

APPORT DES MODÈLES HAMSTER ET PRIMATE NON HUMAIN DANS L'ÉTUDE DE LA COVID-19

ANIMAL MODELS OF COVID-19 USING HAMSTERS AND NON-HUMAN PRIMATES

Hervé BOURHY^{1*} , Guilherme DIAS DE MELO² 

Manuscrit initial reçu le 10 septembre 2025 et accepté le 16 septembre 2025, révision éditoriale le 28 octobre 2025

*Communication présentée le 6 mars 2025 lors de la séance thématique de l'Académie vétérinaire de France « Apport des modèles hamster et primate non humain dans l'étude de la COVID-19 »

Mots-clés : COVID-19, modèle animal, hamster, primate non humain

Keywords: COVID-19, animal model, hamster, non-human primate

INTRODUCTION

Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) responsable de la COVID-19 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire de polarité positive. Il appartient à la famille des *Coronaviridae*, sous famille *Betacoronavirinae*, genre *Betacoronavirus*, regroupant aussi les virus SARS-CoV-1 et MERS-CoV. Ce virus infecte les cellules via des mécanismes d'entrée spécifiques utilisant principalement l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), qui constitue le récepteur canonique du SARS-CoV-2, associée à la protéase membranaire TRMPSS2. D'autres récepteurs alternatifs ont été décrits (Jackson *et al.* 2022). Son tropisme est principalement dirigé contre les cellules de l'appareil respiratoire, mais, de manière moins attendue, du fait de l'expression des récepteurs viraux, d'autres types cellulaires et tissulaires peuvent aussi être infectés, comme les neurones et le système nerveux central.

1-Institut Pasteur, Université Paris Cité, Unité Lyssavirus épidémiologie et neuropathologie, Centre national de référence pour la rage, Centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche sur la rage, Laboratoire de référence EU pour les virus zoonotiques émergents et transmis par les rongeurs (EURL-ERZV), 28 rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15, France

E-mail : hervé.bourhy@pasteur.fr

2- Institut Pasteur, Université Paris Cité, Unité Lyssavirus épidémiologie et neuropathologie, Centre national de référence pour la rage, Centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche sur la rage, Laboratoire de référence EU pour les virus zoonotiques émergents et transmis par les rongeurs (EURL-ERZV), 28 rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15, France

E-mail : guilherme.dias-de-melo@pasteur.fr



Depuis les premiers cas enregistrés chez l'homme en 2019 à Wuhan en Chine, la pandémie de la COVID-19 a balayé le monde en 2020-2021 et la circulation du SARS-CoV-2 se poursuit aujourd'hui avec environ 800 millions de cas rapportés dans le monde par l'Organisation mondiale de la Santé et une estimation d'environ 15 millions de décès supplémentaires engendrés depuis le début de la pandémie (OMS 2025).

À la suite de la phase aiguë de la maladie, la plupart des patients survivants présentent un état normal sans aucune séquelle apparente. Néanmoins, certains patients montrent des symptômes persistants du type fatigue, anosmie, problèmes respiratoires, déficits cognitifs et troubles psychologiques. Ces éléments ont amené à définir un nouveau syndrome, appelé symptômes prolongés à la suite de la COVID-19 ou, plus communément, syndrome du COVID long, initialement très controversé au sein de la communauté médicale, mais qui, depuis, a pu être validé (Salmon *et al.* 2024).

En 2025, certaines de ses conséquences sont toujours présentes au travers de deux tableaux cliniques principaux : l'anosmie et le syndrome du COVID long, qui peuvent perdurer chez 10 à 15 % des patients au-delà des 2 ou 3 semaines de la durée classique de l'infection. Dans certains cas, les signes du syndrome du COVID long sont même ignorés du patient lui-même, mais découverts à l'occasion d'examens cliniques poussés effectués à distance de la phase aiguë.

