



HAL
open science

SARS-CoV-2 chez les animaux : sensibilité, expressions cliniques et transmission

Manon Nicolle

► **To cite this version:**

Manon Nicolle. SARS-CoV-2 chez les animaux : sensibilité, expressions cliniques et transmission. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04416972

HAL Id: dumas-04416972

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04416972v1>

Submitted on 25 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Année 2023

SARS-COV-2 CHEZ LES ANIMAUX : SENSIBILITE, EXPRESSIONS CLINIQUES ET TRANSMISSION

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE
présentée et soutenue publiquement devant
la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)
le 21 décembre 2023

par

Manon NICOLLE

sous la direction de

Sophie LE PODER

JURY

| | | |
|------------------------------|------------------------------------|---------------------|
| Président du jury : | M. Grégory JOUVION | Professeur à l'EnvA |
| Directrice de thèse : | Mme Sophie LE PODER | Professeur à l'EnvA |
| Examinatrice : | Mme Nadia HADDAD-HOANG-XUAN | Professeur à l'EnvA |

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



version décembre 2023

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

| | | | | | |
|-----|-------------------|-------------|---------------------------|-------|----|
| M | Adjou | Karim | Professeur | DPASP | 1 |
| M | Audigié | Fabrice | Professeur | DEPEC | 2 |
| M | Bellier | Sylvain | Professeur | DSBP | 3 |
| Mme | Benckroun | Ghita | Maître de conférences HDR | DEPEC | 4 |
| M | Blaga | Radu | Professeur | DSBP | 5 |
| M | Blot | Stéphane | Professeur | DEPEC | 6 |
| M | Boulouis | Henri-Jean | Professeur émérite | DSBP | 7 |
| Mme | Chahory | Sabine | Professeur | DEPEC | 8 |
| Mme | Chastant | Sylvie | Professeur | DPASP | 9 |
| M | Chateau | Henry | Professeur | DSBP | 10 |
| Mme | Chetboul | Valerie | Professeur | DEPEC | 11 |
| Mme | Crevier-Denoix | Nathalie | Professeur | DSBP | 12 |
| M | Degueurce | Christophe | Professeur | DSBP | 13 |
| M | Denoix | Jean-Marie | Professeur | DEPEC | 14 |
| M | Desquilbet | Loïc | Professeur | DSBP | 15 |
| Mme | Dufour | Barbara | Professeur émérite | DPASP | 16 |
| M | Eloit | Marc | Professeur | DSBP | 17 |
| M | Fayolle | Pascal | Professeur émérite | DEPEC | 18 |
| M | Federighi | Michel | Professeur | DPASP | 19 |
| M | Fontbonne | Alain | Professeur | DEPEC | 20 |
| Mme | Gilbert | Caroline | Professeur | DSBP | 21 |
| M | Grandjean | Dominique | Professeur | DEPEC | 22 |
| Mme | Grimard-Ballif | Bénédictine | Professeur | DPASP | 23 |
| Mme | Haddad-Hoang Xuan | Nadia | Professeur | DPASP | 24 |
| M | Jouvion | Gregory | Professeur | DSBP | 25 |
| M | Kohlhauer | Matthias | Professeur | DSBP | 26 |
| Mme | Le Poder | Sophie | Professeur | DSBP | 27 |
| Mme | Le Roux | Delphine | Maître de conférences HDR | DSBP | 28 |
| M | Manassero | Mathieu | Professeur | DEPEC | 29 |
| Mme | Maurey-Guéneq | Christelle | Professeur | DEPEC | 30 |
| M | Millemann | Yves | Professeur | DPASP | 31 |
| M | Ponter | Andrew | Professeur | DPASP | 32 |
| Mme | Risco-Castillo | Véronica | Maître de conférences HDR | DSBP | 33 |
| Mme | Rivière | Julie | Maître de conférences HDR | DPASP | 34 |
| Mme | Robert | Céline | Professeur | DSBP | 35 |
| M | Tiret | Laurent | Professeur | DSBP | 36 |
| M | Tissier | Renaud | Professeur | DSBP | 37 |
| M | Verwaerde | Patrick | Professeur | DEPEC | 38 |
| Mme | Viateau | Véronique | Professeur | DEPEC | 39 |

