

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Microbiologie

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم الميكروبيولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie Moléculaire des Microorganismes

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

**Les modèles *in vivo* utilisés pour l'étude de la maladie à coronavirus  
(COVID-19)**

---

Présenté par : SALEM Chada

Le 22/06/2022

MAY Ahlam

BOUKEZZOULA Nessrine

Jury d'évaluation :

**Encadreur :** Mme BOUCHELOUKH Warda (Maître de Conférences "B"- UFM Constantine).

**Examineur 1 :** Mme ARABET Dallel (Maître de Conférences "A"- UFM Constantine).

**Examineur 2 :** Mr BOULAHROUF Khaled (Maître de Conférences "B"- UFM Constantine).

Année universitaire  
2021 - 2022



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Microbiologie

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم الميكروبيولوجيا

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master**

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière :** Sciences Biologiques

**Spécialité :** Biologie Moléculaire des Microorganismes

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

**Les modèles *in vivo* utilisés pour l'étude de la maladie à coronavirus  
(COVID-19)**

---

**Présenté par :** SALEM Chada

**Le 22/06/2022**

MAY Ahlam

BOUKEZZOULA Nessrine

**Jury d'évaluation :**

**Encadreur :** Mme BOUCHELOUKH Warda (Maître de Conférences "B"- UFM Constantine).

**Examineur 1 :** Mme ARABET Dallel (Maître de Conférences "A"- UFM Constantine).

**Examineur 2 :** Mr BOULAHROUF Khaled (Maître de Conférences "B"- UFM Constantine).

**Année universitaire  
2021 - 2022**



## REMERCIEMENTS

---

El hamdoulillah,

Au moment où nous arrivons au terme de ce travail, on remercie Dieu le tout puissant de nous avoir donné la patience, le courage et la volonté d'entamer et terminer ce mémoire.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements avec un grand plaisir à notre chère professeure et encadrante **Mme BOUCHELOUKH Warda** Maître de Conférences "B" à l'UFM Constantine pour sa patience, sa disponibilité, sa rigueur scientifique et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter nos réflexion.

Nous adressons nos profondes gratitudeux aux membres de jury. **Mme ARABET Dallel** Maître de Conférences "A" à l'UFM Constantine et **Mr BOULAHROUF Khaled** Maître de Conférences "B" à l'UFM Constantine pour avoir bien voulu examiner et juger ce travail.

Aussi, nos vifs remerciements vont à tous nos enseignants qui ont contribué à notre formation durant les cinq ans d'étude.

Pour conclure, nous souhaitons exprimer nos remerciements à nos très chers parents, qui par leurs prières et par leurs encouragements nous avons surmonté tous les obstacles.

## DÉDICACE

---

*J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail :*

*À mes très chers parents mon père **MOHAMED** et ma mère **RAHIMA** pour leur soutien, leur amour inestimable et leur sacrifices tout au long de mes études. Qu'Allah les protège et prolonge leur vie.*

*À la mémoire de **mes grands-parents** « puisse Allah vous avoir en sa sainte miséricorde ».*

*À mon frère **HOUSSEM EDDIN** et sa fiancée **JIHEN***

*Et mes frères **ABD EL SAMIE** et **RAID**. Que dieu les préserve et leur offre la chance et le bonheur.*

*A ma chère cousine **LINA**.*

*A ma grande famille*

*À mes chères amies que j'ai connues jusqu'à maintenant.*

*À mes collègues **AHLAM** et **NESSRINE**.*

*À ceux que j'aime, et ceux qui m'aiment.*

**CHADA**

## DÉDICACE

---

*En ce jour inoubliable de ma vie, Je dédie ce travail modeste qui couronne mes  
cinq années d'études :*

• *À mes parents, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour  
éternel et ma considération pour vos sacrifices consentis.*

- *À l'homme, qui m'a soutenue et à qui je dois ma vie, ma réussite et tout mon  
respect : mon cher père **MAY SAÂD**.*

- *À la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes  
exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon  
adorable mère **TOUCHANE SIHEM**.*

*Que dieu, tout puissant, vous garde, vous procure santé, bonheur et longue vie.*

• *À mon mari bien-aimé et un morceau de mon âme : **SAOUCHI SABER**.*

• *À mon adorable sœur : **RIM**.*

• *À mes chers frères : **SEYF EDDINE** et **SALAH EDDINE**.*

• *À ma grand-mère : **BENAICHE FATMA** et ma tante : **MAY NASSIRA**.*

• *À toute ma grande famille : **MAY** et **TOUCHANE**.*

• *À mes chers amis tous sans exception.*

• *À mes binômes : **CHADA** et **NESSRINE**.*

• *À tous ceux et celles que j'aime de près comme de loin. Et à tous ceux qui  
m'ont soutenue.*

*Ahlam*

## DÉDICACE

---

*Je dédie ce travail :*

*A mes chers parents, **Boukezzoula Taher** et **Zouaghi Nora**. Aucun mot ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*

*A mes frères, **Houssem**, **El Hacem** et **El Hoceine**.*

*A ma sœur, **Aya** pour leurs encouragements, et leur soutien moral, que dieu vous protège et vous prête bonnes santé et longue vie.*

*A **Ritel**, **Iline** que dieu vous protège.*

*A mon mari, **Bahloul Azzedine** qui m'a toujours soutenue que dieu te protège.*

*Et toute la famille : **Boukezzoula**, Je vous dédie ce modeste travail et je prie Dieu qu'il vous garde.*

*A mes chères amies, **Ahlam**, **chada***

*Nessrine*

## RÉSUMÉ

---

Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-COV-2) est l'agent causal de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Il utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ACE2 (*Angiotensin-converting enzyme 2*) comme un récepteur cellulaire principal afin d'entrer dans la cellule hôte. Les symptômes les plus courants sont la fièvre, la toux et les myalgies. Grâce aux animaux de laboratoire, l'homme est capable de comprendre et d'expliquer la complexité de certains phénomènes physiologiques ayant lieu dans son propre organisme, et de traiter certaines maladies. L'objectif de cette étude bibliographique est de présenter les modèles animaux les plus utilisés dans les essais pré-cliniques *in vivo* dans le cas de l'infection par le SARS-COV-2. Les différents modèles animaux sont importants pour caractériser l'infection, la pathogenèse du SARS-COV-2, ainsi que pour le développement de médicaments antiviraux et de vaccins contre la COVID-19. Les primates non humains (PNH) constituent une base importante pour étudier cette maladie en raison de leurs similitudes physiopathologiques avec l'homme. Les modèles animaux disponibles offrent des options variées afin d'atteindre les objectifs de la recherche scientifique. En outre, il est préférable d'explorer certaines lignées cellulaires cultivées *in vitro* de certaines espèces animales.

**Mots-clés :** COVID-19, *in vivo*, modèle animal, pathogenèse, médicaments antiviraux, primates non humains.



## ABSTRACT

---

**S**evere acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2) is the causative agent of coronavirus 2019 (COVID-19) disease. It uses angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a primary cellular receptor to enter the host cell. The most common symptoms are fever, cough and myalgia. Using laboratory animals, human are able to understand and explain the complexity of certain physiological phenomena-taking place in our own body, and to treat certain diseases. The objective of this bibliographic review is to present the most used animal models in pre-clinical in vivo trials in the case of SARS-COV-2 infection. The different animal models are important for characterizing the infection, the pathogenesis of SARS-COV-2, as well as for the development of antiviral drugs and vaccines against COVID-19. Non-human primates (NHPs) are an important basis for studying this disease because of their pathophysiological similarities to humans. The available animal models offer a variety of options to achieve scientific research goals. In addition, it is preferable to explore certain cell lines cultivated in vitro from certain animal species.

**Keywords:** COVID-19, in vivo, animal model, pathogenesis, antiviral drugs

Non-human primates.

## ملخص

فيروس كورونا 2 (سارس-كوف-2) هو العامل المسبب لمرض فيروس كورونا 2019 (كوفيد-2019). يستخدم الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2 (ACE2) كمستقبل رئيسي للخلية من أجل دخول الخلية المضيفة. الأعراض الأكثر شيوعًا هي الحمى والسعال وألم عضلي. بفضل حيوانات المختبر، يستطيع الإنسان فهم وشرح تعقيد بعض الظواهر الفسيولوجية التي تحدث في جسده، وعلاج بعض الأمراض. الهدف من هذه الدراسة النظرية هو تقديم النماذج الحيوانية الأكثر استخدامًا في التجارب قبل السريرية في الجسم الحي في حالة عدوى SARS-COV-2. تعد النماذج الحيوانية المختلفة مهمة في توصيف العدوى، والتسبب في مرض السارس كوف-2، وكذلك لتطوير الأدوية واللقاحات المضادة للفيروسات ضد كوفيد-19. توفر الرئيسيات غير البشرية (NHPs) أساسًا مهمًا لدراسة هذا المرض نظرًا لأوجه التشابه الفيزيولوجي المرضي مع البشر. تقدم النماذج الحيوانية المتاحة خيارات متنوعة لتحقيق أهداف البحث العلمي. بالإضافة إلى ذلك، من الأفضل استكشاف سلالات معينة من الخلايا المستزرعة في المختبر من أنواع حيوانية معينة.

**الكلمات المفتاحية** كوفيد-2019 ، في الجسم الحي ، نموذج حيواني ، التسبب في المرض ، الأدوية المضادة للفيروسات ، الرئيسيات غير البشرية.

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

---

<b>ACE2</b>	<i>Angiotensin-converting enzyme 2</i>
<b>AGM</b>	<i>Singes Verts d’Afrique</i>
<b>CLIA</b>	<i>Chemiluminescence Immuno Assay</i>
<b>COVID-19</b>	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme linked immuno sorbent assay</i>
<b>hACE2</b>	<i>human Angiotensin-converting enzyme 2</i>
<b>HCSP</b>	<i>Haut Conseil de la Santé Publique</i>
<b>ICTV</b>	<i>the International Committee on Taxonomy of Viruses</i>
<b>IgG</b>	<i>Immunoglobuline G</i>
<b>IgM</b>	<i>Immunoglobuline M</i>
<b>mACE2</b>	<i>mouse Angiotensin-converting enzyme 2</i>
<b>MERS</b>	<i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
<b>MVA</b>	<i>Vaccine Modifié recombinant Ankara</i>
<b>nsp</b>	<i>Non-Structural Proteins</i>
<b>OMS</b>	<i>Organisation Mondiale de la Santé</i>
<b>ORF</b>	<i>Open Reading Frame</i>
<b>PID</b>	<i>Pneumonie Interstitielle Diffuse</i>
<b>PNH</b>	<i>Primates Non Humains</i>
<b>pp1a</b>	<i>Polyprotéine 1a</i>
<b>pp1ab</b>	<i>Polyprotéine 1ab</i>
<b>Protéine (E)</b>	<i>Protéine de l’enveloppe</i>
<b>Protéine (M)</b>	<i>Protéine membranaire</i>
<b>Protéine (N)</b>	<i>Protéine de nucléocapside</i>
<b>Protéine (S)</b>	<i>Protéine de pointe (Spike)</i>
<b>RdRp</b>	<i>ARN-dépendantes ARN polymérase</i>
<b>RTC</b>	<i>Complexe réplique-transcriptase</i>
<b>RT-PCR</b>	<i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
<b>SARS-COV</b>	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
<b>SARS-COV-2</b>	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
<b>SDRA</b>	<i>Syndrome de détresse respiratoire aiguë</i>
<b>TMPRSS2</b>	<i>Transmembrane protease serine 2</i>
<b>TROD</b>	<i>Tests Rapides d’Orientation Diagnostic</i>

## GLOSSAIRE

---

**Amygdale** : organe lymphoïde en forme d'amande, situé dans le pharynx.

**Bronchiolite aiguë** : est une infection virale épidémique saisonnière, survenant chez des enfants de moins de deux ans et atteint les petites bronches.

**Cardiomyocytes** : sont les cellules musculaires du cœur. Rectangulaires, elles mesurent entre 100 et 150  $\mu\text{m}$  de long. Ces cellules ont comme particularité d'être auto-excitables, elles peuvent se dépolariser seules, puis transmettre cette dépolarisation aux autres cellules.

**Chimiokines** : sont de petites protéines sécrétées appartenant à la famille des cytokines qui ont la particularité d'être chimio attractantes pour les cellules du système immunitaire.

**Coagulopathie** : est une maladie due à un dysfonctionnement de la coagulation sanguine. Il existe de nombreuses variétés de coagulopathie héréditaire correspondant à des déficits de facteurs de coagulation.

**Cytokines** : sont des agents essentiels du système immunitaire et constituent, avec les hormones et les neuromédiateurs, les molécules indispensables à la communication entre les cellules.

**Dégénérescence myocardique** : est une maladie qui touche le muscle cardiaque et réduit la capacité du cœur à pomper le sang riche en oxygène vers le reste du corps.

**Fourrure ébouriffée** : peau de certains animaux (mammifères notamment) garnie de son poil qui est rebroussé de manière désordonnée.

**Hyperémie** : se définit par une congestion dans un vaisseau provoquée par l'accumulation de sang. Cet afflux sanguin massif se doit généralement à une augmentation de l'activité d'un organe.

**Infiltrats pulmonaires** : correspond au terme utilisé en pneumologie, plus précisément en radiologie pulmonaire, pour désigner une opacité, dont le diamètre ne dépasse pas quelques centimètres, et dont l'aspect apparaît flou (nuageux), dense et homogène, avec un aspect bien délimité.

**Léthargie** : État pathologique de sommeil profond et prolongé, sans fièvre ni infection, caractérisé par le fait que le malade est susceptible de parler quand on le réveille mais oublie ses propos et se rendort promptement.

**Epithélium bronchique** : une barrière physique qui protège le poumon contre les corps étrangers contenus dans l'air.

**Lobes pulmonaires** : sont les sections bien définies dans lesquelles les poumons sont divisés, délimités par une série de plis dans la membrane qui recouvre ces organes.

**Membrane hyaline** : est une pathologie qui affecte les nouveau-nés, en particulier les bébés prématurés. Elle se manifeste principalement par une insuffisance respiratoire (dyspnée), et une coloration bleue de la peau et des muqueuses (cyanose).

**Nécrose** : se définit comme la mort prématurée et non programmée d'une ou de plusieurs cellules du corps humain. La nécrose se produit lorsque la cellule subit une agression structurale ou chimique dont elle ne peut se remettre.

**Cedème** : est un trouble de la circulation sanguine. Il s'agit d'un gonflement des tissus dû à la présence d'une quantité anormale de liquide, le sérum sanguin.

**Palais mou** : il s'agit d'une muqueuse mobile suspendue à l'arrière de la bouche, formant une arche et un septum incomplet entre la bouche et le pharynx.

**Plasma convalescent** : désigne le plasma qui provient de personnes qui se sont remises d'une infection, comme le coronavirus qui cause la COVID-19. Ce plasma peut contenir des anticorps contre le virus. Le plasma convalescent peut être une option de traitement pour les patients atteints de COVID-19.

**Pneumonie interstitielle** : un groupe hétérogène d'affections du tissu pulmonaire pouvant évoluer vers une insuffisance respiratoire ou une fibrose pulmonaire, par atteinte de la structure alvéolaire.

**Respiration laborieuse** : des difficultés à respirer.

**Stroma ovarien** : est un type unique de tissu conjonctif abondamment alimenté en vaisseaux sanguins, constitué pour la plus grande part de cellules de stroma fusiformes.

**Thrombose pulmonaire** : est l'obstruction d'une artère pulmonaire ou de l'une de ses branches, en général par un caillot de sang.

**Xéno-transplantation** : transplantation d'organe ou partie d'organe sur un organisme appartenant à une espèce animale différente de celle du donneur

## LISTE DES FIGURES

---

<b>Figure 01</b> : classification des différents types de coronavirus..	5
<b>Figure 02</b> : structure du SARS-COV-2..	6
<b>Figure 03</b> : structure du génome des coronavirus, exemple du SARS-COV-2.....	6
<b>Figure 04</b> : cycle infectieux du SARS-COV-2.....	9
<b>Figure 05</b> : symptômes cliniques de la maladie infectieuse à coronavirus 2019 (COVID-19)..	11
<b>Figure 06</b> : types de stratégies pour le développement des vaccins contre la COVID-19..	17
<b>Figure 07</b> : les principales caractéristiques des vaccins développés contre le SARS-COV-2.....	18
<b>Figure 8</b> : répartition des espèces animales les plus utilisées dans la recherche et l'enseignement. ....	21
<b>Figure 9</b> : souris de laboratoire.....	22
<b>Figure 10</b> : les rats de laboratoire.....	24
<b>Figure 11</b> : le lapin de laboratoire. ....	26
<b>Figure 12</b> : le hamster de laboratoire.....	28
<b>Figure 13</b> : le cobaye de laboratoire..	31
<b>Figure 14</b> : le poisson zèbre.....	33
<b>Figure15</b> : les modèles animaux expérimentaux de l'étude de l'infection à coronavirus.....	37
<b>Figure 16</b> : un aperçu de différentes espèces animales qui peuvent être utilisées comme modèles animaux efficaces pour l'étude de la transmission, la pathogenèse et la progression de l'infection à SARS-COV-2 chez l'homme. ....	38
<b>Figure 17</b> : pathogenèse du SARS-COV-2 chez les souris transgéniques.....	45
<b>Figure 18</b> : les pathologies immunologiques et cardio-vasculaires associées à l'infection par le SARS-COV-2 chez le hamster syrien. ....	46
<b>Figure 19</b> : le modèle de poisson-zèbre humanisé. ....	51

## LISTE DES TABLEAUX

---

<b>Tableau 1</b> : les données sur la physiologie des souris.....	23
<b>Tableau 2</b> : les valeurs de référence en relation avec la reproduction chez la souris.....	23
<b>Tableau 3</b> : les données sur la physiologie des rats.....	25
<b>Tableau 4</b> : les valeurs de référence en relation avec la reproduction du rat. ....	26
<b>Tableau 6</b> : les données sur la physiologie des hamsters.. ....	29
<b>Tableau 7</b> : les valeurs de référence en relation avec la reproduction du hamster.....	30
<b>Tableau 8</b> : les données sur la physiologie des cobayes.....	32
<b>Tableau 9</b> : les valeurs de référence en relation avec la reproduction du cobaye. ....	32
<b>Tableau 10</b> : espèces animales sensibles à l'infection par le SARS-COV-2.....	39



# TABLE DES MATIÈRES

---

REMERCIEMENTS .....	I
DEDICACE.....	II
DEDICACE.....	III
DEDICACE.....	IV
RESUME.....	V
ABSTRACT .....	VI
ملخص .....	VII
LISTE DES ABREVIATIONS .....	VIII
GLOSSAIRE.....	IX
LISTE DES FIGURES .....	XII
LISTE DES TABLEAUX .....	XIII
TABLE DES MATIERES.....	XIV
<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I</b>	
<b>Généralités sur la maladie à Coronavirus (Covid-19)</b>	
1. Définition de la maladie à coronavirus.....	4
2. Classification du SARS-COV-2 .....	4
3. Structure du SARS-COV-2 .....	5
4. Les voies de transmissions du <i>SARS-COV-2</i> .....	7
5. Cycle de vie du SARS-COV-2 dans les cellules hôtes.....	7
5.1. Attachement à la membrane plasmique de la cellule hôte et pénétration intracellulaire du virus.....	7
5.2. L'expression de l'ARN viral .....	8
5.3. L'assemblage et la libération des virions .....	8
6. Signes cliniques de la COVID-19 .....	9
6.1. Evolution de l'atteinte clinique .....	9
6.1.1. Temps d'incubation .....	9
6.1.2. Formes symptomatiques .....	10
6.1.3. Signes cliniques associés ausyndrome de détresse respiratoire aiguë SDRA et/ou à la mortalité .....	11

6.2.	Les facteurs de risques .....	12
7.	Diagnostic virologique de l'infection par le SARS-COV-2.....	12
7.1.	La réaction en chaîne par polymérase à transcription inverse RT-PCR .....	12
7.2.	Les tests de détection d'antigènes viraux.....	12
7.3.	Les tests sérologiques de détections des anticorps.....	13
7.4.	Le scanner thoracique .....	13
8.	Prévention, traitement et vaccination .....	13
8.1.	La prévention de la transmission.....	13
	A) Les mesures de protection personnelle.....	13
	B) Les mesures de protection de l'environnement .....	14
	C) Les mesures de distanciation physique.....	14
8.2.	Le traitement .....	15
	A) Les analogues de nucléosides .....	15
	B) Les inhibiteurs de protéase .....	15
	C) La chloroquine et l'hydroxychloroquine.....	16
	D) L'azithromycine .....	16
8.3.	La vaccination .....	16

## **CHAPITRE II**

### **Les modèles animaux utilisés en recherche biologique**

1.	Définition du modèle animal .....	20
2.	Les animaux de laboratoire.....	20
2.1.	Les souris .....	21
2.1.1.	Le comportement des souris .....	22
2.1.2.	La physiologie des souris.....	22
2.1.3.	La reproduction de la souris.....	23
2.2.	Les rats .....	24
2.2.1.	Le comportement des rats .....	24
2.2.2.	La physiologie des rats .....	25
2.2.3.	La reproduction du rat.....	25
2.3.	Les lapins .....	26
2.3.1.	Le comportement des lapins .....	27

2.3.2.	La physiologie des lapins.....	27
2.3.3.	La reproduction chez les lapins .....	27
2.4.	Les Hamsters .....	28
2.4.1.	Le comportement des hamsters.....	29
2.4.2.	La physiologie des hamsters .....	29
2.4.3.	La reproduction du hamster .....	30
2.5.	Les cobayes .....	30
2.5.1.	Le comportement des cobayes .....	31
2.5.2.	La physiologie des cobayes .....	31
2.5.3.	La reproduction du cobaye.....	32
2.6.	Les poissons zèbres .....	33
2.6.1.	La physiologie du poisson zèbre.....	33
2.6.2.	La reproduction du poisson zèbre.....	33
3.	Choix de l'animal en expérimentation.....	34
4.	Ethique en expérimentation animal .....	34
4.1.	Limites de l'expérimentation animale.....	34
4.1.1.	Le remplacement.....	35
4.1.2.	La réduction .....	35
4.1.3.	Le raffinement.....	35

### **CHAPITRE III**

#### **Les différents types de modèles expérimentaux animaux utilisés pour l'étude de la maladie à coronavirus (COVID-19)**

1.	Les mammifères .....	40
1.1.	Les primates non humains.....	40
1.1.1.	Macaque Rhésus ( <i>Macaca mulatta</i> ) .....	40
1.1.2.	Macaque <i>Cynomolgus</i> ( <i>Macaca fascicularis</i> ) .....	41
1.1.3.	Singes verts d'Afrique ( <i>Chlorocebusaethiops</i> ).....	41
1.2.	Les souris.....	42
1.2.1.	Adaptation du virus à l'ACE2 des souris.....	42
1.2.2.	Expression de l'ACE2 humain chez des souris génétiquement modifiées..	43
1.3.	Les hamsters dorés ou les hamsters syriens .....	45

1.4. Les furets .....	47
1.5. Les visons (Neovison vison) .....	48
1.6. Les chats et les chiens .....	49
2. Animaux non mammifères .....	49
2.1. Poisson zèbre (Danio rerio).....	50
<b>Conclusion.....</b>	<b>52</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>55</b>

---

# **INTRODUCTION**

---

# INTRODUCTION

---

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie contagieuse provoquée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-COV-2). Ce dernier est un agent pathogène émergent caractérisé par une transmission rapide, une période d'incubation relativement et une forte pathogénicité (**Harrison *et al.*, 2020 ; Jia *et al.*, 2021 ; Shou *et al.*, 2021**).

