

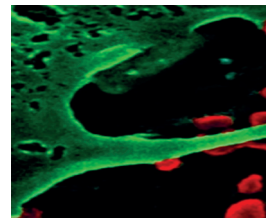
► L'éradication des maladies infectieuses est un des vieux rêves de l'humanité, qui ne s'est pour l'instant matérialisé qu'une seule fois dans l'histoire avec la variole en 1980. Des efforts très importants sont consentis contre les virus de la poliomyélite depuis 1988, mais l'objectif final n'est pas encore atteint. Paradoxalement, alors que le but d'éradiquer ces deux maladies virales est presque atteint, la biologie de synthèse multiplie les prouesses permettant la néosynthèse de virus, mettant ainsi en péril, au moins virtuellement, la pérennité de ces avancées. Cet article met en regard les potentialités de cette nouvelle biologie et la difficile réalité de la lutte contre les infections. ◀

La découverte de la vaccination revient à Edward Jenner, médecin de campagne anglais, qui, en 1796, comprit rapidement que l'application généralisée de la vaccination permettrait d'éradiquer la variole. C'était bien avant de comprendre les causes de la maladie et de savoir ce qu'était un virus. Ce fut le docteur Donald Henderson, médecin épidémiologiste, qui mit en place, à partir de 1959, le programme de vaccination mondial pour le compte de l'Organisation mondiale pour la santé (OMS) [1]. En 1977, le dernier cas naturel de variole fut rapporté à Mekka, en Somalie. Avec lui, s'éteignait un des plus anciens fléaux de l'humanité, et en 1980, la variole était déclarée officiellement éradiquée par l'OMS. Deux laboratoires seulement ont conservé des souches virulentes du virus, aux États-Unis et en Russie [2]. Ainsi s'ouvrait une ère nouvelle de victoires sur les maladies virales. L'association des vaccins et des antibiotiques fit naître l'espoir fou de la disparition programmée des maladies infectieuses. Mais cet espoir s'effondra lors de l'apparition de la pandémie de Sida (syndrome d'immunodéficience acquise) quelques années plus tard, dont le venin mortifère se distillait en fait silencieusement dans les populations humaines depuis plus de 60 ans [3].

Vignette (Photo © Inserm - Thérèse Couderc).

## L'éradication des maladies infectieuses virales mise en danger par les avancées de la biologie synthétique

Jean-Nicolas Tournier<sup>1-3</sup>



Alors que l'OMS est engagée dans l'éradication de la poliomyélite, les techniques de biologie de synthèse semblent sérieusement mettre en péril ces efforts. Ainsi, l'an dernier, l'annonce de la synthèse artificielle de l'horsetox, virus responsable de la variole des équidés, a fait trembler les responsables de la Santé publique [4]. Nous tentons dans cet article de mettre en regard les potentialités de cette biologie nouvelle et les réalités de la lutte contre les infections.

### L'éradication des maladies virales : un effort laborieux et planétaire

La disparition des maladies infectieuses est un des vieux rêves de l'humanité [5]. Depuis sa création, l'OMS a lancé quatre programmes mondiaux d'éradication des maladies infectieuses parasitaires et virales, ciblés sur le paludisme et la dracunculose (une parasitose due à la filaire de Médine *Dracuncula medinensis*), la variole et la poliomyélite. En 1955, le premier programme développé par l'OMS était fondé sur une stratégie d'interruption de la transmission vectorielle du paludisme par l'utilisation de l'insecticide rémanent dichloro-diphényl-trichloroéthane (le DDT), dont l'utilisation lors de la Deuxième Guerre mondiale avait semblé miraculeuse [6]. Malheureusement, l'apparition

<sup>1</sup> Institut de recherche biomédicale des armées, Unité Biothérapies anti-infectieuses et immunité, Département Microbiologie et maladies infectieuses, 1, place général Valérie André, 91220 Brétigny-sur-Orge, France.

<sup>2</sup> Institut Pasteur, unité génomique virale et vaccination, CNRS UMR-3569, 25, rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France.