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

| | | | | | |
|-----|---------------------|-------------|-------------------------------|-------|----|
| M | Arné | Pascal | Maître de conférences | DPASP | 1 |
| Mme | Barassin | Isabelle | Maître de conférences | DPASP | 2 |
| Mme | Barbarino | Alix | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC | 3 |
| Mme | Bertoni | Lelia | Maître de conférences | DEPEC | 5 |
| Mme | Canonne-Guibert | Morgane | Maître de conférences | DEPEC | 7 |
| Mme | Chevallier | Lucie | Maître de conférences | DSBP | 8 |
| Mme | Cochet-Faivre | Noëlle | Maître de conférences | DEPEC | 9 |
| Mme | Cordonnier-Lefort | Nathalie | Maître de conférences | DSBP | 10 |
| Mme | Coudry | Virginie | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC | 11 |
| Mme | Crepeaux | Guillemette | Maître de conférences | DSBP | 12 |
| M | Crozet | Guillaume | Maître de conférences | DPASP | 13 |
| Mme | De Paula Reis | Alline | Maître de conférences | DPASP | 14 |
| M | Delsart | Maxime | Maître de conférences | DPASP | 15 |
| Mme | Denis | Marine | Ingénieur de recherche (DMV) | DPASP | 16 |
| M | Deshuillers | Pierre | Maître de conférences | DSBP | 17 |
| M | Gauthier | Michel | Maître de conférences associé | DPASP | 18 |
| Mme | Guérin | Virginie | Maître de conférences | DSBP | 19 |
| Mme | Guétin-Poirier | Valentine | Maître de conférences | DPASP | 20 |
| Mme | Jacquet | Sandrine | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC | 21 |
| M | Kurtz | Maxime | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC | 22 |
| Mme | Lagrée | Anne-Claire | Maître de conférences | DSBP | 23 |
| Mme | Le Dudal | Marine | Ingénieur de recherche (DMV) | DSBP | 24 |
| Mme | Legrand | Chantal | Maître de conférences associé | DSBP | 25 |
| M | Mammeri | Mohamed | Maître de conférences | DSBP | 26 |
| Mme | Manguin | Estelle | Maître de conférences | DEPEC | 27 |
| Mme | Marignac | Genevieve | Maître de conférences | DSBP | 28 |
| Mme | Marotto | Stéphanie | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC | 29 |
| Mme | Maurice | Emeline | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC | 31 |
| Mme | Mespouilles-Rivière | Céline | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC | 32 |
| Mme | Mtmet | Narjès | Maître de conférences | DPASP | 33 |
| M | Mortier | Jérémy | Maître de conférences associé | DEPEC | 34 |
| M | Nudelmann | Nicolas | Maître de conférences | DEPEC | 35 |
| M | Pignon | Charly | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC | 36 |
| M | Polack | Bruno | Maître de conférences | DSBP | 37 |
| Mme | Quéré | Émilie | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC | 38 |
| Mme | Ravary-Plumioën | Bérandère | Ingénieur de recherche (DMV) | DPASP | 39 |
| M | Reyes-Gomez | Edouard | Maître de conférences | DSBP | 40 |
| Mme | Rose | Hélène | Maître de conférences associé | DSBP | 41 |
| M | Tanquerel | Ludovic | Maître de conférences | DEPEC | 42 |

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse Grégory JOUVION, Professeur à l'EnvA,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de ma thèse,
Hommage respectueux.

À Mme Sophie LE PODER, Professeur à l'EnvA,
Pour m'avoir proposé ce sujet et m'avoir guidé pendant sa réalisation,
Sincères remerciements.