La COVID-19 constitue une menace sérieuse pour la santé publique. En mars 2020, elle a été classée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) comme une pandémie mondiale. Elle affecte principalement le système respiratoire et peut présenter une variété de symptômes cliniques. Bien qu'il s'agisse de formes bénignes le plus souvent, certains cas peuvent se compliquer en pneumonie sévère, de Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu (SDRA) et de défaillance multiviscérale (**Dong *et al.*, 2020 ; Udugama *et al.*, 2020 ; Yahia *et al.*, 2020 ; Pizzato *et al.*, 2022**).

Les modèles animaux de laboratoire sont essentiels pour résoudre les problèmes biologiques complexes, comprendre les mécanismes des maladies humaines et tester l'efficacité et l'innocuité de tous les médicaments, agents thérapeutiques et les vaccins utilisés. Chaque modèle animal a ses propres avantages et inconvénients (**Xiao *et al.*, 2017**).

La pandémie de la COVID-19 a conduit au développement rapide de plusieurs modèles animaux d'infection par le SARS-COV-2. Ces modèles ont fourni des informations sur l'histoire naturelle de la maladie et en plus des données d'études antérieures, ont permis l'identification d'approches antivirales. Le choix d'un modèle animal, qui récapitule fidèlement toutes les caractéristiques de cette maladie chez l'homme, est difficile. En effet, il existe plusieurs facteurs qui peuvent compliquer l'étude de ce virus dans des organismes modèles comme le manque d'infectiosité des isolats cliniques du SARS-COV-2 chez certaines espèces animales de laboratoire, une absence d'infection persistante, l'immunopathologie et les complications systémiques qui caractérisent cliniquement cette maladie émergente (**Cleary *et al.*, 2020 ; Da Costa *et al.*, 2021**).

Dans ce contexte général, cette étude bibliographique vise à présenter les modèles animaux clés qui ont été établis pendant la pandémie de la COVID-19 pour faciliter les recherches *in vivo* sur le SARS-COV-2. Ces recherches ciblent l'étude de la pathogenèse du SARS-COV-2 et sa transmission, l'évaluation et l'efficacité des médicaments et des vaccins. Ce travail est divisé en 3 chapitres bien organisés : le premier est consacré aux généralités sur

# INTRODUCTION

---

la maladie à Coronavirus (COVID-19), le deuxième expose les modèles animaux utilisés en recherche biologique et le dernier chapitre se concentre essentiellement sur les différents types de modèles expérimentaux animaux utilisés pour l'étude de la COVID-19.

---

# CHAPITRE

# I

---

Généralités sur la maladie à  
Coronavirus (Covid-19)



## 1. Définition de la maladie à coronavirus

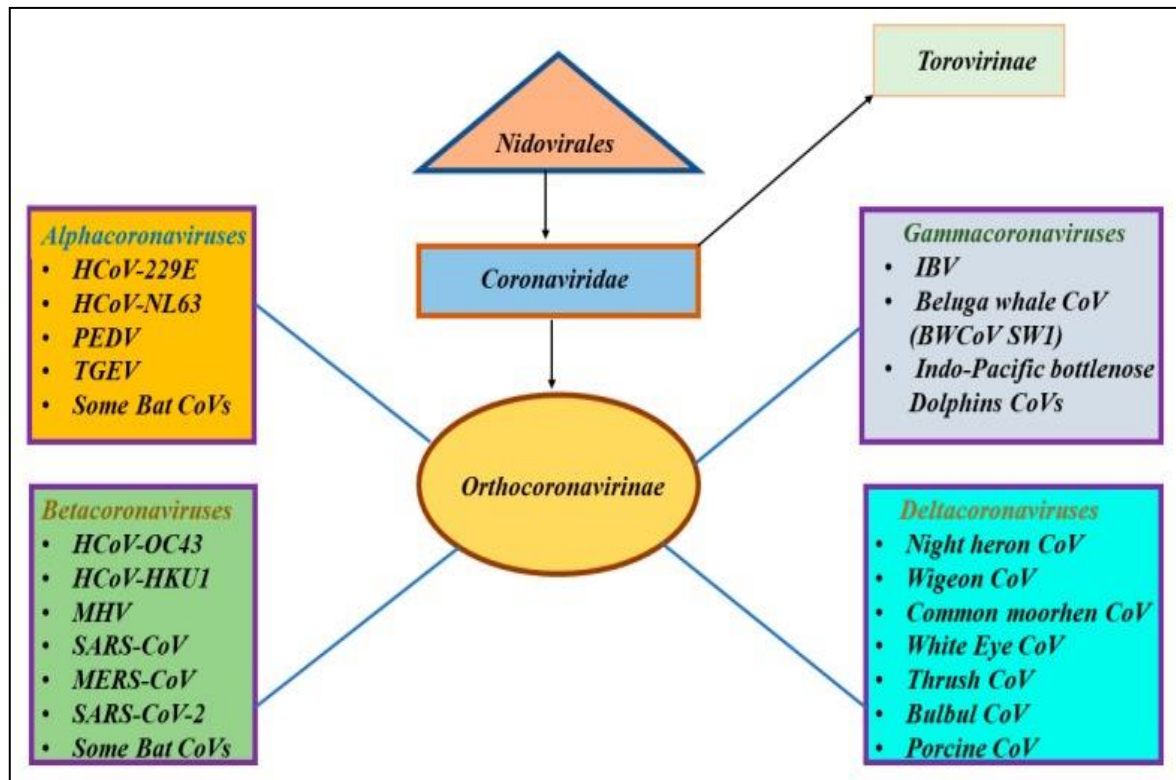
La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a été nommée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et signifie *Coronavirus Disease 2019* (OMS, 2020).

La COVID-19 est une maladie infectieuse respiratoire, causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère SARS-COV-2. Elle affecte généralement les cellules humaines qui expriment à leur surface les enzymes de conversion de l'angiotensine 2 ACE2 (*Angiotensin-converting enzyme 2*). Ces cellules sont principalement des cellules épithéliales nasopharyngées et pulmonaires, des cellules endothéliales vasculaires ainsi que des cellules épithéliales rénales et digestives (Letko et Munster, 2020 ; Garnier *et al.*, 2021).

## 2. Classification du SARS-COV-2

Selon *the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)*, les coronavirus appartiennent à l'ordre des Nidovirales et à la famille des Coronaviridae (Figure 01). Cette dernière est divisée elle-même en deux sous-familles : les Orthocoronavirinae et les Torovirinae. La sous-famille Orthocoronavirinae est subdivisée en 4 genres : les Alphacoronavirus et Bêtacoronavirus qui infectent principalement les mammifères et les chauves-souris, les Gammacoronavirus qui infectent les oiseaux et les Deltacoronavirus qui infectent aussi bien les mammifères que les oiseaux (Hozhabri *et al.*, 2020 ; Ullah *et al.*, 2021).

Le SARS-COV-2 est le septième coronavirus trouvé infectieux chez l'homme et responsable de la maladie COVID-19, appartient à la lignée B de la catégorie Bêtacoronavirus (Le Poder, 2021 ; Ullah *et al.*, 2021).

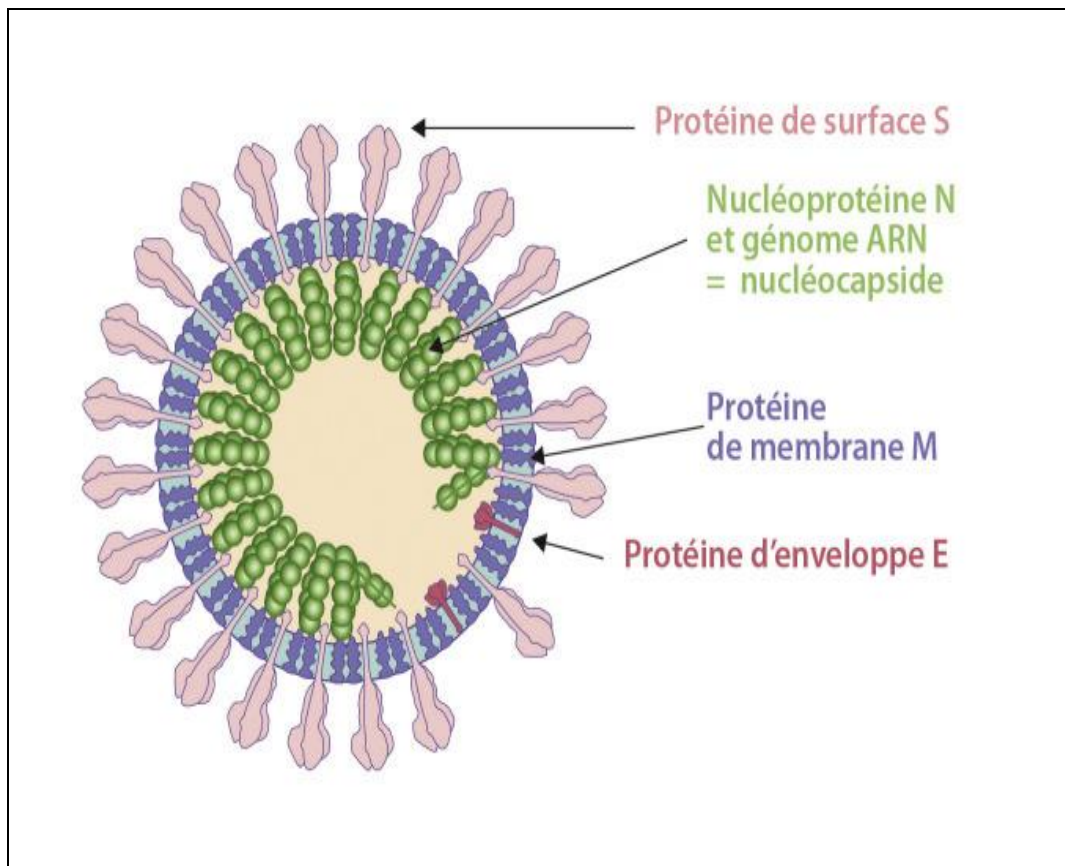


**Figure 01** : Classification des différents types de coronavirus (Ashour *et al.*, 2020).

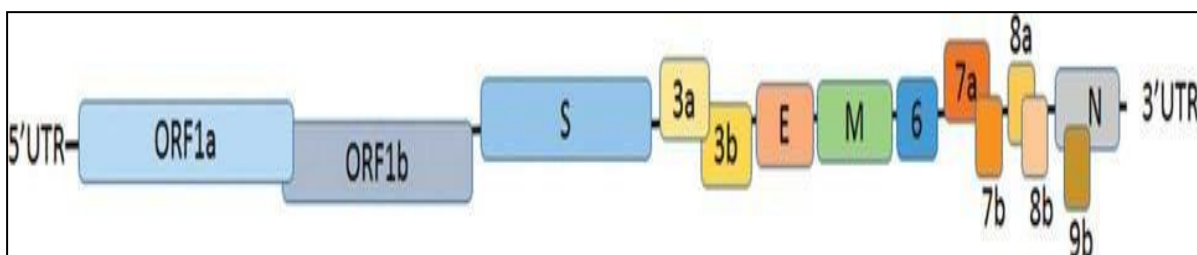
### 3. Structure du SARS-COV-2

Le SARS-COV-2 est un virus sphérique avec une enveloppe de 60-220 nm de diamètre, dont la structure contient une nucléocapside à symétrie hélicoïdale au sein d'une capsid de structure icosaédrique entourée d'une enveloppe membranaire (**Figure 02**). Il porte le nom de leur apparence en forme de couronne au microscope électronique (Tratner, 2003 ; Ashour *et al.*, 2020).

Le génome virale du SARS-COV-2 est une séquence d'ARN simple brin, linéaire, non segmenté, positivement polarisé, il est similaire à la plupart des ARNm eucaryotes, en ayant une coiffe 5' et une queue poly (A) 3' (**Figure 03**). Le génome du SARS-COV-2 contient plusieurs cadres de lectures *ORF* (*open reading frame*). Les deux tiers d'ARN viral (ORF1A/ORF1B) codent pour deux grandes poly protéines pp1a et pp1ab, et traduisent 16 protéines non structurales (nsp) indispensables à la réplication virale. Le tiers restant du génome viral code essentiellement pour les protéines structurales du virus qui sont : la petite protéine d'enveloppe (E), la protéine de matrice (M), la protéine de nucléocapside (N) et la glycoprotéine de pointe (S) (Masters, 2006 ; Al-Qahtani, 2020).



**Figure 02 :** Structure du SARS-COV-2 (Lefeuvre *et al.*, 2020).



**Figure 03:** Structure du génome des coronavirus, exemple du SARS-COV-2 (Segondy, 2020).

La protéine S, protéine de pointe ou protéine *Spike*, utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), qui est très largement exprimée à la surface de diverses cellules du corps humain, comme un récepteur d'entrée de virus dans la cellule hôte. La protéine de

nucléocapside ou la protéine N est étroitement liée à l'ARN génomique, elle est impliquée dans la réplication du génome viral et l'assemblage de nouvelles particules virales. La protéine M, protéine membranaire, est le constituant le plus abondant des coronavirus, joue un rôle important dans la formation intracellulaire des particules virales et entraîne l'assemblage du virus. La protéine E ou la protéine d'enveloppe, c'est un petit polypeptide membranaire intégral, il joue un rôle multifonctionnel dans le cycle de vie du virus (**Siu *et al.*, 2008 ; Fernández-Rodríguez *et al.*, 2020 ; Ashour *et al.*, 2020**).

#### **4. Les voies de transmissions du SARS-COV-2**

La maladie à coronavirus 2019 peut être transmise par plusieurs voies et son potentiel de transmission interhumaine est élevé par rapport à d'autres maladies infectieuses à coronavirus (**Wang *et al.*, 2022**).

Le SARS-COV-2 est principalement transmis par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes contiennent des molécules virales qui infectent l'homme soit par un contact direct avec une muqueuse soit par un contact indirect avec une surface infectée à travers les muqueuses du nez, de la bouche ou de la conjonctive. En effet, le virus survit jusqu'à 3 heures sur des surfaces inertes sèches et jusqu'à 6 jours en milieu humide (**Lotfi *et al.*, 2020 ; Cascella *et al.*, 2022**).

#### **5. Cycle de vie du SARS-COV-2 dans les cellules hôtes**

L'infection par la COVID-19 est initiée par l'entrée du virus au sein de la cellule hôte (**Figure 04**). Il existe deux type de voie d'entrée du SARS-COV-2 : la voie de l'endocytose par récepteur membranaire interposé qui est la plus étudiée et la voie non endosomale (**Lepira *et al.*, 2020 ; Yang et Shen, 2020**).

##### **5.1. Attachement à la membrane plasmique de la cellule hôte et pénétration intracellulaire du virus**

La protéine S se fixe au récepteur cellulaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). La protéine S est composée de deux sous-unités à savoir ; S1 et S2. La sous-unité S1 est impliquée dans la fixation de la protéine S à son récepteur membranaire ACE2 et la sous-unité S2 est responsable de la fusion de la membrane virale à la membrane de la cellule hôte. La liaison de la sous-unité S1 à ACE2 provoque le clivage de la protéine S

par une enzyme appelée protéase TMPRSS2 (*Transmembrane protease serine 2*) (**Lepira et al., 2020 ; Zhang et al., 2021**).

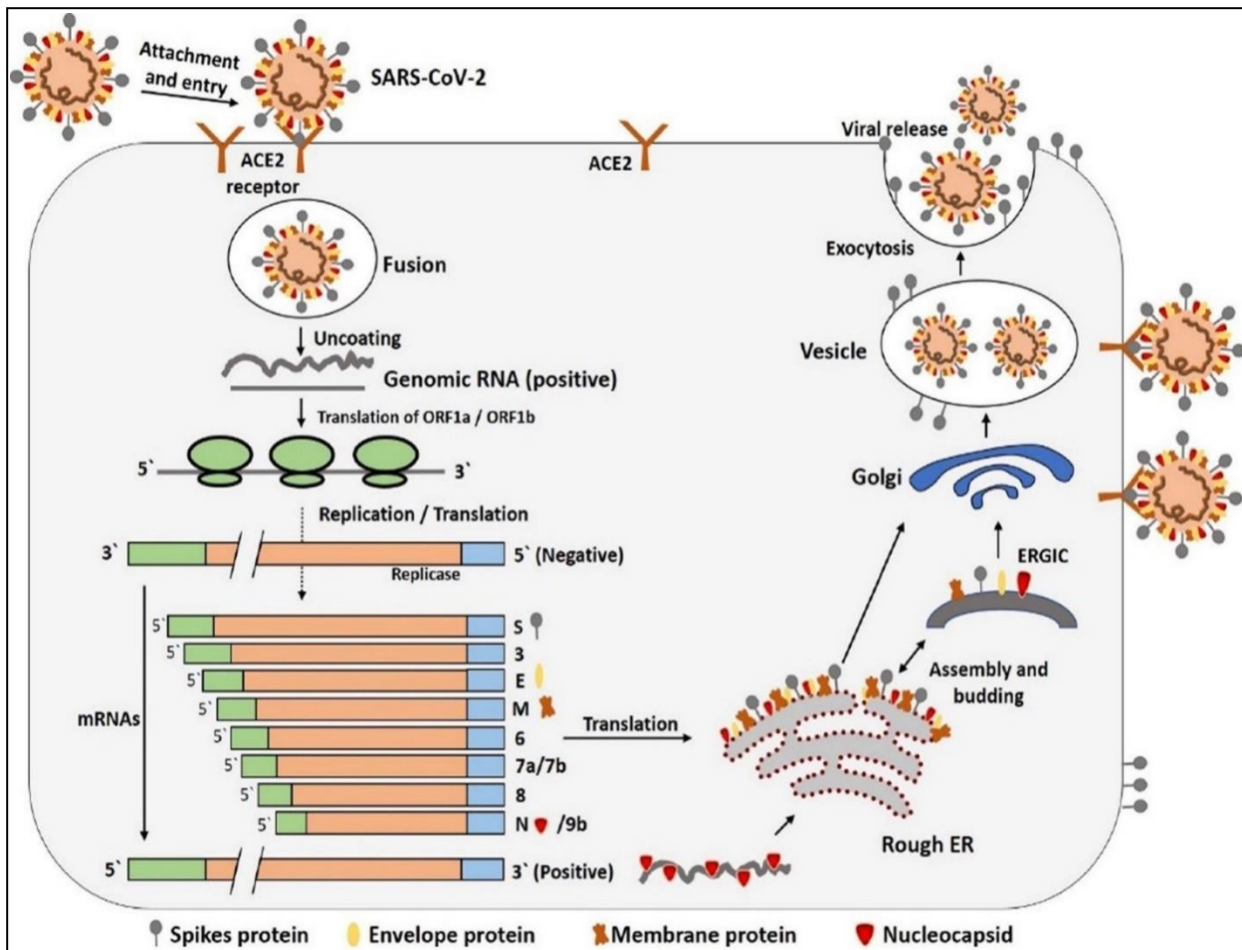
Après la fixation et l'activation de la protéine S par la protéase, la sous-unité S2 facilite l'entrée du virus dans la cellule par la voie d'endocytose avec la formation d'une vésicule appelé « endosome » qui contient le complexe virus-récepteur, suivie par la fusion entre la membrane endosomale et la membrane virale et la libération de L'ARN viral dans le cytoplasme cellulaire où se met la réplication du virus (**Lepira et al., 2020**).

## **5.2. L'expression de l'ARN viral**

Après libération du génome dans le cytoplasme de la cellule hôte, le gène codant les réplicases (ORF1a et ORF1b) de l'ARN viral se traduit en deux polyprotéines non structurales (nsp) pp1a et pp1ab qui sont clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral notamment une ARN-polymérase ARN-dépendante (RdRp). Le RdRp forme collectivement un complexe de réplication-transcription (RTC) dans une vésicule à double couche. Ce complexe permet, d'une part, de reproduire l'ARN viral de manière continue, et d'autre part via la synthèse de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production des protéines virales structurales telles que S, E, M, N, et les protéines accessoires (**Bonny et al., 2020 ; Ullah et al., 2021**).

## **5.3. L'assemblage et la libération des virions**

Finalement, au niveau du réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi, les nouveaux brins d'ARN synthétisés et les protéines virales fusionnent pour créer des nouvelles particules virales. Ces dernières sont transportées par des vésicules et libérées à l'extérieur de la cellule par exocytose (**Lepira et al., 2020 ; Ullah et al., 2021**).



**Figure 04:** Cycle infectieux du SARS-COV-2 (Ullah *et al.*, 2021).

## 6. Signes cliniques de la COVID-19

### 6.1. Evolution de l'atteinte clinique

L'infection par le SARS-COV-2 progresse en trois étapes. Le temps d'incubation est suivi d'une phase symptomatique qui apparaît en moyenne de 5 jours après l'infection chez la plupart des patients infectés. Il peut y avoir une phase d'aggravation des symptômes respiratoires, certains patients développent un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) dans un délai moyen de 8 jours après le début des symptômes. Le taux de mortalité associé au SDRA est élevé, environ 50% (Plaçais et Richier, 2020 ; Wu *et al.*, 2020).

#### 6.1.1. Temps d'incubation

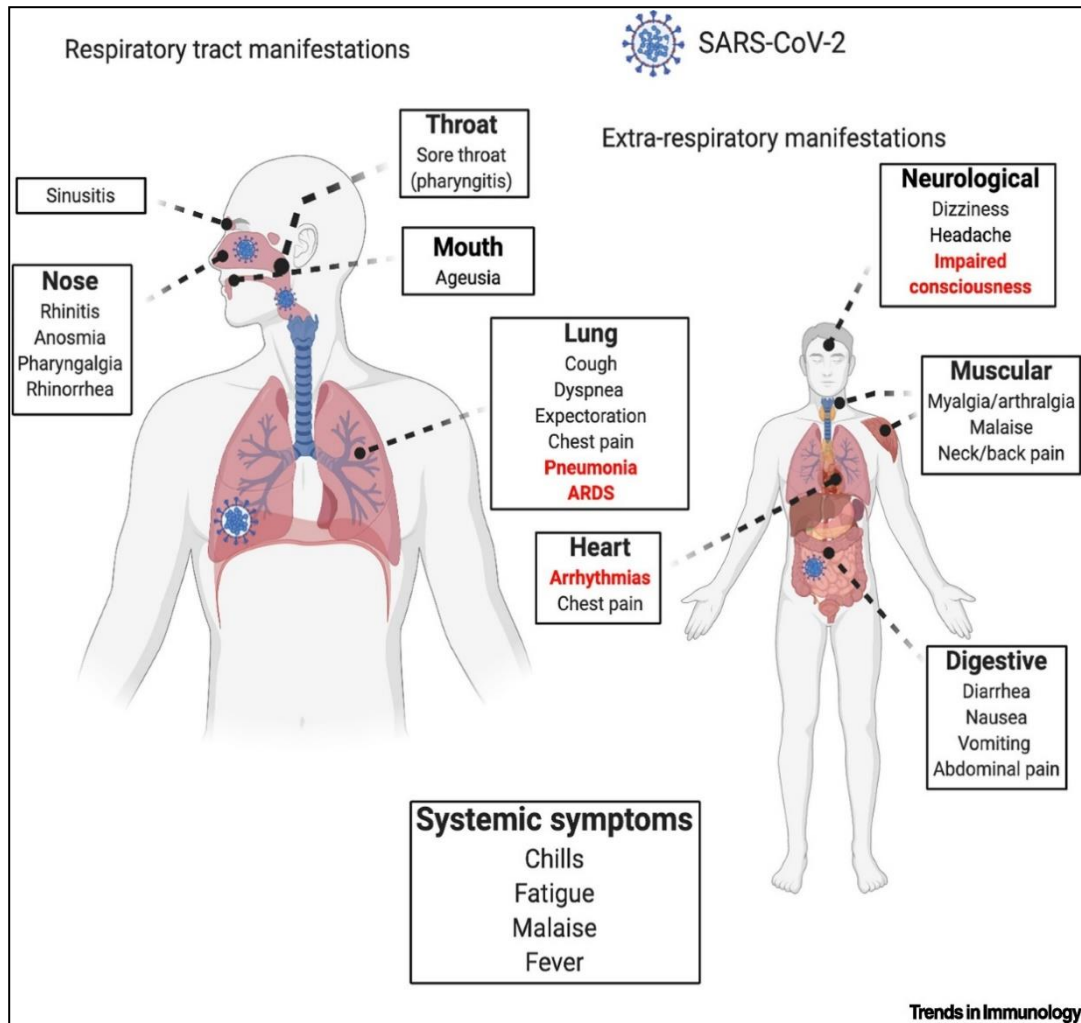
La période d'incubation, est définie comme l'intervalle entre la date du premier contact probable avec un patient suspecté ou confirmé de la COVID-19 et la date d'apparition des symptômes cliniques. La période d'incubation varie de 2 à 14 jours, une étude réalisée sur un

large échantillon, a suggéré une moyenne de trois jours avec une extrême arrivant à 24 jours (Amir *et al.*, 2020 ; Guan *et al.*, 2020).

