26 Novembre 2020

Paul NICOLAS

Généticien moléculaire

Professeur des Universités retraité

Ancien directeur de laboratoire à l'Université Clermont II

(actuelle Université Clermont-Auvergne)

VISONS et CORONAVIRUS

Suite des petites histoires génétiques…

Ce septième diaporama fait suite aux cinq précédents diffusés les 19 mars, 27 mars et 1er Mai 2020 , et au sixième diffusé également ce jour intitulé « Petites histoires génétiques – Mutations, évolution et COVID-19 ». La lecture de ce dernier est conseillée mais facultative avant d'entreprendre la lecture du présent diaporama.

Comme les précédents, il est destiné à fournir quelques éléments à ceux qui souhaitent mieux comprendre les bases biologiques et génétique des problèmes soulevés par à la pandémie COVID-19.

⚠ Le fonctionnement des êtres vivants est d'une grande complexité et cette présentation est nécessairement simplificatrice

Des visons, des virus et des hommes…

Les visons ont « fait la une » ces derniers temps. Il s'agit des visons d'Amérique (*Neovison vison*), élevés en cage pour leur fourrure dans de nombreux pays, en particulier la Chine, les Etats-Unis, et en Europe surtout le Danemark, les Pays-Bas, la Pologne, mais également un peu d'autres pays dont la France. Plusieurs dizaines de millions, peut-être même plus d'une centaine de millions de peaux de vison sont produites chaque année dans le monde.

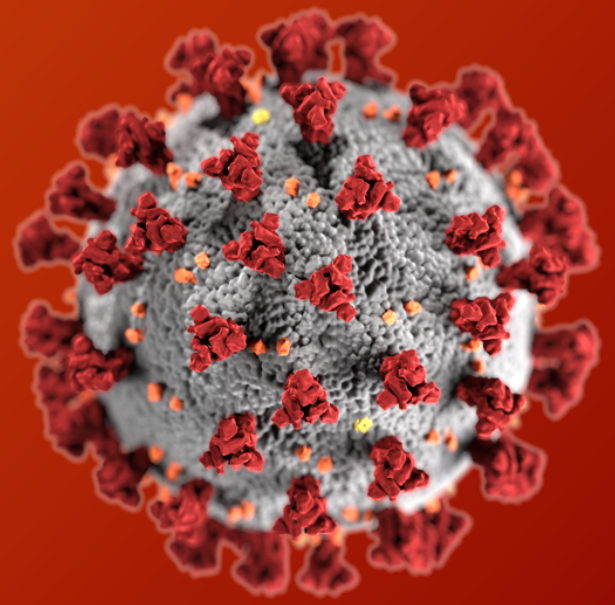
A partir de septembre panique au Danemark, gros producteur de peaux de vison: plusieurs de leurs élevages sont atteints de la COVID-19, autrement dit ils sont porteurs du coronavirus SARS-CoV-2 !

Faisons un petit flash-back : on se rappelle que le « nouveau coronavirus » a une origine animale, le « donneur » étant vraisemblablement une chauve-souris, peut-être par l'intermédiaire du pangolin ; pour le premier SARS-CoV, le donneur était aussi vraisemblablement la chauve-souris mais par l'intermédiaire de la civette palmiste. Celle-ci fait aussi l'objet d'élevage important en Asie. Les civettes sont de la même famille de mammifères que nos genettes, alors que les visons d'Amérique sont de la famille de nos visons d'Europe et de nos hermines.

Hermine. Photo Paul NICOLAS

Rappelons également rapidement ce qui avait présenté dans les diaporamas précédents :

- l'information génétique des coronavirus n'est pas l'ADN mais l'ARN.
- la réplication (copie) d'un ARN entraine beaucoup plus d'erreurs que celle de l'ADN : les mutations s'accumulent donc très rapidement chez les coronavirus ;
- les coronavirus injectent leur ARN dans les cellules animales ou humaines, qui se mettent à fabriquer intensivement de nouveaux virus ;
- un coronavirus doit reconnaitre sa « victime », la cellule-cible dans laquelle il va injecter son ARN. Il existe pour cela un mécanisme du type clef-serrure (plus complexe en réalité). Les spicules du virus (en rouge sur la représentation ci-jointe) agissent comme des clefs qui reconnaissent des protéines particulières des cellules « hôtes » (involontaires !), en l'occurrence la protéine appelée ACE2 (et peut être d'autres). ACE2 joue donc le rôle de serrure, qui permettra « d'ouvrir » la cellule, du moins d'y permettre l'injection de l'ARN viral. Si la clef n'est pas adaptée à la serrure, ça ne marche pas.
- Du fait de la biodiversité, les ACE2 des Mammifères présentent des différences entre espèces. Jusqu'à l'année 2019 les spicules de coronavirus n'étaient pas les bonnes clefs pour ouvrir la serrure ACE2 humaine. Mais comme l'ARN du coronavirus mute beaucoup, certaines mutations ont modifié un peu sa spicule, qui est devenue une clef reconnaissant l'ACE2 humaine. Une aubaine pour le coronavirus. La suite, nous la connaissons…



Source : Wikipedia

Ce qui s'est passé, dans le sens chauve-souris → civette/pangolin → homme, viendrait donc de se passer dans le sens homme → vison ?

