIDA et le SRAS, 10 pour les oreillons et 18 pour la rougeole.

2.a. Le pathogène n'est ni celui de la grippe, humaine ou aviaire, ni celui du SRAS ou du MERS.

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 cependant que les sites catalytiques des 4 enzymes virales présentent un très grand degré de ressemblance avec celles du SRAS et du MERS.

Le génome encode des protéines enzymatiques, non-structurales : une 3-chymotrypsine protéase, une papaine 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 qui lui permet de s'attacher aux récepteurs membranaires CD4 et CCR5 des lymphocytes, comme elle le permet au VIH³¹. 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.

2.b. Ecologie et physiologie des interactions entre l'organisme humain et le virus.

La plupart des études n'ont analysé que les sécrétions respiratoires (échantillons de gorge et/ou de nasopharynx). Mais les échantillons de selles sont souvent positifs pour la présence de l'ARN viral beaucoup plus tard au cours de l'infection, tandis que d'autres sites (sang, urine, larmes, sécrétions vaginales) sont encore habituellement négatifs (Fineberg et al. 2020-8b). Il n'est pas rare que l'excrétion virale dans les sécrétions respiratoires se produise **2 à 3 jours** avant les premiers symptômes. Des quantités plus élevées de virus et d'ARN viral sont observées au début de l'infection, indépendamment de la gravité des symptômes. Les crachats et les échantillons nasopharyngés sont plus susceptibles d'être positifs que les échantillons de prélèvement de gorge. L'excrétion d'ARN viral jusqu'à une semaine après la fin des symptômes est courante. Un cas a même été documenté d'une excrétion pendant **49 jours**, bien que cet ARN viral puisse ne pas représenter un virus infectieux. Aucune différence n'a été détectée en fonction de l'âge ou du sexe, **bien que la maladie soit influencée par les hormones sexuelles** (Wambier & Goren 2020).

On sait que les personnes infectées par le SARS-CoV-2, font une séroconversion, elles produisent des anticorps protecteurs contre une nouvelle infection, au moins à court terme. Pour l'instant, on ne sait pas si ces anticorps seront toujours protecteurs au bout de quelques mois. Certains sujets développent les anticorps en quelques jours, d'autres en une ou deux semaines. Au bout de **15 jours**, on constate que 95 % des malades avec des symptômes ont fait une séroconversion. Mais les sujets infectés et asymptomatiques pourraient mettre jusqu'à **28 jours**, voire plus, pour produire des anticorps. Cette latence variable de la séroconversion est-elle en lien avec l'aspect biomimétique du virus ? **Existe-t-il une réaction croisée entre la séroconversion au SARS-CoV-2 et la séroconversion au VIH ?**

Pour le SARS-CoV-2 une durée de contamination de **37 jours** est connue (à ce jour c'est la plus longue connue). La quarantaine est une pratique ancestrale qui a fait ses preuves ! Mais pour ce qui est de la durée de la quarantaine, il faut y ajouter - compte tenu des statistiques de la grippe dite espagnole, de 1918, à Denver, en Amérique du Nord³² - au moins 2 semaines de **temps de latence**, ce qui fait 40+14 jours soit, puisque 7x8=56, 8 semaines au minimum, si on a fait ce choix du confinement. Reprendre trop tôt selon les statistiques relatives à la pandémie de grippe de 1918 expose à un rebond immédiat de la maladie. Seul le suivi de l'épidémie avec des simulations permet de prendre une décision "*toutes choses égales par ailleurs*", d'où l'importance de connaître des situations témoins.

Malheureusement si les statistiques permettent d'évaluer après coup les effets de telle ou telle mesure, elles ne peuvent pas prévoir le comportement d'un organisme vivant, d'un virus. Celui-ci cherche à se propager, **à survivre et à se survivre**, surtout pas à tuer, ce qu'il provoque involontairement lorsque l'espèce dans laquelle il se niche n'a pas encore d'anticorps appropriés. Aucun virus, comme aucun prédateur, n'élimine d'emblée son hôte, ou sa proie, quelle que soit l'espèce, car s'il les tuait tous, il disparaîtrait avec eux. C'est "**un jeu à qui gagne perd**" (Bricage 2014).

31 *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'Immuno-déficience 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.

32 *D'une ville à une autre, le temps de latence et la vitesse d'évolution furent les mêmes. Seule différaient la date du début et la durée du confinement (Kolata 1999, Barry 2004).*

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 1067 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 (Bricage 2020) ? **L'homme ne pourrait-il pas être aussi un réservoir du virus ?**

L'ARN du SARS-CoV-2 est, à **89 %**, proche des coronavirus liés au SRAS, retrouvé dans les chauve-souris de l'espèce *Rhinolophus sinicus*, et identifié en 2005. La séquence nucléotidique de la sous-unité ORF1 n'est identique qu'à **68%** à celle du SRAS, **ceci n'indique-t-il pas qu'une parenté, et pas nécessairement la même origine ?**

Au cours de sa progression pandémique le virus a accumulé des mutations et des centaines de génomes différents ont été mis en ligne sur la plateforme de recherche commune GISAID. Ces mutations peuvent révéler comment le coronavirus évolue tant au niveau de sa multiplication que de son infectivité. Qu'apporte l'analyse de cette évolution naturelle du virus humanisé ?

Peut-on se contenter d'un consensus ne trouvant d'autre origine au SARS-CoV-2 qu'un "manque de chance ..." inexplicable à ce jour ? (figure 3)

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

L'**Institut de virologie de Wuhan**³³ (Ambassade de France en Chine 2016-1) est un institut de recherche administré par l'Académie des Sciences de Chine. En 2015, l'institut a ouvert un laboratoire P4, le premier en Chine. Sa conception, démarrée **en 2003, après l'épidémie de SARS-CoV-1**, s'est faite en collaboration avec la France. Une partie du personnel de recherche a été formée au laboratoire P4, de Bio-Mérieux, à Lyon. La cérémonie d'accréditation du laboratoire, en février 2017, a eu lieu en présence du Premier Ministre français, accompagné de la Ministre française des Affaires Sociales et de la Santé et du Président de l'INSERM. Ce projet devait « *permettre à la Chine, en partenariat pionnier avec la France, de mieux comprendre et prévenir les épidémies et les pandémies y compris les plus dangereuses comme la grippe aviaire, pour protéger la population chinoise et la santé mondiale* ». Une spécialité de ce laboratoire P4 est **la recherche sur les coronavirus transmis par les chauve-souris**, et il a déposé des brevets sur les coronavirus (Perez, 2020). En 2017, il a été accrédité pour étudier le virus d'Ebola.

Le laboratoire entretient des liens étroits avec le Laboratoire National de Galveston de l'Université du Texas.

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 du nouveau coronavirus à partir du laboratoire de haute sécurité de Wuhan (le Wuhan Center for Disease Control and Prevention WCDCP), où des chercheurs travaillent sur les coronavirus des chauve-souris.

Le WCDCP travaille conjointement avec l'**Institut de virologie de Wuhan qui mène des recherches sur des zoonoses** en lien avec la maladie d'Ebola, la fièvre hémorragique du Congo Crimée, et le NIPAH [un virus véhiculé par les porcs et les chauves-souris]. La Chine n'a jamais précisé ce que sont devenus les laboratoires mobiles de biologie P3 (ou CL3) qui y avaient été en partie financés par le gouvernement français après l'épidémie de SRAS. **"Les chinois ont des étudiants dans le monde entier, avec 40 chercheurs sur un sujet quand dans un autre laboratoire il n'y en a que 2."** Voulu et construit avec l'aide de la France, le laboratoire de virologie P4 de Wuhan a échappé au contrôle des scientifiques français. Selon la cellule investigation de Radio France³⁴, un vaccin contre le COVID-19 y a été testé.

33 https://fr.wikipedia.org/wiki/Institut_de_virologie_de_Wuhan

Peut-on imaginer une "fuite involontaire", due aux mauvais protocoles de sécurité d'un institut censé respecter les normes les plus strictes ? Dans cette **hypothèse, hautement improbable**, le "patient zéro" ne serait-il pas un employé accidentellement contaminé, qui aurait propagé le virus dans la population locale ?

Des outils logiciels, d'analyse statistique et de comparaison de séquences génétiques, permettent de construire des arbres évolutifs (Gouy et al. 2009). Une phylogénie des beta-coronavirus de type SRAS, y compris le nouveau coronavirus SARS-CoV-2, est continuellement mise à jour en ligne, avec un outil logiciel³⁵ (Bedford & Hodcroft 2020). Le 25 février 2020, elle comprenait déjà 52 génomes et 2.090 le 30 mars 2020. Comment l'interpréter ?

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. Le génome du coronavirus de Wuhan contient des insertions semblables à celles du génome du VIH : 4 insertions dans la séquence de la spicule glycoprotéique S 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, car 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 CD4³⁶ 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 les insertions GTNGTKR (IS1), HKNNKS, HKNKR (IS2), GDSSSG (IS3) et QTNSPRRA (IS4), qui non seulement sont absentes de toute séquence protéique S du SARS-CoV-1 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). (Bricage 2020)

1.a. Protéases et activations protéasiques : un réseau d'interactions entre virus et cellule-hôte

Au cours de la reconnaissance des récepteurs d'entrée du virus dans la cellule et après son entrée dans la cellule, les types d'activité protéasique disponibles sont le facteur limitant pour la mise en place et l'activation des protéines fonctionnelles du virus. C'est là que se situe la barrière de spécificité pour ne pas être une cellule hôte du virus (Graham & Baric 2010, Shulla et al. 2011, Simmons et al. 2013, Letko et al. 2018).

Cependant, en plus des propriétés de reconnaissance nouvelle, issue du VIH, des récepteurs humains CD4 et CCR5 des lymphocytes, organisme génétiquement modifié, le virus chimère conserve des propriétés physiologiques des coronavirus et le récepteur cellulaire membranaire pour leur glycoprotéine de surface reste l'enzyme de conversion de l'angiotensine humaine 2 (ACE2). Le SARS-CoV-2 et le coronavirus humain NL63 (hCoV-NL63)³⁷ utilisent la même enzyme ACE2 comme récepteur d'entrée dans la cellule hôte. ACE2 est le récepteur commun d'entrée des coronavirus (Du et al. 2009). Mais rien n'indique qu'il soit le seul.

34 https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/covid-19-enquete-sur-le-p4-de-wuhan-ce-laboratoire-en-partie-finance-par-la-france-ou-a-ete-identifie-le-virus_3920783.html

35 <https://nextstrain.org/groups/blab/sars-like-cov?c=host>

36 CD est l'abréviation de Cluster of Differentiation https://fr.qwe.wiki/wiki/List_of_human_clusters_of_differentiation

37 h pour humanisé

Même si les acides aminés, correspondants aux insertions 1, 2, 3, 4 du génome de la protéine d'enveloppe S, dans un modèle tri-dimensionnel d'interaction entre la protéine S et le récepteur habituel des coronavirus, ACE2, ne sont pas localisés au site actif de reconnaissance entre S et ACE2, **ceci n'indique pas qu'ils ne contribuent pas par leur présence indirectement à cette interaction, ni qu'ils ne sont pas impliqués dans d'autres interactions avec d'autres récepteurs.**

1.b. Déséquilibre immunitaire et immuno-dépression

Parmi les 4 souches de coronavirus humains circulantes au niveau mondial, 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. Ce qui augmente son éventail de cellules humaines hôtes. Un tel phénomène explique-il peut-être pourquoi la COVID-19 s'aggrave-t-elle au septième jour, alors que cela devrait correspondre, habituellement, à la fin du rhume ?

Des marqueurs physiologiques permettent d'anticiper l'aggravation du COVID-19 chez certains patients (Chen G et al. 2020, Chen W et al. 2020). **Tous ces malades ont notablement moins de lymphocytes T, des 2 types CD4+ et CD8+, que la normale. Cette diminution est d'autant plus prononcée que la forme du COVID-19 est une forme sévère.** Les lymphocytes T CD4+ sont des acteurs clés de la lutte contre les infections virales, bactériennes et parasitaires.

Leur déplétion n'est-elle pas associée au SIDA, à la suite de l'infection par le VIH ? (figure 3)

75% des premiers patients hospitalisés présentaient une lymphopénie.

Les patients décédés avaient tous un système immunitaire affaibli. Mais les deux tiers étaient au préalable tous en bonne santé. Si on excepte les cas des patients affaiblis tous ont présentés une immuno-dépression, qui ne peut être due qu'à l'infection virale.

Quant aux lymphocytes B, la situation est inversée, ils sont plus abondants dans les formes sévères que dans les autres, et leur augmentation est supérieure à la diminution des lymphocytes T.

Au total, **les formes sévères montrent une plus grande quantité de cytokines dans le sang.**

Elles se distinguent des formes modérées, paradoxalement, à la fois par une leucocytose (augmentation du nombre de globules blancs, de type sécréteur), mais aussi une lymphopénie (une baisse du nombre de lymphocytes) plus importantes. Et la production d'interféron (IFN-gamma) est inférieure. Les cytokines, dont les interleukines IL4, IL5, IL6, IL10, IL13, produites en trop grandes concentrations, marquent les formes sévères du COVID-19. Ce déclenchement d'un "**orage de cytokines**" (ou lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire) entraîne **une hyper-inflammation** qui se traduit par la libération massive et auto-entretenu de cytokines (les interleukines IL6, IL2, IL7, IL10, le TNF-alpha...), molécules impliquées dans l'activation et le contrôle du système immunitaire.

Cette réponse aberrante, avec l'altération des macrophages contrôleurs de l'inflammation, est associée à l'inflammation des voies respiratoires et nerveuses et à la myocardite inflammatoire (Ural et al. 2020). Cette dérégulation du système immunitaire face à un virus, est déjà connue depuis la grippe pandémique (Lahariya et al. 2006). Elle entraîne une hypertension artérielle, une désorganisation de la paroi des capillaires sanguins, des œdèmes tissulaires, une hypoxie... conduisant à la défaillance d'un ou plusieurs organes, défaillance qui peut être fatale.

Tous ces symptômes ne s'expliquent-ils, globalement, par la nature hybride, chimérique, du SARS-CoV-2, coronavirus bio-mimétique du VIH (Bricage 2020) ? (figure 3)

1.c. Quelle diversité génétique et physiologique ?