<sup>3</sup> École du Val-de-Grâce, 74, boulevard de Port-Royal, 75005 Paris, France.

[jean-nicolas.tournier@intra.def.gouv.fr](mailto:jean-nicolas.tournier@intra.def.gouv.fr)

[jean-nicolas.tournier@pasteur.fr](mailto:jean-nicolas.tournier@pasteur.fr)

de moustiques résistants à ce pesticide avait abouti à la réémergence du parasite et à l'abandon du programme, en 1969.

Le programme d'éradication de la poliomyélite, adoptée par l'OMS en 1988, constitue le troisième programme encore en cours, non sans rencontrer beaucoup de difficultés [7].

## Le contrôle des maladies infectieuses

Pour l'OMS, la lutte contre les maladies infectieuses vise différents objectifs d'efficacité qui sont étagés [8]. L'éradication en est le niveau supérieur. Elle correspond à une incidence mondiale de la maladie réduite à zéro, par l'élimination physique de l'agent causal. L'éradication doit cependant être différenciée de l'extinction d'un agent infectieux, c'est-à-dire sa disparition physique que ce soit dans la nature et dans les laboratoires. Il n'existe pas encore d'exemple connu d'extinction. Le virus de la variole est en effet conservé en laboratoire et le virus de la grippe espagnole de 1918, disparu spontanément après 1919, a été recréé en laboratoire en 2005 [9].

### Les conditions d'éradication d'une maladie

L'éradicabilité d'une maladie dépend de nombreux facteurs [5]. La possibilité d'une éradication est tout d'abord conditionnée par des critères reposant sur des considérations scientifiques :

- l'absence de réservoir, en plus de l'homme ;
- la facilité de diagnostic de la maladie ;
- l'existence d'interventions efficaces comme, par exemple, un vaccin ou un traitement curatif ;
- l'existence d'une preuve de faisabilité de l'élimination, comme la documentation d'une élimination existant pour un territoire géographique limité.

La deuxième condition majeure est l'existence d'une volonté politique, mais aussi d'un soutien populaire de masse à cette volonté. Ceci n'est possible que si :

- le fardeau de la maladie est perçu par la population : la perception de la maladie et de sa charge peuvent être très différentes selon les cultures ;
  - le coût envisagé pour cette éradication est raisonnable en regard des capacités des instances de Santé publique ;
  - les efforts peuvent se déployer en synergie avec d'autres interventions.
- Ainsi, les échecs rencontrés lors des campagnes d'éradication sont principalement liés aux difficultés que l'on rencontre dans les pays en voie de développement, avec la faiblesse des infrastructures sanitaires, l'insécurité politique, ou les conflits armés. Ces derniers sont un obstacle majeur aux campagnes d'éradication, comme cela a été observé avec les résurgences de la poliomyélite lors du récent conflit en Syrie [10]. L'insuffisance des financements ou les retards budgétaires dont souffre l'OMS, la corruption et le détournement des fonds sur place, fragilisent aussi grandement ces grandes entreprises.

### Le cas de la poliomyélite

La poliomyélite a été ciblée par l'OMS car il s'agit d'une infection qui peut être prévenue par vaccination. Elle est due à un entérovirus stric-

tement humain (dont il existe 3 sérotypes : PV-1,3). La plupart des patients infectés sont asymptomatiques (99 %) et une atteinte du système nerveux central ne se produit que très rarement. L'infection se traduit en fait par un syndrome pseudo-grippal qui évolue, après quelques jours d'amélioration, accompagné de la disparition des symptômes, vers une paralysie musculaire fébrile, flasque et asymétrique des muscles des membres ou des muscles respiratoires, parfois associant les deux [11]. La paralysie a pour origine une mort des motoneurons provoquée par la réplication virale. Elle est donc irréversible et aboutit à une atrophie musculaire par dénervation. Dans le tractus digestif de la plupart des personnes qui l'ont ingéré, le virus se multiplie sans provoquer de manifestation clinique notable. Sa multiplication induit l'établissement d'une immunité homotypique durable aussi bien sérique que locale. Cette immunité intestinale contrôle les risques d'infection ultérieure.