Ces deux manifestations pathologiques complexes et diverses sont donc toujours d'actualité, d'autant que la COVID-19 est devenue une pathologie hivernale endémique et que, par ailleurs, un nouveau variant hyper virulent et hyper transmissible peut apparaître chaque jour et relancer une pandémie majeure avec recrudescence de ces deux états pathologiques.

Pour mieux diagnostiquer, traiter ou prévenir l'infection et ses complications, ainsi que pour comprendre leurs physiopathologies respectives, des modèles animaux ont été rapidement développés et utilisés par les chercheurs grâce à la mobilisation des grandes agences de santé ou des institutions de recherche et de leurs financeurs (Kirk *et al.* 2024). La séance de l'Académie vétérinaire de France du 6 mars 2025, intitulée « Apport des modèles hamster et primate non humain dans l'étude de la COVID-19 », a permis de faire le point sur les avancées de ces recherches.

UNE NOUVELLE PANDÉMIE DONT LA NATURE ET L'IMPORTANCE N'ONT PAS ÉTÉ ANTICIPÉES

Une réaction rapide des organismes de recherche

Le 24 janvier 2020, le ministère français chargé de la santé confirmait les trois premiers cas rapportés de patients infectés. Dès le 29 janvier 2020, l'Institut Pasteur révélait la première séquence nucléotidique du SARS-CoV-2, appelé à l'époque le « 2019-nCoV ». La situation épidémiologique empirant rapidement et semblant hors de contrôle, le président de la République française s'adressait aux Français le 16 mars 2020 pour annoncer le début de la mise en place du confinement pour le lendemain 17 mars. Entre le 17 et le 20 mars, des dérogations à ce confinement et des mesures d'accès spécifiques dans les différents organismes de recherche ont été mises en place. Ces organismes se sont alors mobilisés pour poursuivre la caractérisation de l'agent pathogène et comprendre les mécanismes physiopathologiques liés à l'infection, améliorer les outils de diagnostic, comprendre l'épidémiologie de l'infection, étudier l'impact des mesures de contrôle à l'aide de modèles prédictifs et, enfin, identifier et développer des approches thérapeutiques. Des réunions par visioconférence ont par exemple été mises en place dès le 31 mars 2020 à l'Institut Pasteur pour étudier la contribution scientifique à la recherche sur la COVID-19, en particulier le développement de modèles d'infection *in vivo*, *ex vivo* et *in vitro*. Le 6 avril 2020, les premiers financements étaient obtenus sur la base des projets de recherche visant à développer un modèle animal.

L'identification d'un modèle animal d'infection « le plus représentatif »

En 2020, il apparaissait crucial de trouver rapidement un bon modèle d'animal de laboratoire utilisable dans les études précliniques de la COVID-19, afin, en particulier, de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la maladie et de tester de nouvelles approches préventives ou curatives basées sur des antiviraux ou des vaccins.

La recherche d'un bon modèle animal est complexe et réside dans l'analyse de nombreux critères. Tout d'abord, il convient de vérifier la susceptibilité de l'hôte choisi. Ceci est fondé sur plusieurs types de résultats : l'analyse prédictive *in silico* de la susceptibilité, basée sur la similitude avec le récepteur humain ACE2 (hACE2) ; les résultats des études antérieures effectuées avec le SARS-CoV-1, proche cousin du SARS-CoV-2. Ensuite, l'évaluation de la praticabilité du modèle vis-à-vis de sa mise en œuvre est cruciale (modalités d'hébergement, coût des animaux, facilité d'approvisionnement). Il convient aussi de valider et comparer les critères éthiques liés aux différentes espèces animales envisagées et à la législation sur l'expérimentation animale. Enfin, le choix est basé sur l'analyse clinique et biologique comparative des individus infectés parmi les différentes espèces, l'adéquation du modèle avec le type de recherche envisagée (virologique, immunologique, translationnelle, etc.) et l'adaptation à la question scientifique posée.



