

Prévoir plutôt qu'essayer de guérir

Spécialiste des virus émergents, le virologue Étienne Decroly raconte comment les recherches menées sur le SARS-CoV lancées dans son laboratoire lors de l'épidémie de SRAS de 2003 ont diminué dramatiquement, faute de financements dédiés, quand les risques de pandémie ont semblé avoir disparu. Et le tourbillon actuel avec l'émergence du SARS-CoV-2. « *Une société moderne doit assumer le fait qu'on cherche dans différentes directions, sans savoir pour autant, au préalable, quelles vont être et d'où vont venir les avancées majeures* », aime-t-il répéter.

Chantal Pacteau : L'activité de votre laboratoire est principalement dédiée à la recherche sur le coronavirus. Comment a-t-il fonctionné pendant la période de confinement ? Et maintenant ?

Etienne Decroly : Notre activité de recherche se poursuit à plein temps depuis le début de la pandémie pour l'ensemble des personnels de notre équipe. Nous avons même du recruter quatre personnes à plein temps. Malheureusement, ces recrutements sont non permanents, car liés à différents financements dont les durées sont courtes...

Nous avons vécu la crise sanitaire en deux temps forts. Brusquement, l'intérêt du financement de la recherche sur le coronavirus s'est avéré et nous avons été amenés à écrire en un temps record un nombre de projets de recherche impressionnant afin de pouvoir financer la recherche sur les coronavirus. Nous avons répondu à des appels à projets organisés par l'Inserm, des ANR flash. Nous avons aussi participé à des projets européens... Il nous a fallu répondre à tous ces appels à projets dans un temps absolument record. Pour vous donner une idée, le projet européen SCORE,

dans lequel il y a une grosse quinzaine de partenaires, a été construit en une petite dizaine de jours.

C. P. : Avec la pandémie et l'incroyable activité de communication qu'elle a suscitée, le grand public a appris que, dans votre laboratoire, la majorité des projets sur les coronavirus avaient du être mis en suspens, faute de financements.

E. D. : L'activité principale, dans notre équipe, porte sur les mécanismes d'émergence des virus et le développement, en particulier, de systèmes expérimentaux pouvant aider à comprendre leur machinerie de réPLICATION. A chaque nouvelle émergence, nous essayons de caractériser cette machinerie avec l'objectif de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques et des composés qui pourraient avoir des effets antiviraux, au moins *in vitro*.

En 2003, après que l'épidémie de SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) ait émergé en Chine, l'équipe de recherche dirigée par Bruno Canard¹ s'est immédiatement intéressée au nouveau virus.

Etienne Decroly

Virologue, directeur de recherches au CNRS, Laboratoire Architecture et fonction des macromolécules biologiques (Marseille)
Propos recueillis par Chantal Pacteau



Etienne Decroly.

Un virus particulièrement intéressant dans la mesure où il appartient à la famille des coronavirus qui se caractérisent par un génome beaucoup plus long que celui de la majorité des génomes des virus à ARN que l'on étudie habituellement : un génome d'environ trente kilobases vs des génomes de dix à vingt kilobases maximum. La machinerie de réPLICATION est tout à fait particulière et originale, ce qui pourrait expliquer pourquoi ce virus a une capacité d'émergence importante.

C.P. : Vous aviez donc travaillé dès le début sur l'hypothèse

¹ Coronavirus : la science ne marche pas dans l'urgence !
<https://universiteouverte.org/2020/03/04/coronavirus-la-science-ne-marche-pas-dans-lurgence/>

de capacités épidémiologiques notables de ce virus ?

E. D. : Les études moléculaires que nous avons engagées ont permis de comprendre que la machinerie de réplication des coronavirus est particulière, entre autres, parce qu'ils possèdent un mécanisme dit de réparation d'erreurs tout à fait étonnant. Leur potentiel d'émergence est important pour deux raisons moléculaires principales : la première, parce que ce sont des virus qui ont une très forte capacité de combinaison et d'évolution rapide ; la seconde, parce qu'ils reconnaissent des récepteurs conservés chez les mammifères, ce qui leur permet de passer facilement la barrière d'espèce et donc d'affecter, *via* une chauve-souris ou tout autre intermédiaire animal, les populations humaines. Enfin, point crucial, ce sont des virus respiratoires ; et l'on sait qu'il est plus difficile de lutter contre des infections qui se transmettent principalement par microgouttelettes et aérosols. C'est ce qui rend le risque épidémique très important.