Le génome du SARS-CoV-2 est plus stable que celui du SARS-CoV-1 ou du MERS-CoV- (Graepel et al. 2017). **N'est-ce pas ce que l'on attendrait d'un virus artificiel, destiné à être breveté,** élaboré à partir d'un SARS-CoV- sauvage ? Une délétion presque complète (382 paires de nucléotides) de l'ORF8 a été observée dans le génome du SARS-CoV-2 chez certains malades à Singapour (Su et al. 2020). Elle enlève une **Séquence Régulatrice de la Transcription (TRS)**, ce qui pour effet d'augmenter la transcription de la protéine N. Lors de la pandémie à SARS-CoV-1 de 2003 une mutation similaire avait été observée. Elle a été interprétée comme un processus adaptatif réduisant la virulence du virus contre son hôte humain (Muth et al. 2018). Mais elle a été observée aussi chez les chauve-souris chez lesquelles le virus sans cette délétion est inoffensif... Comment la traduction est-elle régulée (Vinson 2000) ?

La seule façon d'observer les effets d'une mutation c'est d'examiner le comportement du virus correspondant en culture de cellules. Est-il plus ou moins pathogène, délétère, pour la cellule ? Pour que le virus survive il faut que la cellule survive jusqu'au terme du cycle de production de virus. Est-il plus productif ?

La quantité de particules virales complètes, viables, produite par cellule, est le facteur limitant de la ré-infestation virale potentielle. Est-il plus ou moins transmissible, infectieux, de cellule à cellule ? Son entrée dans une autre cellule est-elle facilitée ou inhibée ? (figure 3)

Le SARS-CoV-2 se transforme plus lentement qu'attendu pour un coronavirus sauvage. C'est ce qui permet d'établir facilement sa généalogie, les chercheurs partageant leurs résultats en ligne.

Le taux de mutation du SARS-CoV-2 est inférieur d'un facteur 10 à celui d'un virus grippal. Le génome d'un virus, isolé d'un adolescent américain diagnostiqué malade le 27 février 2020 dans l'état de Washington, comparé à celui d'un des premiers virus isolé et séquencé, ne diffère que par 3 mutations ponctuelles. Au 24 mars 2020, les séquences identifiées dans l'état de Washington (2500 cas et 124 décès) ne confirment-elles pas **l'existence d'un unique virus infectant, issu d'une introduction unique** ? Le génome des coronavirus du SARS est l'un des plus grands des génomes des virus à ARN monocaténaire à polarité positive (*single stranded positive-sense RNA*), à traduction directe, **pourquoi n'est-il donc pas plus affecté par des mutations** ?

L'intérêt d'un coronavirus pour élaborer un clone viral vaccinal réside dans la présence d'une protéine non-structurale (nsp 14-ExoN) porteuse d'**une activité enzymatique correctrice des erreurs de réplication** (*proofreading 3'-to-5' exoribonuclease*), qui corrige les erreurs éventuelles de la RNA polymérase RNA-dépendante (nsp 12). Sa structure est connue (Gao et al. 2020). Une mutation, entraînant à une substitution d'un acide aminé par un autre au site catalytique de cette enzyme, comme celles observées dans les génomes du SARS-CoV-1 et du **Virus de l'Hépatite Murine (MHV)**, provoque une baisse de la fidélité de réplication de 20 fois, ce qui augmente le taux des mutations spontanées, et accroît simultanément la sensibilité aux analogues nucléotidiques.

Ce qui augmente encore le taux de mutation, au moins jusqu'à 250 fois (MHV). Cependant, chez le MHV des mutations dans le génome codant la protéine S, paradoxalement, accroissent la capacité de réplication du virus (Tang et al. 2020).

Le fait que les premières séquences étaient presque identiques, ce qui plaiderait en faveur d'un unique passage d'un virus d'un animal à l'homme, plaide-t-il en faveur d'un virus sauvage (?), subitement humanisé et transmis par un vecteur inconnu, ou d'un virus artificiel antérieurement issu d'un virus sauvage avant ingénierie, et ayant contaminé un individu pendant cette phase d'ingénierie ?

Pourquoi n'observe-t-on aucune diversité génétique des premiers isolats viraux de personnes infectées ?

1.d. Phylogénie et évolution virale.

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. Comment a-t-il pu acquérir la capacité d'infecter une cellule hôte humaine (Dijkman & van der Hoek 2009) ? Quels sont les récepteurs reconnus par les SARS-CoV-2 ?

Le SARS-CoV-2 et le VIH-1 ont des tailles et des génomes similaires. Des modifications, artificielles, ciblées, du génome de l'un par l'autre, vont lui permettre d'acquérir cette capacité. Le SARS-CoV-2 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 MERS, les progrès biotechnologiques ont accéléré le développement de vaccins. Et les coronavirus inoffensifs sont apparus comme des candidats 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 du SIDA ? (Bricage 2020)

Fin mars 2020, environ 1.500 génomes avaient été comparés. Comment expliquer le fait que le génome du SARS-CoV-2 ne soit **qu'à 50%** identique à celui du MERS-CoV et **qu'à 79,5%** à celui du SARS-CoV-1 ?

Une protéase partageant **86%** d'identité de ses acides aminés avec la protéase SARS-CoV-1 PLP a été isolée d'une chauve-souris, puis, **en utilisant la génétique inverse**, la séquence génétique correspondante a été insérée dans le génome du SARS-CoV-1. Le virus modifié génétiquement s'est multiplié en culture de cellules Vero (Chinese SMEC 2004). Depuis des études de génomique virale ont découvert et séquencé des milliers de génomes de coronavirus. Même s'il y a peu d'outils biotechnologiques pour tester leur aptitude à infecter les cellules humaines, cela veut-il dire qu'ils n'ont pas été testés et utilisés ?

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

Les données dont on dispose ne soutiennent-elles pas fortement l'idée que le SARS-CoV-2 est une souche de vaccin ? A défaut d'éventuelles études cliniques de son utilisation chez l'homme, ne peut-elle pas s'être accidentellement échappée d'un laboratoire ? Comment expliquer la mise en quarantaine, aussi immédiatement et aussi efficacement, d'une ville de 11 millions d'habitants ? ³⁸... alors que le virus ne semble pas plus mortel que la grippe saisonnière ? Le risque, accidentel ou intentionnel, mais prévisible, avait-il été anticipé ? (Hugh-Jones & Brown 2006)

*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 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 SRAS et MERS, 904 pour le virus 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 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 !*

Ce virus modifié ne possède-t-il pas 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 d'Ebola. Ce qui explique la mise en place d'un niveau de sécurité sanitaire, pour les soignants, comparable à celui de l'épidémie d'Ebola. D'autant plus nécessaire que s'il est facile d'identifier un malade contaminé par le virus ebola, il peut être impossible d'identifier un individu contaminé asymptomatique, **asymptomatique mais vecteur** du SARS-CoV-2 ! (Bricage 2020)

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

Même si les sociétés, les cultures, les individus, n'ont pas le même regard sur les risques émergents, comme la grippe (Vallat 2006), la Recherche-Développement ne doit-elle pas être partagée au niveau mondial ? Sinon comment avoir confiance dans l'avenir à court terme et *a fortiori* à long terme ? ³⁹

3. Comment le virus, "volontairement construit", a-t-il été "involontairement libéré" ?

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) ⁴⁰.

3.a. **Les niveaux de sécurité en laboratoire peuvent-ils encore être plus élevés ?**

Le LNMC⁴¹ comporte tous les niveaux de sécurité (Containment Level ou **CL**, ou P), de niveau 2 (CL2), 3 (CL3 ou P3) et 4 (CL4 ou P4) dans ses structures. Le niveau 3 est spécialisé dans l'étude des agents pathogènes transmissibles par voie aérienne, et infectieux à faible concentration, comme les virus de la grippe pandémique et les coronavirus, ou comme le virus du Nil Occidental (West Nile Virus), **qui peuvent causer des maladies infectieuses très graves voire mortelles.**

38 Les autorités chinoises ont fait construire des hôpitaux en quelques jours... une démonstration claire d'efficacité ! Sauf que c'est impossible sans la préparation au préalable de projets bien organisés ... La commande et l'acheminement des matériaux de construction préfabriqués et le stockage dans un volume impressionnant des équipements préalablement disponibles, la réquisition de la main-d'œuvre, la mise en place des réseaux d'eau et d'égouts, du réseau de communication..., **tout s'est passé très rapidement...**

Sans une programmation préalable, la coordination, suivies de l'exécution ne sont absolument pas possible !!!

39 **La Chine a décidé de renforcer son contrôle de la recherche sur l'origine exacte du coronavirus.**

Tous les articles universitaires doivent désormais être vérifiés et validés par des responsables du gouvernement chinois. Pourquoi ?

40 <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/programmes/laboratoire-national-microbiologie.html> Le LNMC est un énorme conglomérat de structures de recherche avec 5 sites principaux au Canada : le **Centre scientifique canadien de santé humaine et animale** et le **Centre de recherche en maladies infectieuses**, à Winnipeg (Manitoba), le **Laboratoire national de microbiologie** est aussi présent à Guelph (Ontario), à la **Faculté de médecine vétérinaire** de l'Université de Montréal à Saint-Hyacinthe (Québec), et à Lethbridge (Alberta)

41 https://en.wikipedia.org/wiki/National_Microbiology_Laboratory

Le niveau 4 est dévolu à l'étude **des agents responsables de maladies fatales pour lesquelles aucun traitement ou vaccin n'est disponible** comme les virus respiratoires, les virus d'Ebola, de Marburg ou de la fièvre de Lassa, le VIH et les rétrovirus émergents. Le LNMC est spécialisé dans les zoonoses⁴², maladies humaines émergentes à partir de sources animales, comme la grippe (transmises par les oiseaux sauvages ou les animaux domestiques) ou les SARS et MERS (transmis par des mammifères sauvages ou domestiques à partir du réservoir de coronavirus des chauve-souris). **Comme l'indiquent ses publications et brevets déposés**, son personnel comprend des microbiologistes de très haut niveau et aussi des experts en informatique et en biosécurité.

Pendant 14 ans (de 2000 à 2014) le LNMC a été dirigé par le Dr. Frank Plummer, qui dirigeait auparavant (de 1984 à 2001), à Nairobi au Kenya, le très renommé Programme de contrôle du SIDA au Kenya ("Kenya AIDS Control Program") co-encadré par les Universités du Manitoba (Canada) et de Nairobi (Kenya), et qui a mis en évidence qu'une population de femmes kényanes, hétérosexuelles, travailleuses du sexe à Nairobi, toutes infectées par le VIH possédaient une immunité obtenue naturellement contre le VIH.

Ce qui laissait augurer de la possibilité de mettre au point un vaccin contre le SIDA.

Et, mettre au point un vaccin anti-VIH c'est le jack pot pour son inventeur...

3.b. Les outils biotechnologiques disponibles et leurs applications.

L'étude des zoonoses, comme la maladie de Lyme, les encéphalites à virus, les atteintes dues au virus Zika, ou la rage (toujours mortelle en l'absence de vaccination), n'est **possible qu'avec des équipes de chercheurs spécialisés de très haut niveau technologique, qui maîtrisent des méthodes d'investigation très avancées...**, de **génomique** (séquençage de génomes à ADN ou ARN et génotypage), de **protéomique** (spectroscopie de masse, séquençage et synthèse protéique), de **bio-informatique** (analyse statistique et comparaison de génomes et de gènes, analyse statistique et comparaison de protéomes et de protéines, **modélisation tri-dimensionnelle**, et recherche des inter-actions entre génome et protéome), et de pathologie moléculaire (cultures de cellules et de tissus, diagnostics in vitro et utilisation d'animaux modèles), **et qui ont l'habitude d'un travail en équipe pluridisciplinaire.**

Les protocoles expérimentaux (Canavagh 2008), et les outils d'ingénierie génétique des coronavirus (Masters & Rottier 2005), 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 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 (Tian et al. 2012). 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.

L'édition de gènes est un ensemble de méthodes (CRISPR-Cas9, TALEN,..) qui utilise des endo-nucléases (enzymes digérant spécifiquement des sites au sein de la molécule d'ADN)⁴³ pour supprimer ou insérer des gènes dans un génome. **L'application de cette technique a révolutionné les manipulations génétiques.** La production scientifique dans ce domaine a quadruplé entre 2011 et 2015 dans le monde, alors qu'elle a été multipliée par 15 en Chine (Ambassade de France en Chine 2016-1). La part des publications scientifiques chinoises en relation avec l'édition de gène était de 4 % de la production mondiale en 2011, elle représentait 17 % en 2015 et 20 % en 2016. La Chine a incontestablement pris une position dominante dans ce domaine scientifique et dans ses applications.⁴⁴

*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,*

42 <https://www.canada.ca/en/public-health/programs/national-microbiology-laboratory-for-professionals.html>

43 **Initialement c'est un mécanisme de défense bactérien contre les virus**

44 <https://cn.ambafrance.org/IMG/pdf/news-3-mai2016-web.pdf>

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.** Les séquences d'acides aminés reconnus par l'enzyme pour une découpe physiologiquement convenable doivent être en accord parfait avec la stéréochimie du site catalytique de la protéase. (Bricage 2020)

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.

3.c. **Quel partage des responsabilités ?**

L'Institut de virologie de Wuhan⁴⁵, ouvert en 2003, a été conçu pour repérer précocement de nouvelles zoonoses, comme la grippe aviaire ou le SRAS. C'est un institut de recherche de classe mondiale qui effectue des recherches renommées en virologie et immunologie. En 2005, une équipe comprenant des chercheurs de cet institut a publié des travaux sur l'origine du SARS-CoV-1, montrant que des espèces de chauve-souris sont des réservoirs naturels de biodiversité des coronavirus, comme celui du SARS-CoV-1.

En juillet 2019, **CBC News**, la chaîne de radio-télévision du Canada a fait mention d'une expulsion par le LMNC, 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 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 données⁴⁶. L'Université du Manitoba a réaffecté les étudiants chercheurs expulsés du programme.

Le Centre de recherches de Wuhan nie toute responsabilité dans l'apparition du SARS-CoV-2.

Un rapport de 2009, dans le Winnipeg Free Press, détaille le vol, confirmé, de 22 flacons d'un **matériel biologique sur lequel le Dr. Plummer dirigeait un travail de recherche.**⁴⁷

Le Dr Frank Plummer avait reçu un **échantillon de coronavirus du SRAS saoudien sur lequel travaillait le LNMC** et lui-même dirigeait un **travail sur un vaccin contre le VIH**. CBC news a relaté sa mort, dans des conditions mystérieuses, au Kenya, où il était présent pour la convention annuelle du Centre pour la recherche et la formation sur le VIH/SIDA et les maladies sexuellement transmissibles (MST) de l'Université de Nairobi.