À Mme Nadia HADDAD-HOANG-XUAN, Professeur à l'EnvA,
Pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse,
Sincères remerciements.

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| Liste des figures..... | 5 |
| Liste des tableaux..... | 7 |
| Liste des abréviations..... | 9 |
| Introduction..... | 11 |
| Première partie : Le SARS-CoV-2, un nouveau coronavirus affectant les animaux..... | 13 |
| I. Rappels sur les Coronavirus..... | 13 |
| A. Classification des Coronavirus et diversité des hôtes..... | 13 |
| B. Morphologie, structure protéique et génome des coronavirus..... | 15 |
| 1. Morphologie des coronavirus..... | 15 |
| 2. Protéines de structure des coronavirus..... | 16 |
| a) Protéine S..... | 16 |
| b) Protéine M..... | 17 |
| c) Protéine E..... | 18 |
| d) Protéine N..... | 18 |
| 3. Autres protéines d'intérêt..... | 19 |
| 4. Génome des coronavirus..... | 19 |
| C. Cycle réplcatif des coronavirus..... | 20 |
| 1. Liaison du virus aux récepteurs cellulaires..... | 20 |
| 2. Entrée dans la cellule..... | 20 |
| 3. Réplication du génome viral..... | 20 |
| a) Traduction du gène ORF1ab..... | 20 |
| b) Formation du complexe réplicase-transcriptase et rôles des protéines non structurales..... | 21 |
| c) Synthèse d'ARN génomique et sous-génomique..... | 21 |
| d) Assemblage des virions..... | 21 |
| e) Sortie des virions..... | 22 |
| II. Particularités du SARS-CoV-2..... | 23 |
| A. Émergence et évolution du SARS-CoV-2..... | 23 |
| 1. Origine du SARS-CoV-2..... | 23 |
| a) Émergence du virus en Chine..... | 23 |
| b) Hypothèse zoonotique..... | 23 |
| c) Hypothèse d'une fuite de laboratoire..... | 24 |
| 2. Évolution vers une pandémie mondiale..... | 25 |
| 3. Émergence de variants..... | 25 |
| B. Structure et génome du SARS-CoV-2..... | 26 |
| 1. Génome..... | 26 |
| 2. Protéines non structurales..... | 27 |
| 3. Protéines structurales..... | 28 |
| 4. Protéines accessoires..... | 29 |
| C. Cycle viral du SARS-CoV-2..... | 30 |
| 1. Fixation et entrée dans la cellule..... | 30 |
| 2. Sortie des virions..... | 31 |
| D. Pathogénicité du SARS-CoV-2..... | 31 |
| E. Variants du SARS-CoV-2..... | 32 |
| 1. Variant Alpha..... | 32 |
| 2. Variant Beta..... | 32 |
| 3. Variant Gamma..... | 32 |
| 4. Variant Delta..... | 33 |
| 5. Variant Omicron..... | 33 |
| Deuxième partie : Les animaux réceptifs et sensibles au SARS-CoV-2..... | 35 |
| I. Spectre d'hôtes du SARS-CoV-2 prédit par étude des possibilités de liaison de la protéine Spike sur le récepteur ACE2..... | 35 |
| II. Réceptivité et sensibilité des animaux de compagnie au SARS-CoV-2..... | 37 |
| A. Réceptivité et sensibilité des carnivores domestiques..... | 37 |