Deux types de vaccins existent : un vaccin injectable constitué du virus inactivé (le VPI) mis au point par Jonas Salk en 1955 ; et un vaccin oral, composé d'un virus vivant atténué (le VPO) développé en 1960 par Albert Sabin [12] (→).

(→) Voir la Synthèse de F. Delpeyroux et al., m/s n° 11, novembre 2013, page 1034

Ces deux vaccins sont très efficaces.

Ils présentent cependant, chacun, des inconvénients et des avantages. Le VPI est très sûr. Il confère une bonne immunité générale, mais il est plus cher que son concurrent et nécessite du personnel médical pour son administration : c'est la solution adoptée par les pays les plus riches. L'atténuation des souches du VPO réduit leur capacité d'atteindre le système nerveux central ou d'y proliférer. Le virus reste capable de se multiplier dans l'intestin, ce qui lui confère la propriété d'induire une immunité durable (le VPO est ainsi réputé plus efficace pour bloquer la transmission du virus par les fèces) ; il est moins cher que le VPI et ne nécessite pas de personnel hautement qualifié pour son administration. C'est donc la solution que l'OMS a choisie pour les campagnes de vaccination dans les pays en développement.

Avant 1950 et l'apparition des vaccins permettant de lutter contre la poliomyélite, l'infection provoquait environ 600 000 morts par an dans le monde. Depuis le début de la campagne d'éradication, en 1988, le nombre de cas a diminué de plus de 99,99 %. Depuis 2012, le dernier sérotype circulant est le PV-1 [13] et en 2017, on dénombrait 22 cas d'infection par la souche sauvage de PV-1. En 2018, seuls 17 cas étaient recensés.

Ces succès doivent être toutefois relativisés par l'émergence de souches circulantes de poliovirus dérivées des



souches vaccinales (cPVDV), qui peuvent recouvrer une neurovirulence [11]. Ces souches provoquent des cas de paralysies appelées poliomyélite paralytique associée au vaccin (PPAV), qui ressemblent à la poliomyélite [14]. Plus d'une centaine de cas de PPAV ont été répertoriés dans au moins cinq pays entre janvier 2017 et juin 2018 [13]. Ces cas sont consécutifs à l'utilisation du VPO : les cas de poliomyélite induits par ce vaccin excèdent ainsi largement les cas non-induits et qualifiés de « naturels » [14, 15]. La principale cause de poliomyélite dans le monde est ainsi devenue... le vaccin lui-même [15]. À noter également que dans l'intestin, des recombinaisons peuvent apparaître entre les souches vaccinales et des souches virales apparentées (poliovirus sauvage ou autres entérovirus).

Pour contrer cette évolution, l'OMS a planifié l'arrêt de l'utilisation du VPO, avec une transition vers l'usage du VPI. Il sera néanmoins nécessaire d'attendre au moins trois ans avant un arrêt complet de la circulation des souches sauvages pour pouvoir passer au VPI. Ce qui n'est envisageable qu'à l'horizon 2022.

Depuis avril 2016, le vaccin VPO trivalent (comportant les trois sérotypes) a été retiré et a été remplacé par un vaccin divalent, constitué de 2 sérotypes et exempt du sérotype 2, qui est la principale cause de PPAV. Le programme mondial d'éradication de la poliomyélite se trouve ainsi à un moment très critique : il nécessite une surveillance étroite de l'épidémiologie de la maladie afin de suivre l'évolution du virus à travers le monde [16].

La poliomyélite représente un exemple particulièrement frappant de l'importance des efforts de santé publique, et de leur coût, qui doivent être déployés afin d'éradiquer une endémie mondiale. Le succès d'une campagne d'éradication ne semble donc jamais garanti, quelle que soit l'énergie dépensée.