IV. Quelle 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 SARS-CoV-2 verra-t-il le jour ?

Si le SARS-CoV-2 a été conçu pour être un virus-vaccin, préventif ou curatif, contre le SIDA, est-il possible de construire un vaccin contre le SARS-CoV-2 ? La construction de coronavirus biomimétiques d'Ebola, de Zika, du VIH, de la grippe,... n'est-elle pas une extraordinaire voie vers **une solution systémique** contre les maladies virales émergentes ? Cette ingénieuse **ingénierie des "coronavirus-vaccins"** pourrait-elle être développée pour la mise au point de vaccins contre d'autres virus ? Est-elle à privilégier malgré tout, à poursuivre, parce qu'*a priori* un rhume n'est qu'une affection qui devrait être bénigne ? Personne n'est jamais définitivement vacciné contre le rhume ou la grippe !

Les virus du rhume sont très contagieux et (supposé) inoffensif (à l'état naturel !) N'est-ce pas là l'intérêt d'utiliser un virus du rhume pour fabriquer un vaccin ? Tout ne dépend que de la souche de départ et de son ingénierie ultérieure. Et les coronavirus, parce qu'ils sont à l'origine de nombreuses zoonoses, tant des animaux domestiques que de l'homme, n'ont-ils pas fait l'objet d'études intensives (Shi et al. 2020) ? **Mettre au point un vaccin préventif, à partir d'un virus modifié, atténué et biomimétique d'un autre virus, n'est-ce pas une stratégie courante ?**

45 https://en.wikipedia.org/wiki/Wuhan_Institute_of_Virology

46 *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".*

47 <https://www.aubedigitale.com/un-scientifique-canadien-au-centre-dune-enquete-chinoise-de-bio-espionnage-retrouve-mort-en-afrique>

Comment affirmer que le SARS-CoV-2 n'a pas été artificiellement conçu à partir d'un coronavirus sauvage préalablement isolé et similaire à la souche RaTG13, souche qui n'a été déposée qu'ultérieurement, après l'isolement du SARS-CoV-2 et son séquençage complet ? Quelle confiance peut-on accorder à la séquence RaTG13 ? Pourquoi n'a-t-elle été rendue publique qu'en 2020 alors qu'elle avait été isolée en 2013 (Racaniello et al. 2020) ?

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'enzyme intégrase qui accompagne le génome des rétro-virus est heureusement absente dans la capsid des coronavirus.*

Peut-on ne pas s'attendre à ce que le SARS-CoV-2, biomimétique du VIH, ne possède-t-il pas comme lui des cellules réservoirs ? Dans ce cas n'observera-t-on pas des rechutes de patients guéris ?

En outre le SARS-CoV-2 étant à la fois un coronavirus et un virus biomimétique du VIH, ne possède-t-il pas des propriétés nouvelles, émergentes ? **Ne peut-on pas s'attendre à observer plusieurs réponses successives de l'organisme au cours d'un même épisode infection par un virus hybride ?**

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. 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**. Ces thérapeutiques ne sont possibles que dans un cadre clinique confiné. On utilise, en accompagnement, une chimiothérapie pour détruire les anciennes cellules souches avant de greffer les cellules souches modifiées in vitro.*

En culture *in vitro*, des cellules humaines peuvent être modifiées génétiquement, par intégration d'une partie sélectionnée du génome viral à ARN rétro-transcrit en ADN, de façon à obtenir des clones ne produisant qu'une protéine parmi toutes celles qui constituent le coronavirus (Gordon et al. 2020). Des analyses par spectrographie de masse peuvent ensuite révéler les centaines d'interactions potentielles entre les protéines humaines et virales. Cette liste des interactions affectant les protéines humaines ne pourrait-elle pas être un guide pour de potentiels traitements, en recherchant dans les banques de données, à l'aide d'un logiciel d'intelligence artificielle (Cariou 2020), les interactions avec les produits déjà autorisés ?

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) :*

« 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 2008a),*
- 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 HIV 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. »*

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.

Depuis 2003, les chercheurs de l'Institut de virologie de Wuhan ont analysé des prélèvements de milliers de chauve-souris de différentes localités en Chine et isolé plus de 300 séquences de génomes de coronavirus. En 2015, une équipe internationale comprenant 2 chercheurs de cet institut a réalisé l'infection de cellules cancéreuses HeLa. L'équipe a créé un virus hybride en combinant un coronavirus sauvage de chauve-souris avec un virus du SARS artificiel, entretenu au laboratoire dans un modèle animal (souris), biomimétique de la maladie humaine. Ce virus hybride a été capable d'infecter les cellules humaines. En 2017, une équipe de l'institut a annoncé avoir séquencé des génomes de coronavirus sauvages, isolés de chauve-souris, contenant les gènes du SARS, et fait l'hypothèse qu'ils étaient les ancêtres des virus du SARS (Perez 2020). **Le SARS-CoV-2 contient-il des séquences déjà utilisées, ou brevetées,** en Chine ou ailleurs, pour être utilisées dans la création de vaccins ? En 2008, des virologistes se sont inquiétés de savoir si de telles expériences de création de virus hybrides artificiels étaient justifiables **compte tenu du risque de leur possible libération accidentelle.**

Qu'il soit d'origine sauvage ou artificielle, le SARS-CoV-2 n'est-il pas un ancêtre d'un futur vaccin potentiel contre le VIH ou contre un autre virus ? S'il est d'origine artificielle, n'est-il pas une étape d'un virus-vaccin, en cours de fabrication, et qui n'aurait PAS dû être utilisé en l'état ?

Le SARS-CoV-2 est-il un avatar conçu pour créer un vaccin préventif du SIDA, un coronavirus chimérique, biomimétique du virus du SIDA, et, peut être d'autres virus, si le travail avait été mené à terme (Bricage 2020) ?

Va-t-il être encore plus difficile de concevoir un vaccin par les méthodes biotechnologiques habituelles, qui ont toujours échoué pour ce qui est du vaccin anti-VIH ?

4. Quelles voies de traitement explorer ?

On peut distinguer plusieurs pistes de recherche. Mais, compte tenu du fait, qu'à ce jour toutes les approches passées, conventionnelles, ont échoué dans la mise au point d'un vaccin anti-VIH par exemple (Bricage 2005a, 2005b), ne faut-il pas s'orienter vers des approches nouvelles, inédites, voire paradoxales (Bricage 2008a, 2008b, 2008d) ?

La recherche en matière de vaccins préventifs, ou curatifs (Bricage 2005a, 2008a) est hautement compétitive.

Tout peut-il être permis ?

4.a. La stratégie chimique, habituelle, plus ou moins consensuelle...

La première voie, classique, porte sur les molécules bloquant l'activité du virus lui-même et vise à faire baisser, directement ou indirectement, la charge virale. Des molécules antivirales sont testées depuis le 22 mars 2020 dans différents pays, dont la France. L'étude européenne Discovery (3.200 patients, 15 hôpitaux en France) vise à tester 4 traitements potentiels à base de molécules déjà connues, dont l'hydroxychloroquine, dérivé d'un antipaludéen.

Les coronavirus peuvent pénétrer directement à partir de la surface cellulaire lorsque la protéine S du virion liée au récepteur est affectée par la trypsine, ce qui induit le clivage de cette protéine S et active son potentiel de fusion. **Le SARS-CoV-1 n'a-t-il pas déjà été manipulé (Bosch et al. 2008) avec l'introduction d'une séquence de clivage de type furine dans la protéine S des acides aminés 798 à 801 ? Et, la protéine S du SARS-CoV-2 ne contient-elle pas un site de clivage semblable à celui de la furine, site qui est absent de tout autre virus du même clade (Coutard et al. 2020) ?** Et la protéine S mutée modifiée a été clivée et a induit la fusion cellulaire sans traitement à la trypsine lorsqu'elle est exprimée à la surface cellulaire. La furine a été découverte en 1986. Le premier inhibiteur de la furine a été breveté en 1994 et d'autres ont été brevetés en 2015.

Des inhibiteurs de la furine ont déjà été utilisés contre des virus qui utilisent des glycoprotéines avec un site de clivage de type furine, par exemple contre le virus Ebola (dont la protéine gB contient un site de clivage par la furine), ou le VIH-1, dont la fusion membranaire est dépendante de la glycoprotéine gp160 (Anderson et al. 1993). Mais on n'a pas observé de réduction de la réplication du virus d'Ebola **parce que le virus possède une autre enzyme de coupure !**

4.b. La sérothérapie, une thérapie ancienne, mais qui a fait ses preuves...

Une solution consiste à transférer le plasma sanguin "donné par des patients guéris du COVID-19", qui contient donc des anticorps qui ont permis à l'organisme de vaincre le SARS-CoV-2 (figure 3).

Mais, les coronavirus, qui circulent depuis toujours dans l'espèce humaine, sont habituellement très peu dangereux et ne déclenchent qu'une immunisation de faible intensité et de faible durée. C'est la raison pour laquelle tout un chacun a et aura plusieurs rhumes au cours de sa vie. Les coronavirus émergents, comme le SARS-CoV-1 ou le SARS-CoV-2, mortels eux, sont-ils pour autant plus protecteurs ? Les patients guéris, affectés par le SARS-CoV-1 en 2003 ou le MERS-CoV en 2012, ne présentaient plus d'anticorps respectivement moins de 36 mois et moins de 18 mois plus tard. Le SARS-CoV-2 déclenche une immunisation, présente après la guérison, ce qui justifie la possible utilisation de leur plasma pour soigner curativement d'autres patients gravement atteints. Mais elle est d'apparition, d'intensité et de durée très variables selon les individus (Debroise 2020). Pourquoi ?

Le virus ne peut-il pas persister dans l'organisme bien après la disparition des symptômes ?

On a observé, dans le cas de la maladie d'Ebola, que d'anciens malades guéris continuaient à propager le virus. N'est-il pas possible que le virus, après la rémission des symptômes, et la négativité des tests diagnostiques, puisse encore être **présent, protégé dans des réservoirs cellulaires, comme c'est le cas pour le virus du SIDA** auquel il ressemble ? (figure3)

4.c. L'utilisation d'anticorps monoclonaux.

Cette stratégie vise non pas à bloquer le virus, mais à éviter l'hyper-réaction du système immunitaire, l'orage inflammatoire observé dans les formes graves de la maladie.

Pour cela, des chercheurs testent des anticorps monoclonaux créés à partir de souris génétiquement modifiées et obtenables en grandes quantités. Ces anticorps ne pourraient-ils pas être produits par des cellules souches génétiquement modifiées (Bricage 2005a) ?

4.d. La piste des anticorps neutralisants.

Parmi les différents types d'anticorps produits par les lymphocytes, certains n'influent pas directement sur l'activité de l'agent pathogène, mais vont, en s'y associant, montrer à d'autres acteurs de l'immunité qu'ils sont une cible. Les anticorps neutralisants interfèrent directement avec le microorganisme pathogène, reconnu comme étranger, nuisent à son fonctionnement, bloquent son activité, voire le neutralisent définitivement.

Qu'en est-il avec le nouveau coronavirus ?

On possède un inventaire des anticorps neutralisants actifs contre le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV. Est-ce que des mélanges de plusieurs anticorps neutralisant ciblant le domaine **RBD**⁴⁸ de la protéine S sont également actifs contre le SARS-CoV-2 ? Ou pas ? A l'inverse des anticorps du plasma des individus guéris convalescents, ils éviteraient le phénomène, paradoxal, de facilitation de l'infection.⁴⁹ (Jiang et al. 2020)

Un anticorps (CR3022) contre le domaine RBD de la protéine S qui s'associe au récepteur ACE2 a été isolé d'un patient guéri (Yuan et al. 2020). Qu'en est-il d'autres anticorps potentiels contre d'autres récepteurs ?⁵⁰

L'ennui c'est qu'on ne sait pas si la présence d'anticorps anti-SARS-CoV-2, détectés après l'apparition des premiers symptômes, indiquent une protection réelle contre la maladie ou pas, car chez les adultes en bonne santé, même si on détecte des anticorps contre les coronavirus les plus communs connus (hCoV-**OC43** provenant des bovidés, hCoV-**229E** provenant des camélidés, hCoV-**NL63** provenant des chauve-souris, et hCoV-**HKU1 d'origine inconnue**), chacun peut toujours être atteint chaque hiver par un rhume dû à coronavirus (Fineberg et al. 2020-7, 2020-8b).

48 **RBD** abréviation anglaise pour **Receptor-Binding Domain**, en français "domaine de liaison"

49 Phénomène éventuel, observé avec le SARS-CoV-1, par lequel, sans que l'on sache trop comment, des anticorps non neutralisants favorisent l'infection virale (en anglais **ADE**, pour **Antibody-Dependent Enhancement**)

50 Le récepteur spécifique des CoronaViridés sauvages est **ACE2** | [https://en.wikipedia.org/wiki/Angiotensin-converting_enzyme_2]

Le méplazumab, inhibiteur des récepteurs **CD147**, a été testé pour éviter une possible voie d'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules cérébrales. Le CD147 est un récepteur associé à la colonisation vasculaire et plutôt une voie d'entrée pour des bactéries, comme celles de la méningite.

Le récepteur **CD47** est associée à la fibrose rénale et **nombre de patients succombent à une défaillance rénale**. Le récepteur CD47 intervient dans le **contrôle du système phagocytaire (macrophages)** et il est impliqué dans le **contrôle de la progression tumorale**. Est-il impliqué ?

Le récepteur **CD209** est un récepteur à large spectre, présent à la surface des cellules dendritiques, il est associé à la dengue, c'est un récepteur d'attachement des phlébovirus. Très présent sur les cellules de la microglie, le récepteur CD209 a été identifié comme un **récepteur spécifique du VIH** en 2000 (Geijtenbeek et al.). [<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0369811404000069>, <https://en.wikipedia.org/wiki/DC-SIGN>]
Ce qui pourrait expliquer les observations d'**atteintes du système nerveux**.

Comme pour les groupes sanguins, les propriétés de ces récepteurs sont liées à l'existence de molécules de sucres qu'ils portent.

4.e. La manipulation génétique des génomes cellulaires ?

Une équipe de chercheurs de l'Université Sun Yat-Sen de Canton a modifié, dans le génome d'embryons humains, le gène responsable de la β -thalassémie par la technique CRISPR-Cas9. Cette technique d'édition de gènes, utilisée sur des cellules somatiques à des fins thérapeutiques pour le traitement du SIDA, a fait l'objet de plusieurs essais cliniques utilisant des lymphocytes T reprogrammés (Ambassade de France en Chine 2016-3).