| | |
|--|-----------|
| 1. Infection par le SARS-CoV-2 chez le chat..... | 37 |
| 2. Infection par le SARS-CoV-2 chez le chien..... | 38 |
| B. Réceptivité et sensibilité des nouveaux animaux de compagnie..... | 40 |
| 1. SARS-CoV-2 chez les rongeurs..... | 40 |
| 2. SARS-CoV-2 chez le furet..... | 41 |
| 3. SARS-CoV-2 chez le lapin..... | 41 |
| III. Réceptivité et sensibilité des équidés au SARS-CoV-2..... | 42 |
| IV. Réceptivité et sensibilité des animaux de production au SARS-CoV-2..... | 43 |
| 1. SARS-CoV-2 chez les bovins..... | 43 |
| 2. SARS-CoV-2 chez les petits ruminants..... | 43 |
| 3. SARS-CoV-2 chez les porcs..... | 44 |
| 4. SARS-CoV-2 chez les volailles..... | 44 |
| 5. SARS-CoV-2 chez les visons..... | 45 |
| V. Réceptivité et sensibilité de la faune sauvage et exotique au SARS-CoV-2..... | 45 |
| 1. SARS-CoV-2 chez les cervidés..... | 45 |
| 2. SARS-CoV-2 chez les primates..... | 46 |
| 3. SARS-CoV-2 chez les félidés sauvages..... | 46 |
| 4. Autres animaux sauvages ou exotiques..... | 48 |
| Troisième partie : Lésions, expressions cliniques et transmission du SARS-CoV-2 chez les animaux..... | 51 |
| I. Lésions provoquées par le SARS-CoV-2 chez les animaux..... | 51 |
| A. Lésions chez les animaux de compagnie..... | 51 |
| 1. Lésions chez le chat..... | 51 |
| a) Lésions des voies respiratoires..... | 51 |
| b) Lésions cardiaques..... | 54 |
| c) Lésions pancréatiques..... | 54 |
| 2. Lésions chez le furet..... | 54 |
| 3. Lésions chez le lapin..... | 54 |
| 4. Lésions chez le hamster..... | 55 |
| B. Lésions chez les animaux de production..... | 59 |
| 1. Lésions chez le vison..... | 59 |
| a) Lésions du système respiratoire..... | 59 |
| b) Lésions cardiaques..... | 60 |
| c) Lésions de l'appareil digestif et de ses annexes..... | 61 |
| d) Lésions de l'appareil urinaire..... | 63 |
| e) Lésions des glandes surrénales..... | 64 |
| f) Lésions des organes hémato-lympho-poïétiques..... | 65 |
| g) Lésions du système nerveux..... | 66 |
| 2. Lésions chez le bétail..... | 67 |
| C. Lésions dans la faune sauvage et exotique..... | 67 |
| II. Expression clinique du SARS-CoV-2 chez les animaux..... | 69 |
| A. Expression clinique chez les animaux de compagnie..... | 69 |
| 1. Expression clinique chez le chat et le chien..... | 69 |
| 2. Expression clinique chez le furet..... | 71 |
| 3. Expression clinique chez les rongeurs..... | 71 |
| B. Expression clinique chez les animaux de production..... | 71 |
| C. Expression clinique dans la faune sauvage et exotique..... | 72 |
| III. Transmission du SARS-CoV-2..... | 73 |
| A. Transmission intra-spécifique..... | 73 |
| B. Transmission inter-spécifique..... | 74 |
| 4. Transmission de l'Homme à l'animal..... | 74 |
| 5. Transmission de l'animal à l'Homme..... | 75 |
| 6. Transmission entre différentes espèces animales..... | 77 |
| IV. Les animaux particulièrement sensibles au SARS-CoV-2 et capables de transmettre le virus à l'Homme : synthèse..... | 79 |