### 6.1.2. Formes symptomatiques

Plusieurs symptômes ont été signalés pour la COVID-19, notamment : la fièvre supérieure à 37,5 °C, la toux, la dyspnée, les myalgies survenant dans les premiers jours de l'infection. Certains de ces symptômes correspondent à la définition d'un syndrome grippal et sont difficiles à distinguer des infections causées par d'autres virus respiratoires. D'autres symptômes spécifiques sont rencontrés chez les patients atteints de la COVID-19 : anosmie (perte de l'odorat) associée à une agueusie (perte du goût), rhinite, mal de gorge, céphalées, des signes digestifs tels que la diarrhée, nausées ou vomissements (Docherty *et al.*, 2020 ; Loubet *et al.*, 2022).

Certaines personnes souffrent de troubles neurologiques, tels que la confusion, les troubles neuromusculaires, les accidents vasculaires cérébraux et parfois une épilepsie et encéphalopathie nécrotique, et certains d'autres développent des troubles cardiovasculaires à type de myocardites (**Figure 05**). Un développement ophtalmique de conjonctivite est également possible avec des lésions cutanées tels que les lésions maculo-papuleuses érythémateuses qui touchent exclusivement le visage, et les lésions à types d'engelures. L'infection par la COVID-19 peut également provoquer un déséquilibre de la glycémie et/ou aggraver certaines complications du diabète déjà présentes (Mao *et al.*, 2020 ; Plaçais et Richier, 2020).



**Figure 05 :** Symptômes cliniques de la maladie infectieuse à coronavirus 2019 (COVID-19) (Harrison *et al.*, 2020).

### 6.1.3. Signes cliniques associés au syndrome de détresse respiratoire aiguë SDRA et/ou à la mortalité

Environ 5 % des patients peuvent développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) notamment les personnes les plus fragiles du fait de leur âge ou en cas de maladie chronique. Le SDRA est associé à une forte fièvre supérieure à 39°C. Dans les formes les plus graves, le développement d'un SDRA peut entraîner la mort. La présence d'au moins deux des trois paramètres suivants (une fréquence respiratoire  $\geq 22$ /minute, trouble des fonctions supérieures, la pression artérielle  $\leq 100$  mm Hg) est significativement associée à la mortalité (Plaçais et Richier, 2020 ; Loubet *et al.*, 2022).



## 6.2. Les facteurs de risques

La COVID-19 est plus sévère chez les personnes âgées (> 60 ans). Le principal facteur de mauvais pronostic de la maladie est l'âge, et en particulier chez les hommes. Les autres facteurs de risque sont certaines maladies cardiaques (arythmie cardiaque, hypertension artérielle) et pulmonaires, les antécédents de cancer, le tabagisme, la grossesse, le diabète et l'obésité (Bertholom, 2020 ; Caumes, 2020 ; Gralinski et Menachery, 2020).

## 7. Diagnostic virologique de l'infection par le SARS-COV-2

### 7.1. La réaction en chaîne par polymérase à transcription inverse RT-PCR

La réaction en chaîne par polymérase à transcription inverse (RT-PCR) cible l'ARN viral. Le protocole proposé pour la détection de l'ARN viral par RT-PCR est basé sur l'amplification des gènes conservés du SARS-COV-2 (N, RdRp, ORF1, E). Ce test est réalisé à partir d'un prélèvement biologique, le plus souvent nasopharyngé avec un écouvillon inséré profondément dans le nez. Il doit être fait par un personnel formé avec un équipement et une expertise spéciale. La RT-PCR a l'avantage de la spécificité qui serait de 100%, mais il faut 3 à 6 heures pour obtenir des résultats sans tenir compte du délai de livraison de l'échantillon ou de la durée de l'étape d'extraction de l'ARN viral. Il apparaît important de préciser que la RT-PCR détecte la présence du génome viral, mais n'indique pas pour autant si le virus est vivant (Héla, 2020 ; Lefeuvre *et al.*, 2020).

### 7.2. Les tests de détection d'antigènes viraux

Les méthodes antigéniques visent à détecter la présence des protéines spécifiques du SARS-COV-2, notamment la protéine N. Ces tests sont rapides et peuvent être réalisés sur des prélèvements nasopharyngés. Ils assurent le diagnostic précoce de la maladie dès la phase aiguë. Il existe deux grands types de méthodes antigéniques : le dosage des protéines automatisé par CLIA (*Chemiluminescence immuno assay*) et les tests antigéniques rapides ou tests immunochromatographique TROD (les tests rapides d'orientation diagnostic). Le dosage par CLIA est plus sensible que les tests antigéniques rapides. Ces derniers sont facilement utilisables, ne nécessitant pas d'équipement et donnent un résultat environ 10 à 15 minutes. Ils sont moins sensibles que les tests par RT-PCR (Hantz, 2020 ; Blanchard et Roussel, 2021 ; Haute Autorité de santé, 2021).

### **7.3. Les tests sérologiques de détections des anticorps**

Plusieurs tests permettant la détection dans le sang des anticorps spécifiques de type IgM et IgG produits au cours de l'infection par le SARS-COV-2 ont été développés. Les tests sérologiques pourraient identifier les patients étant ou ayant été infectés par le SARS-COV-2. Ces tests ne permettent pas de faire un diagnostic précoce de l'infection puisque la production d'anticorps spécifiques par le système immunitaire prend un certain temps qui peut varier de quelques jours à quelques semaines (**Héla, 2020 ; Blanchard et Roussel, 2021**).

Concernant les anticorps, les immunoglobulines M (IgM) apparaissent 5 à 10 jours à partir du début de la symptomatologie avec un taux de séroconversion de 90% à 100% de jours 15 à jours 21 puis le taux d'IgM diminue rapidement en 6 à 7 semaines. Pour les immunoglobulines G (IgG), la détection s'effectue de jours 12 à jours 14 après le début de l'apparition des symptômes, les (IgG) atteignent leur maximum en 3 à 6 semaines puis durent plusieurs mois après l'infection. La détection des IgG peut manquer de spécificité à cause de réactions croisées avec d'autres coronavirus et ne permet pas de déterminer si une personne est contagieuse ou à quel point l'immunité développée est protectrice (**Héla, 2020 ; Blanchard et Roussel, 2021**).

### **7.4. Le scanner thoracique**

Le scanner thoracique est utile pour le diagnostic des manifestations pulmonaires de la maladie à SARS-COV-2 en raison de sa grande sensibilité. La majorité des cas de la COVID-19 présentent des caractéristiques similaires, notamment des plages de verre dépoli, souvent bilatérales et prédominant aux bases, des consolidations alvéolaires ou parenchymateuses, ou des opacités nodulaires (**Lode et al., 2020 ; Pan et al., 2020**).

## **8. Prévention, traitement et vaccination**

### **8.1. La prévention de la transmission**

Pour prévenir la transmission de la COVID-19, les trois principes d'hygiène doivent être respectés (**Lapierre et al., 2020**).

#### **A) Les mesures de protection personnelle**

- Il est important de se laver les mains régulièrement et soigneusement à l'eau et au savon pendant 30 secondes ou avec une solution hydro-alcoolique si l'eau et le savon

ne sont pas facilement disponibles, afin d'éliminer les sceptibles virus qui peuvent être sur les mains ;

- Il faut éviter de se toucher les yeux, le nez, la bouche parce que les mains contaminées peuvent véhiculer le virus jusqu'aux yeux, le nez, ou la bouche, de là, le virus peut pénétrer dans l'organisme et le rendre malade ;
- Lorsque l'on tousse, il faut se couvrir le nez et la bouche avec le pli du coude ou un mouchoir pour réduire la propagation. Le mouchoir usagé doit être jeté immédiatement dans une poubelle et se laver les mains ;
- Il est essentiel de porter les masques pour les personnes présentant des symptômes de la COVID-19 ou aux soignants de personnes susceptibles d'être infectées par la COVID-19 pour éviter toute transmission de virus et les jeter correctement (**Kooraki et al., 2020 ; Lapierre et al., 2020 ; OMS, 2021**).

#### **B) Les mesures de protection de l'environnement**

- Il est essentiel de nettoyer, désinfecter régulièrement tous les objets et toutes les surfaces potentiellement contaminés, tels que les poignées de porte, les robinets, les téléphones portables, les claviers d'ordinateur et les souris avec les désinfectants domestiques ou avec des lingettes imbibées d'alcool ;
- Il est conseillé de minimiser autant que possible le partage d'objets (**Chen, 2020 ; Davenne et al., 2020 ; Lapierre et al., 2020**).

#### **C) Les mesures de distanciation physique**

- La distanciation physique consiste à limiter le nombre de contacts auprès d'autres personnes ;
- Il est important d'éviter tous les déplacements non essentiels et les rassemblements notamment dans les espaces petits, très fréquentés et insuffisamment ventilés ;
- Il est essentiel de garder une distance d'au moins 2 mètres avec les autres lors des déplacements importants pour réduire le risque d'infection ;
- Il est nécessaire d'isoler toute personne présentant des symptômes similaires au COVID-19, ou revient d'étranger, elle doit être en quarantaine et à la maison pendant au moins 14 jours pour éviter d'infecter les autres (**Lapierre et al., 2020**).

## 8.2. Le traitement

Jusqu'alors, aucun traitement efficace et spécifique n'est révélé pour guérir l'infection de la COVID-19. Le traitement symptomatique repose essentiellement sur la prise en charge de l'hyperthermie par le paracétamol et sur une surveillance de l'hydratation. Pour les cas de la COVID-19 présentant une hypoxémie réfractaire, une oxygénothérapie est nécessaire (Al-Qahtani, 2020 ; Matusik *et al.*, 2020).

Pour un traitement curatif, plusieurs pistes thérapeutiques ont été proposées :

### A) Les analogues de nucléosides

Les analogues de nucléosides sont considérés comme des agents antiviraux. Ils interfèrent avec les voies de synthèse des nucléotides cellulaires et entraînent l'arrêt de la réplication du génome viral par les mutations accumulés et le blocage de l'entrée des nucléotides naturels. Pour les rétrovirus, les analogues nucléotidiques réagissent comme des inhibiteurs de la synthèse de l'ARN viral. Ils visent l'ARN polymérase ARN-dépendante responsable de la réplication de l'ARN viral (Leyssen *et al.*, 2005 ; Wang *et al.*, 2016).

Le favipiravir a été combiné avec d'autres agents antiviraux tels que l'interféron- $\alpha$  ou le baloxavir marboxil pour le traitement des patients atteints de la COVID-19. La ribavirine a été également combiné avec l'interféron pégylé pour traiter les patients atteints de la COVID-19. L'efficacité de la ribavirine est incertaine (Ahn *et al.*, 2020 ; Li et De-Clercq, 2020).

Au début de mars 2020, Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé l'usage de remdesivir dans les cas graves de l'infection par le SARS-COV-2. Le remdesivir est un promédicament monophosphoramidate, qui exerce une activité antivirale, il interfère avec l'ARN polymérase du SARS-COV-2 et inhibe donc la synthèse de l'ARN virale. Il présente des effets secondaires comme des hypotensions parfois sévères, ainsi que des atteintes rénales et hépatiques. Son administration nécessite donc une surveillance étroite (Li *et al.*, 2020 ; Matusik *et al.*, 2020).

### B) Les inhibiteurs de protéase

Le lopinavir et le ritonavir sont des inhibiteurs de protéase, inhibent la réplication des gènes viraux en s'attachant aux enzymes responsables de la dégradation des protéines. Ces

deux inhibiteurs sont caractérisés par des activités antivirales contre le syndrome respiratoire aigu sévère SARS et le syndrome respiratoire du Moyen Orient MERS. L'efficacité antivirale des inhibiteurs de protéase des coronavirus est discutable (**Chu *et al.*, 2004 ; Mukherjee *et al.*, 2008 ; Ahn *et al.*, 2020**).

### **C) La chloroquine et l'hydroxychloroquine**

Ce sont des molécules utilisées pour lutter contre le paludisme et la polyarthrite rhumatoïde. Des études récentes ont révélés que ces médicaments sont des agents antiviraux candidats contre l'infection par le SARS-COV-2 en raison de leurs mécanismes d'action notamment une alcalisation lysosomiale provoquant une inhibition de la fusion du virus à la surface cellulaire, un blocage de la réplication virale, une modification de glycosylation des protéines et un effet immunomodulateur (**Matusik *et al.*, 2020 ; Pastick *et al.*, 2020**).

### **D) L'azithromycine**

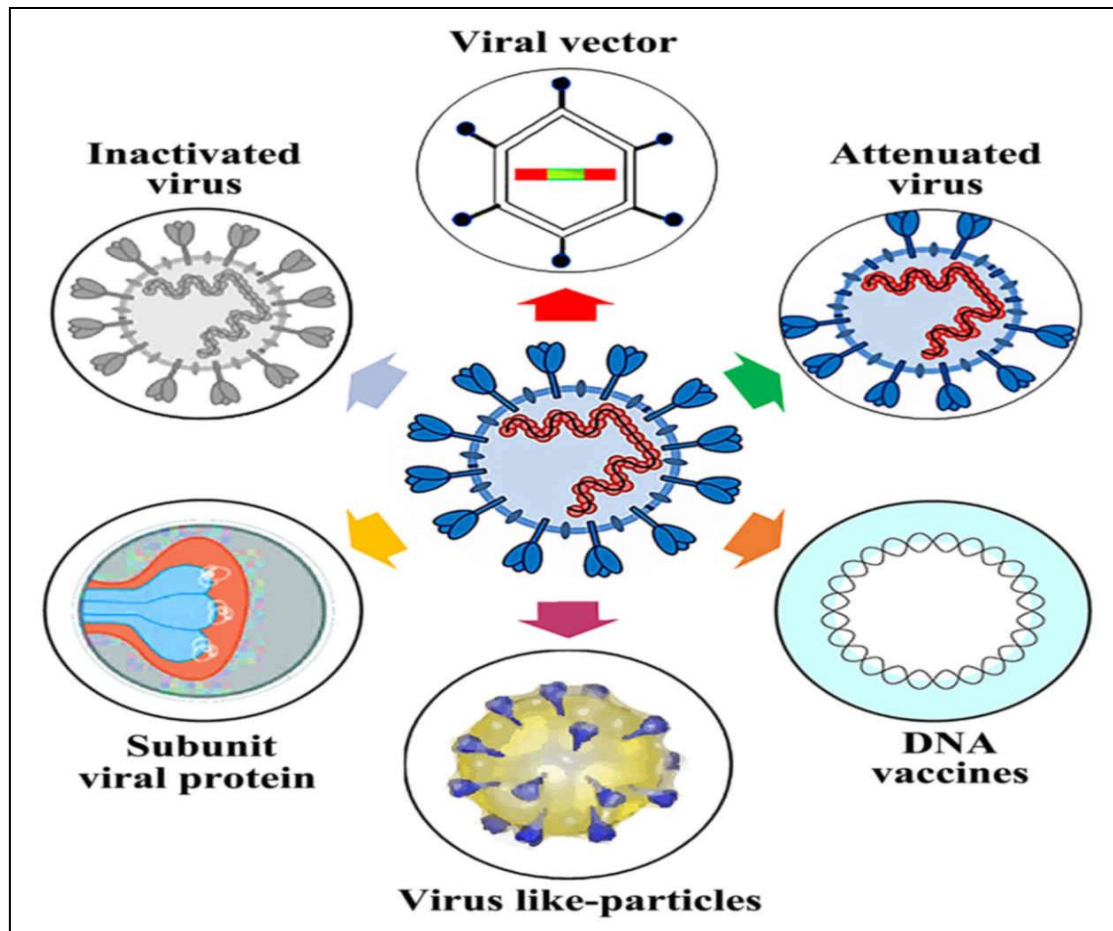
C'est une classe d'antibiotique connue sous le nom de macrolide, caractérisé par ses effets immunomodulateurs. Elle peut être utilisée pour ces propriétés dans le traitement de certains troubles respiratoires à long terme. Dans le cadre de la COVID-19, les études observationnelles de Didier Raoult dans un premier essai ont montré une réduction de la charge virale lorsqu'elle était associée à l'hydroxychloroquine (**Choudhary et Sharma, 2020 ; Gautret *et al.*, 2020 ; Sultane *et al.*, 2020**).

## **8.3. La vaccination**

Des efforts internationaux ont permis le développement de nombreuses stratégies vaccinales contre le SARS-COV-2 à une vitesse record grâce à l'utilisation des nouvelles technologies (**Fallet *et al.*, 2021 ; Gal *et al.*, 2021**).

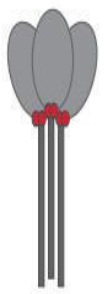


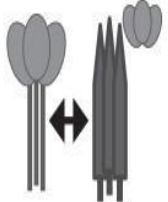



Le 6 avril 2020, l'OMS dénombrait plus de 200 vaccins en développement préclinique, 86 en développement clinique, dont 23 en phase II/III ou III, et après seulement un an de développement, plusieurs vaccins se sont révélés être efficaces contre la COVID-19, et ont reçu en urgence une autorisation de mise sur le marché conditionnelle par les autorités de santé pour vacciner les populations (**Figure 06**). La vaccination contre l'infection par le SARS-COV-2 confère une immunité et offre une protection différente, notamment plus large et repose sur des approches diversifiées : vaccination à partir du vecteur viral, d'ARN,

d'ADN, ou de protéine recombinante (Billon-Denis et Tournier, 2020 ; Jeyanathan *et al.*, 2020 ; Feraoun *et al.*, 2021).



**Figure 06 :** Types de stratégies pour le développement des vaccins contre la COVID-19 (Calina *et al.*, 2020).

La majorité des vaccins visent à induire des anticorps qui empêchent l'entrée du SARS-COV-2 dans les cellules en ciblant sa protéine S, et en bloquant les interactions entre la protéine d'enveloppe S et son récepteur cellulaire ACE2 (Figure 07) (Feraoun *et al.*, 2021 ; Merah *et al.*, 2021).

Compagnie (nom du vaccin)	Cible antigénique	Type de vaccin	Nb de doses	Protection	Principaux excipients	Phase clinique
Pfizer/BioNTech (BNT162b1, Comirnaty)	 Protéine S préfusionnelle stabilisée	 NPL-ARNm	2	> 90 %	PEG-2000	3
Moderna (mRNA-1273)				> 90 %	PEG-2000 trométhamine	
CureVac (CVnCoV)				n.d.	PEG-2000	
Novavax (NVX-CoV2373)		 NP - protéine + adjuvant	1	~90 %	Polysorbate 80	
Janssen (Ad26.COV2.S)				60-70 %		
AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19)	 Protéine S native	 Adénovecteur	2	60-70 %	Polysorbate 80 trométhamine	
Gamaleya (Gam-COVID-Vac, Sputnik V)				> 90 %		
Sinovac	 Virus entier	 Virus entier inactivé + adjuvant		n.d.	n.d.	

**Figure 07 :** Les principales caractéristiques des vaccins développés contre le SARS-COV-2 (Fallet *et al.*, 2021).

(ARNm : acide ribonucléique messenger ; NP : nanoparticule ; NPL : nanoparticule lipidique ; PEG : polyéthylène glycol ; n.d. : non disponible).

---

# CHAPITRE

# II

---

Les modèles animaux utilisés en  
recherche biologique



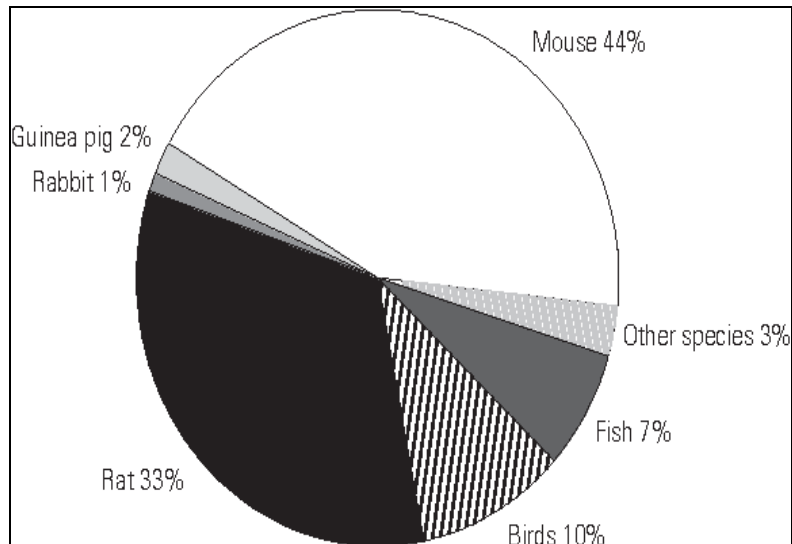
Une grande partie de nos connaissances fondamentales sur la biochimie, la physiologie, l'endocrinologie et la pharmacologie humaines proviennent d'études préliminaires des mécanismes chez des modèles animaux. Ces derniers ont été utilisés pour résoudre des problèmes allant de la recherche fondamentale au développement et à l'évaluation de nouveaux vaccins ou médicaments dans divers domaines scientifiques (**Hau *et al.*, 2004 ; Barré-Sinoussi *et al.*, 2015**).

### **1. Définition du modèle animal**

Un modèle animal est un organisme avec un processus pathologique génétique, obtenu naturellement ou induit ayant un ou plusieurs aspects communs avec l'homme. C'est une espèce animale sélectionnée pour définir des données servant de référence ou pour décrypter des processus physiologiques ou physiopathologiques (**Tkacs *et al.*, 2006 ; Hardin Pouzet *et al.*, 2019**).