## La biologie de synthèse en virologie : une puissance créatrice nouvelle

### La génétique inverse en virologie

En 1978, Charles Weissmann, de l'université de Zürich, fit faire un bond à la virologie. Il développa une méthode, dite de génétique inverse virale, sur un virus de bactérie (le bactériophage  $\phi\beta$ ) [17]. Ce travail audacieux reposait sur le principe que, si l'information génétique codant un virus était fournie à une machinerie cellulaire, celle-ci devait pouvoir produire les virions, selon les instructions qu'elle avait reçues. Le terme « inverse » vient du fait que ce mode de production virale repose uniquement sur l'information génétique codée dans l'ADN fourni à la cellule, contrairement à ce qui se passe dans la nature, au cours d'une infection où l'ARN du phage est le support de l'information virale. Jusqu'à cette démonstration, la seule manière de produire un virus par des cellules était en effet de les infecter. Ce travail prouvait ainsi qu'il suffisait de traduire l'information génétique codant un virus dans une cellule hôte pour obtenir la production de virions complets et infectieux. Une deuxième étape fut franchie, trois ans plus tard, par David Baltimore qui étendit cette technique aux « virus eucaryotes », des virus non plus de bactéries, mais susceptibles d'infecter les cellules eucaryotes, en utilisant le virus de la poliomyélite [18]. Il inséra le génome

du virus dans un plasmide bactérien qu'il fit pénétrer dans des cellules par simple transformation.

Le virus de la poliomyélite présentait plusieurs avantages : son génome viral est compact (environ 200 gènes dans moins de 7 500 paires de base) et il est porté par un brin d'ARN positif, ce qui veut dire que la transcription du plasmide induit directement les transcrits pour la synthèse des protéines.

L'extension de la génétique inverse à toutes les familles de « virus eucaryotes » a néanmoins été laborieuse. Les virus à brin d'ARN génomique négatif ne pouvaient en effet pas fonctionner comme des ARN messagers et n'étaient donc pas « infectieux ». En 1989, le groupe de Peter Palese montra cependant que la stratégie était possible avec le virus de la grippe. Il utilisa pour cela l'aide d'une co-infection avec un virus aidant (*helper*) permettant de transcrire et de traduire l'ARN viral négatif [19]. La production d'un virus complet, sans l'aide extérieure d'un virus *helper* fut finalement réalisée avec le virus de la rage, au génome constitué d'ARN négatif [20]. Un ADN complémentaire (ADNc) du brin d'ARN viral négatif trans-complémenté avec les ADNc, qui codent toutes les protéines impliquées dans la réplication et la transcription du virus, fut utilisé. Cette technique de production de virus s'est depuis largement développée. En 2002, elle a même été appliquée au virus de la vaccine, le proche cousin du funeste virus de la variole. La famille des orthopoxvirus (dont la variole) résistait jusqu'alors : ces virus présentent un génome de très grande taille (plus de 200 000 paires de bases). Il était donc impossible de le faire entrer dans un plasmide. Le génome viral a donc été inclus, sous la forme de chromosome bactérien hybride, chez la bactérie *Escherichia coli*, puis utilisé pour transfecter des cellules. Ces cellules ainsi transfectées se mirent à produire le virus de la vaccine [21].

Cette technique a désormais beaucoup de succès. Elle facilite la vie des chercheurs en permettant la recombinaison génétique. Elle facilite aussi les échanges de virus entre scientifiques, qui se réalisent ainsi par l'intermédiaire de plasmides, plus stables et inoffensifs, et non plus de virus, qui sont infectieux.

## La néosynthèse des virus : des virus artificiels sur base de virus connus

La biologie de synthèse, en général, est née de l'apport de l'ingénierie génétique. Elle a pour objet de créer des éléments constitutifs du vivant afin d'en explorer de nouvelles potentialités. Elle vise, en quelque sorte, à libérer la biologie du carcan de l'évolution, pour donner à l'homme le pouvoir de façonner des *objets* biologiques

nouveaux, qui n'ont pas, ou plus, d'équivalent dans la nature. En 2002, cette biologie de synthèse s'est invitée en virologie... avec la « récréation » d'un virus de la poliomyélite produit à partir de séquences d'ADNc synthétiques introduites dans un plasmide permettant de transférer des cellules eucaryotes [22].