Chez les virus grippaux, de nouvelles acquisitions d'un site de clivage polybasique n'ont été observées qu'après un passage prolongé chez des animaux sauvages ou en culture cellulaire en laboratoire. Cela peut facilement être fait en laboratoire après une isolation préalable d'un virus sauvage progéniteur. **Peut-on exclure que le SARS-CoV-2 puisse être un virus qui a été isolé pour être manipulé au laboratoire et qui n'a pas été rendu public parce qu'il faisait l'objet de travaux d'ingénierie en laboratoire en attendant d'être breveté ?** (Racaniello et al. 2020)

Le malheur est que le nouveau virus, "prématurément éclos", possède à la fois des propriétés du coronavirus (agressif, sur lequel il a été construit), humanisé, et du VIH, quant à ses cibles d'action, avec en plus des propriétés nouvelles, émergentes, ce qui explique son "insaisissabilité" quant à la diversité des symptômes et rend compte de la **diversité multi-factorielle des réponses biologiques, qui ne peuvent qu'être le résultat de la diversité des phénotypes viraux et de la diversité des interactions éco-physiologiques** entre la population hétérogène de virus et les populations différentes des cellules de l'organisme envahi.

4.f. Un vaccin à ARN ou à ADN recombinant ?

Des entreprises privées tentent de mettre en œuvre la technique dite de l'ARN messenger vaccinal.⁵¹

Même pour le VIH, qui est l'organisme vivant le plus étudié, la connaissance de la dynamique du réseau des interactions entre les protéines du virus et les compartiments fonctionnels de ses diverses cellules hôtes (Bösl et al. 2019), n'a pas permis la mise au point d'un vaccin.

Cette piste du vaccin à ARN a été explorée depuis le début à partir des coronavirus SARS-CoV-1 de 2003 et MERS-CoV de 2012. Au lieu d'injecter des protéines virales pour susciter une réaction immunitaire, les chercheurs ont eu l'idée d'injecter directement dans l'organisme l'ARN messenger, c'est-à-dire le programme génétique qui va ordonner aux cellules du corps de produire les protéines virales, déclenchant ainsi une forte réaction immunitaire. Une technique qui a fonctionné chez l'animal. L'entreprise française Sanofi-Pasteur travaille sur une technique voisine, le vaccin à ADN recombinant, déjà utilisée pour leur vaccin anti-grippal et qui a fait preuve d'une protection partielle contre le SRAS sur des animaux. D'autres méthodologies peuvent-elles être envisagées (Addie et al. 2020) ?

4.g. Comment sortir de l'escalade évolutive des interactions entre le prédateur et sa proie ?

Comme l'attachement au(x) récepteur(s) d'entrée est le **facteur limitant** de l'invasion virale, les coronavirus reconnaissent habituellement **une très grande diversité de récepteurs**, d'un organisme à un autre, et d'une cellule à une autre à l'intérieur d'un organisme. Potentiellement, **leur survie n'est jamais menacée car, tôt ou tard, ils trouvent toujours un hôte**. En outre, cette diversité potentielle d'hôtes et leur taux élevé de mutations leur donnent une capacité d'évolution et d'adaptation sans limite. Par exemple, la sous-unité S1 de la protéine S contient 2 domaines distincts, un domaine C terminal (S1-CTD) et un domaine N terminal (S1-NTD) qui peuvent fonctionner indépendamment comme RBD, une sorte de jeu de clés "passe-partout", qui leur permet de reconnaître une multitude de "serrures" complexes, avec au moins 4 récepteurs protéiques et 3 récepteurs glucidiques (Li 2015). Ce qui fait qu'un coronavirus peut reconnaître des récepteurs différents à l'intérieur d'un même hôte et que des coronavirus très différents peuvent reconnaître le même récepteur à l'intérieur d'hôtes différents. Des découpages protéiques différents ne permettent-ils pas d'amplifier la population d'hôtes potentiels (Bosch et al. 2008) ? Ne pourraient-ils **permettre au virus de passer temporairement inaperçu**, expliquant ainsi le taux important de faux négatifs⁵² lors des essais de sa détection (Fineberg et al. 2020-8a, He et al. 2020) ? Et on sait que cette détection est particulièrement importante quant au pronostic de la gravité de la maladie (Chen G et al. 2020, Chen W et al. 2020).

La protéine S des Coronavirus (celle du coronavirus KHU1, **d'origine inconnue**, a été particulièrement étudiée) est l'une des plus grosses protéines d'attachement (class I fusion protein) connues. Sa structure tridimensionnelle est à la fois similaire à celle de la protéine S du virus de la grippe (virus H3N2 HA), par sa partie basale, et à celle du HIV (Clade A Env), par sa partie terminale. **Peut-on exclure l'existence d'une diversité de récepteurs**, certains permettant l'invasion des lymphocytes, ou des neurones, ou des cellules rénales ?

51 Comme **WuXi AppTec**, entreprise spécialisée dans la génomique et les thérapies géniques. https://en.wikipedia.org/wiki/WuXi_AppTec

52 L'ARN viral est détecté par *reverse transcriptase polymerase chain reaction* chez seulement 35 patients sur 51 réellement malades.

5. Comment prendre en compte une approche holistique, systémique, d'événements contradictoires ?

Comment juger si une personne est guérie et non susceptible d'être un vecteur ? Pour cela il faudrait à la fois tester l'absence du virus dans ses fluides et structures biologiques et la présence d'une immunité (durable) contre le virus (sa précédente version). On sait le faire, mais c'est totalement impossible pour tous les malades identifiés et *a fortiori* pour tout le monde, mais indispensable pour les personnes dont le plasma peut être utilisable pour la sérothérapie des malades gravement atteints.

Une deuxième vague de SARS-CoV-2 sera peut être très meurtrière, chez les individus devenus résistants après cette première vague, si par suite d'une sorte de réaction d'hyper-inflammation auto-immune, leur système immunitaire est tellement fort qu'il se retournera contre l'individu lui-même, comme dans une réaction d'hypersensibilité allergique, d'auto-sensibilisation. C'est ce qui s'est probablement passé au cours de la grippe de 1918..., quand les victimes ont été plus les adultes en bonne santé que les enfants ou les personnes âgées. Les personnes âgées ou affaiblies ou malades sont de toute façon toujours les victimes potentielles les plus fréquentes. C'est une règle biologique ! Mais, d'un point de vue biologique cela a le mérite d'arrêter l'épidémie, plus un virus est agressif et moins il se propage. Le suicide cellulaire (apoptose) [cellule = niveau d'organisation i] est le meilleur moyen d'arrêter la propagation d'un cancer ou d'une agression virale au sein d'un organisme [organisme = population de cellules = niveau d'organisation $i+1$]; pour arrêter la propagation au sein d'une population (niveau d'organisation j) d'une maladie qui affecte les individus (niveau $j-1$) de cette population, d'un point de vue biologique et évolutif, le meilleur moyen est l'auto-suicide des individus (cellules ou organismes) atteints... (Bricage 2008a, 2010, 2011, 2014).

Ainsi si le virus n'est pas assez agressif pour que l'épidémie s'arrête d'elle-même (virus d'Ebola), elle s'arrête faute de proies pour le virus prédateur et faute de nouvelles générations virales.

Ce qui est en jeu, n'est ni l'individu, ni même la population, c'est l'espèce. Pour l'espèce, ce qui compte c'est que les femmes (le nombre d'individu de la population à venir est proportionnel au nombre potentiel d'ovules) et les enfants (les futurs reproducteurs) survivent d'abord, pour se survivre ensuite. Cela n'a rien de poétique... mais c'est la règle biologique. Et habituellement **ces niveaux d'organisation, individu et espèce, sont antagonistes : ce qui est favorable à un niveau (niveau k) est défavorable aux niveaux supérieur (niveau $k+1$) et inférieur (niveaux $k-1$) adjacents**. Les symboles utilisés i , j , k sont différents mais de fait tout est relié. Jamais il n'y a d'avantages sans inconvénients. **Ce qui est un avantage à un niveau d'organisation est un inconvénient à un niveau d'organisation adjacent et réciproquement**. Survivre, quel que soit le niveau d'organisation du vivant, c'est transformer les inconvénients (la mort de l'individu) en avantages (la survie de l'espèce) et éviter que les avantages (la survie de l'individu) deviennent des inconvénients (la survie du virus). Seules survivent et se survivent les associations à avantages et inconvénients réciproques et partagés, - en abrégé ARMSADA (<http://armsada.eu>) – (Bricage 2010).

La deuxième vague du virus arrive actuellement en Chine. C'est le danger des "armes biologiques", volontaires ou non..., ce sont des "boomerangs", elles vous reviennent toujours en pleine figure et ne choisissent pas leurs victimes, à moins d'être vacciné pour supporter la première vague et de ne pas être hyper-répondant ("*ni trop, ni trop peu*") pour survivre à la seconde... et aux suivantes.

Une **propriété émergente du SARS-CoV-2** est la durabilité de sa **survie, jusqu'à plusieurs jours, sur les matériaux en plastique ou métallique**. **N'est-ce pas une propriété qui peut n'avoir été acquise que par une lignée entretenue en laboratoire ?** Les pipettes, seringues, boîtes de culture, et autres objets, utilisés pour les manipulations microbiologiques, de souches pathogènes ou pas, sont soit en plastique, stérile, jetable, soit en inox, réutilisable et stérilisable. Une autre **propriété émergente du SARS-CoV-2** est le **portage très long du virus** par l'individu, avant l'apparition de symptômes, le plus souvent légers, ou l'absence d'apparition de symptômes.

N'est-ce pas la caractéristique attendue d'une souche vaccinale ?

Ce dont notre espèce a besoin c'est d'un nouveau paradigme sociétal. Ce qui est certain c'est que, tôt ou tard, notre mode de civilisation actuel est condamné, que notre espèce survive ou pas !⁵³

53 « Chaque génération, sans doute, se croit vouée à refaire le monde. *La mienne sait pourtant qu'elle ne le fera pas. Mais sa tâche est peut-être plus grande. Elle consiste à empêcher que le monde se défasse. Héritière d'une histoire corrompue où se mêlent les révolutions déchues, les techniques devenues folles, les dieux morts et les idéologies exténuées, où de médiocres pouvoirs peuvent aujourd'hui tout détruire mais ne savent plus convaincre, où l'intelligence s'est abaissée jusqu'à se faire la servante de la haine et de l'oppression, cette génération a dû, en elle-même et autour d'elle, restaurer à partir de ses seules négations un peu de ce qui fait la dignité de vivre et de mourir. Devant un monde menacé de désintégration, où nos grands inquisiteurs risquent d'établir pour toujours les royaumes de la mort, elle sait qu'elle devrait, dans*

Depuis des milliards d'années seuls survivent (et se survivent) les systèmes vivants qui mettent en place des ARMSADA (Bricage 2010). Et cette survie est toujours précaire et transitoire. Périodiquement les systèmes naturels sont "testés" pour l'intégration de leurs systèmes et sous-systèmes vivants au sein d'une ARMSADA, c'est une sorte d'examen de passage/une validation/un label d'intégration au sein du vivant que chaque espèce doit passer et réussir, tôt ou tard, périodiquement ou pas, et si elle échoue elle est définitivement éradiquée (Bricage 2011).

L'analyse génétique d'une population de 103 génomes de SARS-CoV-2 indique que le virus a évolué en 2 types (L et S) parfaitement identifiés par leurs polymorphismes nucléotidiques (SNP) différents. Actuellement le type L est le plus fréquent (70%) mais le type S est plus ancien et "serait" la version initiale. Paradoxalement le type S est moins agressif et se dissémine moins vite que le type L, ce qui est **le contraire de ce qui est attendu** pour un virus sauvage en cours d'adaptation à un nouvel hôte. Le type S n'était-il pas d'emblée humanisé ? **La faible agressivité et la faible contagiosité ne sont-elles pas des caractéristiques recherchées pour une souche vaccinale ?**

Ne sont-elles pas obtenues par repiquages répétés en cultures de cellules ? (Becker et al., 2008)

Les mutations nécessaires pour construire le génome actuel du SARS-CoV-2 sont-elles exclusivement cohérentes avec un saut d'une espèce animale à l'espèce humaine (Andersen et al. 2020) ?⁵⁴ Ce qui invaliderait l'hypothèse qu'il puisse avoir été libéré d'un laboratoire. Mais ce scénario⁵⁵ est-il le seul plausible et/ou le plus probable ?

Peut-on exclure de nouvelles propriétés, propres au SARS-CoV-2, et l'apparition d'interactions nouvelles avec de nouveaux types cellulaires ? La COVID-19 n'apparaît-elle pas comme un syndrome **à la fois asymptomatique et dys-symptomatique** ? **Peut-on exclure des changements systémiques de l'organisme entier** et de ses interactions (figure 1) avec d'autres organismes, infectieux (figure 3), commensaux ou symbiotes (Chakraborty 2020) ?

Conclusions

Ce n'est pas parce qu'une proposition n'est pas démontrée qu'elle est automatiquement fausse, beaucoup commettent cette erreur de logique. Cela ne veut pas dire qu'elle est vraie non plus, mais, si la source a une certaine légitimité, comme pour un simple témoignage honnête, qu'elle vaut la peine d'être testée.

En 2020, en pleine épidémie de ce nouveau coronavirus, la Chine continentale a également été frappée par la grippe aviaire et la grippe porcine. Les 10 et 11 mars 2020, 2000 porcs reproducteurs, truies et verrats, des races pures Large White, Landrace et Duroc, sélectionnés par l'entreprise Axiom, ont quitté la France pour le Shanxi, afin de reconstituer le cheptel chinois décimé par le virus de la fièvre porcine africaine, arrivée en Chine en août 2018.

En novembre 2019, un virus mortel pour les mammifères marins, le Phocine Disempler Virus (PDV),..., s'est répandu dans l'océan pacifique (VanWormer et al. 2019). 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 manger !

Le coronavirus chinois s'adaptera-t-il aux chats et aux chiens (Amer et al. 2012, Shi et al. 2020) ?

Contaminé par un gardien, un tigre du zoo de New York a été testé positif au SARS-CoV-2...

Certains oiseaux sauvages hébergent à la fois des virus de la grippe et du rhume. Ces virus pourraient-ils se recombiner 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). 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, ou chronique (SIDA), il est à craindre que des maladies d'origine virale nouvelles, à coronavirus ou à influenza virus, apparaissent et que d'anciennes maladies virales, comme la rougeole (W.H.O. 1998), soient plus fréquentes (Fontanet 2020). Au Canada, au Chili, aux Pays-Bas, et en France, un cancer contagieux, d'origine virale (Bricage 2008a), frappe différentes espèces de moules.