### **2. Les animaux de laboratoire**

Les petits animaux sont souvent les plus préférés au laboratoire à cause de plusieurs raisons ; leur facilité d'utilisation, leur durée de vie courte, leur manipulation et leur entretien facile. Les espèces animales, utilisées comme des modèles d'étude en expérimentation animale, sont nombreuses. Les plus étudiées sont la souris, le rat, le lapin, les poissons zèbre, le cobaye et le hamster (**Figure 8**). Toutefois, le mammifère reste l'animal de choix, en raison des remarquables similitudes anatomiques et physiologiques qu'il partage avec l'homme (**Barré-Sinoussi *et al.*, 2015 ; Hickman *et al.*, 2017 ; Witt *et al.*, 2021**).



**Figure 8** : Répartition des espèces animales les plus utilisées dans la recherche et l'enseignement (**Baumans, 2005**).

## 2.1 Les souris

Les souris sont des petits mammifères appartenant à l'ordre des rongeurs et se sont les animaux les plus utilisés dans les expérimentations animales (**Figure 9**). *Mus musculus* est l'espèce la plus couramment utilisée dans la recherche biomédicale. Elle a contribué à de nombreuses découvertes et progrès scientifiques en recherche biologique et pharmaceutique (**Buerge et al., 2004; Hickman et al., 2017**).

Par rapport à d'autres organismes modèles, les souris ont attiré beaucoup d'attention en raison de leur taille, de leur courte durée de vie, de leur reproduction rapide et de leur faible coût. Les souris de laboratoire sont des animaux merveilleux, et elles ont de nombreuses caractéristiques au-delà de la génétique, qui en font excellent modèle pour étudier la physiologie et le comportement (**Rissman, 2004 ; Hardin-Pouzet et al., 2019**).



**Figure 9** : Souris de laboratoire (**Hickman *et al.*, 2017**).

### **2.1.1. Le comportement des souris**

Les souris sont des animaux sociaux, et une fois la hiérarchie établie, ils vivent facilement en groupes constitués d'un mâle et de plusieurs femelles. Leur principal mode de communication se fait par les phéromones, qui jouent un rôle important dans la communication entre les souris et aident à maintenir la stabilité de la colonie (**Wolfensohn *et al.*, 2004 ; Hickman *et al.*, 2017**).

Ce sont des animaux à activité nocturnes, puisque les souris sont des proies, ils montrent un comportement nerveux ou se rassembleront sur les murs. Ils évitent les espaces ouverts où ils peuvent être facilement attrapés par des prédateurs. Néanmoins, les souris sont très curieuses de tout nouvel objet sur leur territoire et les examinent souvent pendant de longues périodes (**Hickman *et al.*, 2017**).

### **2.1.2 La physiologie des souris**

Les souris ont une grande surface corporelle par rapport à leur poids, ce qui entraîne des changements physiologiques spectaculaires en réponse aux fluctuations de la température ambiante (**Tableau 1**). Lorsqu'il fait trop froid, les souris réagissent avec une thermogenèse sans frissons, elles n'ont pas de glandes sudoripares, elles ne peuvent donc pas haleter ou produire de salive pour aider à abaisser leur température corporelle. Ainsi, lorsque les souris sont exposées à une chaleur extrême, elles augmentent le flux sanguin vers leurs oreilles pour maximiser la perte de la chaleur. Dans la nature, ils entrent dans des grottes aux températures plus fraîches (**Jacoby *et al.*, 2002 ; Hickman *et al.*, 2017**).

**Tableau 1** : Les données sur la physiologie des souris (**Hickman *et al.*, 2017**).

<b>Poids adulte</b>		<b>Durée de vie</b>	<b>Température corporelle</b>
<b>Mâle</b>	<b>Femelle</b>		
20–40g	25–40g	1 à 3 ans	36,5 °C à 38,0 °C
<b>Rythme cardiaque</b>	<b>Taux de respiration</b>	<b>Consommation d'eau</b>	<b>Consommation de nourriture</b>
310-840/minute	163 respirations/min	5 à 8 ml/jour	<b>3</b> à 5 g/jour

### 2.1.3. La reproduction de la souris

Les souris se reproduisent en continu tout au long de l'année, les mâles entrant dans la puberté à 7 semaines et les femelles à 8 semaines, et ont un cycle tous les 4 à 5 jours. L'œstrus, l'accouplement et l'ovulation se produisent pendant la phase d'obscurité (**Tableau 2**). L'accouplement entraîne la formation d'un bouchon vaginal, qui peut être détecté pour confirmer l'accouplement. La gestation dure en moyenne de 19 à 21 jours et résulte la portée de 9 à 12 petits (**Wolfensohn *et al.*, 2004 ; Hickman *et al.*, 2017**).

Des facteurs externes comme le bruit, l'alimentation, les vibrations, le cycle lumineux, la densité de population ou l'environnement de la cage et des facteurs interne, tels que l'état de santé, peuvent affecter le potentiel de reproduction (**Whary *et al.*, 2015 ; Hickman *et al.*, 2017**).

**Tableau 2** : Les valeurs de référence en relation avec la reproduction chez la souris (**Hickman *et al.*, 2017**).

<b>Puberté</b>		<b>Cycle de l'œstrus</b>	<b>Gestation</b>
<b>Mâle</b>	<b>Femelle</b>		
4 à 7 semaines	4 à 8 semaines	4–5 jours	19–21 jours
<b>Taille de la portée</b>	<b>Sevrage</b>	<b>Durée de reproduction</b>	
9 à 12 chiots	21 jours	7 à 9 mois	

## 2.2 Les rats

Le rat de laboratoire, *Rattus norvegicus*, est l'une des espèces de laboratoire les plus couramment utilisées. C'est la deuxième espèce la plus utilisée après la souris (**Figure 10**). Des souches consanguines ou non sont disponibles. La plupart des souches de rats utilisées sont des souches non consanguines telles que les souches Wistar ou Sprague-Dawley. Parmi les souches consanguines, la souche Lewis est la plus courante (**Wolfensohn *et al.*, 2004 ; Hickman *et al.*, 2017**).

Les rats de laboratoire constituent une grande partie des animaux utilisés dans la recherche scientifique, représentant environ 80 % des animaux de laboratoire. Les rats sont largement utilisés dans différentes disciplines, notamment la toxicologie, les expériences sur le stress social, l'ostéoporose et la neurobiologie (**Bazin, 2001 ; Ghasemi *et al.*, 2021**).



**Figure 10** : Les rats de laboratoire (**Hickman *et al.*, 2017**).

### 2.1.2. Le comportement des rats

Les rats, lorsqu'ils sont manipulés correctement, deviennent généralement des animaux amicaux et dociles, bien qu'il existe quelques différences entre les souches. Ils deviennent plus conviviaux avec un traitement fréquent. Les rats peuvent être hébergés individuellement ou en groupe. En général, les rats mâles sont moins susceptibles de se battre que les souris mâles (**Wolfensohn *et al.*, 2004 ; Otto *et al.*, 2015**).

Les rats sont plus actifs la nuit, mais ils peuvent se déplacer pour la recherche de la nourriture pendant la journée. Ils sont également plus actifs le matin que l'après-midi. Ils expriment des comportements tels que le toilettage, la nidification, l'alimentation et d'autres comportements sociaux (Otto *et al.*, 2015 ; Hickman *et al.*, 2017).

### 2.2.2. La physiologie des rats

Il existe des différences physiologiques connues entre les souches de rats consanguines et non consanguines (Tableau 3) (Hickman *et al.*, 2017).

**Tableau 3** : Les données sur la physiologie des rats (Hickman *et al.*, 2017).

Poids adulte		Durée de vie	Température corporelle
Mâle	Femelle		
260–1000g	225–500 g	1 à 3 ans	36,5 °C à 38,0 °C
Rythme cardiaque	Taux de respiration	Consommation d'eau	Consommation de nourriture
310-493 /minute	145 respirations/min	15 à 20 ml/jour	22 33 g/jour

### 2.2.3. La reproduction du rat

La puberté est définie comme le début de la maturité sexuelle, la capacité de porter des jeunes viables. Comme pour la plupart des espèces, les femelles atteignent la puberté plus tôt que les mâles et varient également selon la population ou la souche. Les rats entrent en puberté à 50 et 60 jours, et ont un âge de reproduction de 65-110 jours. Le cycle de l'œstrus se produit tous les 4-5 jours. L'accouplement a généralement lieu la nuit et un bouchon copulateur de substance gélatineuse reste dans le vagin pendant 12 à 24 heures, puis tombe et peut être détecté pour confirmer que l'accouplement a eu lieu (Tableau 4). La période de gestation dure de 21 à 23 jours, avec des portées de 6 à 12 portées pesant de 5 à 6 grammes. Le sevrage a lieu vers le 21 jour (Kohn *et al.*, 2002 ; Wolfensohn *et al.*, 2004).

De plus, les rats mâles étaient généralement plus gros et pesaient beaucoup plus que les rats femelles du même âge et de la même souche (Hickman *et al.*, 2017).

**Tableau 4:** Les valeurs de référence en relation avec la reproduction du rat (**Wolfensohn et al., 2004**).

Puberté	L'âge de la reproduction	Cycle de l'œstrus	Gestation
50-60 j	65-110 jours	4-5 jours	21 à 23 jours
La portée	Le sevrage	Œstrus post-partum	
6-12 petits	21jour	Fertile	

### 2.3. Les lapins

Les lapins sont de petits mammifères de l'ordre des Lagomorphes et la famille des Leporidae (**Figure 11**). *Oryctolagus cuniculus* est le seul lapin domestique, communément appelé lapin européen (**Suckow et al., 2002 ; Nowland et al., 2015**).

Le lapin est un modèle important pour la recherche scientifique, en particulier dans l'étude des maladies cardiovasculaires telles que l'hypertension et l'athérosclérose, ainsi que dans l'étude du système ostéo-articulaire. L'une des utilisations les plus courantes des lapins en recherche est la production d'anticorps polyclonaux. En fait, ce modèle animal est plus adapté car il est phylogénétiquement plus proche de l'homme. Il est facile à manipuler et sa taille facilite l'obtention d'échantillons de tissus et de sang et la production d'antisérum (**Suckow et al., 2002 ; Dewree et al, 2006**).

**Figure 11 :** Le lapin de laboratoire (**Hickman et al., 2017**).

### **2.3.1. Le comportement des lapins**

Les lapins sont des animaux nocturnes très sociaux. Leur discrimination olfactive est une partie normale et importante de leur inventaire comportemental. Les lapins frottent les sécrétions de leurs glandes olfactives du menton contre des objets inanimés. D'une manière générale, les lapins sont timides et non agressifs. Certains animaux affichaient des comportements défensifs, généralement caractérisés en piétinant le sol de la cage avec leurs pattes postérieures, en mordant et en se précipitant vers l'avant de la cage lorsque la cage était ouverte (Nowland *et al.*, 2015 ; Hickman *et al.*, 2017).

### **2.3.2. La physiologie des lapins**

Les lapins ont deux caractéristiques physiologiques distinctes : l'une est le comportement sexuel qui induit l'ovulation, et l'autre est le comportement alimentaire dominé par la cæcotrophie qui rend les lapins particulièrement sensibles aux maladies digestives. Les lapins peuvent manger une grande variété d'aliments et peuvent donc s'adapter à un environnement alimentaire très diversifié. Des facteurs de stress peuvent provoquer la libération d'adrénaline, ce qui à son tour ralentit la motilité intestinale et peut provoquer une pathologie gastro-intestinale (Marlier *et al.*, 2003 ; Gidenne *et al.*, 2005).

### **2.3.3. La reproduction chez les lapins**

La puberté varie selon la race de lapin. Les lapins entrent dans la puberté entre 22 et 52 semaines, la période de gestation est de 29 à 35 jours et la taille de la portée est de 4 à 12. Le sevrage a lieu vers 5 à 8 semaines (**Tableau 5**). Les lapins sont induits par l'ovulation. C'est-à-dire que les ovules n'ovulent pas spontanément à partir des ovaires, mais nécessitent une stimulation artificielle par l'accouplement. L'ovulation se produit environ 10 heures après l'accouplement. Parce qu'ils sont l'induction de l'ovulation, ils n'ont pas de cycle d'œstrus défini (Nowland *et al.*, 2015 ; Hickman *et al.*, 2017).



**Tableau 5** : Les valeurs de référence en relation avec la reproduction du lapin (**Hickman et al., 2017**).

Puberté		Gestation	Taille de la portée
Mâle	Femelle		
22 à 52 semaines	22 à 53 semaines	29 à 35 jours	4 à 12 trouses
Sevrage	Durée de reproduction		
	Mâle	Femelle	
5 à 8 semaines	60–72 mois	24–36 mois	

#### 2.4. Les hamsters

Les hamsters appartiennent à l'ordre des *Rodentia* et possèdent des caractéristiques anatomiques et physiologiques uniques qui en font des modèles de recherche idéaux. Les hamsters sont utilisés dans la recherche sur les maladies infectieuses, la parasitologie et les maladies dentaires, et sont encore utilisés dans de nombreux domaines de recherche, y compris la recherche sur les maladies métaboliques telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires, l'endocrinologie de la reproduction et l'oncologie (**Valentine et al., 2012 ; Hickman et al., 2017**).

Plusieurs races différentes de hamsters sont utilisées, la plus courante est celle le hamster doré ou le hamster syrien, *Mesocricetus auratus* (**Figures 12**) (**Wolfensohn et al., 2004 ; Harkness et al., 2010**).



**Figure 12** : Le hamster de laboratoire (**Hickman et al., 2017**).

### 2.4.1. Le comportement des hamsters

Le hamster est facile à apprivoiser, mordant rarement, ils afficheront ce comportement s'ils sont surpris lorsqu'ils sont effrayés ou traités brutalement. Les mâles sont plus dociles que les femelles. Les hamsters sont des animaux nocturnes, donc la plupart des activités se produisent la nuit, ce sont des animaux solitaires préfèrent être logés individuellement et s'attaquent les uns aux autres. Les femelles attaquent les mâles sauf pendant de brèves périodes pendant l'œstrus et attaquent fréquemment d'autres femelles. Des hamsters de même sexe peuvent être regroupés s'ils sont rassemblés au moment du sevrage ou avant la puberté (Field *et al.*, 1998 ; Wolfensohn *et al.*, 2004).

### 2.4.2. La physiologie des hamsters

Les hamsters sont originaires des pays chauds et creusent le sol pour échapper à la chaleur s'ils ne peuvent pas creuser, ils tolèrent mal la chaleur. Cependant, si la température descend en dessous de 5°C, ils tolèrent bien le froid, et ils entrent dans un état de pseudo-hibernation. Si la nourriture est insuffisante, l'hibernation est retardée (Tableau 6). Ce sont des granivores et des insectivores, pesant de 85 à 150 g, les femelles pesant plus que les mâles, avec des pattes courtes et une queue courte, et de grandes poches pour les joues. Les hamsters doivent être conservés entre 19°C et 23°C (Wolfensohn *et al.*, 2004 ; Harkness *et al.*, 2010).

**Tableau 6** : Les données sur la physiologie des hamsters (Wolfensohn *et al.*, 2004).

Poids adulte		Durée de vie
Mâle	Femelle	
85-130 g	95-150 g	1 à 3 ans
Température corporelle	Rythme cardiaque	Taux de respiration
37°C à 38,0 °C	250-500 /min	35-135/min

### 2.4.3. La reproduction du hamster

Les hamsters atteignent la puberté en 32 à 42 jours et leur âge de reproduction est à partir de 6 à 10 semaines pour les femelles et 10 à 14 semaines pour les mâles. La période de gestation dure de 15 à 18 jours. Les portées sont composées de 5 à 9 petits. Le sevrage a lieu vers 20-25 jours (**Tableau 7**). Les femelles ont un cycle d'œstrus de 4 jours, qui peut être évalué en évaluant les pertes vaginales. La fin de l'ovulation (généralement le jour 2 du cycle) est marquée par une grande quantité de sécrétions post-ovulatoires qui remplissent le vagin et peuvent passer par l'ouverture vaginale. Les sécrétions sont laiteuses, opaques et très épaisses avec une odeur distincte. Les femelles peuvent s'accoupler avec succès la troisième nuit après l'ovulation (**Wolfensohn *et al.*, 2004 ; Miedel *et al.*, 2015**).

**Tableau 7** : Les valeurs de référence en relation avec la reproduction du hamster (**Wolfensohn *et al.*, 2004**).

Puberté	L'âge de reproduction		Cycle de l'œstrus
	Mâle	Femelle	
<b>32-42 j</b>	10-14 semaines	6- 10 semaines	4 jours
<b>Gestation</b>	<b>La portée</b>	<b>Le sevrage</b>	<b>Œstrus post-partum</b>
15 à 16 jours	5-6 petits	20-25 jours	Infertile

### 2.5. Les cobayes

Les cobayes ou cochon d'Inde ou *Cavia porcellus* sont des rongeurs (**Figure 13**). Ils sont originaires de l'Amérique du Sud. Il existe plusieurs variétés de cobayes, ceux les plus couramment utilisés au laboratoire sont des dérivés de la variété à poil court. Le cobaye est utilisé comme modèle pour l'étude des maladies infectieuses telles que la tuberculose, la maladie du légionnaire, les maladies sexuellement transmissibles telles que la chlamydia et la syphilis (**Wolfensohn *et al.*, 2004 ; Hickman *et al.*, 2017**).



**Figure 13:** Le cobaye de laboratoire (**Hickman *et al.*, 2017**).

### **2.5.1. Le comportement des cobayes**

Les cochons d'Inde sont des animaux doux et dociles qui grattent ou mordent rarement lorsqu'ils sont manipulés. Dans les laboratoires, ils sont actifs tout au long de la journée et la nuit. Lorsqu'ils sont surpris, les cochons d'Inde ont tendance à se figer ou à se précipiter et à faire du bruit, ce qui peut piétiner les jeunes et les rendre difficiles à attraper. Le comportement normal des cobayes est de "résister à l'arrestation" et de crier fort. Si cela ne se produit pas, cela peut indiquer un problème. Les cobayes familiers logés en groupes établissent rapidement une hiérarchie stable dominée par les mâles qui est maintenue principalement par des signaux olfactifs (**Harkness *et al.*, 2002 ; Wolfensohn *et al.*, 2004**).

### **2.5.2. La physiologie des cobayes**

Les cobayes présentent de nombreuses similitudes avec les êtres humains sur le plan hormonal, immunologique et physiologique. Les cobayes sont coprophages, possèdent des lactobacilles et produisent de l'acide propionique comme acide gras primaire (**Tableau 8**). Ils doivent avoir une source alimentaire de vitamine C en raison de leur incapacité à synthétiser la vitamine (**Harkness *et al.*, 2002 ; Hickman *et al.*, 2017**).

**Tableau 8** : Les données sur la physiologie des cobayes (**Wolfensohn *et al.*, 2004**).

Poids adulte		Durée de vie
Mâle	Femelle	
850–1200 g	700–900 g	4 à 8 ans
Température corporelle	Rythme cardiaque	Taux de respiration
37,2°C à 40 °C	<b>230- 380/min</b>	<b>42-104/min</b>

### 2.5.3. La reproduction du cobaye

Les cobayes femelles entrent en puberté à 5 à 6 semaines et les mâles à 8 semaines. L'accouplement doit être effectué lorsque les femelles pèsent 400 grammes (2-3 mois) et les mâles pèsent 650 grammes (3-4 mois) (**Tableau 9**). Les cobayes sont spontanément ovulatoires. Le cycle de l'œstrus femelle est de 15 à 17 jours et la période de gestation est de 59 à 72 jours, et sa durée est généralement inversement proportionnelle à la taille de la portée. Cette dernière est composée de 2 à 5 petits. Le sevrage est à l'âge de 3-4 semaines (**Harkness *et al.*, 2002 ; Wolfensohn *et al.*, 2004**).

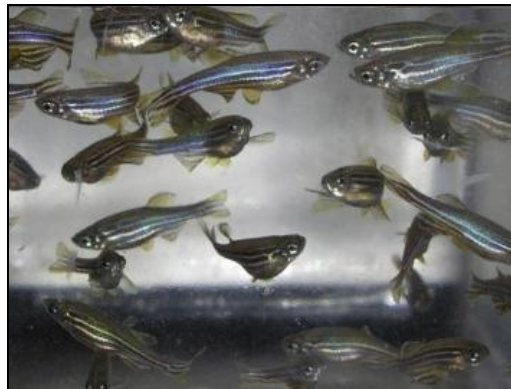
**Tableau 9** : Les valeurs de référence en relation avec la reproduction du cobaye (**Wolfensohn *et al.*, 2004**).

Puberté		L'âge de reproduction		Cycle de l'œstrus
Mâle	Femelle	Mâle	Femelle	
8 semaines	5 à 6 semaines	3-4 mois	2-3 mois	15 à 17 jours
Gestation	La portée	Le sevrage	Œstrus post-partum	
59 à 72 jours	2-5 petits	3-4 semaines	Fertile	

## 2.6. Les poissons zèbres

Le poisson zèbre, *Danio rerio* de la famille des Cyprinidae, est un petit poisson à rayures bleu foncé et jaune (**Figure 14**). Il est utilisé dans la recherche liée à la biochimie, la biologie moléculaire, la biologie cellulaire, les sciences neurologiques et la génétique (**Hickman et al., 2017**).

La petite taille du poisson zèbre, la facilité de garder un grand nombre, le frai fréquent, le grand nombre de reproducteurs, les œufs non adhérents translucides, le développement rapide et le séquençage complexe du génome du poisson zèbre sont tous des éléments clés qui font du poisson zèbre un modèle de recherche attrayant. Fait intéressant, environ 70 % des gènes du poisson zèbre ont au moins un gène humain orthologue (**Howe et al., 2013 ; Hickman et al., 2017**).



**Figure 14** : Le poisson zèbre (**Hickman et al., 2017**).

### 2.6.1. La physiologie du poisson zèbre

Pendant la majeure partie de l'année, les poissons vivent dans des cours d'eau peu profonds. Lorsque les pluies de mousson commencent, elles se déplacent vers les zones humides peu profondes et à végétation dense et les plaines inondables. Les poissons se nourrissent principalement d'insectes et de plancton, et il est prouvé qu'ils se nourrissent le long de la colonne d'eau et de la surface (**Engeszer et al., 2007 ; Hickman et al., 2017**).

### 2.6.2. La reproduction du poisson zèbre

Le poisson zèbre mûrit rapidement, atteignant la maturité sexuelle dès 60 jours après la fécondation. L'accouplement peut avoir lieu en groupes de trois à sept poissons. Le mâle poursuit la femelle, nage autour d'elle et la pousse ou nage d'avant en arrière. Fait intéressant,

le poisson zèbre préfère se reproduire à proximité de plantes artificielles. Une fois atteint, il s'approche de la femelle et étend ses nageoires pour aligner les pores de ses organes génitaux avec ceux de la femelle. Les femelles pondent des œufs en groupes de 5 à 20 œufs lors de multiples rencontres avec les mâles pendant une heure maximum. La plupart des œufs sont libérés dans les 30 premières minutes et le pic de production est atteint dans les 10 premières minutes (**Lawrence *et al.*, 2012 ; Hickman *et al.*, 2017**).

### **3. Choix de l'animal en expérimentation**

La sélection de modèles animaux doit être un processus réfléchi et bien défini pour fournir des données scientifiques pertinentes et traduisibles et garantir l'utilisation la plus bénéfique des animaux (**Swearingen, 2018**).