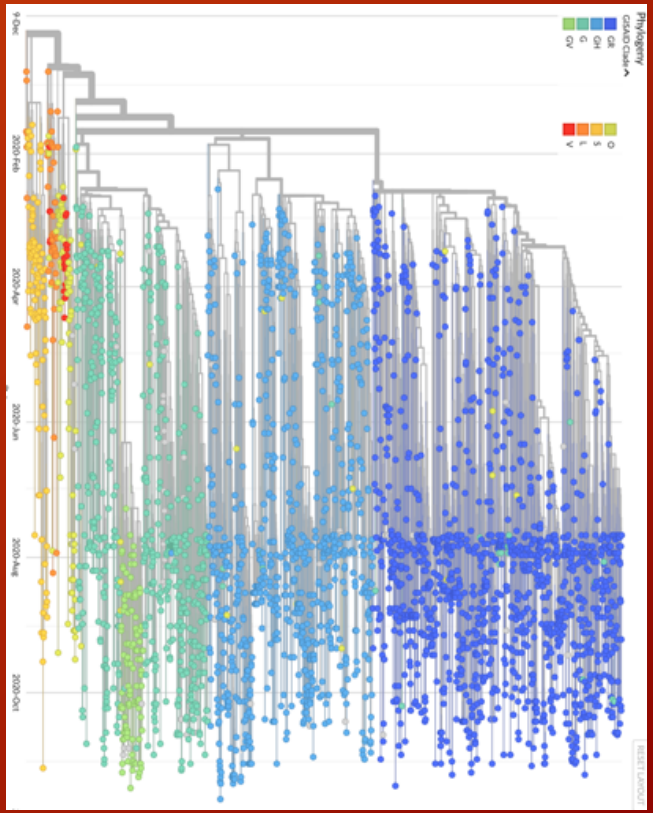
Avec en plus retour à l'homme, puisque parmi le personnel des élevages de vison porteurs (asymptomatiques) de virus plusieurs personnes ont été atteintes par la COVID-19 ?

La comparaison des séquences des ARN de virus a effectivement montré que chez ces personnes les coronavirus portaient des mutations identiques à celles observées chez le virus de vison.

Panique ! La présentation médiatique se résume ainsi : chez les visons, après contamination par les humains, les virus en ont profité pour muter, puis se sont retransmis aux humains sous des formes bien plus problématiques qu'avant et pouvant compromettre l'efficacité des futurs vaccins. L'OMS s'est déclaré inquiet et le gouvernement danois a ordonné l'abattage des 17 millions de visons d'élevage sur son territoire.

Sous un angle plus scientifique la question peut être interprétée différemment. Le génome ARN des coronavirus est suivi de très près. Il est constamment séquencé. Près de 30 000 séquences sont comparées dans la base de données publiques GISAID . On peut suivre ce qui se passe de par le monde en consultant le site : https://www.gisaid.org/epiflu-applications/phylodynamics/

En prenant comme point de départ la première séquence établie en Chine le 9 décembre 2019, des centaines de mutations sont répertoriées, et quelques souches majeures de virus ont été définies. C'est ce que montre la figure jointe que l'on trouve en consultant le site. Chaque point est l'apparition d'une mutation.