D'après la littérature, de nombreuses espèces animales ont été utilisées. Certaines sont plus ou moins naturellement susceptibles d'être infectées dans certaines conditions, comme le poisson-zèbre, la souris, le furet, le vison, le chat domestique, le chien et différentes espèces de hamsters et de primates non humains. D'autres ont dû être modifiées génétiquement afin de les rendre plus susceptibles. C'est le cas des souris BALB/c ou C57BL/6N transgéniques exprimant le récepteur hACE2 (par exemple, la lignée de souris K18).

Deux de ces modèles ont été particulièrement utilisés : le modèle du hamster doré et celui du macaque cynomolgus. Les avantages et inconvénients de ces deux modèles par rapport à la souris, modèle le plus communément utilisé en expérimentation animale, sont résumés dans le tableau 1 (Brady et al. 2023 ; Chen et al. 2024 ; de Meyer et al. 2024 ; Kirk et al. 2024 ; Saturday & van Doremalen 2023 ; Schäfer et al. 2024 ; Vanderheiden et al. 2025 ; Zhang et al. 2025).

Tableau 1. Comparaison des caractéristiques d'infection par le SARS-CoV-2 des modèles souris, hamster et macaque cynomolgus. Adapté de : Brady et al. 2023, Chen et al. 2024, de Meyer et al. 2024, Kirk et al. 2024, Saturday & van Doremalen 2023, Schäfer et al. 2024, Vanderheiden et al. 2025, Zhang et al. 2025.

| Organisme modèle | Avantages | Inconvénients | Voie d'infection | Phénotype de l'infection |
|---|--|---|--|--|
| Souris (<i>Mus musculus</i>) | Similarité génétique Coût d'hébergement et d'achat réduit Facile à manipuler Utilisation dans le cadre de criblage à haut débit Développement de souris recombinantes exprimant le récepteur humain ACE2 (hACE2) Utilisable pour les études sur le COVID long | Les souris de type sauvage ne sont pas infectables (le récepteur ACE2 de la souris n'interagit pas avec le SARS-CoV-2). Nécessité d'adapter le SARS-CoV-2 et de sélectionner des souches virales adaptées à la souris Utilisation de lignées collaboratives croisées Différents modèles de souris recombinantes ont été créés pour moduler la distribution et le niveau de l'expression de hACE2 dans les différents tissus, mais le résultat n'est jamais identique à la situation chez l'homme | Intra-nasale | Dépend du niveau et de la distribution dans les tissus de l'expression de hACE2 (infection modérée à très sévère, voire fatale) Neuroinflammation |
| Hamster doré (<i>Mesocricetus auratus</i>) | Symptomatologie proche de celle de l'homme Gradient de gravité suivant l'âge Le SARS-CoV-2 reconnaît naturellement le récepteur ACE2 du hamster Facilité et coût d'hébergement réduit Utilisable pour les études sur le Covid long | Peu de réactifs adaptés au hamster disponibles | Intra-nasale Transmission possible par contact | Infection des voies respiratoires hautes et basses Pneumonie interstitielle aiguë Perte de poids Pic des symptômes 6 jours après l'infection Signes neuropathologiques persistants chez certains animaux Virus présent dans le cerveau Neuroinflammation |
| Macaque cynomolgus ou macaque crabier (<i>Macaca fascicularis</i>) | Ressemblance anatomique et physiologique avec l'homme Symptomatologie proche de celle de l'homme Gradient de gravité suivant l'âge Identité entre ACE2 du macaque rhésus et de l'homme Utilisable pour les études sur le COVID long | Restrictions éthiques Conditions d'hébergement sophistiquées | Intra-nasale, intra musculaire, intra-trachéale, orale, oculaire, aérosols | Infection des voies respiratoires hautes et basses Pneumonie interstitielle aiguë Fièvre Signes neuropathologiques persistants chez certains animaux Neuroinflammation |

Les quatre conférences présentées par Nicolas Meunier (Meunier 2025), Sophie Le Poder, Guilherme Dias de Melo (Coleon et al. 2025) et Roger Le Grand illustrent les difficultés de développement et l'intérêt des modèles hamster et primates non humains. Les premiers, étant beaucoup moins bien caractérisés que les seconds, présentent en particulier une carence en réactifs et un profil transcriptomique plus distant de l'homme. Les seconds présentent des considérations éthiques beaucoup plus contraignantes, des modalités d'hébergement très coûteuses et de grandes difficultés d'approvisionnement.