| | |
|--|-----------|
| Conclusion..... | 83 |
| Liste des références bibliographiques..... | 85 |
| Annexe 1 – Réceptivité, sensibilité et transmission du SARS-CoV-2 chez les animaux..... | 95 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Coronaviridae, d'après Woo <i>et al.</i> (2023)..... | 14 |
| Figure 2 : Morphologie d'un coronavirus (Master, 2006)..... | 15 |
| Figure 3 : Structure de la protéine S (Master, 2006)..... | 16 |
| Figure 4 : Schéma de la structure de la protéine M (Dolan <i>et al.</i> , 2022)..... | 17 |
| Figure 5 : Génome des coronavirus (Master, 2006)..... | 20 |
| Figure 6 : Cycle viral d'un coronavirus (V'kovski <i>et al.</i> , 2021)..... | 22 |
| Figure 7 : Génome du SARS-CoV-2 (Yadav <i>et al.</i> , 2021)..... | 27 |
| Figure 8 : Entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte, réplication et sortie des virions (Yadav <i>et al.</i> , 2021)..... | 30 |
| Figure 9 : Conservation du récepteur ACE2 et prédictions de la propension à se lier à la protéine S du SRAS-CoV-2 (Damas <i>et al.</i> , 2020)..... | 36 |
| Figure 10 : Chronologie des événements conduisant à l'identification des premiers cas d'infection naturelle au SARS-CoV-2 chez le chien (Sit <i>et al.</i> , 2020)..... | 39 |
| Figure 11 : Analyse histologique de poumons de chats infectés expérimentalement par le SARS-CoV-2 (coloration à l'Hémalun-Éosine-Safran) (Tamil Selvan <i>et al.</i> , 2022)..... | 53 |
| Figure 12 : Analyse histologique des poumons de hamsters, jeunes et âgés, infectés expérimentalement (coloration à l'Hémalun-Éosine-Safran) (Osterrieder <i>et al.</i> , 2020)..... | 56 |
| Figure 13 : Analyse histologique des voies respiratoires et détection du SARS-CoV-2 chez les hamsters dorés infectés expérimentalement (Sia <i>et al.</i> , 2020)..... | 57 |
| Figure 14 : Analyse histologique du tissu pulmonaire de hamsters chinois infectés par le SARS-CoV-2 (a à i) et de hamsters chinois sains (j et k) (coloration à l'Hémalun-Éosine-Safran) (Bertzbach <i>et al.</i> , 2021)..... | 59 |
| Figure 15 : Analyse histologique du tissu cardiaque de visons infectés par le SARS-CoV-2 (Song <i>et al.</i> , 2022)..... | 61 |
| Figure 16 : Analyse histologique de l'estomac de visons infectés par le SARS-CoV-2 (Song <i>et al.</i> , 2022)..... | 62 |
| Figure 17 : Analyse histologique des intestins de visons infectés par le SARS-CoV-2 (Song <i>et al.</i> , 2022)..... | 62 |
| Figure 18 : Analyse histologique du foie de visons infectés par le SARS-CoV-2 (Song <i>et al.</i> , 2022)..... | 63 |

| | |
|--|----|
| Figure 19 : Analyse histologique des reins de visons infectés par le SARS-CoV-2 (Song <i>et al.</i> , 2022)..... | 64 |
| Figure 20 : Analyse histologique des glandes surrénales de visons infectés par le SARS-CoV-2 (Song <i>et al.</i> , 2022)..... | 65 |
| Figure 21 : Analyse histologique des organes hémato-lympho-poïétiques de visons infectés par le SARS-CoV-2 (Song <i>et al.</i> , 2022)..... | 66 |
| Figure 22 : Analyse histologique du cerveau de visons infectés par le SARS-CoV-2 (Song <i>et al.</i> , 2022)..... | 66 |
| Figure 23 : Analyse histologique des poumons et des reins de cerfs de Virginie infectés expérimentalement (Palmer <i>et al.</i> , 2021)..... | 68 |
| Figure 24 : Cas de Covid-19 diagnostiqués chez l'homme au Royaume-Uni entre mars 2020 et avril 2021 (en rouge) et nombre de cas de myocardite diagnostiquées dans le Ralph Veterinary Referral Centre à Marlow (Royaume-Uni) à la même période (en bleu) (Ferasin <i>et al.</i> , 2021)..... | 70 |
| Figure 25 : Évolution de la maladie chez des chats et leurs propriétaires infectés par le SARS-CoV-2 en Belgique, jour après jour. NA : non disponible, ND : non déterminé (Garigliany <i>et al.</i> , 2020)..... | 74 |
| Figure 26 : Analyse phylogénétique du virus isolé chez 88 visons et 18 hommes ayant été en contact avec des visons infectés (Oude Munnink <i>et al.</i> , 2021)..... | 76 |
| Figure 27 : Modalités de transmission du SARS-CoV-2 chez l'animal et l'être humain à partir des données de cas notifiés et des connaissances scientifiques au 11/02/2022 (Plateforme ESA, 2023)..... | 78 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Rôles des protéines non structurales (Yadav <i>et al.</i> , 2021)..... | 28 |
| Tableau 2 : Synthèse des scores de liaison au récepteur, des signes cliniques, lésions et des capacités de transmission pour les espèces animales les plus sensibles au SARS-CoV-2..... | 81 |