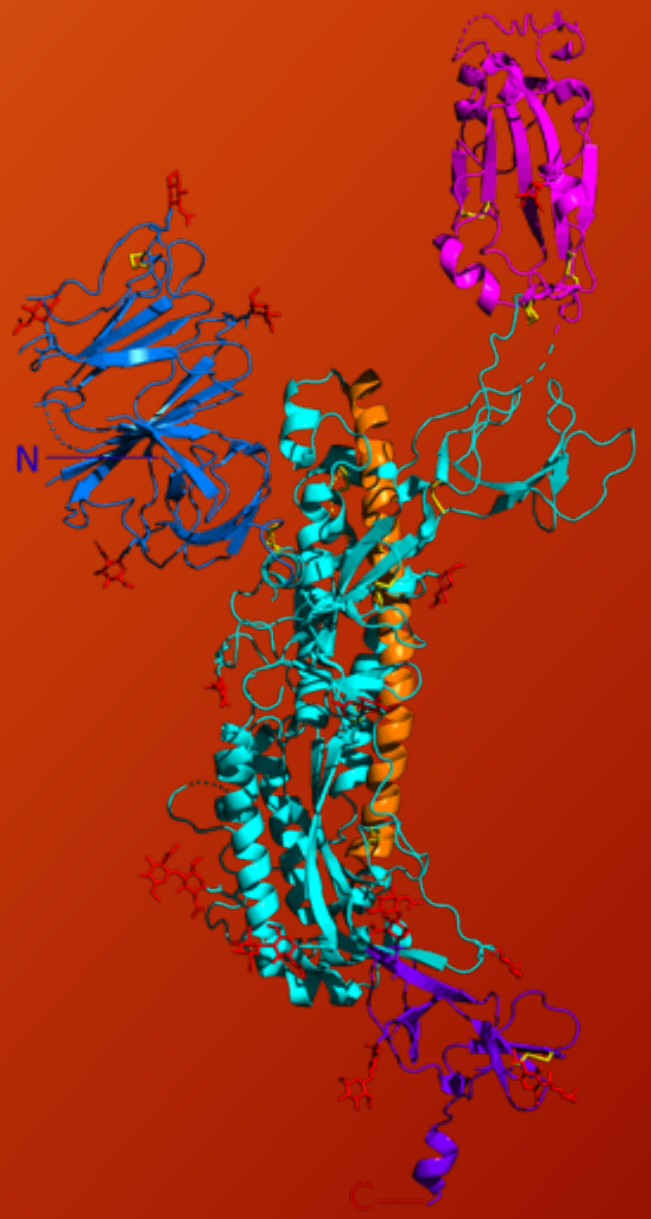
Dans une note publiée le 6 novembre (https://www.gisaid.org/references/gisaid-in-the-news/mutations-in-spike-putatively-linked-to-outbreak-in-danish-mink-farms/, Mutations in spike putatively linked to outbreak at Danish mink farms), GISAID montre que les virus des visons et des humains contaminés aux Danemark portent, sur le gène de protéine de spicule (celle qui sert de clef), des mutations déjà trouvées fréquemment de par le monde et aussi des mutations plus rares mais cependant déjà observées. L'une d'elle, **Y453F, avait déjà été trouvée dès septembre chez les virus de visons contaminés aux Pays-Bas, mais aussi antérieurement chez des humains.**

L'interprétation la plus plausible est que les **mutations rares (chez les virus issus d'humains) mais trouvées fréquemment chez les virus portés par les visons** provoquent vraisemblablement un avantage adaptatif pour le virus chez cet animal : la **protéine clef virale fonctionne mieux chez le vison** avec cette mutation.

Cette même mutation avait été précemment décelée également chez les virus de 300 humains, pas uniquement au Pays-Bas et au Danemark mais sur l'ensemble du globe. Cette mutation n'a pas pris l'avantage chez l'humain où elle reste rare. Si elle avait favorisé le virus chez l'humain, elle serait devenue majoritaire. Quand aux éleveurs de visons contaminés à leur tour, ils sont maintenant guéris.

Dans cette histoire de visons, les animaux y ont donc laissé leur peau un peu plus tôt que prévu, mais *a posteriori* il n'y avait vraisemblablement pas lieu de paniquer. On sait que la médiatisation alarmiste prime souvent sur l'analyse scientifique ; mais dans d'autres cas c'est l'inverse et les mises en garde scientifiques ne sont pas écoutées. L'équilibre n'est pas facile à trouver. Il est certain qu'i faut rester vigilant. Dans l'affaire des visons on ne dispose pas encore de toutes les informations. Lorsque ces lignes sont écrites il ne semble pas y avoir encore de données sur l'ARN des visons abattus dans les élevages français contaminés.

L'affaire met cependant bien en évidence la **transmission facile du SARS-CoV-2 entre l'humain et certains animaux**. Ce virus a d'ailleurs été trouvé chez bien d'autres espèces domestiques qui (comme les visons) restent asymptomatiques : chien, chat, lapin, furet, etc.



Représentation dans l'espace d'un élèment de la protéine de la spicule du SARS-CoV-2