Le choix des modèles animaux pour la recherche biomédicale repose sur de nombreux critères qui incluent plusieurs facteurs. Les premières considérations comprennent la pertinence (analogie) du modèle par rapport au processus physiologique étudié chez l'homme, données de base disponibles sur le modèle, degré de généralisation des données acquises, faisabilité et facilité des procédures expérimentales, complications probable et morbidité, coût et disponibilité d'animaux spécifiques, mais sans omettre les implications éthiques associées à l'utilisation d'animaux dans la recherche biomédicale(**El hakam, 2016**).

### **4. Ethique en expérimentation animale**

L'expérimentation animale est soumise à une réglementation très stricte. La sensibilité des animaux pose la question de la légitimité de l'expérimentation. Historiquement, l'expérimentation animale a été critiquée en partie parce qu'elle cause souvent des souffrances pour l'animal. Le débat autour de la légitimité de l'expérimentation a poussé les biologistes à proposer d'une part des règles de conduite visant à limiter les contraintes imposées aux animaux et d'autre part des modes d'évaluation éthique des expérimentations (**Veissier, 1999**).

#### **4.1. Limites de l'expérimentation animale**

Le principe des trois R ; remplacement, réduction et raffinement, a été proposé pour la première fois par **Russell et Burch** en 1959. Lorsque des animaux sont utilisés, les personnes impliquées ont une obligation de préserver leur bien-être et de minimiser l'inconfort (**Veissier, 1999 ; Baumans, 2005**).

#### **4.1.1. Le remplacement**

Il insiste sur la nécessité de remplacer les espèces sensibles par des espèces non sensibles ou par des modèles non vivants. C'est la substitution d'animaux vivants par techniques *in vitro* (p. ex. cellules, tissus), modèles informatiques, modèles mathématiques et d'autres méthodes alternatives (**Veissier, 1999 ; Baumans, 2005 ; Dewree *et al.*, 2006**).

#### **4.1.2. La réduction**

Selon **Russel et Burch**, en l'absence du complet remplacement, les chercheurs doivent limiter l'utilisation d'animaux sensibles aux seules expériences considérées comme essentielles. Dans cette même ligne de pensée, il convient, pour une expérimentation donnée, de réduire au minimum le nombre d'animaux nécessaire à l'obtention de résultats valides (**Veissier, 1999 ; Baumans, 2005**).

#### **4.1.3. Le raffinement**

Le raffinement correspond à la réduction de la souffrance animale. Pour atteindre cet objectif, l'utilisation d'anesthésiques et d'analgésiques est indispensable pour toute intervention douloureuse (**Veissier, 1999 ; Dewree *et al.*, 2006**).



---

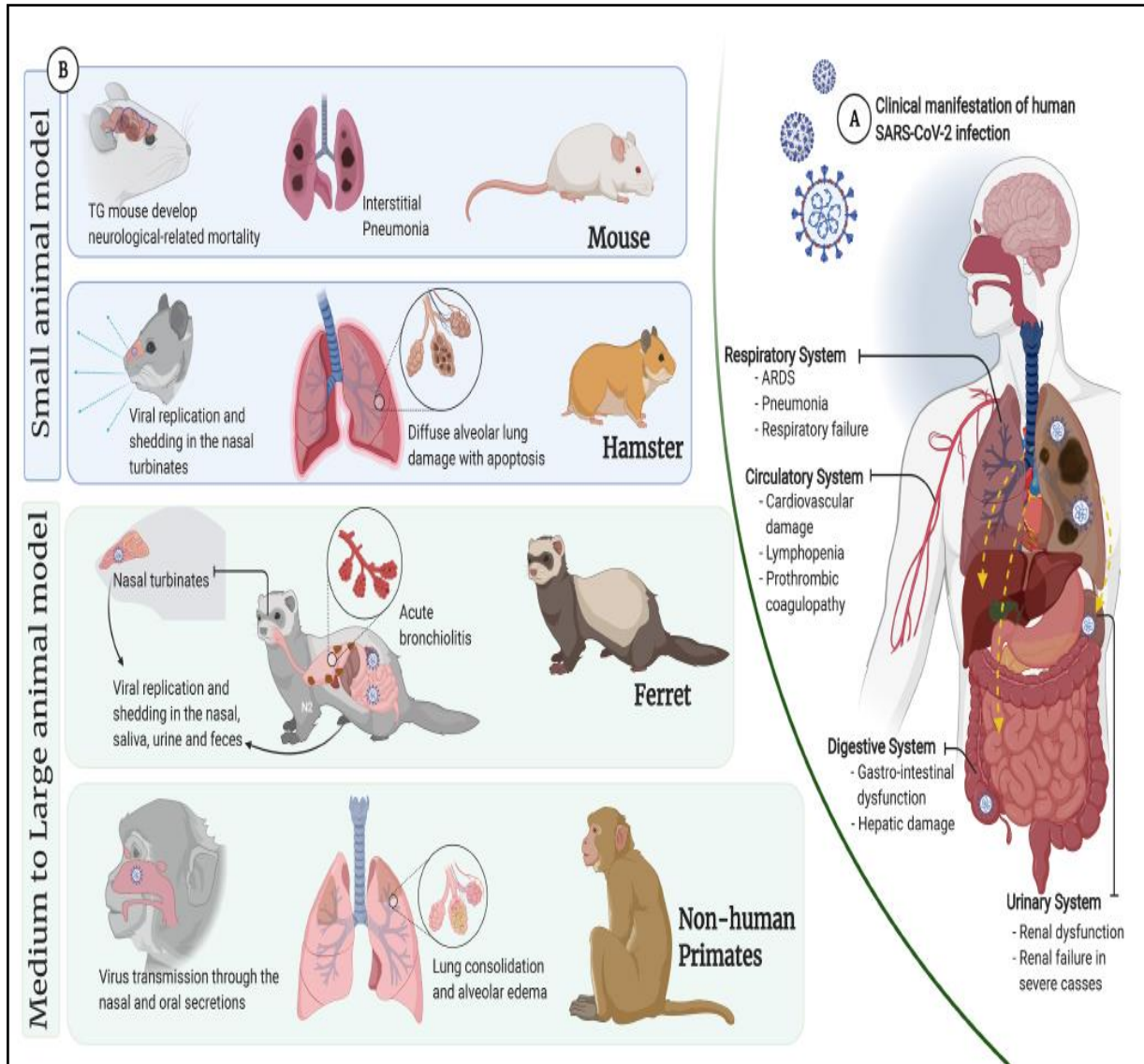
# CHAPITRE

# III

---

Les différents types de modèles  
expérimentaux animaux utilisés pour l'étude  
de la maladie à coronavirus (COVID-19)

Les modèles animaux sont des outils précieux pour l'étude de la pathogenèse du SARS-COV-2 et leur transmission, pour l'évaluation des médicaments anti viraux et l'efficacité de divers vaccins (**Figure15**). Le choix d'un modèle animal présente une grande difficulté pour les chercheurs dans ce domaine (**Da Costa et al., 2021 ; Shou et al., 2021**).

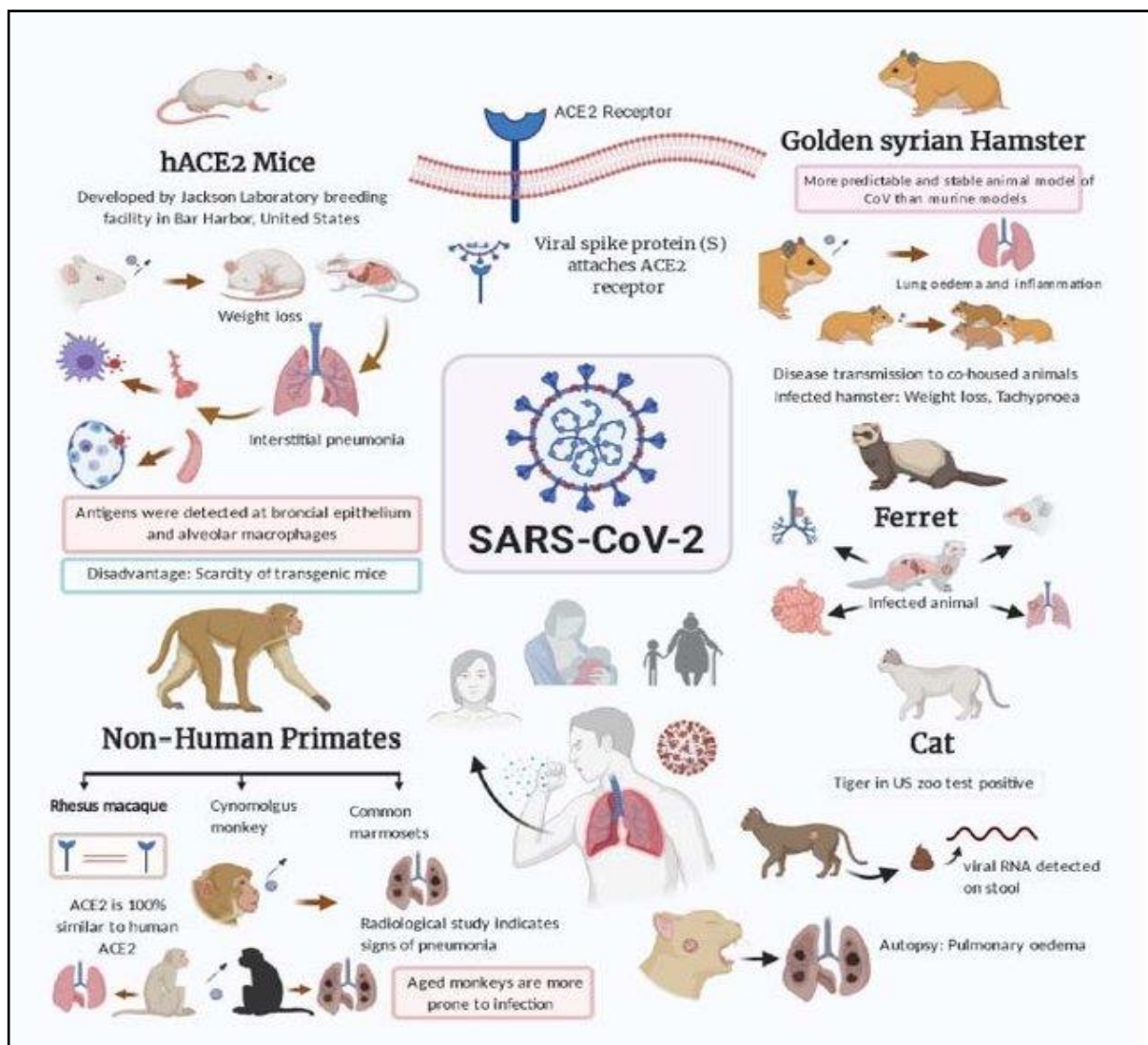


**Figure15:** Les modèles animaux expérimentaux de l'étude de l'infection à coronavirus (**Casel et al., 2021**).

(A) :Aperçu de la manifestation clinique de l'infection par le SARS-COV-2 chez l'homme.

(B) :Aperçu des manifestations du SARS-COV-2 dans différents modèles animaux (SDRA, syndrome de détresse respiratoire aiguë ; TG, transgénique).

En février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a réuni des spécialistes pour développer des modèles animaux pour l'étude de la COVID-19 (**Figure 16**). Certains modèles peuvent être plus complexes, bien que d'autres soient plus prometteurs, c'est pour ça l'utilisation de plus d'un modèle animal représente peut-être la meilleure option. Ces modèles peuvent être induits expérimentalement pour établir la maladie (**Tableau 01**). Il peut s'agir par exemple de modèles spontanés ou de modèles génétiquement modifiés (**Muñoz-Fontela et al., 2020 ; Da Costa et al., 2021**).



**Figure 16 :** Un aperçu de différentes espèces animales qui peuvent être utilisées comme modèles animaux efficaces pour l'étude de la transmission, la pathogenèse et la progression de l'infection à SARS-COV-2 chez l'homme (**Rahman et al., 2020**).

**Tableau 10** : Espèces animales sensibles à l'infection par le SARS-COV-2.

<b>Animal</b>	<b>Mode de transmission</b>	<b>Références</b>
<b>Les chats</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• voies respiratoires</li> <li>• voie rectale</li> <li>• transmission aéroporté</li> </ul>	<b>(Shi <i>et al.</i>, 2020)</b>
<b>Les ferrets</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• voies respiratoires</li> <li>• voie rectale</li> <li>• contact</li> <li>• transmission aéroporté</li> </ul>	<b>(Shi <i>et al.</i>, 2020)</b>
<b>Les chauves-souris frugivores</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• voies respiratoires</li> <li>• contact</li> </ul>	<b>(Abdel-Moneimand Abdelwhab, 2020)</b>
<b>Les souris hACE2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• voies respiratoires</li> <li>• voie rectale</li> </ul>	<b>(Bao <i>et al.</i>, 2020)</b>
<b>Les hamsters</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• voies respiratoires</li> <li>• voie rectale</li> <li>• contact</li> </ul>	<b>(Sia <i>et al.</i>, 2020)</b>
<b>Les primates non humains</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• voies respiratoires</li> <li>• contact</li> <li>• transmission aéroporté</li> </ul>	<b>(Chandrashekar <i>et al.</i>, 2020)</b> <b>(Deng <i>et al.</i>, 2020)</b> <b>(Rockx <i>et al.</i>, 2020)</b> <b>(Yu <i>et al.</i>, 2020)</b>
<b>Les musaraignes des arbres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• voies respiratoires</li> <li>• voie rectale</li> </ul>	<b>(Abdel-Moneimand Abdelwhab, 2020)</b>

## 1. Les mammifères

### 1.1. Les primates non humains

Les primates non humains (PNH) sont parfaitement adaptés pour modéliser les infections virales respiratoires humaines en raison des similitudes avec l'anatomie respiratoire humaine et les réponses immunologiques (Muñoz-Fontela *et al.*, 2020 ; Blair *et al.*, 2021 ; Chu *et al.*, 2022).

#### 1.1.1. Macaque Rhésus (*Macaca mulatta*)

Chez les macaques rhésus, les voies d'administration intra-nasale, intra-trachéale, orale et oculaire ont été utilisées pour l'inoculation du SARS-COV-2. Après inoculation, les macaques rhésus ont présenté principalement des changements dans le schéma respiratoire, la perte de poids et une apparence pâle (Munster *et al.*, 2020 ; Shou *et al.*, 2021).

Les radiographies pulmonaires ont montré des infiltrats pulmonaires. L'observation histopathologique montre que l'infection par le SARS-COV-2 peut provoquer une pneumonie interstitielle légère à modérée, caractérisée par une hyperémie et un œdème, et une infiltration de monocytes et de lymphocytes dans les alvéoles. Cette pneumonie interstitielle s'est avérée plus sévère chez les singes âgés que chez les jeunes singes. Ces observations soulignent l'importance d'inclure l'âge dans les critères de sélection des animaux. En effet, ces observations indiquent que le modèle macaque rhésus récapitule essentiellement les caractéristiques pathologiques de la COVID-19 (Muñoz-Fontela *et al.*, 2020 ; Munster *et al.*, 2020 ; Shan *et al.*, 2020 ; Yu *et al.*, 2020).

Les macaques rhésus infectés par le SARS-COV-2 ont généré des anticorps neutralisants après l'infection et ils ont entraîné des réponses immunitaires humorales et cellulaires. Ce qui peut fournir une protection contre l'infection par le SARS-COV-2 (Chandrashekar *et al.*, 2020 ; Deng *et al.*, 2020).

Ces modèles de singes fournissent donc des bases précieuses pour évaluer les traitements et les vaccins contre la COVID-19 avant d'entamer les essais cliniques. Les macaques rhésus infectés par le SARS-COV-2 et traités par le remdesivir, ont présenté une faible charge virale pulmonaire et des lésions pulmonaires réduites. Ce qui a confirmé que le remdesivir était le premier traitement antiviral qui a prouvé son efficacité contre le SARS-

COV-2 dans un modèle de primates non humains (**Williamson *et al.*, 2020 ; Chu *et al.*, 2022**).

L'efficacité des vaccins Pfizer-BioNTech a été évaluée chez des macaques rhésus et se sont révélés comme ayant un effet protecteur des voies respiratoires inférieures chez les animaux vaccinés contre la maladie à coronavirus (**Vogel *et al.*, 2021**).

### **1.1.2. Macaque Cynomolgus (*Macaca fascicularis*)**

Dans une étude, et après inoculation du SARS-COV-2 par une combinaison de voies intra-trachéale et intra-nasale, les macaques cynomolgus ont montré une augmentation de la température corporelle. Dans une autre étude similaire, aucun de macaques n'a présenté de symptômes cliniques évidents, ni de perte de poids. Seulement, il y'avait l'apparition d'un écoulement nasal important chez des animaux âgés (**Lu *et al.*, 2020 ; Rockx *et al.*, 2020**).

Les deux études ont rapporté une pneumonie interstitielle diffuse (PID). Le virus a été principalement expulsé du nez et de la gorge. L'ARN du SARS-COV-2 a été détecté dans plusieurs tissus des voies respiratoires, de l'iléon et des ganglions lymphatiques trachéobronchiques (**Lu *et al.*, 2020 ; Rockx *et al.*, 2020 ; Jia *et al.*, 2021**).

Des niveaux plus élevés d'ARN viral ont été détectés dans les écouvillons nasaux chez les macaques plus âgés par rapport aux adultes plus jeunes. Contrairement aux singes rhésus, les singes cynomolgus les plus âgés n'ont présenté aucune infection pulmonaire et aucuns signes cliniques. Ces singes ont généré dans leurs sérums des anticorps spécifiques contre les protéines S et la nucléocapside de ce virus (**Lu *et al.*, 2020 ; Rockx *et al.*, 2020 ; Ishigaki *et al.*, 2021**).

### **1.1.3. Singes verts d'Afrique (*Chlorocebusaethiops*)**

Après l'infection par le SARS-COV-2, par voies intra-trachéale et nasale, les singes verts d'Afrique(AGM) ont présenté des signes cliniques légers mais variés de la maladie notamment une diminution de l'appétit et une température corporelle élevée (**Da Costa *et al.*, 2021 ; Shou *et al.*, 2021**).

L'autopsie a révélé une pneumonie interstitielle étendue avec hyperémie et hémorragie. Des lésions plus graves associés à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ont été observés chez les animaux les plus âgés. Ces derniers peuvent devenir un modèle pour étudier

la possibilité délimiter les manifestations graves de la maladie, y compris le SDRA. Après infection, les AGM ont généré des anticorps protecteurs contre la réinfection. Ces singes ont supporté le haut niveau de réplication virale en comparaison avec les macaques rhésus et cynomolgus (**Blair *et al.*, 2021 ; Woolsey *et al.*, 2021**).

L'application de la stratégie de plasma convalescent chez les AGM non traités, entraîne la réduction de la charge virale de SARS-COV-2 dans les compartiments respiratoires, la pathologie pulmonaire ainsi que la coagulopathie associées au virus (**Cross *et al.*, 2021 ; Da Costa *et al.*, 2021**).

## **1.2. Les souris**

Par rapport à d'autres animaux de laboratoire, les souris présentent de nombreux avantages, notamment plusieurs souches bien définies et une composition génétique bien déterminée (**Wan *et al.*, 2020 ; Wang *et al.*, 2020 ; Pagliano *et al.*, 2022**).

Le SARS-COV-2 possède une faible affinité avec les tissus de souris, ce qui rend l'infection de ces animaux par ce virus est inefficace. Ceci est expliqué par la différence entre la protéine ACE2 des souris et la protéine ACE2 humaine. C'est pour cette raison, les souches de souris de type sauvage ne sont pas idéales pour étudier l'infection par le SARS-COV-2, elles ont été donc génétiquement modifiées (**Dinnon *et al.*, 2020 ; Wang *et al.*, 2020**).

Deux principales approches ont été adoptées pour résoudre l'incompatibilité de mACE2 des souris (*mouse Angiotensin-converting enzyme 2*) avec la protéine du SARS-COV-2 (**Muñoz-Fontela *et al.*, 2020 ; Shou *et al.*, 2021**).

### **1.2.1. Adaptation du virus à l'ACE2 des souris**

La protéine de pointe du SARS-COV-2 peut être modifiée pour obtenir une liaison efficace à l'ACE2 de souris. De ce fait, le passage séquentiel du SARS-COV-2 dans les voies respiratoires de souris est effectué. Des virus rares, ayant des mutations de la protéine de pointe et une grande affinité à l'ACE2 de souris, devraient être sélectionnés. La souche mutante MASCP6 du SARS-COV-2 adaptée à la souris, a induit des réponses inflammatoires et une pneumonie modérée chez les souris jeunes et âgées (**Gu *et al.*, 2020 ; Muñoz-fontela *et al.*, 2020**).

De plus, le SARS-COV-2 peut être adapté pour infecter les cellules de souris en utilisant la génétique inverse. Cette dernière permet de moduler le domaine de liaison S et

mACE2 et construire un virus recombinant (SARS-COV-2 MA) qui peut utiliser le mACE2 pour l'entrée. Cette souche recombinante s'est répliquée dans les voies respiratoires, provoquant une pneumonie légère à modérée (**Dinnon et al., 2020 ; Shou et al., 2021**).

Ces deux stratégies permettent la mise en place rapide de modèles d'infection chez la souris pour fournir un grand nombre d'animaux de laboratoire directement applicables à l'évaluation de nouveaux médicaments et vaccins antiviraux (**Dinnon et al., 2020 ; Shou et al., 2021**).

### 1.2.2. Expression de l'ACE2 humain chez des souris génétiquement modifiées

Une autre approche pour réussir l'infection des souris par le SARS-COV-2 consiste à modifier les souris génétiquement pour qu'elles puissent exprimer l'ACE2 humain. Ces animaux peuvent ainsi présenter des symptômes d'infection par le SARS-COV-2 de type humain. Ces souris transgéniques sont très utiles pour évaluer la pathogénèse du SARS-COV-2 et développer des médicaments et vaccins contre la COVID-19 (**Datta et al., 2020 ; Lutz et al., 2020 ; Rathnasinghe et al., 2020**).

Après inoculation du SARS-COV-2 par voie intra-nasale, des souris transgéniques exprimant hACE2 (*human Angiotensin-converting enzyme 2*) par le promoteur mACE2, ont montré une légère fourrure hérissée et de perte de poids ainsi qu'une répllication virale dans les poumons. Les tissus pulmonaires des souris infectées sont présentés une pneumonie interstitielle modérée caractérisée par des cloisons alvéolaires épaissies, une accumulation de cellules inflammatoires dans les cavités alvéolaires et une fragmentation des cellules épithéliales bronchiolaires. La transmission du SARS-COV-2, chez les souris transgéniques hACE2, peut se faire par contact direct et via les gouttelettes respiratoires (**Bao et al., 2020 ; Sun et al., 2020**).

