

# NEUROTROPISME DU SARS-COV-2 ET COVID LONG DANS LE MODÈLE HAMSTER

## NEUROTROPISM OF SARS-COV-2 AND LONG COVID IN THE HAMSTER MODEL

Anthony COLEON<sup>1</sup> , Hervé BOURHY<sup>2</sup> , Guilherme DIAS DE MELO<sup>3\*</sup> 

Manuscrit initial reçu le 10 septembre 2025, manuscrit révisé reçu le 19 octobre 2025 et accepté le 21 octobre 2025, révision éditoriale le 2 novembre 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 :** neurotropisme, neuroinvasion, SARS-CoV-2, *Mesocricetus auratus*

**Keywords:** neurotropism, neuroinvasion, SARS-CoV-2, *Mesocricetus auratus*

### LA COVID-19

En décembre 2019, un nouveau coronavirus a été identifié dans la ville de Wuhan en Chine chez des patients présentant des pneumopathies sévères idiopathiques : le SARS-CoV-2. La combinaison de différents éléments, dont un virus hautement transmissible, un taux de mutation élevé, des formes cliniques asymptomatiques, une forte concentration des populations et la mondialisation, a déclenché une nouvelle pandémie.

La pandémie de la COVID 19 a entraîné (au 1<sup>er</sup> septembre 2025) plus de 778 millions de cas confirmés, dont plus de 7 millions de décès. Le nombre de cas et de décès, l'importante diffusion et la dérive génétique du virus font du SARS-CoV-2, agent causal de la COVID-19, un enjeu majeur de santé publique contemporain à travers le globe (WHO 2022).

La plupart des personnes infectées présentent une forme asymptomatique ou développent une maladie respiratoire légère à modérée, similaire à un syndrome pseudo-grippal, comprenant notamment de la toux, de la fièvre, de l'asthénie, des céphalées ou des myalgies. D'autres symptômes ont également été signalés, comme l'anosmie, l'agueusie, l'essoufflement, la nausée ou la diarrhée. Chez certains patients, la maladie peut évoluer vers une forme grave, avec une dyspnée et une hypoxémie pouvant conduire à une insuffisance respiratoire sévère, à une hospitalisation en réanimation, voire au décès (WHO 2022).

1- Institut Pasteur, Université Paris Cité, Unité Lyssavirus, Épidémiologie et neuropathologie, 28 rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15, France. Courriel : [anthony.coleon@pasteur.fr](mailto:anthony.coleon@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. Courriel : [herve.bourhy@pasteur.fr](mailto:herve.bourhy@pasteur.fr)

3- 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. Courriel : [guilherme.dias-de-melo@pasteur.fr](mailto:guilherme.dias-de-melo@pasteur.fr)



## LE MODÈLE HAMSTER

Les modèles animaux qui récapitulent les caractéristiques biologiques et cliniques de la COVID-19 sont des outils essentiels pour étudier la (neuro)pathogénèse du SARS-CoV-2. À cet égard, diverses lignées de souris transgéniques ont été créées pour exprimer la version humaine du récepteur d'entrée viral, hACE2. Cependant, ces animaux présentent une infection disproportionnée du système nerveux central (SNC), qui conduit à une encéphalite mortelle (Jiang *et al.* 2020 ; McCray *et al.* 2007 ; Sun *et al.* 2020 ; Winkler *et al.* 2020). Cette issue est rare chez les patients humains infectés par le SARS-CoV-2. Cette différence reflète probablement l'expression artéfactuelle, ectopique et élevée de hACE2, causée par les différents promoteurs des transgènes. En revanche, le hamster doré (*Mesocricetus auratus*), qui exprime une protéine ACE2 endogène capable d'interagir avec le SARS-CoV-2 (Luan *et al.* 2020), constitue un modèle naturellement permissif à l'infection par ce virus. Le modèle hamster a été largement utilisé pour comprendre la pathogénèse de la COVID-19 (Chan *et al.* 2020 ; Imai *et al.* 2020 ; Robinot *et al.* 2021 ; Sia *et al.* 2020), y compris son impact sur le SNC (Coleon *et al.* 2025 ; de Melo *et al.* 2021 ; de Melo *et al.* 2023).