C. P. : Après l'intérêt des financeurs, est venu leur désintérêt. Vos réponses aux appels à projet ont été rejetées par l'ANR et autres agences. Quels étaient leurs arguments ? S'agissait-il de ré-orienter les financements vers des recherches sur d'autres pathogènes ou d'abandonner purement et simplement ce type de problématique ?

E. D. : Après l'émergence du SRAS, nous avons eu la chance d'être financés pendant quelques années, de manière relativement significative, sur des projets ANR et européens qui ciblaient le SARS-CoV. Mais petit à petit, l'intérêt pour ce type de recherche s'est étiolé avec la maîtrise complète de l'épidémie et, semble-t-il, l'éradication du virus. Nous avons eu de moins en moins de capacités de financement affec-

tées au sujet, au point que lorsque la Covid-19 a émergé, la plupart des projets sur le coronavirus qui perduraient dans le laboratoire étaient portés par des étudiants ou des personnels du laboratoire qui n'étaient pas financés directement sur ce sujet... Nous avions décidé de ne pas abandonner la thématique et de continuer à y travailler avec nos fonds propres.

Aujourd'hui les politiques de recherche sont extrêmement versatiles et orientées « solution ». Ce qui les intéresse, c'est d'apporter des réponses à des problèmes qui existent, comme en témoignent les thématiques des appels à projets européens ou ceux de l'ANR. Je crois qu'elles considèrent que les recherches doivent se focaliser davantage sur des pathogènes qui circulent déjà dans les territoires et qui posent des problèmes de santé publique – ici et maintenant – plutôt que de porter sur des aspects de recherche plus fondamentaux. Aspects, qui sont en fait – de notre point de vue – une préparation à l'émergence et une préparation à disposer d'outils qui nous rendent plus réactifs en cas d'émergence. Jusqu'à la pandémie actuelle, les virus qui intéressaient nos autorités de recherche étaient ceux de la dengue ou du chicungunya parce qu'il y a des épidémies en cours.