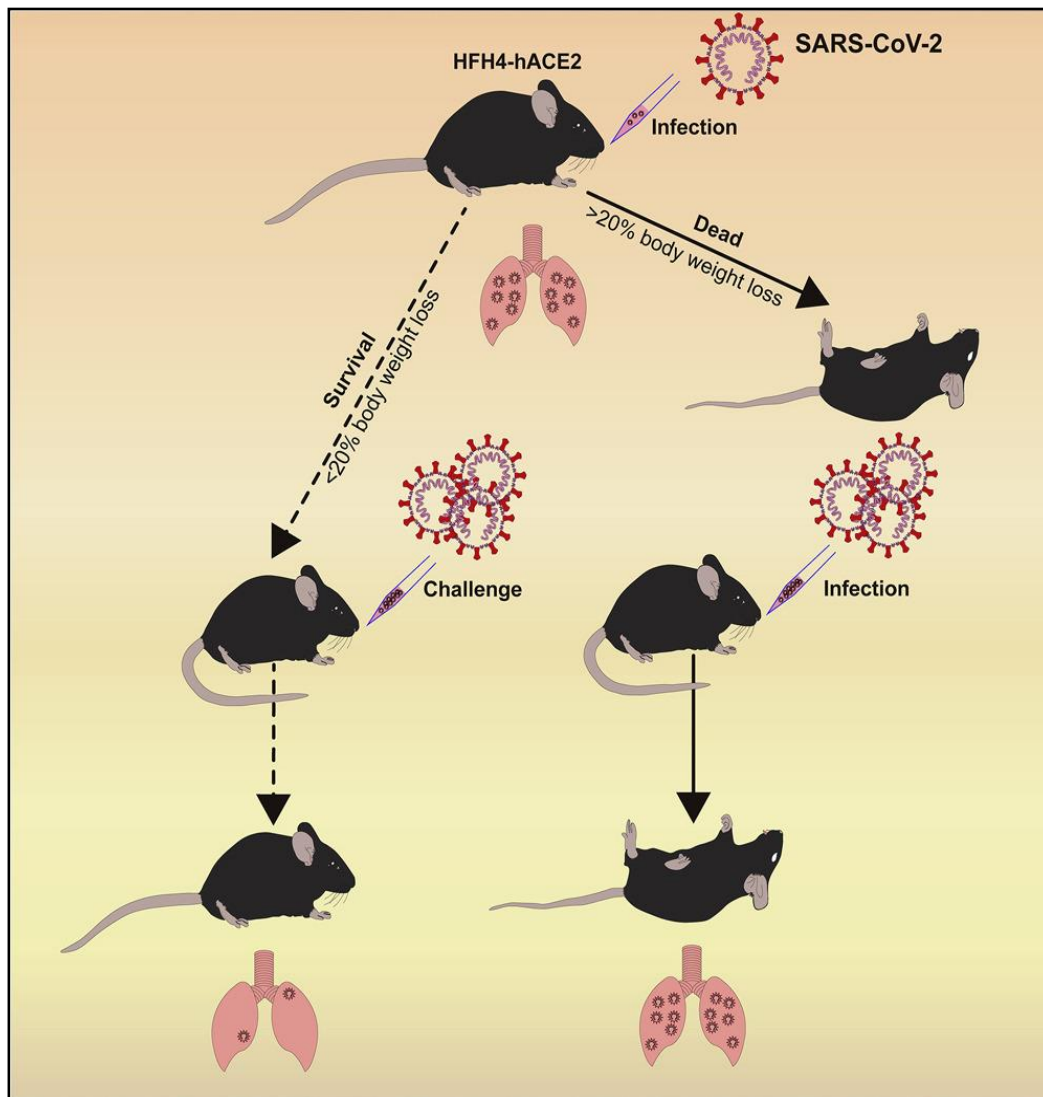
Un autre modèle de souris stable a été généré dans lequel mACE2 endogène a été remplacé par hACE2. Ces souris hACE2 sont très sensibles au SARS-COV-2 et ont présenté une répllication virale plus importante dans les poumons que les souris transgéniques hACE2. Par ailleurs, les souris hACE2-KI ayant reçu une inoculation intra-trachéale du SARS-COV-2 ont développé une sévère pneumonie et peuvent être donc utilisées comme un modèle animal pour l'étude du SDRA induit par le SARS-COV-2 (**Bao et al., 2020 ; Sun et al., 2020 ; Hong et al., 2021**).



Deux modèles de souris transgéniques (K18-hACE2 et HFH4-hACE2) avec une expression de hACE2 dirigée par des promoteurs hétérologues ont été développés. Après injection du virus dans le nez, une perte de poids et une pneumonie interstitielle typique ont été observées chez ces animaux (**Figure 17**). La pneumonie sévère chez les souris K18-hACE2 est caractérisée par des niveaux élevés de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires et une infiltration de cellules inflammatoires dans les poumons. Les souris HFH4-hACE2 infectées par SARS-COV-2 ont montré des niveaux élevés de créatine-kinase (CK). Ces observations peuvent être associés à un œdème et à une nécrose de certains cardiomyocytes observés dans le tissu cardiaque de la souris (**Jiang *et al.*, 2020 ; Winkler *et al.*, 2020**).

L'anticorps monoclonal humain MD65 a eu un effet protecteur significatif sur les souris transgéniques K18-hACE2 infectées par le SARS-COV-2. Cet effet protecteur se manifeste par la réduction de l'inflammation pulmonaire et d'autres processus pathologiques ainsi que la préservation des souris infectées (**Rosenfeld *et al.*, 2021**).

En outre, les poumons de souris infectées traitées par la chloroquine et la bafilomycine A1 ont montré une infiltration cellulaire inflammatoire réduite et une structure alvéolaire améliorée. Dans un modèle de souris transgénique, l'injection du virus de la vaccine modifié recombinant Ankara (MVA) exprimant des formes modifiées de S, a bloqué la réplication virale dans les voies respiratoires supérieures et inférieures et a empêché l'apparition d'une maladie grave (**Liu *et al.*, 2021 ; Rosenfeld *et al.*, 2021; Shang *et al.*, 2021**).



**Figure 17 :** Pathogénèse du SARS-COV-2 chez les souris transgéniques (Jiang *et al.*, 2020).

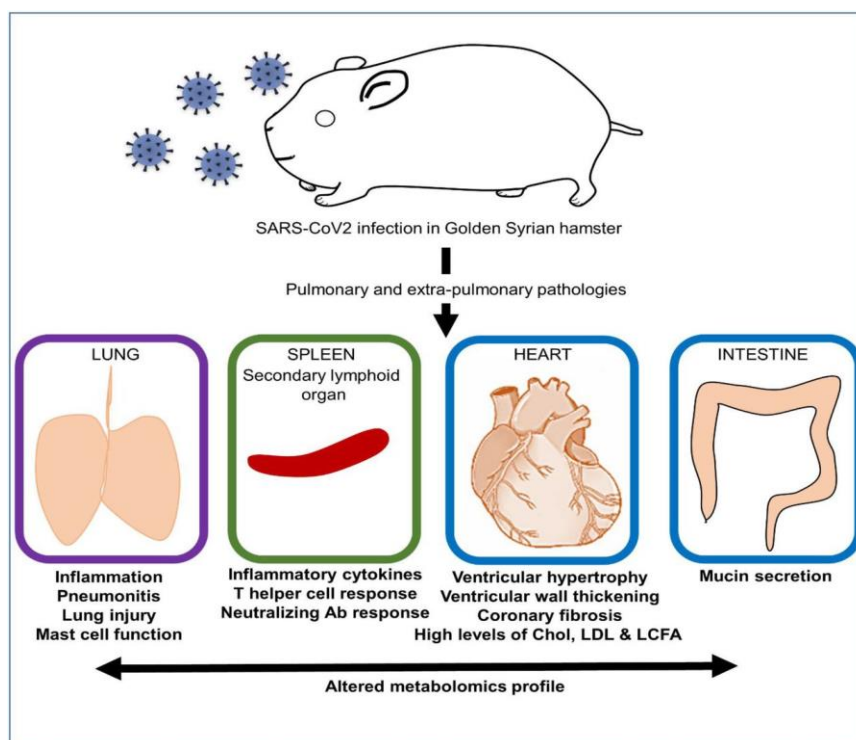
### 1.3. Les hamsters dorés ou les hamsters syriens

Les hamsters dorés ou les hamsters syriens (*Mesocricetus auratus*) se sont des petits mammifères reconnus comme un modèle précieux pour l'étude de la COVID-19 en raison de la grande similitude entre l'ACE2 du hamster et l'ACE2 humain (Miao *et al.*, 2019 ; Chu *et al.*, 2022 ).

Après une infection par voie intra-nasale, les hamsters syriens ont commencé à développer une respiration laborieuse, une léthargie, une fourrure ébouriffée et une perte de poids. Le tissu pulmonaire a présenté une destruction alvéolaire diffuse focale, une formation de membrane hyaline, une infiltration de cellules mononucléaires, une hémorragie pulmonaire

ainsi qu'une réplication virale importante dans les voies respiratoires supérieures et inférieures (**Chan *et al.*, 2020 ; Shou *et al.*, 2021 ; Chu *et al.*, 2022**).

L'infection par le coronavirus 2, chez le hamster syrien, peut causer différents degrés de lésions d'organes extra pulmonaires, y compris la rate, les ganglions lymphatiques, les reins, la glande surrénale et l'ovaire (**Figure 18**). Une atrophie splénique et une dégénérescence myocardique peuvent être également observées. En outre, l'histopathologie a révélé une inflammation de la muqueuse intestinale, une nécrose épithéliale et l'expression de la protéine virale N dans les entérocytes (**Chan *et al.*, 2020 ; Song *et al.*, 2020**).



**Figure 18:** Les pathologies immunologiques et cardio-vasculaires associées à l'infection par le SARS-COV-2 chez le hamster syrien (**Rizvi *et al.*, 2021**).

Des antigènes viraux ont été détectés dans les cellules épithéliales bronchiques et nasales, dans les neurones sensoriels olfactifs de la muqueuse nasale. Ce qui suggère que le SARS-COV-2 peut endommager les neurones et provoquer par la suite un dysfonctionnement olfactif. Ces observations peuvent expliquer l'anosmie rapportée chez les patients atteints de la COVID-19 (**Jia *et al.*, 2021 ; Zhang *et al.*, 2021**).

Les hamsters âgés et mâles ont présenté des symptômes cliniques relativement graves et des lésions pulmonaires plus graves tandis que les hamsters jeunes et femelles ont montré des

symptômes modérés et une pathogenèse pulmonaire relativement légère (**Osterrieder et al., 2020 ; Yuan et al., 2021**).

Les anticorps neutralisants, générés après infection primaire par le SARS-COV-2, ont protégé les hamsters contre la réinfection. De plus, le transfert passif de sérum des hamsters infectés aux autres hamsters naïfs a efficacement éliminé la réplication virale dans les voies respiratoires, suggérant que le plasma convalescent pourrait servir de thérapie potentiel pour la COVID 19 (**Chan et al., 2020 ; Imai et al., 2020**).

L'utilisation du favipiravir a entraîné une réduction significative des signes infectieux dans les poumons des hamsters infectés et une atténuation clinique de la maladie. Le vaccin contre le SARS-COV-2 à vecteur YF17D a fourni une protection efficace contre l'infection par le SARS-COV-2 chez les hamsters (**Driouich et al., 2020 ; Felipe et al., 2020**).

#### **1.4. Les furets**

En raison de sa ressemblance morphologique avec l'homme, les furets sont des organismes modèles très précieux pour l'étude des maladies virales respiratoires humaines. Ils sont intrinsèquement sensibles aux infections à SARS-COV-2. Ce dernier peut se propager entre les furets par contact direct ou indirect. Par conséquent, cet animal peut être considéré comme un excellent modèle pour les études de transmission du SARS-COV-2 (**Deb et al., 2020 ; Kim et al., 2020 ; Shi et al., 2020**).

Après une infection par le SARS-COV-2 par voie intra-nasale, les furets infectés ont présenté des symptômes cliniques bénins similaires à ceux observés chez l'homme, notamment une température corporelle élevée, une activité réduite et parfois de la toux. La réplication du SARS-COV-2 était très élevée dans les voies respiratoires supérieures et inférieures des furets. Ces animaux infectés avaient plus d'infiltration immunitaire et de débris cellulaires dans l'épithélium bronchique, la lumière bronchique et la paroi alvéolaire. Ce qui suggère que l'infection par le SARS-COV-2 pourrait provoquer une bronchiolite aiguë chez les furets (**Kim et al., 2020 ; Shi et al., 2020 ; Jia et al., 2021**).

Aucune lésion n'a été observée dans d'autres tissus, à l'exception d'une infiltration de cellules inflammatoires multifocales dans les régions portes du foie. Les furets ont montré une protection contre les infections pulmonaires aiguës après un nouveau contact avec le virus. Ce

qui indique que l'immunité acquise aide naturellement à résister à la réinfection des furets (**Patel et al., 2021 ; Ryan et al., 2021**).

Les inhibiteurs de la fusion de lipoprotéines, nouvellement conçus, ont pu inhiber le changement conformationnel de la protéine S et empêcher la fusion entre les membranes virales et celles de la cellule hôte. De ce fait, leur utilisation intra-nasale pourrait inhiber efficacement la transmission du SARS-COV-2 chez les furets. En outre, l'administration intra-nasale préventive de *TLR2/6agonist INNA-051a* pu réduire efficacement les niveaux de virus dans les prélèvements de la gorge et le nez chez les furets infectés par le SARS-COV-2 (**De Vries et al., 2021 ; Proud et al., 2021**).

### 1.5. Les visons (*Neovison vison*)

Des variants très diverses du SARS-COV-2 y compris Y453F, F486L et N501T, ont été trouvés dans certains élevages de visons. Ces animaux ont transmis le SARS-COV-2 à l'homme, et leur forte sensibilité au virus suggère qu'ils peuvent être considérés comme des réservoirs importants du SARS-COV-2 (**Muñoz-Fontela et al., 2020 ; Hammer et al., 2021**).

Les visons infectés par le SARS-COV-2 ont présenté des signes respiratoires modérés, notamment des difficultés respiratoires, des écoulements nasaux aqueux, et certains visons meurent d'une insuffisance respiratoire grave. L'examen histologique a révélé une pneumonie interstitielle diffuse sévère avec hyperémie, des lésions alvéolaires diffuses et la formation de membranes hyalines dans les poumons. L'ARN viral a été détecté dans les écouvillons de gorge, les écouvillons rectaux, les poumons, le foie, et les intestins (**Molenaar et al., 2020 ; Oreshkova et al., 2020**).

Le vison est difficile à manipuler dans des conditions de laboratoire. Une souche de SARS-COV-2 préalablement isolée de l'homme a été utilisée pour infecter le vison par voie intranasale. L'infection a provoqué des dommages similaires à celles observées chez les humains atteints de la COVID-19. L'autopsie a décelé une pneumonie interstitielle grave, une thrombose pulmonaire ainsi que des lésions de la muqueuse nasale dans la région olfactive (**Muñoz-Fontela et al., 2020 ; Shuai et al., 2020**).

Des niveaux élevés de L'ARN viral ont été détectés dans les cornets nasaux, le palais mou, les amygdales, tous les lobes pulmonaires et les ganglions lymphatiques sous-

maxillaires. Bien que les visons infectés au laboratoire ne meurent pas comme ceux d'élevage, la perte de poids corporel a été observée chez 10 à 20 % de visons (**Shuai *et al.*, 2020 ; Shou *et al.*, 2021**).

Ces modèles animaux sont donc nécessaires pour l'évaluation des vaccins contre la COVID-19. L'utilisation de vaccins à base de protéines de pointe a considérablement empêché la réplication virale et protégé les visons des lésions pulmonaires causées par le SARS-COV-2 (**Shuai *et al.*, 2020**).

### 1.6. Les chats et les chiens

Les chats sont très sensibles au SARS-COV-2 et sont capables de transmettre le virus par contact direct et par voie aérienne à d'autres chats (**Bosco-Lauth *et al.*, 2020 ; Shi *et al.*, 2020**).

L'inoculation intranasale du SARS-COV-2, chez les chats juvéniles et sous-adultes, a entraîné la réplication du virus dans les voies respiratoires supérieures et inférieures ainsi que dans le tractus gastro-intestinal. L'autopsie a révélé une pneumonie interstitielle, une perte de cils et une nécrose épithéliale ainsi qu'une inflammation des cornets nasaux et de la trachée. En plus, les chats peuvent être des hôtes intermédiaires silencieux du SARS-COV-2 car les chats infectés peuvent ne présenter aucun signe clinique appréciable (**Halfmann *et al.*, 2020 ; Muñoz-Fontela *et al.*, 2020 ; Shi *et al.*, 2020**).

Les chats infectés, par le SARS-COV-2, ont pu développer un nombre importants d'anticorps neutralisants. Ces derniers ont pu inhiber la réinfection à un deuxième contact avec le virus (**Bosco-Lauth *et al.*, 2020 ; Halfmann *et al.*, 2020**).

Les chiens expriment une sensibilité plus faible au SARS-COV-2 avec une réplication virale limitée. Après infection virale, les chiens ont pu également développer une réponse immunitaire. La sensibilité des chats et des chiens, à l'infection naturelle et expérimentale par le SARS-COV-2, montre clairement que les tests immunologiques chez ces espèces pourraient être un outil pour les études épidémiologiques, en particulier dans les zones à forte densité dans le cas de l'infection par le SARS-COV-2 chez l'homme (**Bosco-Lauth *et al.*, 2020 ; Muñoz-Fontela *et al.*, 2020 ; Shi *et al.*, 2020**).

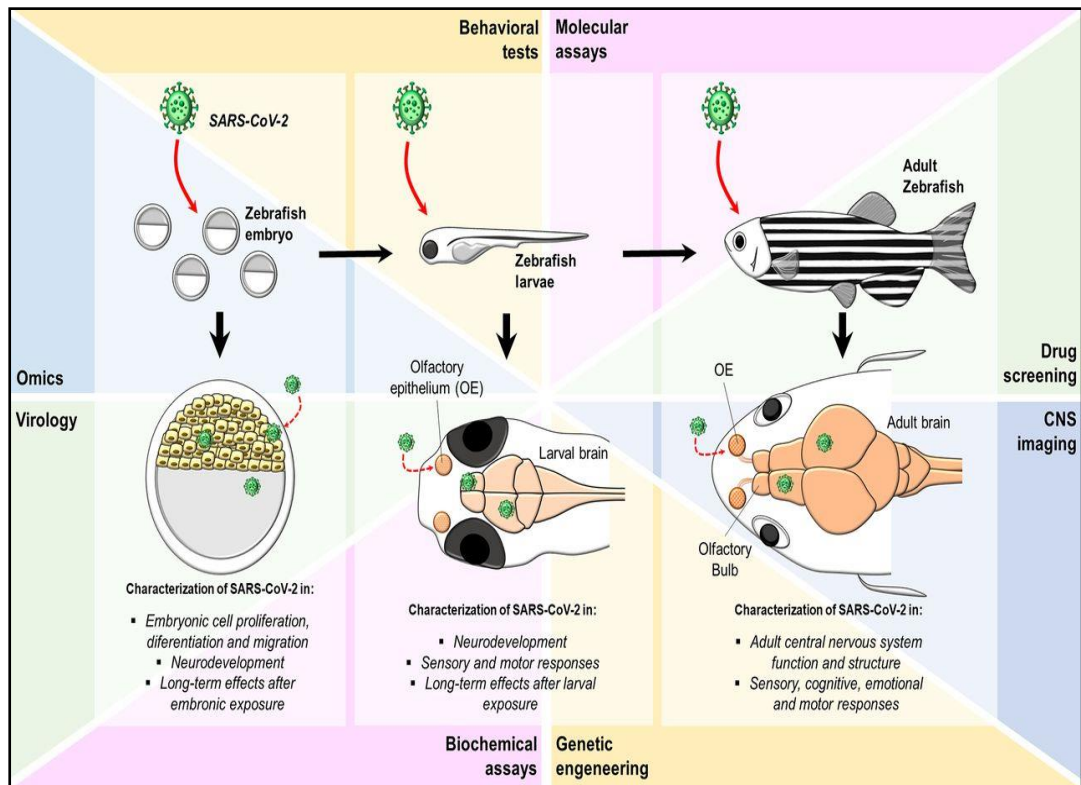
## 2. Animaux non mammifères

### 2.1. Poisson zèbre (*Danio rerio*)

Les poissons-zèbres sont de petits organismes polyvalents extrêmement faciles à manipuler et ont été sélectionnés comme modèle pour étudier la pathologie des virus humains. Les poissons-zèbres ont un système immunitaire inné et adaptatif bien défini et partagent une similitude remarquable avec ses homologues humains (**Balkrishna *et al.*, 2020 ; Da Costa *et al.*, 2021**).

Le modèle de poisson-zèbre humanisé a été conçu par xéno-transplantation de cellules épithéliales alvéolaires humaines (A549) dans le lobe postérieur de la vessie natatoire chez le poisson-zèbre adulte. Après l'injection de la région N-terminale de la protéine recombinante SARS-COV-2 Spike à des poissons-zèbres et bien que ces animaux n'ont pas de poumons, les réponses inflammatoires étaient similaires à celles exprimées par l'être humain. De nombreux organes ont présenté des modifications inflammatoires, comme le cerveau, avec la présence de macrophages, de stroma ovarien, de thrombose rénale et de filtration sanguine altérée (**Fernandes *et al.*, 2020 ; Da Costa *et al.*, 2021**).

L'utilisation de Coronil, à base de plantes, comme un complément alimentaire pendant l'infection par le SARS-COV-2 chez les poissons-zèbres peut atténuer les caractéristiques pathologiques de la maladie en agissant comme un immunomodulateur (**Balkrishna *et al.*, 2020**).



**Figure 19 :** Le modèle de poisson-zèbre humanisé (Costa *et al.*, 2021).



---

# CONCLUSION

---

## CONCLUSION

---

La maladie à coronavirus COVID-19 est une maladie infectieuse causée par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère SARS-COV-2. Ce dernier infecte préférentiellement les cellules exprimant l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 à leurs surfaces. Cette maladie se transmet principalement d'une personne à l'autre par le biais de gouttelettes respiratoires à travers un contact direct ou indirect. La fièvre, la fatigue et la toux sèche sont considérées comme les principaux symptômes cliniques de la maladie. Il n'existe pas de démarche thérapeutique spécifique du COVID-19 et nombreuses stratégies de vaccination ont été développées pour stimuler une réponse immunitaire adaptative protectrice.

La recherche fondamentale et appliquée nécessite la mise en œuvre des modèles animales. Les organismes modèles sont des espèces animales utilisés pour déchiffrer un processus physiopathologique et tester l'efficacité des molécules au stade préclinique avant l'application à l'homme. La recherche animale est menée dans un cadre rigoureux ayant comme préoccupation première le bien-être de l'animal et la règle des 3R.

Divers modèles animaux ont été développés pour l'étude de la COVID-19. Les plus utilisés sont les primates non humains, les souris transgéniques hACE2, les hamsters et les furets. Ces modèles ont fournis des outils utiles pour la compréhension de l'étiologie COVID19 et la dynamique de transmission du SARS-COV-2 ainsi que l'évaluation de nouvelles approches thérapeutiques face à cette pandémie. La plupart d'entre eux ont développé des symptômes respiratoires allant de légers aux modérés. Les animaux ayant une faible affinité de liaison à l'ACE2, comme les souris, peuvent devenir sensibles au SARS-COV-2 après application du génie génétique selon deux démarches ; soit en exprimant l'hACE2 humain chez les souris ou bien en utilisant des souches virales adaptatives recombinantes.

Les futures études, utilisant des modèles animaux, devraient d'avantage viser l'optimisation du répertoire actuel des animaux dans le but d'effectuer de meilleures recherches sur la dynamique infectieuse virale. L'amélioration des modèles animaux en association avec les méthodes et les technologies avancées permettront des études rapides et efficaces de nouvelles menaces par les micro-organismes pathogènes.

