

□ COVID-19 : Quels modèles animaux ?

16 juin 2020



Dans le contexte de pandémie actuelle, il est urgent de trouver des solutions thérapeutiques et vaccinales pour combattre le virus et venir à bout des infections par le SARS-CoV-2. Le rôle de la recherche animale est primordial à la fois pour mieux comprendre la pathologie mais aussi pour trouver une manière efficace de combattre l'infection virale.

Trouver le bon modèle d'étude optimise la pertinence de la recherche et accélère les découvertes. Développer plusieurs modèles permet souvent d'étudier plusieurs facettes de la maladie. Certains modèles seront particulièrement pertinents pour la recherche fondamentale, d'autres pour la recherche thérapeutique. Il faut avoir le bon modèle pour répondre à la bonne question. C'est un choix concerté qui doit se faire au gré des connaissances acquises.

La souris

Le pilier des laboratoires, le modèle le plus utilisé et qui porte le plus de découvertes scientifiques demeure la souris. Très bien connue des scientifiques, facile à manipuler et à reproduire, il semble naturel que les chercheurs se soient tournés vers ce modèle pour trouver une solution. Et un modèle murin naturel aurait été une aubaine pour la science et la recherche contre le COVID-19. Malheureusement, le modèle murin ne développe pas naturellement la maladie.

Les [souris ne sont pas sensibles au virus SARS-CoV-2](#). Et en effet, le récepteur murin ACE2 qui permet [l'entrée du virus dans les cellules](#), présente de nombreuses différences avec la version humaine. Assez pour que le virus ne puisse pas s'attacher et envahir les cellules de souris. 11 des 29 acides aminés du domaine d'ancrage du virus sur ce récepteur ACE2 diffèrent de la version humaine (13 différences chez le rat et 4 chez le hamster).

Cependant, ce détail peut être contourné par la modification génétique des souris. **Il est possible de concevoir des souris qui expriment à la fois des récepteurs ACE2 humains et murins.** C'est exactement ce que fit en 2007 une équipe de l'université de l'IOWA. Dans son article paru dans *Journal of Virology*, le premier auteur Paul B. McCray expliquait que l'absence de modèle animal à l'époque de la crise du SRAS, en 2002-2003, [avait freiné le développement d'approches thérapeutiques](#). Il n'y avait alors sur le marché aucune souris capable de mimer cette nouvelle maladie humaine et donc de servir de modèle expérimental.

En attendant d'être utile pour la science, cette lignée murine génétiquement modifiée fut conservée sous forme de sperme congelé. Il faudra du temps pour multiplier et redévelopper assez de souris de ce genre pour toute la communauté scientifique. En attendant, certains laboratoires développent leurs propres [modèles de souris](#) avec les récepteurs ACE2 humains. Ces souris génétiquement modifiées en utilisant notamment la technologie CRISPR-Cas9, montre une [sensibilité variable au SARS-CoV-2](#). [Idéalement, il faudrait que seul le récepteur humain soit exprimé.](#)

Une explication comparable s'applique aux [souris KO pour Tmprss2](#), une molécule qui participe aussi à l'entrée du virus dans les cellules. Egalement utiliser dans l'étude du SARS, ce modèle pourra être utilisé pour mieux comprendre la pathogenèse du COVID-19, comme beaucoup d'autres qui pourront être développés au fur et à mesure que les connaissances sur le virus augmenteront. C'est le cas de nombreux [modèles de souris humanisées, immunodéprimées ou encore génétiquement modifiées sur d'autres gènes](#) qui sont en cours d'études.

LA SOURIS



Modèle animal le plus utilisé et connu des laboratoires

- La souris n'est pas naturellement sensible au virus SARS-CoV-2
- Des modèles transgéniques avec des récepteurs humains peuvent cependant être infectés
- Les souris permettent l'étude de la réponse immunitaire et sont utilisées dans la recherche de traitements et de vaccins

Le rat

D'autres chercheurs [se tournent plus volontiers vers les rats](#). Sans pour autant être plus sensibles au COVID-19 que les souris, leur plus grande taille est un avantage et permet aux scientifiques d'effectuer plus de prélèvements et ainsi de compléter leurs études. C'est notamment vrai pour les études d'évaluation vaccinale qui nécessitent souvent multiples dosages d'anticorps sur plusieurs jours.