Le confinement est très impopulaire pour ceux qui le subissent et sont stigmatisés, malades ou pas; et très populaire pour les autres que cela rassure. 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.

une sorte de course folle contre la montre, restaurer entre les nations une paix qui ne soit pas celle de la servitude, réconcilier à nouveau travail et culture, et refaire avec tous les hommes une arche d'alliance. Il n'est pas sûr qu'elle puisse jamais accomplir cette tâche immense... »
Albert Camus

54 "Nos analyses montrent clairement que SARS-CoV-2 n'est pas un virus conçu en laboratoire ou volontairement manipulé." **Xinhua**

55 par **comparaison partielle** du SARS-CoV-2 aux 6 autres coronavirus connus comme infectieux pour l'homme (Andersen et al. 2020)

A défaut de médicaments, spécifiques, efficaces et non-invalidantes, la chloroquine, médicament de traitement préventif de la malaria, a même été utilisée contre le nouveau coronavirus, 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 reconnus, et pour les seuls sujets malades** (SIDA ou cancers) (Bricage 2005b, 2008b). Des atteintes au niveau des muqueuses ayant été observées, un autre antiparasitaire, d'usage vétérinaire, l'ivermectine, actif contre certaines maladies de la peau, a été utilisé avec succès en culture de cellules (Caly et al. 2020). Mais l'hydroxychloroquine et l'ivermectine ne s'attaquent pas au virus mais à nos cellules.

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 sur les vaccins. En l'état actuel de ce sujet, 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.⁵⁶

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)⁵⁷ et...

des événements qu'on croyait rares deviennent fréquents. (Bricage 2020)

De nouveaux paradigmes 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 VIH⁵⁸. De nouveaux virus synthétiques, responsables de maladies incurables, risquent-ils de menacer 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 légales⁵⁹ sur la sécurité et le contrôle des recherches de ce domaine.⁶⁰

Étonnamment, le SARS-CoV-2 a une durée de vie (demi-vie) plus longue que celle du SARS-CoV-1 ou du virus de la grippe. Mais à 37°C, *in vitro*, en milieu liquide, après **1 journée**, on ne détecte plus aucun virus (Fineberg et al. 2020-7). Le lavage des mains au savon reste la meilleure défense **Quant à la fièvre, est-elle protectrice ou pas ?** Les coronavirus sont adaptés aux températures internes des animaux qu'ils infectent et qui sont "habituellement" plus élevées que la température interne humaine. La fièvre est-elle, **pour ce type virus, paradoxalement, inadaptée ?**^{61 62} (figure 3*).

56 https://en.wikipedia.org/wiki/Misinformation_related_to_the_2019-20_coronavirus_pandemic

57 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.

58 Le biologiste chinois Jiankui HE, 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 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

59 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.

60 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 tissu pulmonaire conservé.

61 La température rectale d'un petit rongeur, ou d'une civette, **non-malade, est de 38°C, voire 39°C**. Plus un mammifère est petit, plus son métabolisme et sa température interne sont élevés. Les petites chauve-souris en activité ont une température interne qui peut atteindre **40°C**. **La température rectale du pangolin est habituellement inférieure à 35°C** (Heath & Hammel, 1986). **Peut-il être un animal vecteur ?**

62 Une **protéine de choc thermique, GRP78**, qui est aussi une composante du système immunitaire, et qui intervient dans les mécanismes anti-inflammatoires, associée aux **maladies auto-immunes**, ne peut-elle pas être associée aux **défaillances cardio-vasculaires** des malades ? [https://en.wikipedia.org/wiki/Binding_immunoglobulin_protein] Les glycoprotéines gp120 et gp41 sont celles ciblées par l'effort vaccinal contre le VIH, gp120 se lie au récepteur CD4 des **chémokines**, impliquées dans l'inflammation (Julkunen et al. 2000), et gp41 est une **protéine multifonctionnelle**. Peut être ne cherche-t-on pas le bon marqueur au bon endroit ?

Les pays de l'hémisphère sud où c'est actuellement la fin de l'été sont relativement peu touchés par l'épidémie, Un affaiblissement du virus durant la saison chaude est-il possible ? La plupart des virus respiratoires ayant un caractère saisonnier, on pourrait imaginer que celui-ci disparaisse à l'été, comme c'est le cas pour la grippe. Mais, on n'en sait rien. D'autant qu'on ne sait pas exactement pourquoi la grippe cesse de circuler au même moment chaque année. Cela peut être lié aux températures plus élevées, mais aussi dû à l'immunité collective qui apparaît après plusieurs mois de circulation du virus. Mais beaucoup des pays chauds sont aussi des pays pauvres, où faute de moyens, les populations sont très peu testées, ce qui peut expliquer le faible nombre de malades en comparaison aux pays du Nord.

Une épidémie peut toujours agir en plusieurs temps. C'est ce qui se passe avec la grippe ou le rhume. on peut être résistant, ou sensible, génétiquement (inné) ou résistant physiologiquement (acquis "vaccinal") mais cette résistance, génétique ou physiologique, ne protège que des variants du passé, pas des mutations à venir. C'est la raison pour laquelle on peut toujours être enrhumé et ré-enrhumé toute sa vie et pour laquelle on n'est que partiellement protégé contre la grippe et uniquement contre les gripes passées (si elles ne sont pas trop anciennes, la mémoire immunitaire s'efface elle aussi, plus ou moins, avec le temps).

A quand le prochain rebond de la pandémie ? Les **temps de latence** au sein d'une population sont très variables. On ne sait pas comment a été "véhiculée" la souche virale initiale (qui était censée être un **vaccin, fragile, précieux**), ni qui l'a manipulée ensuite, et **ni où, ni comment ?** Et, **travaille-t-on toujours sur la souche initiale ?** Si on prend toutes les précautions (comme les allemands) le taux de contamination et les cas graves sont très très réduits, même quand le virus circule librement. Les premiers porteurs pouvaient être sains, c'est **statistiquement le plus probable**. Les symptômes sont très variables et les premiers cas pathologiques étaient probablement peu nombreux et sont passés inaperçus. La durée d'incubation peut être plus ou moins longue et la durée des symptômes aussi.

Comme pour le SRAS, il y a probablement une composante génétique de résistance/sensibilité individuelle qui dépend de la population : les latins (italiens, espagnols) sont-ils plus sensibles et les asiatiques moins sensibles ?

Les premiers cas en Chine, remontent probablement à début novembre, voire plus tôt... La fête nationale en Chine est début octobre. Sans réelle précaution hors de Chine, le temps de passage vers l'Europe, avec des effectifs de contaminés très importants, a été de 3 mois.

Un nouvel article relatif à la désinformation est apparu dans l'avatar anglophone de wikipedia ?⁶³ Pourquoi ? Pourquoi ne traite-t-il que de complots contre la version consensuelle de l'apparition accidentelle du SARS-CoV-2 à partir d'un animal sauvage ? Pourquoi la majorité des arguments présentés en faveur de la piste consensuelle sont-ils exprimés le plus rapidement possible, sous forme de lettres, de rapports et non de publications scientifiques ? Pourquoi seuls les aspects validant cette piste sont-ils acceptés et présentés ?

Pourquoi les articles traitant des versions non-consensuelles sont-ils systématiquement rejetés ?⁶⁴

Tente-t-on de cacher une partie de la réalité et de ré-écrire l'histoire de l'origine du virus et de la pandémie ?

Peut-on être juge et partie prenante d'une enquête aussi importante pour l'humanité ?⁶⁵

L'économie mathématique justifie-t-elle la gestion libérale des services de santé ?⁶⁶

63 https://en.wikipedia.org/wiki/Misinformation_related_to_the_2019-20_coronavirus_pandemic :

"Misinformation related to the 2019-20 coronavirus pandemic consists of conspiracy theories and disinformation that emerged regarding the origin, scale, prevention and treatment surrounding the COVID-19 disease and the ensuing pandemic related to the SARS-CoV-2 virus."

64 Le gouvernement chinois cherche-t-il à contrôler la recherche scientifique connexe afin que les résultats ne remettent pas en cause son propre récit sur l'origine du virus et la réponse du gouvernement à la crise ? Et est-il le seul gouvernement à vouloir le faire ?

« Le danger est que lorsque la recherche scientifique est soumise aux besoins des personnes au pouvoir, elle s'apaise davantage la crédibilité du discours du gouvernement, ce qui rend les accusations de sous-déclaration et de désinformation plus convaincantes. » Yanzhong HUANG

Un chercheur chinois, en santé mondiale au Washington's Council on Foreign Relations, ayant souhaité rester anonyme, a également expliqué que les recherches sur le COVID-19 qui iraient à l'encontre du gouvernement risquaient d'être supprimées par Pékin.

« Je pense que l'importance est que la communauté scientifique internationale doit se rendre compte que toute revue ou manuscrit provenant d'une institution de recherche chinoise a en quelque sorte été vérifié par le gouvernement. Il est important pour eux de savoir qu'il existe des étapes supplémentaires entre la recherche scientifique indépendante et la publication finale. »

65 *« Ma crainte, c'est que le monde d'après ressemble au monde d'avant, mais en pire. »* Jean-Yves Le Drian

<https://cn.ambafrance.org/Jean-Yves-Le-Drian-Ma-crainte-c-est-que-le-monde-d-apres>

66 Bernard Kouchner, lorsqu'il était ministre de la Santé en France (en 1992-1993, 1997-1999 et 2001-2002), avait débuté la réorganisation du système hospitalier français non plus selon des critères médicaux, mais selon une logique de rentabilité, avec pour mission de prévoir une solution à la fermeture de lits d'hôpitaux qui n'étaient pas occupés au jour le jour. En une quinzaine d'années, la France a ainsi pu réaliser de substantielles économies, en fermant 15% de ses lits d'hôpitaux; des économies à court terme..., dérisoires au regard du coût actuel du confinement dû au COVID-19. Les statistiques n'étaient plus au service de la santé, mais d'une idéologie, celle de la gestion libérale de l'État.

« Quand le mensonge prend l'ascenseur, la vérité prend l'escalier.
Même si elle met plus de temps, la vérité finit toujours par arriver ! » Professeur Luc Montagnier (17/04/2020)

Références

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

Addie S et al. (2020) *Exploring Novel Clinical Trial Designs for Gene-Based Therapies: Proceedings of a Workshop*. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 126 p. Washington DC, The US National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/25712>

Alexaki A et al. (2019) *Codon and Codon-Pair Usage Tables (CoCoPUTs): facilitating genetic variation analyses and recombinant gene design*. *Journal of molecular biology* 431(13): 2434-2441.

Ambassade de France en Chine (mai 2016) *L'Institut Pasteur de Shanghai (IPS) et l'Institut de virologie de Wuhan (WIV) unis dans la lutte contre les maladies infectieuses*. *Science & Technologie en Chine*, 3: -1.

Ambassade de France en Chine (mai 2016) *Édition de gènes*. *Science & Technologie en Chine*, 3: -3.

Amer A et al. (2012) *Molecular and pathological identification of feline coronavirus type I*. *African Journal of Biotechnology*, 11(45): 10451-10461.

Andersen KG et al. (17 March 2020) *The proximal origin of SARS-CoV-2*. *Nature Medicine*, **Correspondence**, online, 3 p.

Anderson ED, L Thomas, JS Hayflick & G Thomas (1993) *Inhibition of HIV-1 gp160-dependent membrane fusion by a furin-directed alpha1-antitrypsin variant*. *J. Biol. Chem.*, 268: 24887-24891.

Banjanac M et al. (2012) *Anti-inflammatory mechanism of action of azithromycin in LPS-stimulated J774A.1 cells*. *Pharmacol. Res.* 66(4):357-362.

Barry JM (2004) *The Great Influenza*. New York, Penguin Group, pp.154-397.

Baud D et al. (12 March 2020) *Real estimates of mortality following COVID-19 infection*. *The Lancet*, **Correspondence**, Online First, DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30195-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30195-X)

Beal J, T Mitchell, D Wyschogrod, J Manthey & A Clore (2 February 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>

Becker MM et al. (2008) *Synthetic recombinant bat SARS-like coronavirus is infectious in cultured cells and in mice*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 105: 19944-19949. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808116105> PMID: 19036930

Bedford T & E Hodcroft (25/02/2020) *Phylogeny of SARS-like betacoronaviruses including novel coronavirus SARS-CoV-2*. Online **C.C. website**: <https://nextstrain.org/groups/blab/sars-like-cov?c=host>

Bosch BJ, W Bartelink & PJM Rottier (2008) *Cathepsin L functionally cleaves the severe acute respiratory syndrome coronavirus class I fusion protein upstream of rather than adjacent to the fusion peptide*. *J. Virol.* 82: 8887-8890.

Bösl K et al. (2019) *Common Nodes of Virus-Host Interaction Revealed Through an Integrated Network Analysis*. *Frontiers in Immunology*, 10: 2186, 12 p.

Bricage P (2002) *Héritage génétique, héritage épigénétique et héritage environnemental : de la bactérie à l'homme, le transformisme, une systématique du vivant. Évolution du vivant et du social : Analogies et différences*. Colloque AFSCET Andé, 20 p. <http://www.afscet.asso.fr/heritage.pdf> **C.C. free**

Bricage P (2002) *The Evolutionary "Shuttle" of the Living Systems*. 5th European Systems Science Congress Hersonissos, Greece, *Res-Systemica* 2: 6 p. <http://www.afscet.asso.fr/resSystemica/Crete02/Bricage.pdf> **C.C. free**

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> **C.C. free**

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. **C.C. free**
<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 Dec. 2008, 12 p. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00351226/fr> **C.C. free**

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 Dec. 2008, *APOCOSIS*, 26 p. **C.C. free**

<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 Dec. 2008, [Res-Systemica](#), 7: 32 p. **C.C. free**

<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 Dec. 2008, [Res-Systemica](#), 7: 10 p. <http://www.res-systemica.org/afscet/resSystemica/Lisboa08/bricage2.pdf> **C.C. free**

Bricage P (2008e) *La démarche scientifique expérimentale, un langage "systémique" : mise en évidence d'une phase critique d'apprentissage.* 30 p. Journées AFSCET, Andé, France, <http://www.afscet.asso.fr/Ande08/pbAnde08ExpSci.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.iss.org/index.php/proceedings54th/article/view/1491> **C.C. free**

Bricage P (21 October 2011) *The Social and Environmental Responsibility of Mankind. 1. About Man Interventions in the Living Networks: Modelling with a "Qualitative Animated Semiological Holistic" Point of View, a Systemic Approach, in an Holistic Way of Education to Explain The Issues of the Fighting Steps and the Escalade of Violence between Mankind and the Wild.*, 25 p., Proceedings of The International Congress of the European Union for Systemics, *Approche Systémique de la Diversité*, Bruxelles, Belgique, **IASCYS "Social Responsibility" Workshop**, <http://www.armsada.eu/files/pbManSERqash.pdf> **C.C. free**

Bricage P (2014) *Ago-antagonisme et "dilemme itéré des prisonniers" : équilibre de NASH, optimum de PARETO, modèle de LOTKA-VOLTERRA, méthode du simplexe... Quelles réalités ? L'Ago-Antagonisme Aujourd'hui.* Hommage à Elie Bernard-Weil, Journées annuelles AFSCET, Andé, 33 p. **CC free**, texte: <http://www.afscet.asso.fr/Ande14/pbEBWafscet2014.pdf>, et slides: <http://web.univ-pau.fr/~bricage/BD/pbEBWafscet2014figures.pdf>

Bricage P (1 March 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., halshs-02497661 version 1 (uploaded on 3 March 2020, [online availability](#) on 12 March 2020, withdrawn on 31 March 2020), http://web.univ-pau.fr/~bricage/UTLA/VIRUS/WuhanEngineeredCoronavirus_O.pdf.