---

**RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES**

---

## A

- Abdel-Moneim, A, S; Abdelwhab, E, M. (2020).** Evidence for SARS-CoV-2 infection of animal hosts. *Agents Pathogènes*, 9(7), 529.  
<https://doi.org/10.3390/pathogens9070529>
- Ahn, D, G; Shin, H, J; Kim, M, H; Lee, S; Kim, H, S; Myoung, J; & Kim, S, J. (2020).** État actuel de l'épidémiologie, du diagnostic, de la thérapeutique et des vaccins pour la nouvelle maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), 30(3), 313-324.  
<https://doi.org/10.4014/jmb.2003.03011>
- Al-Qahtani, A, A. (2020).** Syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2 (SARS-CoV-2) : émergence, historique, aspects fondamentaux et cliniques. *Journal saoudien des sciences biologiques*, 27 (10), 2531-2538.  
<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.04.033>
- Amir, I, J; Lebar, Z. (2020).** Covid-19: virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio*, 31(619), 15.  
[https://doi.org/10.1016%2FS0992-5945\(20\)30178-1](https://doi.org/10.1016%2FS0992-5945(20)30178-1)
- Ashour, H, M; Elkhatib, W, F; Rahman, M; Elshabrawy, H, A. (2020).** Aperçu du récent nouveau coronavirus de 2019 (SRAS-CoV-2) à la lumière des épidémies passées de coronavirus humain. *Agents pathogènes*, 9 (3), 186  
<https://doi.org/10.3390/pathogens9030186>

## B

- Balkrishna, A; Solleti, S, K; Verma, S; Varshney, A. (2020).** Application du modèle de poisson zèbre humanisé dans la suppression de la pathologie induite par la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 par le coronil à base de plantes médicinales via la modulation des cytokines. *Molécules*, 25 (21), 5091.  
<https://doi.org/10.3390/molecules25215091>
- Bao, L; Deng, W; Huang, B; Gao, H; Liu, J; Ren, L; ... & Qin, C. (2020).** La Pathogénicité du SRAS-CoV-2 chez les souris transgéniques hACE2. *Nature*, 583 (7818), 830-833. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2312-y>
- Barré-Sinoussi, F; Montagutelli, X. (2015).** Les modèles animaux sont indispensables à la recherche biologique : enjeux et perspectives. *Sciences futures OA*, 1 (4).  
<https://doi.org/10.4155/fso.15.63>
- Baumans, V. (2005).** Évaluation scientifique du bien-être animal : animaux de laboratoire. *Revue Scientifique Et Technique-Office International Des Epizooties*, 24 (2), 503-514.  
<https://edepot.wur.nl/1595>
- Bazin, H. (2001).** L'origine des rats de laboratoire, contribution à sa connaissance. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, 154 (2), 145-150.  
<https://doi.org/10.4267/2042/62578>

- Bertholom, C. (2020).** Sars-CoV-2: émergence, aspects virologiques et diagnostiques. *Option/Bio*, 31(623), 21.  
[https://doi.org/10.1016%2FS0992-5945\(20\)30235-X](https://doi.org/10.1016%2FS0992-5945(20)30235-X)
- Billon-Denis, E; Tournier, J, N. (2020).** COVID-19 et vaccination: une dérégulation globale. *médecine/sciences*, 36(11), 1034-1037.  
<https://doi.org/10.1051/medsci/2020203>
- Blanchard, M; Roussel, S. (2021).** Mission AFIB 2021: conférence en ligne IFCC «Le rôle essentiel des laboratoires de biologie médicale dans la pandémie de COVID-19». *Irbm News*, 42(3), 100324.  
<https://doi.org/10.1016%2Fj.irbmw.2021.100324>
- Bonny, V; Maillard, A; Mousseaux, C; Plaçais, L; & Richier, Q. (2020).** COVID-19: physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de médecine interne*, 41(6), 375-389.  
<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003>
- Bosco-Lauth, A, M; Hartwig, A, E; Porter, S, M; Gordy, P, W; Nehring, M; Byas, A, D; ... & Bowen, R, A. (2020).** Pathogenèse, transmission et réponse à la réexposition du SRAS-CoV-2 chez les chats domestiques. *BioRxiv*.  
<https://doi.org/10.1101/2020.05.28.120998>
- Buerge, T; Weiss, T. (2004).** Manipulation et retenue. *La souris de laboratoire*, Hedrich HJ (Ed.), Academic Press, Londres, 517-526.  
<http://www.usp.br/bioterio/Artigos/Procedimentos%20experimentais/Handling-3.pdf>

## C

- Calina, D; Docea, A, O; Petrakis, D; Egorov, A, M; Ishmukhametov, A, A; Gabibov, A, G; ... & Tsatsakis, A. (2020).** Vers des vaccins efficaces contre la COVID-19 : mises à jour, perspectives et défis. *Journal international de médecine moléculaire*, 46 (1), 3-16.  
<https://doi.org/10.3892%2Fijmm.2020.4596>
- Cascella, M; Rajnik, M; Aleem, A; Dulebohn, S, C; Di Napoli, R. (2022).** Caractéristiques, évaluation et traitement du corona virus (COVID 19). *Statpearls* [internet].
- Casel, M; Rollon, R, G; Choi, Y, K. (2021).** Experimental Animal Models of Coronavirus Infections: Strengths and Limitations. *Immune network*, 21(2), 12.  
<https://doi.org/10.4110/in.2021.21.e12>
- Caumes, E. (2020).** L'infection à SRAS-CoV-2. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux-Pratiques*, 2020 (291), 2-4.  
<https://doi.org/10.1016/j.amcp.2020.08.002>
- Chan, K, S; Lai, S, T; Chu, C, M; Tsui, E; Tam, C, Y; Wong, M, M, L; ... & Yuen, KY. (2003).** Traitement du syndrome respiratoire aigu sévère par lopinavir/ritonavir : une étude de cohorte appariée rétrospective multicentrique. *Revue médicale de Hong Kong*, 9, 399-406.  
<https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.611.1159&rep=rep1&type=pdf>

- Chandrashekar, A; Liu, J; Martinot, A, J; McMahan, K; Mercado, N, B; Peter, L; ... & Barouch, D, H. (2020).** SARS-CoV-2 infection protects against rechallenging in rhesus macaques. *Science*, 369 (6505), 812-817.  
<https://doi.org/10.1126/scienceabc4776>
- Chen, T. (2020).** Réduire la transmission de la COVID-19 en nettoyant et en désinfectant les surfaces domestiques. Vancouver, C.-B. : Centre de collaboration nationale en santé environnementale.
- Choudhary, R; Sharma, A, K. (2020).** Utilisation potentielle des médicaments à base d'hydroxychloroquine, d'ivermectine et d'azithromycine dans la lutte contre le COVID-19 : tendances, portée et pertinence. *Nouveaux microbes et nouvelles infections*, 35, 100684.  
<https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100684>
- Chu, C, M; Cheng, V, C, C; Hung, I, F, N; Wong, M, M, L; Chan, K, H; Chan, K, S; ... & Yuen, K, Y. (2004).** Place du lopinavir/ritonavir dans le traitement du SRAS : premiers résultats virologiques et cliniques. *Thorax*, 59 (3), 252-256.  
<http://dx.doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>
- Costa, K, C; Brigante, T, A; Fernandes, G, G; Scomparin, D, S; Scarante, F, F; de Oliveira, D, P; Campos, A, C. (2021).** Zebrafish as a Translational Model: An Experimental Alternative to Study the Mechanisms Involved in Anosmia and Possible Neurodegenerative Aspects of COVID-19? *ENeuro*, 8 (3).  
<https://doi.org/10.1523%2FENEURO.0027-21.2021>
- Cross, R, W; Prasad, A, N; Borisevich, V; Woolsey, C; Agans, K, N; Deer, D, J; ... & Geisbert, T, W. (2021).** L'utilisation de sérum de convalescence réduit la gravité du COVID-19 chez les primates non humains. *Rapports de cellule*, 34 (10), 108837.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124721001510#>

## D

- Datta, P, K; Liu, F; Fischer, T; Rappaport, J; Qin, X. (2020).** Pandémie de SRAS-CoV-2 et lacunes de la recherche : comprendre l'interaction du SRAS-CoV-2 avec le récepteur ACE2 et ses implications pour le traitement. *Théranostic*, 10 (16), 7448.  
<https://doi.org/10.7150%2Fthno.48076>
- Davenne, E; GIOT, J, B; HUYNEN, P. (2020).** Coronavirus et COVID-19: le point sur une pandémie galopante. *Revue Médicale de Liège*, 75.  
<https://orbi.uliege.be/handle/2268/252188>
- De Vries, R, D; Schmitz, K, S; Bovier, F, T; Predella, C; Khao, J; Noack, D; ... & Porotto, M. (2021).** Le lipopeptide inhibiteur de la fusion intranasale empêche la transmission du SRAS-CoV-2 par contact direct chez les furets. *Sciences*, 371 (6536), 1379-1382.  
<https://doi.org/10.1126/science.abf4896>

- Deb, B; Shah, H; Goel, S. (2020).** Efforts mondiaux actuels en matière de vaccins et de médicaments contre le COVID-19 : avantages et inconvénients du contournement des essais sur les animaux. *Journal des biosciences*, 45 (1), 1-10.  
<https://doi.org/10.1007/s12038-020-00053-2>
- Deng, W; Bao, L; Liu, J; Xiao, C; Liu, J; Xue, J; ... & Qin, C. (2020).** Primary exposure to SARS-CoV-2 protections against reinfection in rhesus macaques. *Science*, 369 (6505), 818-823.  
<https://doi.org/10.1126/science.abc5343>
- Dewree, R; Drion, P. (2006).** Towards a better use of the rabbit as an experimental model: review and perspectives. In *Annales de Médecine Vétérinaire*, 150 (3), 153-162.
- Dinnon, K, H; Leist, S, R; Schäfer, A; Edwards, C, E; Martinez, D, R; Montgomery, S, A; ... & Baric, R, S. (2020).** Un modèle de SRAS-CoV-2 adapté à la souris pour tester les contre-mesures COVID-19. *Nature*, 586 (7830), 560-566.  
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2708-8>
- Docherty, A, B; Harrison, E, M; Green, C, A; Hardwick, H, E; Pius, R; Norman, L; ... & Semple, M, G. (2020).** Caractéristiques de 20 133 patients britanniques hospitalisés avec Covid-19 en utilisant le protocole de caractérisation clinique ISARIC de l'OMS : étude de cohorte observationnelle prospective, 369.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>
- Driouich, J, S; Cochin, M; Lingas, G; Moureau, G; Touret, F; Petit, P, R; ... & Nougairède, A. (2021).** Efficacité antivirale du favipiravir contre le SRAS-CoV-2 dans un modèle de hamster. *Communications naturelles*, 12 (1), 1-13.  
<https://doi.org/10.1101/2020.07.07.191775>

## E

- El Hakam, C. (2016).** Modèles animaux et pathologies humaines: caractérisation de 3 lignées murines ENU présentant des anomalies du système vestibulaire ou locomoteur (Doctoral dissertation, Université de Limoges).
- Engeszer, R, E; Patterson, L, B; Rao, A, A; Parichy, D, M. (2007).** Poisson zèbre à l'état sauvage: une revue de l'histoire naturelle et de nouvelles notes du terrain. *Poisson-zèbre*, 4 (1), 21-40.  
<https://doi.org/10.1089/zeb.2006.9997>

## F

- Fallet, B; Miauton, A; Comte, D; Ribic, C; Muller, Y, D. (2021).** Vaccins COVID-19 : cibles vaccinales, immunogénicité et réactions allergiques. *Revue Médicale Suisse*, 17 (733), 690-696.  
<https://europepmc.org/search?query=AUTHORID%3A0000-0002-6605-1498>
- Feraoun, Y; Maisonnasse, P; Le Grand, R; Beignon, A, S. (2021).** COVID-19, des vaccins à la vitesse de l'éclair. *médecine/sciences*, 37(8-9), 759-772.  
<https://doi.org/10.1051/medsci/2021094>

**Fernandes, B, H, V; Feitosa, N, M; Barbosa, A, P; Bomfim, C, G; Garnique, A; Gomes, F, I; & Charlie-Silva, I. (2020).** Etudes Zebrafish sur le candidat vaccin au COVID-19, la protéine Spike : Production d'anticorps et effet indésirable.

<https://doi.org/10.1101/2020.10.20.346262>

**Fernández-Rodríguez, A; Casas, I; Culebras, E; Morilla, E; Cohen, M, C; Alberola, J. (2020).** COVID-19 et études microbiologiques post-mortem. Journal espagnol de médecine légale, 46 (3), 127-138.

<https://doi.org/10.1016/j.reml.2020.05.007>

**Field, K, J; Sibold, A, L. (1998).** Le hamster et la gerbille de laboratoire. Presse CRC.168.

<https://doi.org/10.1201/9780849377389>

## G

**Gal, J; Borchel, D; Schiappa, R; Vidal-Amiot, V; Hoch, B; Leysalle, A; ... & Barrière, J. (2021).** Développement et validation d'un nomogramme pour prédire l'acceptation de la vaccination contre le SARS-CoV2 chez les patients atteints de cancer. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, 69, 8-9.

<https://doi.org/10.1016/j.respe.2021.04.009>

**Garnier, M; Quesnel, C; Constantin, J, M. (2021).** Atteintes pulmonaires liées à la COVID-19. La Presse Médicale Formation, 2(1), 14-24.

<https://doi.org/10.1016%2Fj.lpmfor.2020.12.009>

**Gautret, P; Lagier, J, C; Parola, P; Meddeb, L; Mailhe, M; Doudier, B; ... & Raoult, D. (2020).** Hydroxychloroquine et azithromycine comme traitement du COVID-19 : résultats d'un essai clinique ouvert non randomisé. Journal international des agents antimicrobiens, 56 (1), 105949.

<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>

**Ghasemi, A; Jeddi, S; Kashfi, K. (2021).** Le rat de laboratoire : L'âge et le poids corporel comptent. Revue EXCLI, 20 , 1431-1445.

<https://translate.google.com/website?sl=en&tl=fr&hl=fr&prev=search&u=https://doi.org/10.17179%252Fexcli2021-4072>

**Gidenne, T; Lebas, F. (2005).** Le comportement alimentaire du lapin. Proc: 11èmes Journées de la Recherche cunicole, 29-30.

<http://www.cuniculture.info/Docs/Documentation/Publi-Lebas/2000-2009/2005-Gidenne-Lebas-JRC-Comportement%20alimentaire.pdf>

**Gralinski, L, E; Menachery, V, D. (2020).** Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. Viruses, 12(2), 135.

<https://doi.org/10.3390/v12020135>

**Gu, H; Chen, Q; Yang, G; He, L; Fan, H; Deng, Y, Q; ... & Zhou, Y. (2020).** Adaptation rapide du SRAS-CoV-2 chez les souris BALB/c : nouveau modèle de souris pour l'efficacité du vaccin. BioRxiv.

<https://doi.org/10.1101/2020.05.02.073411>



**Guan, W, J; Ni, Z, Y; Hu, Y; Liang, W, H; Ou, C, Q; He, J, X; ... & Zhong, N, S. (2020).** Caractéristiques cliniques de la maladie à coronavirus 2019 en Chine. *Journal de médecine de la Nouvelle-Angleterre*, 382 (18), 1708-1720.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

## H

**Halfmann, P, J; Hatta, M; Chiba, S; Maemura, T; Fan, S; Takeda, M; ... & Kawaoka, Y. (2020).** Transmission du SRAS-CoV-2 chez les chats domestiques. *New England Journal of Medicine*, 383 (6), 592-594.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMc2013400>

**Hammer, A, S; Quaade, M, L; Rasmussen, T, B; Fonager, J; Rasmussen, M; Mundbjerg, K; ... & Bøtner, A. (2021).** Transmission du SRAS-CoV-2 entre le vison (Neovison vison) et l'homme, Danemark. *Maladies infectieuses émergentes*, 27 (2), 547.  
<https://doi.org/10.3201%2Faid2702.203794>

**Hannouna, D; Boughoufalaha, A; Hellala, H; Meziania, K; Attiga, A, L; Oubellia, K, A; ... & Rahal, L. (2020).** Covid-19: Situation épidémiologique et évolution en Algérie. *Revue Algérienne d'allergologie*, 5(01), 2543-3555.

**Hantz, S. (2020).** Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2: stratégies et interprétation des résultats. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020(526), 48-56.  
[https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30313-0](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30313-0)

**Hardin-Pouzet, H; Morosan, S. (2019).** Des souris, des rats et des hommes-En quoi les modèles rongeurs restent indispensables pour la production de connaissances, 35 (5), 479-482.  
<https://doi.org/10.1051/medsci/2019082>

**Hardin-Pouzet, H; Morosan, S. (2019).** Organismes-modèles et réglementation de la recherche animale, 35 (2), 153-156.  
<https://doi.org/10.1051/medsci/2019006>

**Harkness, J, E; Murray, K, A; Wagner, J, E. (2002).** Biologie et maladies des cobayes. *Médecine des animaux de laboratoire*, 203-246.  
<https://doi.org/10.1016%2FB978-012263951-7%2F50009-0>

**Harkness, J, E; Turner, P, V; VandeWoude, S; Wheler, C, L. (2010).** La biologie et la médecine de Harkness et Wagner des lapins et des rongeurs. John Wiley et fils.

**Harrison, A, G; Lin, T; Wang, P. (2020).** Mécanismes de transmission et pathogenèse du SRAS-CoV-2. *Tendances en immunologie*, 41 (12), 1100-1115.  
<https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>

**Hau, J; Schapiro, S, J; Van Hoosier Jr, G, L. (2004).** Manuel de science des animaux de laboratoire : Modèles animaux, Volume III . Presse CRC.  
<https://d.arj/10.1201/9781420039627>

**Héla, K, H. (2020).** Diagnostic virologique de l'infection par le SARS-CoV-2 infection virological diagnosis. *La Tunisie Médicale*, 98(04), 304-308.

**Hickman, D, L; Johnson, J; Vemulapalli, T, H; Crisler, J, R; Shepherd, R. (2017).** Modèles animaux couramment utilisés. Principes de la recherche animale pour les étudiants diplômés et de premier cycle, 117-175.

<https://doi.org/10.1016%2FB978-0-12-802151-4.00007-4>

**Hong, W; Yang, J; Bi, Z; He, C; Lei, H; Yu, W; ... & Wei, X. (2021).** Un modèle de souris pour le syndrome de détresse respiratoire aiguë induit par le SRAS-CoV-2. Transduction du signal et thérapie ciblée, 6 (1), 1-3.

<https://doi.org/10.1038/s41392-020-00451-w>

**Howe, K; Clark, M, D; Torroja, C, F; Torrance, J; Berthelot, C; Muffato, M; ... & Teucke, M. (2013).** La séquence du génome de référence du poisson zèbre et sa relation avec le génome humain. Nature, 496 (7446), 498-503.

<https://doi.org/10.1038/nature12111>

**Hozhabri, H; Piceci Sparascio, F; Sohrabi, H; Mousavifar, L; Roy, R; Scribano, D; ... & Sarshar, M. (2020).** L'urgence mondiale du nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) : une mise à jour de l'état actuel et des prévisions. Revue internationale de recherche environnementale et de santé publique, 17 (16), 5648.

<https://doi.org/10.3390%2Fijerph17165648>

## I

**Imai, M; Iwatsuki-Horimoto, K; Hatta, M; Loeber, S; Halfmann, P, J; Nakajima, N; ... & Kawaoka, Y. (2020).** Hamsters syriens comme petit modèle animal pour l'infection par le SRAS-CoV-2 et le développement de contre-mesures. Actes de l'Académie nationale des sciences, 117 (28), 16587-16595.

<https://doi.org/10.1073/pnas.2009799117>

## J

**Jacoby, R, O; Fox, J, G; Davisson, M. (2002).** Biologie et maladies des souris. Médecine des animaux de laboratoire, 35-120.

<https://doi.org/10.1016%2FB978-012263951-7%2F50006-5>

**Jeyanathan, M; Afkhami, S; Smaill, F; Miller, M, S; Lichty, B, D; Xing, Z. (2020).** Considérations immunologiques pour les stratégies de vaccination contre la COVID-19. Nature Reviews Immunology, 20 (10), 615-632.

<https://doi.org/10.1038/s41577-020-00434-6>

**Jia, W; Wang, J; Sun, B; Zhou, J; Shi, Y; Zhou, Z. (2021).** Les mécanismes et les modèles animaux de l'infection par le SRAS-CoV-2. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 9, 1129.