## LE NEUROTROPISME DU SARS-COV-2

Bien que la COVID-19 provoque principalement des symptômes respiratoires, de nombreux patients présentent également des symptômes extraréspiratoires plus ou moins graves. Parmi ceux-ci, une perte soudaine de la fonction olfactive a été signalée chez des patients infectés par le SARS-CoV-2, dans le monde entier, au début de la pandémie (de Melo *et al.* 2021). Cette perte de l'odorat pourrait indiquer une atteinte neurologique. D'autres coronavirus, comme les coronavirus humains OC43 ou 229E, sont également capables d'infecter le SNC (Hu *et al.* 2020). Le SARS-CoV-2 est potentiellement neuro-invasif ; il pourrait pénétrer dans le système nerveux central ou périphérique via les terminaisons nerveuses des nerfs crâniens qui innervent les voies respiratoires, lesquelles constituent le principal site de réplication du virus (Bauer *et al.* 2022).

Une preuve de cette hypothèse est le fait que l'on a détecté de l'ARN du SARS-CoV-2 et des antigènes viraux dans les cellules de la muqueuse olfactive de patients atteints de la COVID-19 (de Melo *et al.* 2021). Physiologiquement, la cavité nasale est recouverte de deux types d'épithéliums différents : l'épithélium respiratoire et l'épithélium olfactif, responsable de la perception des odeurs grâce à la présence de neurones sensoriels olfactifs (NSO). Chaque NSO possède un récepteur d'odeur unique. Les axones des NSOs traversent la lame criblée de l'ethmoïde et forment des synapses dans la couche glomérulaire du bulbe olfactif, situé à l'intérieur de la boîte crânienne.

Afin de décrire la neuro-invasion du SARS-CoV-2 et de comprendre les mécanismes à l'origine de la perte de l'odorat, nous avons décidé d'utiliser le modèle hamster pour étudier le potentiel neurotropique de ce virus. Après une infection par inoculation intranasale, les hamsters présentent une maladie clinique aiguë et un trouble de l'olfaction (de Melo *et al.* 2021). Nous avons pu mieux comprendre le processus de la perte de l'odorat, initialement lié à la présence de virus dans les NSOs, puis à la disparition des cils portés par ces neurones, à la désorganisation et à l'apoptose des cellules de l'épithélium olfactif, ainsi qu'à l'invasion des bulbes olfactifs par le SARS-CoV-2 (de Melo *et al.* 2021).

Au cours de l'évolution du virus et de l'apparition de nouveaux variants du SARS-CoV-2, l'incidence de certains symptômes neurologiques associés à l'infection, comme l'anosmie, a diminué. Pour vérifier si la variabilité de cette manifestation clinique selon les différents variants viraux était liée à une différence du neurotropisme viral, nous avons analysé en parallèle la présence de troubles de l'olfaction et l'infection des bulbes olfactifs de hamsters inoculés par voie intranasale avec la souche originale du SARS-CoV-2 de Wuhan, et trois variants : Gamma, Delta et Omicron/BA.1. Malgré des différences dans la sévérité des signes cliniques, tous ces virus ont été capables d'envahir le cerveau, d'infecter les bulbes olfactifs et d'y déclencher une réponse inflammatoire (de Melo *et al.* 2023). De façon remarquable, nous avons identifié que le gène viral codant pour la protéine ORF7ab était lié à la perte de l'odorat. Lorsque le gène de l'ORF7ab est délété ou tronqué, comme chez certains variants avec lesquels l'anosmie est moins présente, l'incidence de la perte d'olfaction chez les animaux infectés est réduite, sans pour autant impacter l'infection des bulbes olfactifs (de Melo *et al.* 2023). L'importante charge virale dans les bulbes olfactifs, la détection de la nucléoprotéine virale au niveau de la jonction entre le nerf olfactif et le bulbe olfactif, ainsi que les résultats d'études *in vitro* sur des réseaux neuronaux, nous ont permis de démontrer que le SARS-CoV-2 est capable d'utiliser la machinerie du transport antérograde des axones et d'utiliser les neurones olfactifs comme voie d'entrée vers le SNC.