Dans cette revue, nous utiliserons le terme « néosynthèse » de virus, plutôt que « récréation » de virus. Cette dénomination rattache ce processus à la biologie de synthèse ; le terme « récréation », qui appartient au langage courant, portant en lui la connotation magique de la création divine.

En 2003, Craig Venter publiait un travail de néosynthèse à partir d'oligonucléotides synthétiques sur un bactériophage [23], et en 2005, une publication de l'équipe d'Adolfo Garcia-Sastre décrivait la néosynthèse du virus de la grippe pandémique de 1918 [9]. Le terme de *resuscitation* a été utilisé à cette occasion... ce qui aurait pu s'appliquer si les virus étaient considérés comme des êtres vivants. Ce virus de la grippe espagnole, à l'origine de la disparition de 20 à 50 millions de personnes, a cependant laissé de tristes souvenirs dans la mémoire collective [24, 25] (→).

(→) Voir la Synthèse de P. Zylberman, m/s n° 8-9, août-septembre 2006, page 767

Il aura fallu, pour ces laboratoires, chercher la séquence du virus dans des archives anatomo-pathologiques, dans des blocs paraffinés de poumon de patients décédés en 1918 [26], et, aussi, sur un poumon congelé issu d'une victime enterrée dans le permafrost de l'Alaska [27], afin de réussir à synthétiser, *de novo*, ce virus qui fut mortifère en 1918 [9]. Ce travail, présenté comme le moyen de mieux connaître le virus et de tester médicaments et vaccins, a été critiqué, notamment quant à son risque de le voir, un jour, réapparaître et échapper des mains de ses créateurs, comme d'une boîte de Pandore [28].

À l'été 2017, la revue *Science* annonçait la circulation dans les rédactions scientifiques, d'un article décrivant la synthèse artificielle du virus horsepox [4]... L'auteur en était David Evans de l'université d'Alberta à Edmonton, au Canada. Il travaillait pour le compte de la société *Tonix Pharmaceuticals*. Cet article a été finalement publié en janvier 2018, dans la revue *PLoS One* qui annonçait avoir obtenu l'aval de son comité interne, une procédure utilisée pour les articles posant des problèmes d'applications potentiellement dangereuses dites de « recherches à double usage » (*dual use research of concern*) [29]. La justification scientifique de cette recherche était que ce virus avait disparu spontanément [30] et que le *Centers for disease control* (CDC), aux États-Unis, ne souhaitait pas transmettre sa souche. *Tonix Pharmaceuticals*, dont l'objectif officiel était de produire un vaccin contre la variole a sous-traité sa néosynthèse... moyennant 100 000 dollars. Dix plasmides couvrant entièrement le génome du virus furent commandés, en utilisant les télomères de la vaccine et un virus *helper*. La présentation du processus, y compris la commande de ces plasmides à des firmes de *biotechs* arrivant... par la poste, a inquiété les autorités de régulation.

## Où allons-nous ?

Ce travail a soulevé un vent immédiat de réprobations scientifiques [31]. Une série de critiques ont été publiées dans plusieurs revues

[32-37]. Les auteurs ont bien tenté de se justifier, principalement par l'intention altruiste de construire un vaccin [38], mais leur argumentation ne semble pas résister à une analyse des besoins sanitaires et du marché possible [32]. Elle donne en effet le pouvoir de recréer le virus de la variole à quiconque disposerait de 100 000 euros, ce qui représente une somme modeste au regard des moyens financiers dont disposent les grandes organisations terroristes internationales ou un « État voyou ». Cette justification rappelle celle des développeurs de virus informatiques, qui construisent des logiciels malveillants dans le seul but de mieux vendre leurs logiciels anti-virus. La biologie virale deviendrait donc l'otage d'une logique marchande...