Liste des abréviations

- ARDS : *Acute respiratory distress syndrome* (syndrome de détresse respiratoire aigu)
- ACE2 : *Angiotensin-converting enzyme 2* (enzyme de conversion de l'angiotensine 2)
- ARN : Acide ribonucléique
- BCoV : *Bovine coronavirus* (coronavirus bovin)
- CCoV : *Canine alphacoronavirus* (alphacoronavirus canin)
- CIREG : Compartiment intermédiaire réticulum endoplasmique-golgi
- CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée
- CRCoV : *Canine respiratory coronavirus* (coronavirus respiratoire canin)
- CTD : *C-terminal domain* (domaine C-terminal)
- DPI : *Day post-infection* (jour post infection)
- ELISA : *Enzyme-linked immunosorbent assay* (technique d'immunoabsorption par enzyme liée)
- FCoVs : *Feline coronavirus* (coronavirus félin)
- HE : Hémagglutinine Estérase
- HES : Hémalun-Éosine-Safran
- IgG : Immunoglobulines G
- LKR : *Linker region*
- MERS-CoV : *Middle East respiratory syndrome coronavirus* (coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient)
- NSP : *Non-structural protein* (protéine non-structurale)
- NTD : *N-terminal domain* (domaine N-terminal)
- OMS : Organisation mondiale de la Santé
- ORF : *Open Reading Frame* (cadre de lecture ouvert)
- PDCoV : *Porcine deltacoronavirus* (deltacoronavirus porcin)
- PEDV : *Porcine epidemic diarrhea virus* (virus de la diarrhée épidémique porcine)
- PHEV : *Porcine Hemagglutinating Encephalomyelitis Virus* (virus de l'encéphalomyélite hémagglutinante porcine)
- PIF : Péritonite infectieuse féline

PRCV : *Porcine Respiratory Coronavirus* (coronavirus respiratoire porcin)

qPCR : *quantitative Polymerase Chain Reaction* (réaction quantitative en chaîne par polymérase)

RdRp : *RNA-dependent RNA polymerase* (ARN polymérase ARN-dépendante)

RT-qPCR : *Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction* (réaction quantitative en chaîne par polymérase et transcription inverse)

RT-PCR : *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (réaction en chaîne par polymérase et transcription inverse)

SADS-CoV : *Swine acute diarrhea syndrome coronavirus* (coronavirus du syndrome de la diarrhée aiguë porcine)

SARS-CoV : *Severe acute respiratory syndrome coronavirus* (coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère)

SARS-CoV-2 : *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère)

SCoVs : *Swine coronaviruses* (coronavirus porcins)

TCID₅₀ : *Tissue culture infectious dose 50* (dose infectieuse 50 en culture tissulaire)

TGEV : *Transmissible gastroenteritis virus* (gastro-entérite transmissible porcine)

TMPRSS2 : *Transmembrane protease, serine 2* (protéase transmembranaire à sérine 2)

TNT : *Tunneling Nanotube* (nanotube tunnel)

UTR : *Untranslated region* (région non-transcrite)