Enfin, les questions scientifiques posées ouvrent aussi de manière évidente le champ des modèles en fonction des compartiments tissulaires impliqués dans la question scientifique posée. À ce titre, les modèles *ex vivo* et *in vitro* (humains et animaux), qui permettent de diminuer l'usage des animaux en expérimentation, sont en plein développement dans le domaine de la COVID-19. Nous tenions ici à le préciser, bien que ce ne soit pas directement le thème de cette série de présentations.

CONCLUSION

Il n'existe donc pas de modèle animal unique de l'étude de la COVID-19, mais l'utilisation d'un modèle résulte d'un choix raisonné en fonction de critères adaptés à la question posée : découverte de nouvelles approches thérapeutiques ou compréhension de la pathogénie du virus. Les modèles hamster et primates non humains présentent néanmoins de nombreux intérêts et ont permis la démonstration de résultats majeurs en la matière.



REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient l'ensemble des collaborateurs de l'unité Lyssavirus, épidémiologie et neuropathologie et les partenaires engagés dans les projets de recherche sur la COVID-19.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts.

COMITÉ D'ÉTHIQUE

Cet article ne présente pas de travaux impliquant des expérimentations sur l'animal ou l'humain nécessitant un avis éthique.

RÉFÉRENCES

- Brady C, Tipton T, Longet S, Carroll MW. Pre-clinical models to define correlates of protection for SARS-CoV-2. *Front Immunol.* 2023; 14: 1166664.
- Chen Z, Yuan Y, Hu Q, Zhu A, Chen F, Li S *et al.* SARS-CoV-2 immunity in animal models. *Cell Mol Immunol.* 2024; 21:119–133.
- De Meyer A, Meuleman P. Preclinical animal models to evaluate therapeutic antiviral antibodies. *Antiviral Res.* 2024; 225: 105843.
- Coleon A, Bourhy H, Dias de Melo G. Neurotropisme du SARS-CoV-2 et COVID long dans le modèle hamster. *Bull Acad vét France.* 2025; 178: bav250072. <https://doi.org/10.3406/bavf.2025.71153>
- Kirk NM, Liang Y, Ly H. Pathogenesis and virulence of coronavirus disease: comparative pathology of animal models for COVID-19. *Virulence.* 2024; 15(1): 2316438.
- Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022; 23(1):3-20.
- Meunier N. Cavité nasale et infection par le SARS-CoV-2 : apport du modèle hamster. *Bull Acad vét France.* 2025; 178: bav250054. <https://doi.org/10.3406/bavf.2025.71146>
- OMS, World Health Organisation, disponible à : <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>, consulté le 27 août 2025.
- Salmon D, Slama D, Linard F, Dumesges N, Le Baut V, Hakim F *et al.* Patients with Long COVID continue to experience significant symptoms at 12 months and factors associated with improvement: a prospective cohort study in France (PERSICOR). *Int J Infect Dis.* 2024; 140: 9-16.
- Saturday T & van Doremalen N. Pathogenesis of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 in nonhuman primates. *Curr Opin Virol.* 2023; 63: 101375.
- Schäfer A, Leist SR, Powers JM, Baric RS. Animal models of Long Covid: A hit-and-run disease, *Sci Transl Med.* 2024; 16: eado2104.
- Vanderheiden A & Diamond MS. Animal Models of Non-Respiratory, Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Viruses.* 2025; 17: 98.
- Zhang Y, Chen H, Li Y, Luo C, Zhu Y, Zhou X *et al.* Animal Models for Long COVID: Current Advances, Limitations, and Future Directions. *J Med Virol.* 2025; 97: e70237.