De plus, la plupart des [études toxicologiques commencent chez le rat](#). **Un modèle de rat avec un récepteur ACE2 humain est en cours de conception** grâce à la méthode CRISPR-Cas9.

LE RAT



Les rats ne sont pas plus sensibles au virus SARS-CoV-2 que les souris

- MAIS leur plus grande taille permet plus de prélèvements et des études plus détaillées.
- Des modèles transgéniques avec des récepteurs humains peuvent cependant être infectés
- **Les rats sont surtout utilisés dans la recherche de vaccins**

Le hamster

Le rongeur qui attire particulièrement l'attention dans cette crise est le hamster. Possédant un récepteur ACE2 plus similaire à celui de l'homme, des chercheurs montrent, il y a de ça 15 ans, que le hamster syrien peut être facilement infecté par SRAS-CoV-1. A l'époque, les symptômes de ces rongeurs sont trop subtils pour susciter un véritable intérêt pour ce modèle. Mais avec COVID-19, les perspectives sont plus prometteuses.

[Après infection, les hamsters](#) semblent perdre du poids, deviennent léthargiques, leur fourrure est ébouriffée, leur posture voûtée et ils développent une respiration rapide et saccadée. [SARS-CoV-2 est retrouvé](#) en grande quantité dans les poumons et les intestins des animaux. Et **ces manifestations cliniques rappellent l'infection respiratoire supérieure et inférieure chez l'humain**. Ce modèle peut donc faciliter l'étude des mécaniques du virus, son infection et sa transmission.

LE HAMSTER



Les hamsters sont des rongeurs pouvant être naturellement infectés par SARS-CoV-2

- Il y a moins de connaissances génétique et physiologique sur ce modèle
- **Les hamsters sont utilisés pour comprendre les mécaniques d'infection et de transmission du virus**

Le furet

Autres modèle qui prend de l'importance : le furet. Précédemment utilisé pour étudier SARS, ou Ebola, c'est depuis longtemps un **modèle important dans l'étude des maladies respiratoires et**

notamment la grippe. En effet, non seulement le virus de la grippe peut infecter les furets mais ils développent des symptômes comparables à l'humain. Ils éternuent, et propagent le virus par l'air. Et il en va de même pour le SARS-Cov-2.

Le virus infecte les furets et provoque une augmentation de la température corporelle sans toutefois provoquer d'autres symptômes chez les jeunes animaux. Cependant, les furets modélisent très bien la transmission respiratoire du virus. [Des études suggèrent](#) déjà que même des particules fines, capables de dériver dans l'air pendant de longues périodes et sur de longues distances, peuvent transporter des virus infectieux.

L'utilisation de furets plus âgés pourrait encore améliorer la prédictivité de ce modèle animal. En effet Comme chez l'humain, le SRAS-CoV-2 frappe beaucoup plus durement les animaux âgés. Alors que de jeunes furets présentent peu de symptômes, [93% des animaux plus âgés décèdent de la pathologie](#). La gravité de la maladie est donc corrélée avec l'âge comme chez l'humain.

LE FURET



Le furet est un modèle important dans l'étude des maladies respiratoires

- Ils développent des symptômes comparables à l'humain et transmettent le virus
- On observe une aggravation de la pathologie avec l'âge
- **Les furets sont utilisés dans l'étude de la pathologie et de la transmission du virus**

Le primate non-humain

En tant qu'animal le plus proche de l'homme, les primates non-humains (PNH) ont naturellement une place importante dans la lutte contre le SARS-CoV-2. A l'instar des études menées sur les furets, celles conduites avec des modèles de PNH permettent de mieux comprendre la transmission et la propagation du virus, et pourrait apporter des réponses sur le contexte des risques d'exposition à la maladie.

Bien qu'utilisés en dernier recours, leurs proximités génétiques avec l'humain en font un modèle particulièrement important chez lesquels la pathogenèse du SARS-CoV-2 a été étudiée très rapidement après l'isolement du virus chez l'humain.

Les singes de l'ancien et du nouveau monde incluant les macaques rhésus, les macaques cynomolgus, les singes verts africains, les ouistitis communs, les singes écureuils et les tamarins à moustache, se sont tous révélés permissifs à l'infection par le SRAS-CoV.

De même que les furets - et les humains - , les singes jeunes [développent peu de symptômes a contrario des sujets plus âgés](#). **Ils pourront notamment permettre d'étudier les facteurs de comorbidités comme l'hypertension ou l'obésité** d'après les chercheurs.