<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.578825>

**Jiang, R, D; Liu, M, Q; Chen, Y; Shan, C; Zhou, Y, W; Shen, X, R; ... & Shi, Z, L. (2020).** Pathogenesis of SARS-CoV-2 in Transgenic Mice Expressing Human Angiotensin Converting Enzyme 2, Cell; 182 (1): 50-58.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.027>

## K

- Kim, Y, I; Kim, S, G; Kim, S, M; Kim, E, H; Park, S, J; Yu, K, M; ... & Choi, Y, K. (2020).** Infection et transmission rapide du SRAS-CoV-2 chez les furets. *Hôte cellulaire et microbe*, 27 (5), 704-709.  
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.023>
- Kohn, D, F; Clifford, C, B. (2002).** Biologie et maladies des rats. *Médecine des animaux de laboratoire*, 121-165.  
<https://doi.org/10.1016%2FB978-012263951-7%2F50007-7>
- Kooraki, S; Hosseiny, M; Myers, L; Gholamrezanezhad, A. (2020).** Épidémie de coronavirus (COVID-19) : ce que le service de radiologie doit savoir. *Journal du collège américain de radiologie*, 17 (4), 447-451.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.02.008>

## L

- Lapierre, A; Fontaine, G; Tremblay, P, L; Maheu-Cadotte, M, A; Desjardins, M. (2020).** La maladie à coronavirus (COVID-19): portrait des connaissances actuelles. *Soins d'urgence*, 1(1), 13-19
- Lawrence, C; Adatto, I; Best, J; James, A; Maloney, K. (2012).** Temps de génération du poisson zèbre (*Danio rerio*) et du médaka (*Oryzias latipes*) hébergés dans la même installation aquacole. *Animal de laboratoire*, 41 (6), 158-165.  
<https://doi.org/10.1038/laband0612-158>
- Le Poder, S. (2021).** Les différents coronavirus connus chez les animaux; risques de zoonoses?. *Revue Neurologique*, 177, S136.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.02.014>
- Lefevre, C; Przyrowski, É; Apaire-Marchais, V. (2020).** Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(599), 18-23.  
<https://doi.org/10.1016/j.actpha.2020.08.005>
- Lepira, F, B; Nlandu, Y, M; Makulo, J, R, R; Lepira, R, K; Mayasi, N, N; Tonduang, D, K. (2020).** Infection à «Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-COV-2)»: bases biomoléculaires du traitement antiviral ciblant le cycle de vie du virus. *Annales Africaines de Médecine*, 13(3), 3702
- Letko, M; Munster, V. (2020).** Évaluation fonctionnelle de l'entrée dans les cellules et de l'utilisation des récepteurs pour les  $\beta$ -coronavirus de la lignée B, y compris le 2019-nCoV. *BioRxiv*.  
<https://doi.org/10.1101%2F2020.01.22.915660>
- Leyssen, P; Balzarini, J; De Clercq, E; Neyts, J. (2005).** Le mécanisme prédominant par lequel la ribavirine exerce son activité antivirale in vitro contre les flavivirus et les paramyxovirus est médié par l'inhibition de l'IMP déshydrogénase. *Journal de virologie*, 79 (3), 1943-1947.  
<https://doi.org/10.1128/JVI.79.3.1943-1947.2005>

- Li, G; De Clercq, E. (2020).** Options thérapeutiques pour le nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV). *La nature* examine la découverte de médicaments, 19 (3), 149-150.  
<https://doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>
- Liu, R; Americo, J, L; Cotter, C, A; Earl, P, L; Erez, N; Peng, C; Moss, B. (2021).** Une ou deux injections de vaccin à vecteur MVA protègent les souris transgéniques hACE2 contre l'infection des voies respiratoires supérieures et inférieures par le SRAS-CoV-2. *Actes de l'Académie nationale des sciences*, 118 (12).  
<https://doi.org/10.1073/pnas.2026785118>
- Lodé, B; Jalaber, C; Orcel, T; Morcet-Delattre, T; Crespin, N; Voisin, S; ... & Lederlin, M. (2020).** Imagerie de la pneumonie COVID-19. *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle*, 3(4), 249-258.  
<https://doi.org/10.1016/j.jidi.2020.04.011>
- Lotfi, M; Hamblin, M, R; Rezaei, N. (2020).** COVID-19 : Transmission, prévention et opportunités thérapeutiques potentielles. *Clinica chimica acta*, 508, 254-266.  
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.044>
- Loubet, P; Bouzid, D; Debray, M; Visseaux, B. (2022).** Place des virus respiratoires dans les pneumonies aiguës communautaires de l'adulte : quels changements depuis la Covid-19? Respiratory viruses in community-acquired pneumonia in adults: what's new since Covid-19? *Médecine et Maladies Infectieuses Formation*, 1(1), 34-41.  
<https://doi.org/10.1016/j.mmifmc.2021.11.002>
- Lutz, C; Maher, L; Lee, C; Kang, W. (2020).** Modèles précliniques COVID-19 : souris transgéniques de l'enzyme de conversion de l'angiotensine humaine 2. *Génomique humaine*, 14 (1), 1-11.  
<https://doi.org/10.1186/s40246-020-00272-6>

## M

- Mao, L; Jin, H; Wang, M; Hu, Y; Chen, S; He, Q; ... & Hu, B. (2020).** Manifestations neurologiques de patients hospitalisés atteints d'une maladie à coronavirus 2019 à Wuhan, en Chine. *JAMA neurologie*, 77 (6), 683-690.  
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Marlier, D; Dewrée, R; Delleur, V; Licois, D; Lassence, C; Poulipoulis, A; Vindevogel, H. (2003).** Description des principales étiologies des maladies digestives chez le lapin européen (*Oryctolagus cuniculus*). In *Annales de Médecine Vétérinaire*, 147, 385-392.
- Masters, P, S. (2006).** La biologie moléculaire des coronavirus. *Progrès de la recherche sur les virus*, 66, 193-292.  
[https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3)
- Matusik, É; Ayadi, M; Picard, N. (2020).** Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales. *Actualités pharmaceutiques*, 59(599), 27-33.  
<https://doi.org/10.1016/j.actpha.2020.08.007>
- Merah, F; Lydia, L, M; Allam, I; Djidjik, R. (2021).** Stratégies vaccinales contre le SARS CoV-2. *Rev. Algerienne Allergol*, 6, 8-22.

**Miao, J; Chard, L, S; Wang, Z; Wang, Y. (2019).** Hamster syrien comme modèle animal pour l'étude des maladies infectieuses. *Frontières en immunologie*, 2329.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02329>

**Miedel, E, L; Hankenson, F, C. (2015).** Biologie et maladies des hamsters. Dans *Médecine des animaux de laboratoire*, 209-245.  
<https://doi.org/10.1016%2FB978-0-12-409527-4.00005-5>

**Molenaar, R, J; Vreman, S; Hakze-van der Honing, R, W; Zwart, R; de Rond, J; Weesendorp, E; ... & van der Poel, W, H. (2020).** Résultats cliniques et pathologiques dans les épidémies de SRAS-CoV-2 chez le vison d'élevage (Neovison vison). *Pathologie vétérinaire*, 57 (5), 653-657.  
<https://doi.org/10.1177%2F0300985820943535>

**Mukherjee, P; Desai, P; Ross, L; White, E, L; Avery, M, A. (2008).** Dépistage virtuel basé sur la structure contre le SARS-3CLpro pour identifier de nouveaux hits non peptidiques. *Chimie bioorganique et médicinale*, 16 (7), 4138-4149.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.01.011>

## N

**Nowland, M, H; Brammer, D, W; Garcia, A; Rush, H, G. (2015).** Biologie et maladies du lapin. Dans *Médecine des animaux de laboratoire*, 411-461. Presse académique.  
<https://doi.org/10.1016%2FB978-0-12-409527-4.00010-9>

## O

**Oreshkova, N; Molenaar, R, J; Vreman, S; Harders, F; Munnink, B, B, O; Hakze-van Der Honing, R, W; ... & Stegeman, A. (2020).** Infection par le SRAS-CoV-2 chez des visons d'élevage, Pays-Bas, avril et mai 2020. *Euro surveillance*, 25 (23), 2001005.  
<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2001005>

**Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (2020).** Appellation de la maladie à coronavirus (COVID-19) et du virus qui la cause.  
[https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)

**Osterrieder, N; Bertzbach, L, D; Dietert, K; Abdelgawad, A; Vladimirova, D; Kunec, D; ... & Trimpert, J. (2020).** Progression en fonction de l'âge de l'infection par le SRAS-CoV-2 chez les hamsters syriens. *Virus*, 12 (7), 779.  
<https://doi.org/10.3390/v12070779>

**Otto, G, M, Franklin, C, L; Clifford, C; B. (2015).** Biologie et maladies des rats. Dans *Médecine des animaux de laboratoire*, 151-207.  
<https://doi.org/10.1016%2FB978-0-12-409527-4.00004-3>

## P

- Pagliano, P; Sellitto, C; Scarpati, G; Ascione, T; Conti, V; Franci, G; ... & Filippelli, A. (2022).** Un aperçu de la découverte préclinique et du développement du remdesivir pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Avis d'expert sur la découverte de médicaments, 17 (1), 9-18.  
<https://doi.org/10.1080/17460441.2021.1970743>
- Pan, F; Ye, T; Sun, P; Gui, S; Liang, B; Li, L; ... & Zheng, C. (2020).** Évolution dans le temps des changements pulmonaires au scanner thoracique pendant la récupération de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Radiologie, 295 (3), 715-721.  
<https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>
- Park, S, J; Yu, K, M; Kim, Y, I; Kim, S, M; Kim, E, H; Kim, S, G, ... & Choi, Y, K. (2020).** Efficacités antivirales des médicaments approuvés par la FDA contre l'infection par le SRAS-CoV-2 chez les furets. MBio, 11 (3), 01114-20.  
<https://doi.org/10.1128/mBio.01114-20>
- Pastick, K, A; Okafor, E, C; Wang, F; Lofgren, S, M; Skipper, C, P; Nicol, M, R; ... & Boulware, D, R. (avril 2020).** Hydroxychloroquine et chloroquine pour le traitement du SARS-CoV-2 (COVID-19). In Maladies infectieuses à forum ouvert, 7 (4), 130.  
<https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa130>
- Patel, D, R; Field, C, J; Septer, K, M; Sim, D, G; Jones, M, J; Heinly, T, A; ... & Sutton, T, C. (2021).** Transmission et protection contre la réinfection dans le modèle furet avec l'isolat de référence SARS-CoV-2 USA-WA1/2020. Tourillon de virologie, 95 (13), 02232-20.  
<https://doi.org/10.1128/JVI.02232-20>
- Plaçais, L; Richier, Q. (2020).** COVID-19: caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. La Revue de médecine interne, 41(5), 308-318.  
<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.04.004>
- Proud, P, C; Tsitoura, D; Watson, R, J; Chua, B, Y; Aram, M, J; Bewley, K, R; ... & Carroll, M, W. (2021).** L'administration intranasale prophylactique d'un agoniste TLR2/6 réduit l'excrétion virale des voies respiratoires supérieures dans un modèle de furet SARS-CoV-2 challenge. BioMedicine, 63, 103153.  
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103153>

## R

- Rahman, C, K, F; Sharun, K; Jose, B; Sivaprasad, M, S; Jisna, K, S. (2020).** Animal Models for SARS-CoV-2 Infection: A Tool for Vaccine and Therapeutic Research. Trends Biomater. Artif. Organs, 34(3), 78-82.
- Rathnasinghe, R; Strohmeier, S; Amanat, F; Gillespie, V, L; Krammer, F; García-Sastre, A; ... & Uccellini, M, B. (2020).** Comparaison des modèles de souris hACE2 transgéniques et adénovirus pour l'infection par le SRAS-CoV-2. Microbes émergents et infections, 9 (1), 2433-2445.  
<https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1838955>

- Rissman, E, F. (2004).** Sortir des sentiers battus : l'importance des modèles animaux de laboratoire comparatifs dans la recherche. *Revue ILAR*, 45 (1), 1-3.  
<https://translate.google.com/website?sl=en&tl=fr&hl=fr&anno=2&prev=search&u=https://doi.org/10.1093/ilar.45.1.1>
- Rizvi, Z, A; Dalal, R; Sadhu, S; Kumar, Y; Shrivastava, T; Gupta, S, K; ... & Awasthi, A. (2021).** Immunological and cardio-vascular pathologies associated with SARS-CoV-2 infections in golden syrian hamster (2021). *BioRxiv*.  
<https://doi.org/10.1101/2021.01.11.426080>
- Rockx, B; Kuiken, T; Herfst, S; Bestebroer, T; Lamers, M, M; Oude Munnink, B, B; ... & Haagmans, B, L. (2020).** Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a non human primate model. *Science*, 368 (6494), 1012-1015.  
<https://doi.org/10.1126/science.abb7314>
- Rosenfeld, R; Noy-Porat, T; Mechaly, A; Makdasi, E; Levy, Y; Alcalay, R; ... & Mazor, O. (2021).** Protection post-exposition des souris transgéniques K18-hACE2 infectées létales par le SRAS-CoV-2 en neutralisant l'anticorps monoclonal humain. *Communications naturelles*, 12 (1), 1-9.  
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-21239-8>
- Ryan, K, A; Bewley, K, R; Fotheringham, S, A; Slack, G, S; Brown, P; Hall, Y; ... & Carroll, M, W. (2021).** Réponse dose-dépendante à l'infection par le SRAS-CoV-2 dans le modèle du furet et preuve d'une immunité protectrice. *Communications naturelles*, 12 (1), 1-13.

## S

- Sanchez-Felipe, L; Vercruyse, T; Sharma, S; Ma, J; Lemmens, V; Van Looveren, D; ... & Dallmeier, K. (2021).** Un vaccin candidat à dose unique vivant atténué à vecteur YF17D contre le SRAS-CoV-2. *Nature*, 590 (7845), 320-325.  
<https://doi.org/10.1101/2020.07.08.193045>
- Segondy, M. (2020).** Les Coronavirus humains Human coronaviruses. *Revue francophone des laboratoires: RFL*, 2020(526), 32-39.  
[https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30311-7](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30311-7)
- Shang, C; Zhuang, X; Zhang, H; Li, Y; Zhu, Y; Lu, J; .& Li, X. (2021).** Les inhibiteurs de l'acidification endosomale suppriment la réplication du SRAS-CoV-2 et soulagent la pneumonie virale chez les souris transgéniques hACE2. *Journal de virologie*, 18 (1),1-9.  
<https://doi.org/10.1186/s12985-021-01515-1>
- Shi, J; Wen, Z; Zhong, G; Yang, H; Wang, C; Huang, B; ... & Bu, Z. (2020).** Sensibilité des furets, chats, chiens et autres animaux domestiques au SRAS-coronavirus 2. *Science*, 368 (6494), 1016-1020.  
<https://doi.org/10.1126/science.abb7015>
- Shuai, L; Zhong, G; Yuan, Q; Wen, Z; Wang, C; He, X; ... & Bu, Z. (2021).** Réplication, Pathogénicité et transmission du SRAS-CoV-2 chez les visons. *Revue scientifique nationale*, 8 (3), 291.  
<https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa291>

**Sia, S, F; Yan, L, M; Chin, A, W; Fung, K; Choy, K, T; Wong, A, Y; ... & Yen, H, L. (2020).** Pathogénèse et transmission du SRAS-CoV-2 chez les hamsters dorés. *Nature*, 583 (7818), 834-838.

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2342-5>

**Siu, Y, L; Teoh, K, T; Lo, J; Chan, C, M; Kien, F; Escriou, N; ... & Nal, B. (2008).** Les protéines structurales M, E et N du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère sont nécessaires pour un assemblage, un trafic et une libération efficaces de particules de type viral. *Journal de virologie*, 82 (22), 11318-11330.

<https://doi.org/10.1128/JVI.01052-08>

**Song, Z; Bao, L; Yu, P; Qi, F; Gong, S; Wang, J; ... & Qin, C. (2021).** Le SRAS-CoV-2 provoque des lésions et une dissémination systémiques de plusieurs organes chez les hamsters. *Frontières en microbiologie*, 11, 3451.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.618891>

**Suckow, M, A; Brammer, D, W; Rush, H, G; Chrisp, C, E. (2002).** Biologie et maladies du lapin. *Médecine des animaux de laboratoire*, 329\_364.

<https://doi.org/10.1016%2FB978-012263951-7%2F50012-0>

**Sultana, J; Cutroneo, P, M; Crisafulli, S; Puglisi, G; Caramori, G; Trifirò, G. (2020).** Azithromycine chez les patients COVID-19 : mécanisme pharmacologique, preuves cliniques et directives de prescription. *Sécurité des médicaments*, 43 (8), 691-698.

<https://doi.org/10.1007/s40264-020-00976-7>

**Sun, J; Zhuang, Z; Zheng, J; Li, K; Wong, R, L, Y; Liu, D; ... & Zhao, J. (2020).** Génération d'un modèle largement utile pour la pathogénèse, la vaccination et le traitement du COVID-19. *Cellule*, 182 (3), 734-743.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.010>

**Swearngen, J, R. (2018).** Choisir le bon modèle animal pour la recherche sur les maladies infectieuses. *Modèles animaux et médecine expérimentale*, 1 (2), 100-108.

<https://doi.org/10.1002/ame2.12020>

## T

**Tkacs, N, C; Thompson, H, J. (2006).** Du chevet au banc et vice-versa : problèmes de recherche dans les modèles animaux de maladies humaines. *Recherche biologique pour les soins infirmiers*, 8 (1), 78-88.

<https://translate.google.com/website?sl=en&tl=fr&hl=fr&anno=2&prev=search&u=https://doi.org/10.1177%252F1099800406289717>

**Tratner, I. (2003).** SRAS : 1. Le virus. *M/S : médecine sciences*, 19 (8-9), 885-891.

<https://id.erudit.org/iderudit/007121ar>

## U

**Ullah, H; Ullah, A; Gul, A; Mousavi, T; Khan, M, W (2021).** Écllosion pandémique du nouveau coronavirus 2019 (COVID-19) : une revue complète de la littérature actuelle. *Vacunas (édition anglaise)*, 22 (2), 106-113.

<https://doi.org/10.1016%2Fj.vacun.2020.09.009>



---

**V**

---

**Valentine, H; Daugherty, E, K; Singh, B; Maurer, K, J. (2012).** L'utilisation expérimentale des hamsters syriens. Dans *Le laboratoire lapin, cobaye, hamster et autres rongeurs*, 875-906.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380920-9.00034-1>

**Veissier, I. (1999).** Expérimentation animale: biologie, éthique, réglementation, 12 (5), 365-375.

<https://doi.org/10.20870/productions-animales.1999.12.5.3897>

---

**W**

---

**Wan, Y; Shang, J; Graham, R; Baric, R, S; Li, F. (2020).** Reconnaissance des récepteurs par le nouveau coronavirus de Wuhan : une analyse basée sur des études structurales d'une décennie sur le coronavirus du SRAS. *Tourillon de virologie*, 94 (7), 00127-20.

<https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>

**Wang, D; Wu, X; Li, C; Han, J; Yin, J. (2022).** L'impact des facteurs géo-environnementaux sur la transmission mondiale du COVID-19 : un examen des preuves et de la méthodologie. *Science de l'environnement total*, 154182.

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154182>

**Wang, J; Shuai, L; Wang, C; Liu, R; He, X; Zhang, X; ... & Bu, Z. (2020).** Le SRAS-CoV-2 adapté à la souris se réplique efficacement dans les voies respiratoires supérieures et inférieures des souris BALB/c et C57BL/6J. *Protéines et cellules*, 11 (10), 776-782.

<https://doi.org/10.1007/s13238-020-00767-x>

**Wang, Y; Wang, W; Xu, L; Zhou, X; Shokrollahi, E; Felczak, K; ... & Pan, Q. (2016).** Discussion croisée entre les voies de synthèse des nucléotides et l'immunité cellulaire pour limiter la réplication du virus de l'hépatite E. *Agents antimicrobiens et chimiothérapie*, 60 (5), 2834-2848.

<https://doi.org/10.1128/AAC.02700-15>

**Whary, M, T; Baumgarth, N; Fox, J, G; Barthold, S, W. (2015).** Biologie et maladies des souris. Dans *Médecine des animaux de laboratoire*, 43-149.

<https://doi.org/10.1016%2FB978-0-12-409527-4.00003-1>

**Winkler, E, S; Bailey, A, L; Kafai, N, M; Nair, S; McCune, B, T; Yu, J; ... & Diamond, M, S. (2020).** L'infection par le SRAS-CoV-2 de souris humaines transgéniques ACE2 provoque une grave inflammation pulmonaire et une altération de la fonction. *Immunologie de la nature*, 21 (11), 1327-1335.

<https://doi.org/10.1038/s41590-020-0778-2>

**Witt, A, N; Green, R, D; Winterborn, A, N. (2021).** Une méta-analyse des macaques rhésus (*Macaca mulatta*), des macaques cynomolgus (*Macaca fascicularis*), des singes verts africains (*Chlorocebus aethiops*) et des furets (*Mustela putorius furo*) en tant que grands modèles animaux pour COVID-19. *Médecine comparée*, 71 (5), 433-441.

<https://doi.org/10.30802/AALAS-CM-21-000032>

**Wolfensohn S., Lloyd M. (2004)**, *Laboratory Animal Management and Welfare Third Edition*, Blackwell Science, Oxford, 416 p  
<https://www.bsu.edu/Backend/Uploads/PDF/IACUC/humane%20endpoint%20and%20scoring.pdf>

**Wu, C, Y; Jan, J, T; Ma, S, H; Kuo, C, J; Juan, H, F; Cheng, Y, S, E; ... & Wong, C, H. (2004)**. Petites molécules ciblant le coronavirus humain du syndrome respiratoire aigu sévère. Actes de l'Académie nationale des sciences , 101 (27), 10012-10017.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0403596101>

**Wu, C; Chen, X; Cai, Y; Zhou, X; Xu, S; Huang, H; ... & Song, Y. (2020)**. Facteurs de risque associés au syndrome de détresse respiratoire aiguë et au décès chez les patients atteints de pneumonie à coronavirus 2019 à Wuhan, en Chine. JAMA médecine interne , 180 (7), 934-943.  
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>

## Y

**Yang, N; Shen, H, M. (2020)**. Cibler la voie endocytaire et le processus d'autophagie comme nouvelle stratégie thérapeutique dans le COVID-19. Revue internationale des sciences biologiques, 16 (10), 1724.  
<https://doi.org/10.7150%2Fijbs.45498>

**Yu, J; Tostanoski, L, H; Peter, L; Mercado, N, B; McMahan, K; Mahrokhian, S, H; ... & Barouch, D, H. (2020)**. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Science, 369 (6505), 806-811.  
<https://doi.org/10.1126/science.abc6284>

**Yuan, L; Zhu, H; Zhou, M; Ma, J; Chen, R; Chen, Y; ... & Xia, N. (2021)**. Le sexe est associé à la fois à la susceptibilité à l'infection et à la pathogénèse du SRAS-CoV-2 chez le hamster syrien. Transduction du signal et thérapie ciblée, 6 (1), 1-8.  
<https://doi.org/10.1038/s41392-021-00552-0>

## Z

**Zhang, A, J; Lee, A, C, Y; Chu, H; Chan, J, F, W; Fan, Z; Li, C; ... & Yuen, K, Y. (2021)**. Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère infecte et endommage les neurones sensoriels olfactifs matures et immatures des hamsters. Maladies infectieuses cliniques, 73 (2), 503-512.  
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa995>

**Zhang, Q; Xiang, R; Huo, S; Zhou, Y; Jiang, S; Wang, Q; Yu, F. (2021)**. Mécanisme moléculaire d'interaction entre le SRAS-CoV-2 et les cellules hôtes et thérapie interventionnelle. Transduction de signal et thérapie ciblée, 6 (1), 1-19.  
<https://doi.org/10.1038/s41392-021-00653-w>

<p align="center"><b>Année universitaire : 2021-2022</b></p>	<p align="center"><b>Présenté par : SALEM Chada</b> MAY Ahlam BOUKAZZOULA Nessrine</p>
<p align="center"><b>Les modèles <i>in vivo</i> utilisés pour l'étude de la maladie à coronavirus (COVID-19)</b></p>	
<p align="center"><b>Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biologie Moléculaire de Microorganisme</b></p>	
<p><b>Résumé :</b></p> <p>Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-COV-2) est l'agent causal de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Il utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ACE2 (<i>Angiotensin-converting enzyme 2</i>) comme un récepteur cellulaire principal afin d'entrer dans la cellule hôte. Les symptômes les plus courants sont la fièvre, la toux et les myalgies. Grâce aux animaux de laboratoire, l'homme est capable de comprendre et d'expliquer la complexité de certains phénomènes physiologiques ayant lieu dans son propre organisme, et de traiter certaines maladies. L'objectif de cette étude bibliographique est de présenter les modèles animaux les plus utilisés dans les essais pré-cliniques <i>in vivo</i> dans le cas de l'infection par le SARS-COV-2. Les différents modèles animaux sont importants pour caractériser l'infection, la pathogenèse du SARS-COV-2, ainsi que pour le développement de médicaments antiviraux et de vaccins contre la COVID-19. Les primates non humains (PNH) constituent une base importante pour étudier cette maladie en raison de leurs similitudes physiopathologiques avec l'homme. Les modèles animaux disponibles offrent des options variées afin d'atteindre les objectifs de la recherche scientifique. En outre, il est préférable d'explorer certaines lignées cellulaires cultivées <i>in vitro</i> de certaines espèces animales.</p>	
<p><b>Mots-clés :</b> COVID-19, <i>in vivo</i>, modèle animal, pathogenèse, médicaments antiviraux, primates non humains.</p>	
<p><b>Laboratoires de recherche :</b></p> <p align="center">Laboratoire de ..... (Université Frères Mentouri, Constantine 1).</p>	
<p><b>Encadreur :</b> Mme BOUCHELOUKH Warda (Maître de conférences "B"- UFM Constantine).  <b>Examineur 1 :</b> Mme ARABET Dallel (Maître de conférences "A"- UFM Constantine).  <b>Examineur 2 :</b> Mr BOULAHROUF Khaled (Maître de conférences "B"- UFM Constantine).</p>	