Introduction

Au cours du XXI^e siècle, des Coronavirus hautement pathogènes d'origine zoonotique provoquant des maladies respiratoires fatales émergent chez l'Homme : le SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome coronavirus) en 2002, le MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus) en 2012 et le SARS-CoV-2 en 2019, faisant de l'émergence de nouveaux coronavirus un problème de santé publique (Hu *et al.*, 2021). En 2019, le SARS-CoV-2, est à l'origine d'une épidémie de pneumonie touchant la ville de Wuhan en Chine (Hu *et al.*, 2021). Il s'agit du septième Coronavirus capable d'affecter l'Homme (Bai *et al.*, 2021). Ce virus se révèle être hautement transmissible. En quelques mois, il se répand dans le monde, infectant bien plus de personnes que le SARS-CoV et le MERS-CoV et provoquant de nombreux décès (Hu *et al.*, 2021).

De nombreux Coronavirus sont capables d'infecter les animaux, comme le virus de la péritonite infectieuse féline, le virus de la diarrhée épidémique porcine ou encore le coronavirus aviaire (Woo *et al.*, 2023). Des études ont également montré que le SARS-CoV et le MERS-CoV étaient susceptibles d'infecter un grand nombre d'espèces animales et de circuler au sein de ces espèces, constituant pour certains des réservoirs du virus. Par ailleurs, il a été établi que l'origine de ces deux virus était zoonotique. Ainsi, les animaux ont joué un rôle important dans l'émergence et la propagation des Coronavirus humains par le passé (Bonilla-Aldana *et al.*, 2020).

Aujourd'hui, l'origine de l'émergence du SARS-CoV-2 n'est pas encore totalement élucidée. Une hypothèse zoonotique est fortement suspectée, sans que celle-ci n'ait pu être vérifiée et sans que l'hôte intermédiaire supposé n'ait été identifié (Berche, 2023). La recherche de ce présumé hôte intermédiaire et la crainte que des animaux puissent être des réservoirs du virus sont deux des raisons principales pour lesquelles un grand nombre d'études portant sur la réceptivité des animaux ont été publiées. Des études ont également été réalisées dans le but d'établir des modèles animaux pour l'étude de la physiopathologie du virus, des traitements et des vaccins à destination de l'espèce humaine.

Ce travail bibliographique a pour objectif de produire une synthèse regroupant les informations disponibles concernant les espèces animales réceptives en conditions naturelles au SARS-CoV-2, les lésions induites par le virus et son expression clinique chez les espèces sensibles et le rôle joué par les animaux dans sa transmission.

Première partie : Le SARS-CoV-2, un nouveau coronavirus affectant les animaux

I. Rappels sur les Coronavirus

A. Classification des *Coronavirus* et diversité des hôtes

Les Coronavirus sont reconnus comme une famille virale dans les années 1960. La création de la famille des *Coronaviridae* est approuvée par le Comité international de taxonomie des virus en 1975 et il ne contient alors qu'un seul genre, les *Coronavirus* (Sturman et Holmes, 1983).

Actuellement, la famille des *Coronaviridae* est un groupe monophylétique de virus appartenant au sous-ordre des *Cornidovirineae*, à l'ordre des *Nidovirales*, à la classe des *Pisoniviricetes*, à l'embranchement des *Pisuviricota*, au règne des *Orthornavirae* et au royaume des *Riboviria* (Woo et al., 2023).

Les *Coronaviridae* sont capables d'infecter quatre des sept classes de vertébrés : les Oiseaux, les Mammifères, les Amphibiens et les *Ostéichthyens* (ou poissons osseux). Aujourd'hui, trois sous-familles appartiennent aux *Coronaviridae* : les *Orthocoronavirinae* affectant les Oiseaux et les Mammifères, les *Letovirinae* affectant les Amphibiens et les *Pitovirinae* affectant les *Ostéichthyens* (ou poissons osseux). La sous-famille des *Letovirinae* regroupe les virus du genre *Alphaletovirus* et celle des *Pitovirinae* regroupe les virus du genre *Alphapironavirus*. Enfin, la sous-famille des *Orthocoronavirinae* regroupe quatre genres de virus : les *Alphacoronavirus*, les *Betacoronavirus*, les *Deltacoronavirus* et les *Gammacoronavirus*. La famille des *Coronaviridae* inclut 54 espèces de virus connus à ce jour (Woo et al., 2023). Ces espèces sont répertoriées dans la figure 1.