C. P. : Les évaluations sont-elles allées à la même vitesse ?

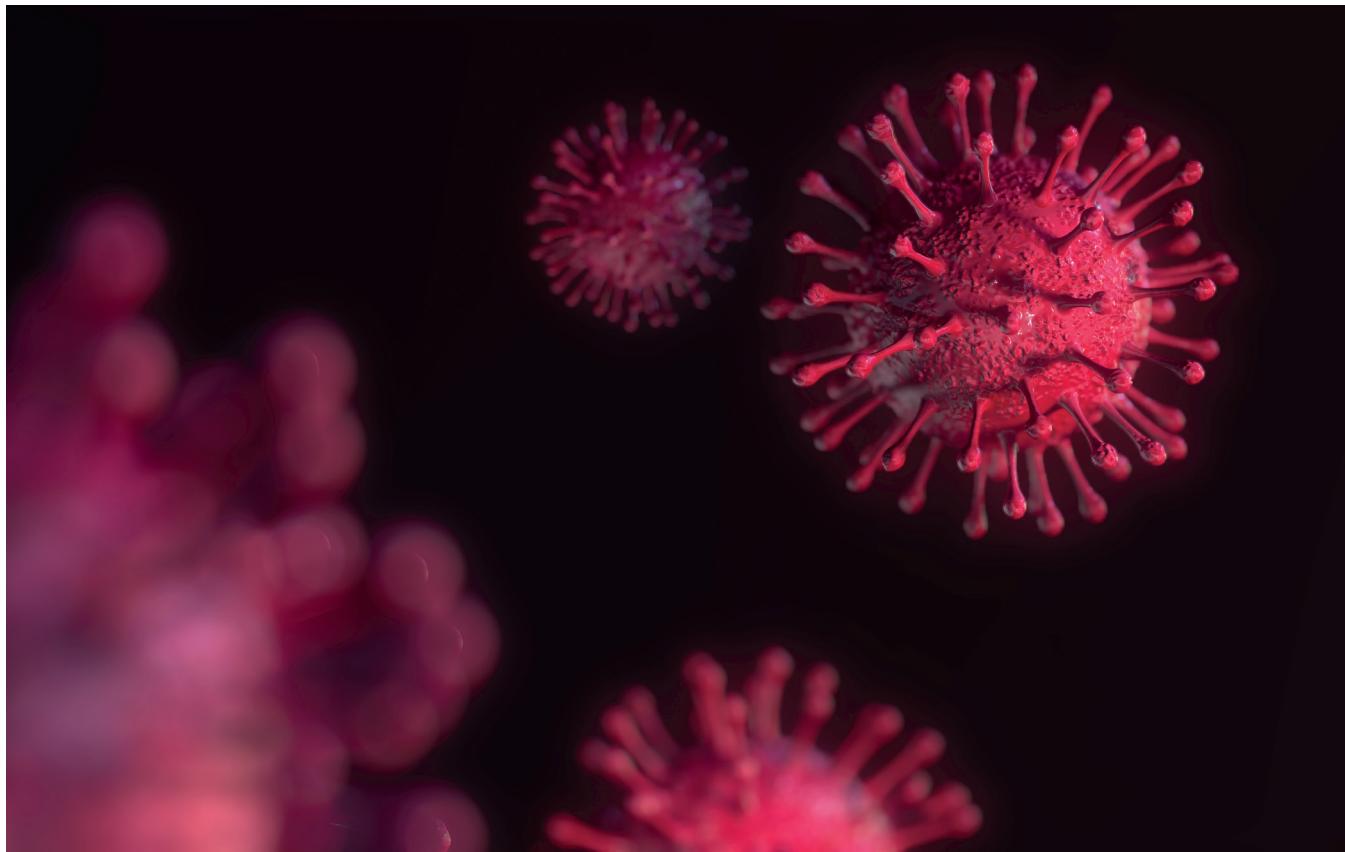
E. D. : Oui ! Globalement, les processus d'évaluation ont été extrêmement plus rapides que les processus usuels : des réponses ont été données en moins de quatre mois. Certains financements ont été débloqués immédiatement de manière à ce qu'on puisse procéder à des engagements pour lancer le travail de recherche.

Le deuxième temps est celui qui est en cours actuellement, à savoir

l'organisation de la recherche et du développement des nouveaux projets. Nous avons engagé de nouveaux personnels, redéployé l'activité de certains personnels du laboratoire sur les thématiques « coronavirus », pour tenir nos engagements contractuels. Dans un gros projet européen, notre rôle est la production de procédés expérimentaux pour identifier des composés qui pourraient avoir des activités antivirales. Il est tout à fait intégré à l'ensemble des activités du consortium où travaillent en complémentarité des spécialistes des méthodes de *screening* virtuel ; des personnes ou des sociétés spécialisées dans la production de banques ou bibliothèques de composés contenant différentes molécules chimiques à tester ; des spécialistes des études *in vitro* de ces molécules chimiques – c'est le cœur de métier de notre laboratoire – ; et puis il y a aussi des spécialistes de l'étude de ces composés dans des systèmes répliquatifs modèles qui peuvent être *in vitro*, sur des cellules, ou alors dans des modèles animaux. Bref, ce projet intègre tous les aspects des recherches, de manière à ce qu'en partant du *screening* virtuel ou réel, on entre petit à petit dans un processus qui va amener à l'identification de quelques molécules qui pourraient avoir des activités antivirales.

C. P. : Vous êtes engagés dans des recherches sur les stratégies antivirales et non sur les vaccins. Pouvez-vous nous expliquer vos choix ?