Nous nous trouvons donc à la croisée des chemins entre des entreprises d'éradication de fléaux, dont les coûts humain et financier ont été et continuent d'être faramineux pour l'humanité, et une biologie de synthèse qui met à disposition des recettes de cuisine permettant de néosynthétiser ces fléaux. Il est ironique que deux des trois principaux virus qui ont bénéficié de la biologie de synthèse soient des virus pour lesquels l'humanité a dépensé tant d'énergie à les éradiquer.

Il n'est pas vraiment acceptable que tant d'efforts puissent être mis en danger aussi facilement. Il devient ainsi indispensable de mettre en œuvre des moyens de contrôle internationaux de la biologie de synthèse, afin d'éviter de voir un jour reflamber ces pathologies virales, la variole et la poliomyélite, à cause d'une utilisation malveillante des avancées de la science dans des populations redevenues naïves. Les conséquences pourraient en être catastrophiques. ♦

## SUMMARY

### The eradication of infectious viral diseases endangered by advances in synthetic biology

The eradication of infectious diseases is one of the oldest dreams of mankind. It has been materialized only once in History with smallpox in 1980. Considerable efforts are being developed against poliomyelitis viruses since 1988, but the ultimate goal of eradication is not yet achieved. Paradoxically, while the objective of having eradicated these two viral diseases is approaching, synthetic biology multiplies the prowesses of virus "neosynthesis", imperiling at least virtually the durability of these advances. This article emphasizes the potential of a new biology on one side, and the difficult reality of the fight against infections on the other. ♦

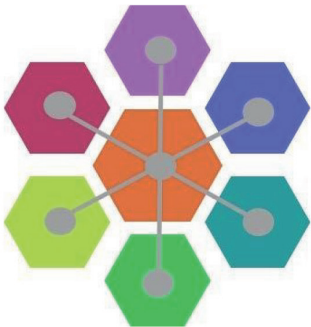
## LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