## LE COVID LONG

Après une infection par le SARS-CoV-2, les patients peuvent présenter un ou plusieurs symptômes qui apparaissent ou persistent dans le temps. Ces symptômes constituent ce qui est appelé syndrome post COVID-19 ou, plus communément, COVID long. On estime que ce syndrome affecte 10 à 20 % des personnes infectées par le SARS-CoV-2, soit environ 2 millions de personnes en France (Santé – Publique – France 2023).



Les symptômes décrits par les patients vivant avec un COVID long sont très hétérogènes, et plus de 200 manifestations cliniques différentes ont déjà été signalées. Cependant, les symptômes les plus courants comprennent la fatigue, une sensation d'essoufflement, des maux de tête, des symptômes anxio-dépressifs et des troubles de la mémoire et de la concentration, communément appelés brouillard cérébral (WHO 2025). La cause exacte de ces symptômes n'est pas encore définie : la persistance virale, l'inflammation prolongée ou une altération du métabolisme pourraient en être à l'origine.

Compte tenu de ces caractéristiques hétérogènes, un seul modèle animal ne peut pas reproduire tous les aspects du COVID long ; plusieurs modèles animaux expérimentaux, représentatifs de caractéristiques spécifiques et ciblées, doivent donc être utilisés (van der Bie *et al.* 2025). Comme le modèle hamster s'est révélé utile pour l'étude des capacités neuro-invasives du SARS-CoV-2, nous avons choisi ce même modèle animal pour étudier les symptômes neurologiques du COVID long tels que l'anxiété, la dépression et les troubles de la mémoire.

La persistance virale serait la première cause possible du COVID long. Grâce au modèle hamster, nous avons démontré que le SARS-CoV-2 infecte plusieurs régions du cerveau, telles que le bulbe olfactif et le tronc cérébral, dès quelques heures après l'inoculation intranasale. De manière remarquable, le virus peut persister dans le tronc cérébral jusqu'à 80 jours après l'inoculation, soit longtemps après la fin de la phase aiguë. Le virus demeure infectieux, même si la charge virale reste faible dans le cerveau pendant le COVID long (Coleon *et al.* 2025). De plus, cette persistance virale s'accompagne de changements transcriptomiques dans le cerveau. Les hamsters infectés présentent une signature neurodégénérative dans le tronc cérébral, caractérisée par une surexpression des gènes de l'immunité innée, et une altération des gènes impliqués dans la neurotransmission et le métabolisme énergétique. D'autres études sont nécessaires pour identifier les cellules infectées de manière persistante et les populations cellulaires les plus touchées par le processus infectieux. Notre groupe privilégie notamment l'hypothèse d'une infection persistante des neurones dopaminergiques et d'un dysfonctionnement de ces cellules et de la communication entre neurones et astrocytes.

Au-delà des aspects virologiques et transcriptomiques, un bon modèle animal devrait également reproduire les symptômes neurologiques du COVID long. Dans ce sens, nous avons mis en œuvre différents tests de comportement pour repérer d'éventuels troubles cognitifs et neuropsychiatriques, qui ne seraient pas détectables lors de l'évaluation clinique des hamsters infectés. De façon remarquable, ceux-ci peuvent présenter des troubles cognitifs et comportementaux persistants ou d'apparition tardive, variables selon le sexe. Les troubles cognitifs, tels que la perte de mémoire à court terme, sont observés de manière persistante chez les mâles comme chez les femelles. Des signes persistants de comportement de type dépressif sont, quant à eux, principalement observés chez les femelles. Enfin, un comportement de type anxieux, survenant tardivement, est observé plus fréquemment chez les mâles (Coleon *et al.* 2025).

## CONCLUSIONS

Même si un seul modèle animal ne peut récapituler tous les aspects d'une maladie, le hamster doré s'est révélé très utile et fiable pour étudier le neurotropisme et les conséquences neurologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. L'utilisation de ce modèle nous a permis de démontrer que le virus déclenche des processus neurodégénératifs et perturbe le métabolisme cérébral très régulé des hamsters infectés dès la phase aiguë, ce qui, à long terme, contribue à la manifestation de symptômes neuropsychiatriques et de troubles cognitifs. Le hamster doré est donc un modèle précieux pour étudier la neuropathogenèse de la COVID-19, mais aussi celle du COVID long.