E. D. : Effectivement, nous ne sommes pas engagés dans la recherche sur la vaccination parce que c'est un métier qui est complètement différent du nôtre et parce qu'il n'est aujourd'hui pas acquis que la vaccination permettra de protéger de manière complètement efficace contre les maladies provoquées par le coronavirus. Nous considérons



qu'il faut avoir des stratégies duales, consistant d'une part, à travailler sur des thérapies destinées à traiter les personnes qui n'auraient pas été vaccinées ou à en proposer d'autres en cas d'inefficacité des vaccins ; et d'autre part, même s'il est important de chercher à mettre au point des vaccins, cette recherche va prendre du temps. On sait qu'on a toujours des surprises dans la recherche vaccinale. Souvenons-nous du VIH : quand il a émergé, on était persuadé qu'on allait mettre au point un vaccin dans les cinq ans ; pratiquement quarante ans après, on n'en a toujours pas.

La lutte contre les pathogènes est complexe : il n'est jamais assuré qu'une stratégie aboutisse. Il en est ainsi pour les stratégies antivirales. Reprenons l'exemple du VIH : un grand nombre d'antiviraux ont été développés aujourd'hui, ce qui est une très bonne nouvelle. Par contre, les stratégies thérapeutiques restent extrêmement limitées pour un grand nombre d'autres virus, tels que ceux impliqués dans des

infections aiguës. Il y a des enjeux importants de compréhension des mécanismes de pathogénie et d'infection de ces virus pour trouver peut-être d'autres stratégies que celles développées jusqu'à présent. Il y a donc des enjeux de recherche fondamentale aussi bien en termes de découverte de vaccins que de recherche de composés antiviraux.

C. P. : Aujourd'hui, vos projets sont financés. Pouvez-vous dire que vous êtes tranquilles au moins pour les cinq ans à venir ?

E. D. : Je ne sais pas si on peut dire que nous sommes tranquilles pour cinq ans ! Nous allons avoir beaucoup de travail pendant cinq ans. Mais si nous sommes à peu près assurés du financement de nos activités du laboratoire sur deux ans, nous ne le sommes que pour une partie de nos activités sur cinq ans.

Une des difficultés majeures à laquelle nous faisons face, c'est l'absence de financement récurrent.

Notre réactivité au SARS-CoV-2 aurait peut-être pu être meilleure si nous avions eu davantage de financements récurrents et de personnels stables : nous aurions pu continuer à travailler sur des projets dont nous avions compris qu'ils pouvaient être stratégiques pour faire face à des émergences de nouveaux coronavirus.

Autre point : au moment où le SARS-CoV-2 a émergé, la plupart des personnels du laboratoire – hors les chercheurs statutaires – étaient financés sur contrat. C'est une des conséquences du désengagement progressif des organismes de recherche, comme l'Inserm et le CNRS, dans le financement des personnels techniques. Dans ces conditions, il est difficile de repositionner, sur une recherche urgente, les personnels – doctorants, techniciens – sur les sujets coronavirus puisqu'ils travaillent sur des contrats de recherche extérieurs pour lesquels il leur faut livrer un certain nombre de résultats contractuellement.

Outre la capacité à être fonctionnel dans le lancement de recherches urgentes, il y a aussi le problème de la pérennité des activités de recherche. S'il n'y a plus de personnels techniques, qui sont de fait la mémoire du laboratoire (pour les clones et différents outils), il devient très difficile de poursuivre des recherches qui perdurent sur le moyen ou long terme.

A notre sens, un enjeu politique majeur est de revenir à des systèmes de financement pérennes des personnels de la recherche, notamment techniques et du fonctionnement des laboratoires. Mon point n'est pas de dire que l'appel à projet est mauvais en soi. Il est de dire que la recherche fondamentale doit perdurer dans notre écosystème de recherche et que les intérêts de la recherche fondamentale ne sont pas nécessairement directement visibles et compatibles avec des recherches sur appels à projets.

Un autre point que je tiens à souligner, c'est que la recherche aujourd'hui est devenue hyper compétitive et que l'on produit un grand nombre de documents écrits dans lesquels on explique en détail nos projets de recherche ; ces projets vont être lus par nos compétiteurs qui vont éventuellement utiliser tout ou partie de nos idées pour les développer dans leur propre laboratoire. Il y aura ainsi des recherches qu'on voulait faire chez nous qui ne seront pas financées. C'est un effet tout à fait paradoxalement et pervers de la compétition internationale et du système de financement tel qu'il existe aujourd'hui.