Caly L, JD Druce, MG Catton, DA Jans & KM Wagstaff (2020) *The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro.* [Antiviral Research](#) 178, Online 3 April 2020, 104787, 4 p.

Canavagh D editor (2008) *SARS and Other Coronaviruses. Laboratory Protocols.* Springer, Paris, Genève, Berlin, 344 p.

Cariou G (2020) *Une IA découvre une nouvelle classe d'antibiotiques.* [La recherche](#) 558: 18-19.

Ceraolo C & FM Giorgi (6 February 2020) *Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus.* [Journal of Medical Virology](#), 2020: 1-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.25700>

Chakraborty S (22 April 2020) *The 2019 Wuhan outbreak could be caused by the bacteria Prevotella, which is aided by the coronavirus - Prevotella is present (sometimes in huge amounts) in patients from two studies in China and one in Hong Kong.* mfr.osf.io online, 3 p. <https://doi.org/10.31219/osf.io/usztn>

Chen G et al. (27 March 2020) *Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019.* [J Clin Invest.](#) online, 10 p. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>. <https://doi.org/10.1172/JCI137647>

Chen J et al. (March 2020) *A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19).* [Journal of the Zhejiang University \(Med. Sci.\)](#) 49(1): 6 p. DOI:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03

Chen W et al. (2020) *Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity.* [Emerg. Microbes Infect.](#) 9: 469-473.

Chinese SMEC (2004) *Molecular evolution of the SARS coronavirus during the course of the SARS epidemic in China.* [Science](#), 303(5664):1666-1669. <https://doi.org/10.1126/science.1092002> PMID: 14752165

Coutard B et al. (April 2020) *The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade.* [Antiviral Research](#), 176, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>

Debroise A (avril 2020) *Coronavirus: quelle immunité après l'infection ?* [La Recherche](#), 558: 16.

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.

Fineberg HV et al. (2020-7) Rapid Expert Consultation on SARS-CoV-2 Survival in Relation to Temperature and Humidity and Potential for Seasonality for the COVID-19 Pandemic, USA National Academy of Sciences, Washington DC (April 7, 2020), 8 p.

Fineberg HV et al. (2020-8a) Rapid Expert Consultation on SARS-CoV-2 Laboratory Testing for the COVID-19 Pandemic, USA National Academy of Sciences, Washington DC (April 8, 2020), 8 p.

- Fineberg HV et al. (2020-8b) Rapid Expert Consultation on SARS-CoV-2 Viral Shedding and Antibody Response for the COVID-19 Pandemic. USA National Academy of Sciences report, Washington DC (April 8, 2020), 8 p.
- Fontanet A (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>
- Gao Y et al. (10 April 2020) *Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus*. *Science*: eabb7498, 9 p., DOI:10.1126/science.abb7498
- Ge XY et al. (2013) *Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor*. *Nature*, 503(7477): 535-538. <https://doi.org/10.1038/nature12711> PMID: 24172901
- Gordon DE et al. (27 March 2020) *A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug-Repurposing*. *BioRxiv*, 45 p. <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.002386>
- Gouy M, Guindon S & Gascuel O (2009) *SeaView Version 4: A Multiplatform Graphical User Interface for Sequence Alignment and Phylogenetic Tree Building*. *Molecular Biology and Evolution*, 27(2): 221-224.
- Graepel KW et al. (2017) *Proofreading-Deficient Coronaviruses Adapt for Increased Fitness over Long-Term Passage without Reversion of Exoribonuclease-Inactivating Mutations*. *mBio* 8:e01503-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.01503-17>.
- Graham RL & Baric RS (2010) *Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission*. *J. Virol.* 84: 3134-3146. <https://doi.org/10.1128/JVI.01394-09> PMID: 19906932
- He X et al. (15 April 2020) *Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19*. *Nature Medicine Online*, 4 p. + 6 p., <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- Heath ME & HT Hammel (1986) *Body temperature and rate of O2 consumption in Chinese pangolins*. *Am. J. Physiol.* 3 (2): 377-382.
- Hu B, X Ge, LF Wang & Z Shi (2015) *Bat origin of human coronaviruses*. *Virology Journal*, 12:221, 10 p.
- Jalinière H (2020) *Coronavirus. La lutte contre les épidémies s'accélère*. *Sciences et Avenir*, 877: 12-14.
- Hugh-Jones M & Brown CC (2006) *Accidental and intentional animal disease outbreaks: assessing the risk and preparing an effective response*. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, OIE, France, 25(1): 21-33.
- Ip DK et al. (2017) *Viral shedding and transmission potential of asymptomatic and paucisymptomatic influenza virus infections in the community*. *Clin. Infect. Dis.* 64: 736-742.
- Jiang S, C Hillyer & L Du (2 April 2020) *Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses*. *Trends in Immunology* 1669, Elsevier, In Press, 5 p. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129017/>
- Julkunen I et al. (2000) *Inflammatory responses in influenza A virus infection*. *Vaccine* 19(S1): 32-37.
- Kolata G (1999) *Flu: The Story of the Great Influenza Pandemic of 1918 and the Search for the Virus that Caused It*. New York, Farrar, Straus & Giroux, pp. 69-75.
- Kupferschmidt K (2019) *This bat species may be the source of the Ebola epidemic that killed more than 11,000 people in West Africa*. *Science Magazine*, Washington DC, Cambridge, USA.
- Lahariya C, Sharma AK & Pradhan SK (2006) *Avian flu and possible human pandemic*. *Indian Pediatrics* 43(4): 317-325.
- Lal SK editor (2010) *Molecular Biology of the SARS-Coronavirus*. Springer Verlag, Berlin, 322 p.
- Letko M et al. (2018) *Adaptive evolution of MERS-CoV to species variation in DPP4*. *Cell Rep.* 24: 1730-1737.
- Letko M, A Marzi & V Munster (March 2020) *Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses*. *Nature Microbiology*, 5: 562-569.
- Li F (2015) *Receptor Recognition Mechanisms of Coronaviruses: a Decade of Structural Studies*. *Journal of Virology*, 89(4): 1954-1964.
- Mangin L (10 avril 2020) *COVID-19 : de nouvelles pistes de traitement*. *Pour La Science Online*, <https://www.pourlascience.fr/sd/biologie-moleculaire/covid-19-de-nouvelles-pistes-de-traitement-19163.php>
- Mann KS & H Sanfaçon (2019) *Expanding Repertoire of Plant Positive-Strand RNA Virus Proteases*. *Viruses*, 11: 66, 24 p.
- Masters P.S & PJM Rottier (2005) *Coronavirus Reverse Genetics by Targeted RNA Recombination*. *CTMI*, 287: 133-159.
- Meintjes PL & Rodrigo AG (2005) *Evolution of relative synonymous codon usage in Human Immunodeficiency Virus type-1*. *Journal of bioinformatics and computational biology* 3(01): 157-168.
- Millet JK & Whittaker GR (2015) *Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis*. *Virus Res.* 202: 120-134.
- Muth D et al. (2018) *Attenuation of replication by a 29 nucleotide deletion in SARS-coronavirus acquired during the early stages of human-to-human transmission*. *Sci. Rep.* 8: 15177.
- Narasaraju T et al. (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 SK editor, Springer Verlag, p. 289.
- Niemeyer D et al. (2018) *The papain-like protease determines a virulence trait that varies among members of the SARS-coronavirus species*. *PLoS Pathogens*, 14(9): e1007296, 27 p.

- O'Connor et al. (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.
- Oh S et al. (2016) *Anti-inflammatory activity of chloroquine and amodiaquine through p21-mediated suppression of T cell proliferation and Th1 cell differentiation.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 474(2): 345-350.
- Olabode AS et al. (2019) *Evidence for a Recombinant Origin of HIV-1 group M from Genomic Variation.* Virus Evolution, 5(1): 8 p.
- Paraskevis D et al. (27 January 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>
- Perez JC (February 2020) *Wuhan COVID-19 synthetic origins and evolution.* Internat. J. Res. GRANTHAALAYAH 8(2): 285-324.
- Pradhan P et al. (31 January 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>
- Racaniello V, D Tuller & GU Rey (2020) *About viruses and viral diseases.* Virology blog. <https://www.virology.wu.ac.at/>
- Ratel H (2020) *Ce qui rend un virus dangereux.* Sciences et Avenir, 877: 14-15.
- Ren W et al. (2008) *Difference in receptor usage between severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and SARS-like coronavirus of bat origin.* J. Virol., 82(4):1899-1907. <https://doi.org/10.1128/JVI.01085-07> PMID: 18077725
- Sheahan TP et al. (6 April 2020) *An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice.* Science Translational Medicine online preprint eabb5883, 21 p.
- Shi J et al. (16 April 2020) *Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2.* Science, report, eabb7015, 9 p., DOI: 10.1126/science.abb7015
- Shulla A et al. (2011) *A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry.* J. Virol. 85: 873-882.
- Simmons G et al. (2013) *Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research.* Antiviral Res. 100: 605-614.
- Su Y CF et al. (12 March 2020) *Discovery of 382-nt deletion during the early evolution of SARS-CoV-2.* BioRxiv, 23 p. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.11.987222v1>
- Talbot P & P Jouve (1992) *Le potentiel neurotrope des coronavirus.* Médecine Sciences, 8: 119-125.
- Tian S, Wang H & J Wu (2012) *Computational prediction of furin cleavage sites by a hybrid method and understanding mechanism underlying diseases.* Scientific Reports 2:261, 1-7. DOI: 10.1038/srep00261 1-7.
- Tang X et al. (3 March 2020) *On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2.* National Science Review, nwa036, 26 p. <https://academic.oup.com/nsr/article/doi/10.1093/nsr/nwaa036/5775463>
- Ural BB et al. (27 March 2020) *Identification of a nerve-associated, lung-resident interstitial macrophage subset with distinct localization and immunoregulative properties.* Science Immunology, 5(45): eaax8756 DOI:10.1126/sciimmunol.aax8756
- Vallat B (2006) *Biological disasters of animal origin, the role of preparedness of veterinary and public health services.* Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epizoot., OIE, France, 25(1): 9-10.
- 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.
- Vinson V (24 Apr 2020) *One guanosine determines transcript fate.* Science 368: 381, DOI:10.1126/science.368.6489.381-c
- Wadman M et al. (17 Apr 2020) *How does coronavirus kill? Clinicians trace a ferocious rampage through the body, from brain to toes.* Online Science' COVID-19 reporting. https://www.sciencemag.org/news/2020/04/how-does-coronavirus-kill-clinicians-trace-ferocious-rampage-through-body-brain-toes?utm_campaign=news_daily_2020-04-17&et rid=17040270&et cid=3290441#
- Wambier CG, Goren A (8 Apr 2020) *SARS-COV-2 infection is likely to be androgen mediated,* Journal of the American Academy of Dermatology, 9 p. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.032>.
- Wang C. et al. (15 February 2020) *A novel coronavirus outbreak of global health concern.* The Lancet, 395(10223): 470-473. Comment, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
- Watanabe R et al. (2008) *Entry from the Cell Surface of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus with Cleaved S Protein as Revealed by Pseudotype Virus Bearing Cleaved S Protein.* J. Virol. 82(23): 11985-11991. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2583654>
- W.H.O. (1998) *The genetic characteristics of wild-type measles viruses.* W.E.R. 73(35): 265-272.
- Wrapp D et al. (27 March 2020) *Cryo-EM structure of the 2019-CoV spike in the perfusion conformation.* Science 367(6483): 1260-1263.

Yan R et al. (27 March 2020) *Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2*. Science 367(6483): 1444-1448.

Yeo C, S Kaushal & D Yeo (1 April 2020) *Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible?* The Lancet 5(4): 335-337. [https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(20\)30048-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(20)30048-0/fulltext)

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.

Yuan M et al. (3 April 2020) *A highly conserved cryptic epitope in the receptor-binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV*. Science, online preprint, 9p.

Zhang L et al. (20 March 2020) *Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors*. Science: eabb3405, 9 p., DOI:10.1126/science.abb3405

Zhou F et al. (2020) *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. The Lancet, 395: 1054-1062.

Zhou P et al. (3 February 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>

Zhu N et al. (24 January 2020) *A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019*. The New England Journal of Medicine, 382(8): 727-733.

pour citer ce travail :

Bricage P (1 May 2020) *Le nouveau coronavirus chinois est-il un avatar d'un coronavirus génétiquement modifié pour fabriquer un vaccin curatif du SIDA ? 2- Pourquoi le SARS-CoV2 ne serait-il pas un virus d'origine naturelle ? Aspects écologiques, physiologiques, génétiques et évolutifs. L'évolution du vivant*, cours de biologie en ligne, UTLA, Pau, Massive Online Open Discussion, 15 March-30 April 2020, 13 p., (complementary data of halshs-02497661 version 1, initially uploaded on 03 March 2020), 39 p., 3 figures, **C.C. free**

http://web.univ-pau.fr/~bricage/UTLA/VIRUS/WuhanEngineeredCoronavirus-2-S_O.pdf.