Source : Wilipedia

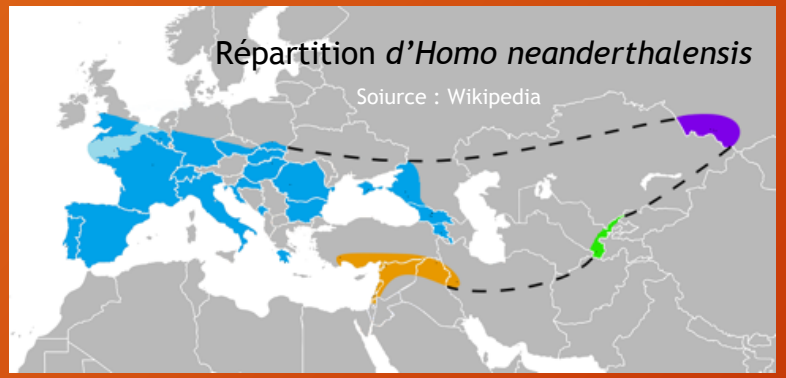
Des virus et des hommes

L'histoire est toute différente avec la **mutation D614G**, survenue lors de la propagation de la pandémie chez l'homme. Elle a provoqué une petite modification de la protéine de spicule, mais qui a eu visiblement de grands effets **: d'abord très rare juqu'en février 2020, on l'a retrouvée dès fin septembre chez presque 100 %** des séquences. Le fait qu'on la trouve actuellement dans la quasi-totalité des sujets infectés signifie qu'elle présente un gros avantage au virus pour sa transmissibilité ou sa multiplication chez l'humain. Cette mutation survenue chez l'Homme a très vraisemblablement beaucoup contribué au fort développement de la pandémie.

En résumé : parmi les mutations incessantes sur l'ARN viral, un jour l'une d'elle permet au virus d'infecter une nouvelle espèce au contact de celle où est apparue la mutation. Il peut d'abord s'y propager, parfois plutôt mal, jusqu'au jour où, parmi bien d'autres, une nouvelle mutation favorise sa propagation ; c'est ce qui s'est passé chez l'humain avec la mutation D614G.

Chez l'humain la variabilité du génome conduit à une variabilité de réponse aux maladies. C'est donc le cas vis-à-vis de la COVID-19. On ne développera pas ici cette vaste question, mais pour illustrer le rôle de la résistance aux maladies dans l'évolution, voilà juste une autre petite histoire génétique.

Petite histoire de Néandertal



Les études paléontologiques ont prouvé que le genre *Homo* est apparu en Afrique puis s'est répandu sur Terre en plusieurs vagues depuis plusieurs centaines de milliers d'années. Quand *Homo sapiens* est à son tour reparti à la conquête du monde à partir de l'Afrique il y a « seulement » quelques dizaines de milliers d'années, il s'est retrouvé en présence de certains *Homo* installés depuis bien longtemps. La confrontation n'a pas forcément été toujours pacifique, mais la paléogénétique a révélé des faits qui ont beaucoup surpris.

L'ADN de l'*Homo neanderthalensis*, l'Homme de Néandertal qui s'était établi en Europe et au Proche-Orient, a pu être séquencé (à partir des fragments fossiles) et comparé à celui *d'Homo sapiens*. Surprise, chez certaines populations humaines actuelles on retrouve des séquences d'ADN venant typiquement de Néandertal. Il y a 60 000 à 40 000 ans des croisements se sont donc effectués entre les « *sapiens* » et les néandertaliens, qui n'étaient pas les « brutes épaisses » comme on les a représentés longtemps. Chez les européens actuels on retrouve ainsi jusqu'à 3% d'ADN issu des néandertaliens, alors qu'on n'en trouve pas chez les populations africaines, puisqu'elles n'ont jamais été en présence des néandertaliens.

Une étude des séquences néandertaliennes trouvées chez l'Homme moderne montre, d'après certains chercheurs, qu'elles portent en particulier des gènes permettant une meilleure résistance à certaines maladies. Cela peut s'expliquer par le fait que les néandertaliens avaient un avantage par rapport aux *sapiens* : présents en Europe et Proche-Orient depuis plusieurs centaines de milliers d'années, ils avaient dû faire face à des maladies (venant d'abord forcément d'espèces animales !), différentes de celles présentes sur le continent africain, et ceux qui avaient survécu portaient donc préférentiellement les variantes de gènes (on dit les allèles) les mieux adaptés pour y faire face.

Les *sapiens*, nouveaux arrivés sur ces territoires, étaient plus démunis génétiquement face à ces maladies. Parmi les descendants de leur interfécondation avec les néandertaliens, ceux qui gardaient les gènes néandertaliens les protégeant mieux de ces maladies auraient donc été avantagés, ce qui serait resté valable jusqu'à nos jours.

Mais cet avantage apporté par des gènes de Néandertal ne peut être valable que vis-à-vis de certaines maladies. D'autres séquences pourraient présenter un désavantage dans certaines conditions. Justement, d'après une étude toute récente de l'Institut Max-Plack d'Anthropologie évolutionniste en 2020, un segment d'ADN hérité de Néandertal triplerait le risque de formes graves de Covid-19. Cette fois, cela donnerait un désavantage aux populations pouvant posséder ces séquences, dont en particulier les européens.

Bien des choses restent à découvrir sur les facteurs génétiques permettant de faire face au « nouveau coronavirus » comme aux autres maladies…

D'après une représentation moderne de l'Homme de Néandertal qui n'était pas une « brute épaisse »

parue au « CNRS – Le Journal » du 30/08/2017