« Les macaques (rhesus et cynomolgus) infectés expérimentalement par le SARS-CoV2 développent

des lésions pulmonaires avec une évolution clinique très comparable à ce que l'on peut observer chez l'Homme » expliquait le Dr Roger Le Grand, directeur de l'IDMIT. « Les macaques dont le système immunitaire est très proche de notre système immunitaire, demeurent indispensables pour comprendre la physiopathologie du Covid 19. »

Ils auront une place particulière dans l'évaluation de stratégies thérapeutiques et vaccinales.

PRIMATE NON HUMAIN



Les primates non humains sont les modèles le plus proche de l'humain

- Les primates non humains ont un système immunitaire et une génétique très proche de l'humain.
- Ils développent des symptômes comparables à l'humain et transmettent le virus
- On observe une aggravation de la pathologie avec l'âge
- Les primates non-humains sont utilisés pour l'étude de la physiopathologie du virus, des facteurs de comorbidités et l'évaluation de stratégies thérapeutiques et vaccinales

Le porc

Les porcs ressemblent physiologiquement beaucoup aux humains. Avec des organes relativement comparables en taille, ils sont souvent utilisés comme modèles chirurgicaux. Ils ont notamment joué un rôle important dans le [développement de nouveaux respirateurs](#) qui ont sauvés des milliers de personnes infectées par SARS-CoV-2.

Les cochons ont également été utilisés pour modéliser la maladie et développer des vaccins contre le virus. **Possédant un système respiratoire et immunitaire similaire à l'humain, ils développent une pathologie équivalente** et produisent des anticorps, pour lutter contre le virus, [similaires aux humains](#). Ils auront donc un rôle essentiel dans la découverte et la validation de stratégies vaccinales efficaces contre le SARS-CoV-2.

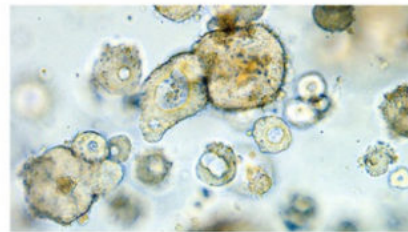
LE PORC



Le porc a beaucoup de similitudes physiologiques avec l'humain

- La taille des organes chez le porc est comparable à celle des humains
- les systèmes respiratoire et immunitaire sont également similaires
- Ils développent une pathologie comparable à l'humain
- Les porcs sont utilisés pour modéliser la maladie et découvrir et développer des stratégies vaccinales mais aussi développer des respirateurs

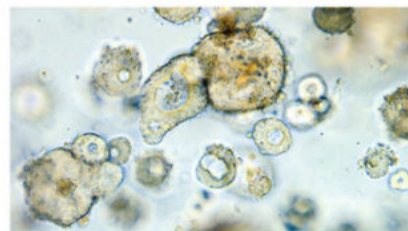
ORGANOÏDES



Permet une modélisation plus complète des interactions cellulaires

- MAIS les organoïdes ne simulent pas l'infection au niveau de l'organisme entier
- Les organoïdes sont utilisés pour étudier la physiopathologie au niveau d'un ou plusieurs organes et la recherche thérapeutique

ORGANOÏDES



Permet une modélisation plus complète des interactions cellulaires

- MAIS les organoïdes ne simulent pas l'infection au niveau de l'organisme entier
- Les organoïdes sont utilisés pour étudier la physiopathologie au niveau d'un ou plusieurs organes et la recherche thérapeutique

LES ÉTUDES IN VITRO



Les études in vitro sont importantes pour connaître la mécanique cellulaire d'infection

- MAIS l'étude cellulaire ne représente pas l'infection au niveau d'un organisme
- Les études in vitro représentent un premier modèle pour étudier les mécanismes d'entrée et le développement du virus dans la cellule

MODÉLISATION MATHÉMATIQUE

$$R_0 = \beta \cdot c \cdot d$$

L'outil mathématique intervient pour modéliser la maladie et prédire son évolution

- Le modèle computationnel permet de mieux comprendre et prédire la transmission et diffusion du virus dans la population
- Mais il est seulement prédictif une fois qu'une certaine connaissance du virus est acquise
- Les modèles mathématiques sont utilisés pour prédire l'évolution de la maladie au sein de la population