Le nouveau coronavirus chinois est-il un avatar d'un coronavirus génétiquement modifié pour fabriquer un vaccin curatif du SIDA ?
 2. Pourquoi le SARS-CoV-2 ne serait-il pas un virus d'origine naturelle ? Aspects écologiques, physiologiques, génétiques et évolutifs.

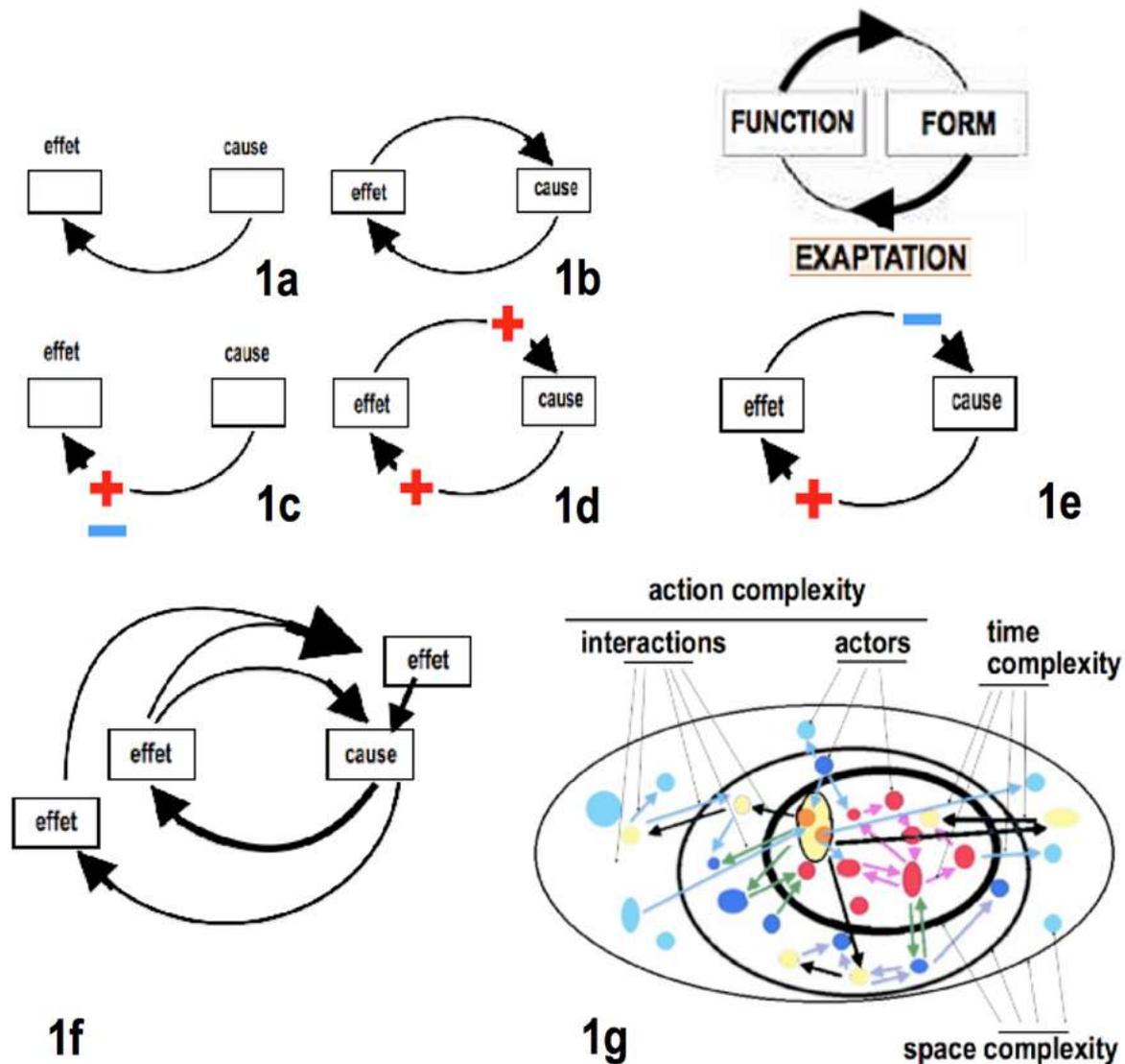


Figure 1. L'espace-temps-action des systèmes vivants : actions, rétro-actions et inter-actions.

-1a- **action** : de la cause à l'effet. Quand on peut remonter d'un effet à sa cause, "en supprimant la cause on supprime l'effet". C'est le principe de l'action d'un médicament., -1b- **boucle de rétro-action** : dans les systèmes vivants l'effet peut être lui-même une cause qui agit en retour sur sa cause initiale (rétro-action ou feed back). On ne sait plus ni où est la cause, ni où est l'effet : "on peut supprimer l'effet localement sans supprimer la cause globalement". Les interactions réciproques entre la forme (FORM) et la fonction (FUNCTION) peuvent aboutir à la **co-construction de capacités adaptatives nouvelles** (EXAPTATION) qui déterminent l'évolution du système : loi systémique constructale -1c- la cause peut avoir une action de **stimulation +** ou d'**inhibition --**., -1d- **amplification en cascade** : des inter-actions réciproques stimulatrices **agonistes** entraînent un **phénomène d'emballement**., -1e- **régulation réciproque** : seules des actions **ago-anta-gonistes** permettent la mise en place d'un équilibre stable., -1f- **réseau contingent d'inter-actions** : "dans un **ensemble d'effets indissociable**, on ne sait plus où est la cause initiale". Tout effet peut être une cause, stimulatrice ou inhibitrice, selon le contexte., -1g- Comment **mesurer la complexité d'un système** ? : évaluation des modularités spatiale et temporelle. Tout système d'acteurs en inter-actions, peut être représenté schématiquement par des boules (acteurs) et des flèches colorées (actions), où les couleurs (aspect qualitatif) indiquent un type d'acteur ou d'action (réciproques ou non), et où les tailles indiquent l'intensité (aspect quantitatif); la complexité de l'action est mesurable par les aspects qualitatifs (diversité des acteurs et des interactions) ou/et quantitatifs (nombre et intensité des inter-actions et nombre d'acteurs et parts à l'action prises par chaque acteur); de même qu'il y a une **compartmentation spatiale**, il y a une **compartmentation temporelle** : la complexité temporelle est mesurable par le temps de latence, l'instant et la durée de vie de chaque action ou de chaque réseau d'inter-actions, la complexité spatiale est mesurable par la répartition des acteurs, compte tenu des frontières des sous-systèmes qui constituent le système, et la durée de vie des acteurs et des sous-systèmes.

La complexité c'est complexe...

Le nouveau coronavirus chinois est-il un avatar d'un coronavirus génétiquement modifié pour fabriquer un vaccin curatif du SIDA ?
2. Pourquoi le SARS-CoV-2 ne serait-il pas un virus d'origine naturelle ? Aspects écologiques, physiologiques, génétiques et évolutifs.

- 2a- Tout système vivant comporte un **espace-temps** interne de fonctionnement ou **endophysiotope** (tope : espace-temps, endo : interne, **physio** : de fonctionnement) hébergé par un espace-temps externe d'habitation ou **écoexotope** (tope : espace-temps, exo : externe, **éco** : d'habitation) inséparables (figure1g). L'écoexotope fournit à l'endophysiotope une **capacité d'accueil** qui lui permet de survivre à condition qu'il ait une **capacité d'être accueilli** en adéquation avec cette capacité d'accueil (notion d'**intégration**), les 2 ne font qu'**UN**, un **tout**, pour le meilleur et pour le pire (Bricage 2010).
- 2b- L'endophysiotope des *cellules* (niveau d'organisation *i*, en rose) de notre organisme (niveau d'organisation **i+1**, en jaune) est hébergé par l'endophysiotope de notre *organisme*. L'endophysiotope du niveau **i+1** est l'écoexotope de survie du niveau *i*. De même nos cellules (**a**), ou notre organisme, hébergent des organismes de niveau d'organisation inférieur **i-1**, (en bleu) les mitochondries de nos cellules et les bactéries pathogènes (**b**) infectant le milieu intérieur (sang et lymph) de notre organisme. Tout système vivant est un **système de systèmes** où les niveaux d'organisation adjacents sont **à la fois, juxtaposés les uns aux autres, et emboîtés les uns dans les autres** (comme des poupées gigognes).
- 2c- Dans son écoexotope de survie, au cours de son **cycle de développement**, tout système vivant, quel que soit son niveau d'organisation (bactérie, cellule, organisme supra-cellulaire), mobilise de la matière et de l'énergie pour acquérir, au cours de sa **phase de croissance**, une **masse minimale** préalable à l'acquisition de la **capacité de reproduction**.
- 2d- Tout changement de l'écoexotope se répercute sur l'endophysiotope qui modifie à son tour l'écoexotope. En mobilisant de la matière et de l'énergie (-2c- *input* : flux entrants, *output* : flux sortants, *throughput* : flux internes circulants), l'endophysiotope consomme des ressources et produit des déchets qui modifient à la fois l'endophysiotope et l'écoexotope, dont les modifications modifient ensuite l'écoexotope et l'endophysiotope, **et ainsi de suite, en cascade**. Tant que la capacité d'être accueilli de l'endophysiotope et la capacité d'accueil de l'écoexotope, quels que soient leurs changements, restent **en adéquation réciproque**, le système perdure, il survit, et il peut, éventuellement, se survivre.
- 2e- Tout système vivant, quel que soit son **niveau d'organisation**, possède **7 capacités fonctionnelles, mutuellement nécessaires et suffisantes**. Ces 7 degrés de liberté définissent la notion de niveau d'organisation par **invariance de jauge**. Ces capacités, en interaction, sont exprimées *tôt ou tard* au cours du cycle de développement, *la vie naît de la vie*.
- 2f- Les niveaux d'organisation adjacents sont eux-même en inter-action. Ce qui fait que toute modification de la structure ou de l'activité des acteurs d'un niveau d'organisation se répercute, **tôt ou tard**, sur la survie des acteurs des autres niveaux d'organisation : **pour que l'un survive, et se survive, il faut d'abord que l'autre survive et se survive, et réciproquement**.

Figure 2. INVARIANCE DE JAUGE et niveaux d'organisation des systèmes vivants.

On Line -Creative Commons- papers

Bricage P (2000) **La Survie des Organismes Vivants**. Atelier AFSCET "Systémique & Biologie", Fac. Médecine, Paris, 4 février 2000, 44 p. <http://www.afscet.asso.fr/SURVIVRE.pdf> C.C. free

Bricage P (2000) **La nature de la violence dans la nature : déterminismes écophysiologique et génétique de l'adaptation aux changements** dans les écosystèmes végétaux. *La Violence*. Colloque AFSCET Andé, 18-19 mars 2000, 7 p. <http://www.afscet.asso.fr/ViolencePB.html> C.C. free

Bricage P (2000) **Systèmes biologiques : le "jeu" de la croissance et de la survie. Quelles règles ? Quelles décisions ? Quels bilans ?** *La décision systémique : du biologique au social*. Atelier AFSCET, Paris, Institut International d'Administration Publique, 25 novembre 2000, 6 p. <http://www.afscet.asso.fr/JdVie1.pdf> C.C. free

Bricage P (2001) Les caractéristiques du vivant biologique et sociétal ? **Pour survivre et se survivre, la vie est d'abord un flux, ergodique, fractal et contingent, vers des macro-états organisés de micro-états, à la suite de brisures de symétrie**. Atelier AFSCET "Systémique & Biologie", Paris, IAP Institut International d'Administration Publique, 1 décembre 2001, 11 p. <http://www.afscet.asso.fr/ergodiqW.pdf> C.C. free

Bricage P (2002) **Héritage génétique, héritage épigénétique et héritage environnemental** : de la bactérie à l'homme, le transformisme, une systémique du vivant. *Évolution du vivant et du social : Analogies et différences*. Colloque AFSCET Andé, 20 p. <http://www.afscet.asso.fr/heritage.pdf> C.C. free

Bricage P (2002) **The Evolutionary "Shuttle" of the Living Systems**. 5th European Systems Science Congress Hersonissos, Greece, *Res. Systemica* 2: 6 p. <http://www.afscet.asso.fr/resSystemica/Crete02/Bricage.pdf> C.C. free

Bricage P (2003) Organisation, intégration et espace-temps des systèmes vivants. *Intégration du vivant et du social : Analogies et différences*. Colloque AFSCET Andé, 31 p. <http://www.afscet.asso.fr/pbAnde03.pdf> C.C. free

Bricage P (2004) Entre local et global, la gouvernance associative : quels rôles, quels coûts, quelle éthique ? Colloque AFSCET Andé *La gouvernance*., 14 p. <http://www.afscet.asso.fr/pbAnde04GA.pdf> C.C. free

Bricage P (2004) **La gouvernance du vivant : les acteurs et les systèmes**., Colloque AFSCET Andé *La gouvernance*., 26 p. <http://www.afscet.asso.fr/pbAnde04GV.pdf> C.C. free

Le nouveau coronavirus chinois est-il un avatar d'un coronavirus génétiquement modifié pour fabriquer un vaccin curatif du SIDA ?
 2. Pourquoi le SARS-CoV-2 ne serait-il pas un virus d'origine naturelle ? Aspects écologiques, physiologiques, génétiques et évolutifs.