C. P. : Que pensez-vous du fait que la ministre de la recherche vient de remettre à l'agenda – dans l'urgence –, pratiquement inchangée, la LPPR, comme si la terrible période de confinement et la pandémie n'avaient jamais existé ?

E. D. : Je ne suis pas surpris. On sent bien aujourd'hui que nous avançons vers une marchandisation de la

recherche et que les autorités politiques n'ont pas compris ou ne veulent pas comprendre que la recherche est un écosystème, à l'image d'une forêt. Si on veut avoir une recherche appliquée forte en France demain, il est très important qu'on conserve un écosystème dans lequel la recherche fondamentale constitue le terreau des découvertes.

Il faut toujours se rappeler que la plupart des découvertes n'ont pas été prévues dans un projet de recherche ! Souvent, ce qui fait l'intérêt de la recherche fondamentale, c'est que l'on s'engage dans des thématiques qui ne paraissent pas directement applicables et, tout à coup, on va faire des découvertes qui vont se révéler majeures. Je prends un exemple simple. Aujourd'hui, si on déposait un projet de recherche sur les enzymes des extrémophiles, tout le monde rigolerait et le projet ne serait jamais financé. Or, ce sont des recherches sur les extrémophiles qui ont amené à la découverte de la Taq polymérase, une enzyme essentielle à l'ensemble de la biologie moléculaire moderne. La Taq est utilisée pour l'amplification de l'ADN dans la réaction de polymérisation en chaîne ou PCR (*polymerase chain reaction*). Qui, aujourd'hui, n'a pas entendu parlé de PCR ?

Il est extrêmement important de conserver la capacité à faire de la recherche véritablement fondamentale et d'éviter de la positionner sur des champs couverts par les start-up et l'industrie. Il est vraiment maladroit de financer deux fois pour faire du développement en perdant les aspects fondamentaux ! Qu'on comprenne, je ne veux pas dire qu'il ne faut pas qu'il y ait des collaborations entre la recherche académique publique et la recherche privée. Mon point est qu'il faut que chacun soit à sa place de manière à ce que l'écosystème perdure et soit le plus efficace possible pour produire des connaissances et former des étudiants et personnels.

Et il est encore plus maladroit de demander aux chercheurs et aux universitaires de se positionner sur des champs de recherche couverts principalement par l'industrie parce que nous n'avons ni les moyens financiers, ni les compétences techniques, ni les outils expérimentaux pour pouvoir faire ce que fait beaucoup mieux et en plus grande quantité l'industrie. Dans le monde académique, l'objectif est de faire la preuve de concept, par exemple l'inhibition d'une enzyme qui – si elle est efficace – peut être antivirale. Comme il y a un très grand nombre de composés, c'est le monde industriel qui va pouvoir identifier des molécules thérapeutiques plus efficaces, plus disponibles, moins toxiques, etc. du fait de ses capacités de *screening* beaucoup plus larges. Il s'agit de travailler en synergie.

Un dernier point : à budget de recherche constant, des domaines de recherches risquent d'être en concurrence plutôt qu'en complémentarité. Et au sein même de la recherche biomédicale, une partie des fonds qui seront attribués aux recherches sur les coronavirus pourrait ne plus être disponible pour l'étude d'autres pathogènes.

Gouverner, c'est prévoir ; et prévoir, c'est avoir suffisamment de recul pour comprendre que, oui, aujourd'hui, il y a une émergence ; mais que si nous mettons tous nos œufs dans le panier de la recherche contre le coronavirus, nous ne serons pas prêts pour la prochaine pandémie et nous allons répéter nos erreurs. Il est important que le financement concerne un large spectre de la recherche sur les pathogènes et, beaucoup plus largement, une recherche publique qui ne soit pas dédiée aux seuls pathogènes mais à un ensemble de thématiques qui, un jour ou l'autre, seront intéressantes pour l'ensemble de la société.