## 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 le SARS-CoV-2, notamment au sein de la task-force COVID-19 de l'Institut Pasteur.*

## CONFLITS D'INTÉRÊTS

*Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêts.*

## COMITÉ D'ÉTHIQUE

*Toutes les expérimentations animales ont été réalisées conformément à la législation française et aux directives du Conseil des Communautés européennes (2010/63/UE, loi française 2013 118, 6 février 2013), ainsi qu'aux règlements des comités de protection des animaux de l'Institut Pasteur. Le Comité d'éthique de l'expérimentation animale de l'Institut Pasteur (CETEA 89) a approuvé cette étude (200023 ; APAFIS#25326-2020050617114340 v2) avant le début des expériences.*



## RÉFÉRENCES

- Bauer L, Laksono BM, de Vrij FMS, Kushner SA, Harschnitz O, van Riel D. The neuroinvasiveness, neurotropism, and neurovirulence of SARS-CoV-2. *Trends Neurosci.* 2022; 45:358-368.
- Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, Poon VK, Chan CC, Lee AC *et al.* Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin Infect Dis.* 2020. 71(9): 2428-2446.
- Coleon A, Larrous F, Kergoat L, Tichit M, Hardy D, Obadia T *et al.* Hamsters with long COVID present distinct transcriptomic profiles associated with neurodegenerative processes in brainstem. *Nature Commun.* 2025; 16: 6714.
- de Melo GD, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C, Michel V, Larrous F *et al.* COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med.* 2021; 13: eabf8396.
- de Melo GD, Perraud V, Alvarez F, Vieites-Prado A, Kim S, Kergoat L *et al.* Neuroinvasion and anosmia are independent phenomena upon infection with SARS-CoV-2 and its variants. *Nature Commun.* 2023; 14: 4485.
- Hu J, Jolkkonen J, Zhao C. Neurotropism of SARS-CoV-2 and its neuropathological alterations: Similarities with other coronaviruses. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020; 119: 184-193.
- Imai M, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, Loeber S, Halfmann PJ, Nakajima N *et al.* Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020; 117: 16587-16595.
- Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shan C, Zhou YW, Shen XR *et al.* Pathogenesis of SARS-CoV-2 in Transgenic Mice Expressing Human Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Cell.* 2020; 182: 50-58.e58.
- Luan J, Lu Y, Jin X, Zhang L. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 526: 165-169.
- McCray PB, Pewe L, Wohlford-Lenane C, Hickey M, Manzel L, Shi L *et al.* Lethal Infection of K18-hACE2 Mice Infected with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Virol.* 2007; 81: 813-821.
- Robinot R, Hubert M, de Melo GD, Lazarini F, Bruel T, Smith N *et al.* SARS-CoV-2 infection induces the dedifferentiation of multiciliated cells and impairs mucociliary clearance. *Nat Commun.* 2021; 12: 4354.
- Santé-Publique-France. 2023. Enquête « COVID long – Affection post-COVID-19, France métropolitaine ». Disponible à : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/covid-long-2-millions-de-personnes-presentaient-une-affection-post-covid-19-fin-2022>.
- Sia SF, Yan LM, Chin AWH, Fung K, Choy KT, Wong AYL *et al.* Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature.* 2020; 583: 834-838.
- Sun SH, Chen Q, Gu HJ, Yang G, Wang YX, Huang XY *et al.* A Mouse Model of SARS-CoV-2 Infection and Pathogenesis. *Cell Host Microbe.* 2020; 28: 124-133.e124.
- Van der Bie J, Coleon A, Visser D, Bogers W, den Dunnen J, Spronk HMH *et al.* Post Pandemic Problem, is there an animal model suitable to investigate PASC? . *npj Imaging.* 2025; 3(1): 41.
- WHO. 2022. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Disponible à : <https://covid19.who.int/>.
- WHO. 2025. Post COVID-19 condition (long COVID). Disponible à : [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-\(long-covid\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-(long-covid)).
- Winkler ES, Bailey AL, Kafai NM, Nair S, McCune BT, Yu J *et al.* SARS-CoV-2 infection of human ACE2-transgenic mice causes severe lung inflammation and impaired function. *Nature Immunol.* 2020; 21: 1327-1335.