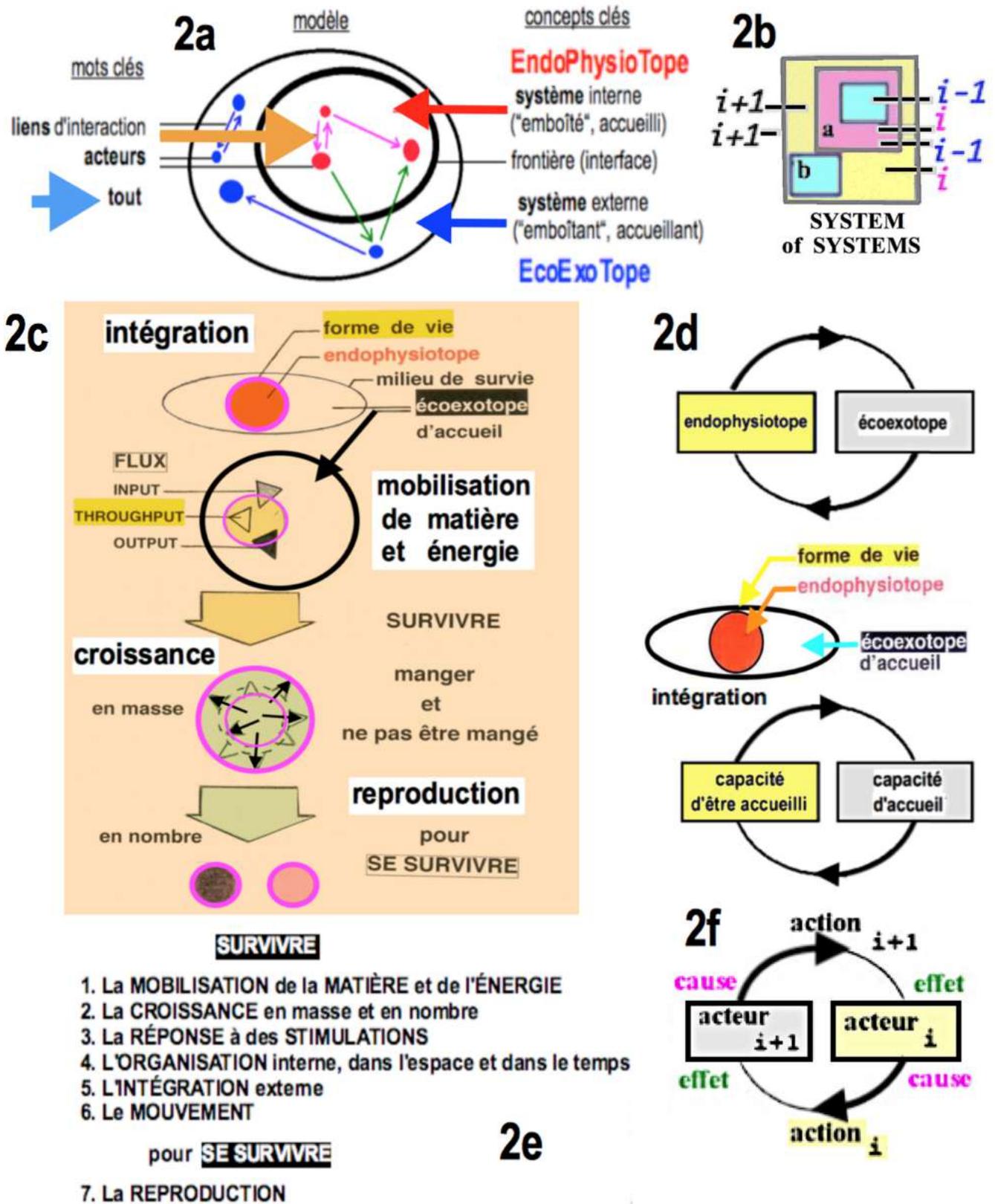


Figure 2. INVARIANCE DE JAUGE et niveaux d'organisation des systèmes vivants.

Le nouveau coronavirus chinois est-il un avatar d'un coronavirus génétiquement modifié pour fabriquer un vaccin curatif du SIDA ?
2. Pourquoi le SARS-CoV-2 ne serait-il pas un virus d'origine naturelle ? Aspects écologiques, physiologiques, génétiques et évolutifs.

-3a- Les différentes stratégies de traitement du COVID-19. Un coronavirus **CoV**, comme tout virus, se survit à l'intérieur d'une cellule cible, d'un hôte, qui lui fournit les capacités fonctionnelles nécessaires et suffisantes pour sa reproduction (figure 2). L'hôte est l'écoexotope de survie de l'endophysiotope du virus. Mais le virus peut également survivre à l'état de vie suspendue en dehors des cellules (niveau *i*) d'un organisme (niveau *i+1*), et en dehors de l'organisme. L'écoexotope de survie du virus est à la fois l'endophysiotope des cellules, l'endophysiotope de l'organisme et l'écoexotope de survie de l'organisme. Comme tout prédateur il ne se survit que tant qu'il dispose de proies vivantes. Comme tout parasite, son cycle de développement est aléatoire et d'autant plus risqué pour son devenir que ses hôtes sont rares ou dispersés. C'est la raison pour laquelle, comme tout parasite, il produit une descendance virale extrêmement nombreuse. Comment empêcher le cycle viral (flèches mauves), qui aboutit à la multiplication du virus + et à la destruction des cellules - ? Une fois que le virus est entré dans l'organisme, quelles sont les stratégies disponibles ?

- [stratégie 1] le piégeage du virus libre, naturellement, par des anticorps de l'organisme, et sa destruction par les lymphocytes du système immunitaire, ou, à défaut, le piégeage artificiel par des leurres mimant les récepteurs naturels du virus, si ils sont tous connus, sinon - [stratégie 2] le blocage de l'entrée du virus dans la cellule-hôte, soit en bloquant l'accès au(x) récepteur(s) d'entrée, soit en bloquant l'internalisation du complexe virus-récepteur s'il est impossible de bloquer les récepteurs, sinon - [stratégie 3] le blocage précoce de l'expression des fonctions du virus, soit l'altération de la synthèse de ses protéines, soit l'altération de la synthèse des copies de son génome, sinon - [stratégie 4] la destruction de la cellule hôte avant le cycle complet de production de virions fonctionnels; de toute façon la libération de la population de virus détruit la cellule... Le suicide provoqué de la cellule détruit le virus !

-3b- Les particularités d'une infection par le VIH. Le Virus de l'Immunodéficience Humaine **VIH** a pour cible des cellules du système immunitaire dont la destruction - a pour conséquence (flèches rouges) à la fois la multiplication du virus + et la multiplication + des agresseurs (virus, bactéries, cellules cancéreuses) habituellement reconnus et détruits - par les lymphocytes tueurs ou/et les macrophages (flèches bleues). Pour contenir l'immunodéficience, tôt ou tard mortelle, il faut à la fois : - [stratégie a], comme pour le **CoV** (stratégie a = stratégies 1, 2, 3, 4, 5), contenir le **VIH**, habituellement par une multi-thérapie, et - [stratégie b] contenir les pathogènes opportuniste, par des antibiotiques, des anti-viraux ou "toxiques" cellulaires, selon le type d'agresseurs envahisseurs.

-3c- Les particularités d'une invasion par un coronavirus biomimétique du VIH. Le **SARS-CoV-2** ne possède-t-il pas à la fois les particularités fonctionnelles d'un **CoV** et du **VIH** et des propriétés émergentes ? Ses cellules cibles sont à la fois les cellules cibles habituelles d'un coronavirus de type **SRAS**, dont l'invasion est accentuée (flèche noire) par l'immunodépression (partielle ?), certaines des cellules cibles d'un VIH (atténué ?) et des cellules nouvelles, inhabituelles pour un coronavirus (propriété émergente), et dont la destruction peut entraîner une surinfection supplémentaire par des pathogènes soit extra- soit intra- cellulaires, dont l'invasion doit être contenue par des substances appropriées à leur type [stratégie 5].

Quels sont, compte tenu des symptômes et des médicaments disponibles, les faits validés par les traitements utilisés #?

- [stratégie 1] récepteurs solubles (ACE2 soluble, CD147 soluble), anticorps neutralisants du plasma de patients guéris,
- [stratégie 2] inhibiteurs de récepteurs ACE2, CD147 (méplazumab), inhibiteurs de protéases (lindinavir, saquinavir, lopinavir et ritonavir), autres inhibiteurs d'entrée (mésylate de camostat),
- [stratégie 3] inhibiteurs de protéases virales (lindinavir, saquinavir, lopinavir et ritonavir), inhibiteurs de polymérases (sofosbuvir, favipiravir), analogues de nucléosides (remdésivir, ribavirine), atténuation de la fièvre ? * (antipyrétiques non-stéroïdiens), hydroxy-chloroquine **,
- [stratégie 4] hydroxy-chloroquine **, azithromycine ***, autres toxiques cellulaires, anticorps auto-immuns,
- [stratégie 5] fièvre, anti-grippaux (oseltamivir, umifenovir), autres anti-viraux, chloroquine et dérivés **, antibiotiques anti-bactériens (amino-glycosides, chloramphénicol, érythromycine et azithromycine ***, ceftiaxone), anti-diarrhéiques (nifuroxazide = ercéfuryl), autres toxiques selon le pathogène sur-infectant, colchicine,....,
- [stratégie a] anti-VIH (lopinavir et ritonavir), fièvre *,
- [stratégie b] anti-viraux dont anti-grippaux (oseltamivir, umifenovir), chloroquine et ses dérivés **, azithromycine ***, antibiotiques *** (anti-tuberculeux), anti-viraux, anti-cancéreux (colchicine, fluoro-uracile), autres toxiques selon le pathogène sur-infectant.

liste non exhaustive des produits (dénominations habituelles, données à titre indicatif), la stratégie de traitement des réactions inflammatoires, hyper-allergiques ou auto-immunes [par exemple avec anticorps monoclonaux (tocilizumab)] n'est pas précisée ici.

stratégies paradoxales :

* faut-il faire baisser la fièvre, première défense anti-virale, ou pas [61] ?,

** l'hydroxychloroquine et/ou *** l'azithromycine (un antibiotique ****, comme l'érythromycine ou le chloramphénicol) ne sont pas des antiviraux, ce sont des toxiques cellulaires utilisés pour lutter contre l'inflammation (Banjanac et al. 2012, Oh et al. 2016).¹

Leurs effets sont "pluriels"... , quels sont-ils réellement ? Ne peuvent-ils pas varier d'un individu à un autre ?

L'expression variable du phénotype du **SARS-CoV-2**, n'est-elle pas la conséquence de l'expression variable de propriétés relatives à la fois au phénotype d'un VIH faible, fort ou intermédiaire, ou/et de propriétés relatives au phénotype d'un SARS-CoV faible, fort ou intermédiaire ? N'explique-t-elle pas la diversité des symptômes observés lors de la maladie **COVID-19** ?

Figure 3. Le SARS-CoV-2 ne pourrait-il pas être un avatar d'un vaccin "inachevé" contre le VIH ?

1 <https://fr.wikipedia.org/wiki/Azithromycine> , <https://fr.wikipedia.org/wiki/Érythromycine> , <https://fr.wikipedia.org/wiki/Chloramphénicol>

Le nouveau coronavirus chinois est-il un avatar d'un coronavirus génétiquement modifié pour fabriquer un vaccin curatif du SIDA ?
 2. Pourquoi le SARS-CoV-2 ne serait-il pas un virus d'origine naturelle ? Aspects écologiques, physiologiques, génétiques et évolutifs.

- PLAN - *¹

Résumé, Abstract, Resumen	p. 1
Introduction	p. 2
I. Un très très gros rhume, mortel.	p. 3
1. L'historique consensuel, provisoire, de la pandémie.	p. 3
2. Les caractéristiques consensuelles de la nouvelle maladie : pas de profil type des malades.	p. 5
2.a. Les symptômes peuvent être extrêmement divers d'un individu à un autre.	p. 5
2.b. Les complications et les facteurs aggravants sont très variés.	p. 6
2.c. Les durées des différentes phases de la maladie sont très variables.	p. 7
3. Les informations paradoxales résultant du traitement des malades : une grande variabilité.	p. 7
3.a. Suffit-il de leurrer le virus ?	p. 8
3.b. Suffit-il d'empêcher la réplication virale ?	p. 8
3.c. Quels sont les inhibiteurs protéasiques utilisables et utilisés ?	p. 8
3c1. Les protéases cellulaires utilisées par le virus.	p. 8
3c2. Les protéases virales.	p. 9
3c3. Le SARS-CoV-2 n'a-t-il pas été modifié génétiquement pour ressembler au VIH ?	p. 9
3.d. Pourquoi des produits toxiques pour nos cellules ont-ils en apparence un effet anti-viral ?	p. 10
3.e. Phylogénie et évolution des coronavirus.	p. 10
II. Quelles sont les caractéristiques fonctionnelles du nouveau coronavirus ?	p. 11
1. Les caractéristiques biologiques habituelles, et banales, des virus des rhumes.	p. 11
1.a. Les protéines et glyco-protéines virales.	p. 11
1.b. Les pathologies fonctionnelles associées au SARS-CoV-2.	p. 11
2. Les caractéristiques physiologiques particulières du nouveau coronavirus.	p. 12
2.a. Le pathogène n'est ni celui de la grippe, humaine ou aviaire, ni celui du SRAS ou MERS.	p. 13
2.b. Ecologie et physiologie des interactions entre l'organisme humain et le virus.	p. 13
3. Les fausses pistes consensuelles.	p. 14
III. Quelle est l'origine probable du nouveau coronavirus ?	p. 14
1. Les vraies pistes "non-consensuelles".	p. 15
1.a. Protéases et activations protéasiques : un réseau d'interactions entre virus et cellule-hôte.	p. 15
1.b. Déséquilibre immunitaire et immuno-dépression.	p. 16
1.c. Quelle diversité génétique et physiologique ?	p. 16
1.d. Phylogénie et évolution virale.	p. 17
2. Pourquoi tant de dispositifs drastiques d'urgence sanitaire et sociétale ?	p. 18
3. Comment le virus, "volontairement construit", a-t-il été "involontairement libéré" ?	p. 18
3.a. Les niveaux de sécurité en laboratoire peuvent-ils être encore plus élevés ?	p. 18
3.b. Les outils biotechnologiques disponibles et leurs applications.	p. 19
3.c. Quel partage des responsabilités ?	p. 20
IV. Quelle ingénierie, à risque minimal, d'un vaccin curatif individualisé ?	p. 20
1. L'utilité thérapeutique du VIH, virus du Syndrome d'Immuno-Déficience Acquis (SIDA).	p. 21
2. L'utilisation thérapeutique des cellules souches.	p. 21
3. La méthodologie de vaccination curative antérieurement proposée.	p. 21
4. Quelles voies de traitement explorer ?	p. 22
4.a. La stratégie chimique, habituelle, plus ou moins consensuelle...	p. 22
4.b. La sérothérapie, une thérapie ancienne, mais qui a fait ses preuves...	p. 23
4.c. L'utilisation d'anticorps monoclonaux.	p. 23
4.d. La piste des anticorps neutralisants.	p. 23
4.e. La manipulation génétique des génomes cellulaires ?	p. 24
4.f. Un vaccin à ARN ou à ADN recombinant ?	p. 24
4.g. Comment sortir de l'escalade évolutive des interactions entre le prédateur et sa proie ?	p. 24
5. Comment prendre en compte une approche holistique, systémique, d'événements contradictoires ?	p. 25
Conclusions	p. 26
Références	p. 29
V. Figures : 1. Loi systémique constructale., 2. L'invariance de jauge du vivant., 3. SARS-CoV-2 et stratégies paradoxales.	p. 34
PLAN	p. 39

1 * En bleu clair la structure reprise de la partie 1 (Bricage 2020), en noir les données complémentaires, dont en rouge les faits marquants