- Fenner F, Henderson DA, Arita I, et al. Smallpox and its Eradication. Geneva, Switzerland : World Health Organization, 1988 : 1793.
- Moore ZS, Seward JF, Lane JM. Smallpox. *Lancet* 2006 ; 367 : 425-35.
- Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science* 2014 ; 346 : 56-61.
- Kupferschmidt K. Labmade smallpox is possible, study shows. *Science* 2017 ; 357 : 115-6.
- Hopkins DR. Disease eradication. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 54-63.
- Najera JA, Gonzalez-Silva M, Alonso PL. Some lessons for the future from the Global malaria eradication programme (1955-1969). *PLoS Med* 2011 ; 8 : e1000412.
- Adams A, Salisbury DM. Eradicating polio. *Science* 2015 ; 350 : 609.
- Dowdle WR. The principles of disease elimination and eradication. *Bull WHO* 1998 ; 76 : 22-5.
- Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005 ; 310 : 77-80.
- Mbaeyi C, Wadood ZM, Moran T, et al. Strategic response to an outbreak of circulating vaccine-derived poliovirus type 2 - Syria, 2017-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018 ; 67 : 690-4.
- Kew OM, Sutter RW, de Gourville EM, et al. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. *Annu Rev Microbiol* 2005 ; 59 : 587-635.
- Delpyroux F, Colbere-Garapin F, Razafindratsimandresy R, et al. Éradication de la poliomyélite et émergence de poliovirus pathogènes dérivés du vaccin : de Madagascar au Cameroun. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 1034-41.
- Jorba J, Diop OM, Iber J, et al. Update on vaccine-derived polioviruses - worldwide, January 2017-June 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018 ; 67 : 1189-94.
- Peng X, Hu X, Salazar MA. On reducing the risk of vaccine-associated paralytic poliomyelitis in the global transition from oral to inactivated poliovirus vaccine. *Lancet* 2018 ; 392 : 610-2.
- Blake IM, Pons-Salort M, Molodecky NA, et al. Type 2 poliovirus detection after global withdrawal of trivalent oral vaccine. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 834-45.
- Platt LR, Estivariz CF, Sutter RW. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a review of the epidemiology and estimation of the global burden. *J Infect Dis* 2014 ; 210 (suppl 1) : S380-9.
- Taniguchi T, Weissmann C. Inhibition of  $\beta$ -tubulin RNA 70S ribosome initiation complex formation by an oligonucleotide complementary to the 3' terminal region of *E. coli* 16S ribosomal RNA. *Nature* 1978 ; 275 : 770-2.
- Racaniello VR, Baltimore D. Cloned poliovirus complementary DNA is infectious in mammalian cells. *Science* 1981 ; 214 : 916-9.
- Luytjes W, Krystal M, Enami M, et al. Amplification, expression, and packaging of foreign gene by influenza virus. *Cell* 1989 ; 59 : 1107-13.
- Schnell MJ, Mebatsion T, Conzelmann KK. Infectious rabies viruses from cloned cDNA. *EMBO J* 1994 ; 13 : 4195-203.
- Domi A, Moss B. Cloning the vaccinia virus genome as a bacterial artificial chromosome in *Escherichia coli* and recovery of infectious virus in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 12415-20.
- Cello J, Paul AV, Wimmer E. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science* 2002 ; 297 : 1016-8.
- Smith HO, Hutchison CA, 3rd, Pfannkuch C, Venter JC. Generating a synthetic genome by whole genome assembly: phiX174 bacteriophage from synthetic oligonucleotides. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 15440-5.
- Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 Spanish influenza pandemic. *Bull Hist Med* 2002 ; 76 : 105-15.
- Zylberman P. Comme en 1918 ! La grippe espagnole et nous. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 767-70.
- Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, et al. Initial genetic characterization of the 1918 Spanish influenza virus. *Science* 1997 ; 275 : 1793-6.
- Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, Taubenberger JK. Origin and evolution of the 1918 "Spanish" influenza virus hemagglutinin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 1651-6.
- Tournier JN, Garin D. Deadly paleoviruses: a bioweapon Pandora's box? *Lancet Infect Dis* 2006 ; 6 : 254-5.
- Noyce RS, Lederman S, Evans DH. Construction of an infectious horsepox virus vaccine from chemically synthesized DNA fragments. *PLoS One* 2018 ; 13 : e0188453.
- Tulman ER, Delhon G, Afonso CL, et al. Genome of horsepox virus. *J Virol* 2006 ; 80 : 9244-58.
- Kupferschmidt K. Critics see only risks, no benefits in horsepox paper. *Science* 2018 ; 359 : 375-6.
- Koblentz GD. A Critical analysis of the scientific and commercial rationales for the de novo synthesis of Horsepox virus. *mSphere* 2018 ; 3.
- DiEuliis D, Gronvall GK. A holistic assessment of the risks and benefits of the synthesis of Horsepox virus. *mSphere* 2018 ; 3.
- Imperiale MJ. Re-creation of Horsepox virus. *mSphere* 2018 ; 3.
- Coyne CB. Horsepox: framing a dual use research of concern debate. *PLoS Pathog* 2018 ; 14 : e1007344.
- Inglesby T. Horsepox and the need for a new norm, more transparency, and stronger oversight for experiments that pose pandemic risks. *PLoS Pathog* 2018 ; 14 : e1007129.
- Thiel V. Synthetic viruses. Anything new? *PLoS Pathog* 2018 ; 14 : e1007019.
- Noyce RS, Evans DH. Synthetic horsepox viruses and the continuing debate about dual use research. *PLoS Pathog* 2018 ; 14 : e1007025.

TIRÉS À PART  
J.N. Tournier



## Global Registry for COL6-related dystrophies

## Registre global des dystrophies liées au collagène de type VI

S'inscrire sur : [www.collagen6.org](http://www.collagen6.org)

Ou contactez-nous par e-mail à l'adresse : [collagen6registry@ncl.ac.uk](mailto:collagen6registry@ncl.ac.uk)

La traduction française sera bientôt disponible sur le site web.