Figure 1 : Coronaviridae, d'après Woo *et al.* (2023)

| Sous-familles | Genres | Sous-genres | Espèces | | |
|---------------------------|--|---------------------------|--|--------------|--|
| Orthocoronavirinae | Alphacoronavirus | Pedacovirus | Alphacoronavirus BT020 Scotophilus bat coronavirus Alphacoronavirus WA 1087 Porcine epidemic diarrhea virus | | |
| | | Colacovirus | Bat coronavirus CDPHE15 | | |
| | | Myotacovirus | Myotis ricketti alphacoronavirus Sax-2011 Alphacoronavirus WA3607 | | |
| | | Decacovirus | Rhinolophus ferrumequinum alphacoronavirus HuB-2013 Alphacoronavirus CHB25 Bat coronavirus HKU10 | | |
| | | Minunacovirus | Miniopterus bat coronavirus 1 Miniopterus bat coronavirus HKU8 Alphacoronavirus HKU33 | | |
| | | Nyctacovirus | Alphacoronavirus WA2028 Nyctalus velutinus alphacoronavirus SC-2013 Pipistrellus kuhlii coronavirus 3398 | | |
| | | Amalacovirus | Alphacoronavirus AMALF | | |
| | | Setracovirus | Human coronavirus NL63 NL63-related bat coronavirus strain BtKYNL63-9b | | |
| | | Duvinacovirus | Human coronavirus 229E | | |
| | | Rhinacovirus | Rhinolophus bat coronavirus HKU2 | | |
| | | Luchacovirus | Lucheng Rn rat coronavirus | | |
| | | Minacovirus | Mink coronavirus 1 | | |
| | | Teqacovirus | Alphacoronavirus 1 | | |
| | | Sunacovirus | Suncus murinus coronavirus X74 | | |
| | | Soracovirus | Sorex araneus coronavirus T14 Human coronavirus HKU1 | | |
| | | Orthocoronavirinae | Betacoronavirus | Embecovirus | Murine coronavirus Betacoronavirus 1 Myodes coronavirus 2JL14 China Rattus coronavirus HKU24 Roussettus bat coronavirus Roussettes bat coronavirus HKU9 Eidolon bat coronavirus C704 |
| | | | | Sarbecovirus | Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus |
| Hibecovirus | Bat Hp-betacoronavirus Zhejiang2013 Hedgehog coronavirus 1 | | | | |
| Merbecovirus | Middle East respiratory syndrome-related coronavirus Pipistrellus bat coronavirus HKU5 Tylonycteris bat coronavirus HKU4 | | | | |
| Igacovirus | Avian coronavirus Avian coronavirus 9203 Duck coronavirus 2714 | | | | |
| Brangacovirus | Goose coronavirus CB17 | | | | |
| Cegacovirus | Beluga whale coronavirus SW1 | | | | |
| Herdecovirus | Night heron coronavirus HKU19 | | | | |
| Andecovirus | Wigeon coronavirus HKU20 Common moorhen coronavirus HKU21 | | | | |
| Deltacoronavirus | Buldecovirus Bulbul coronavirus HKU11 White-eye coronavirus HKU 16 Coronavirus HKU15 Munia coronavirus HKU13 | | | | |
| Letovirinae | Alphaletovirus | | | Milecovirus | Microhyla letovirus 1 |
| | | | | Pitovirinae | Alphapironavirus |

Le terme « coronavirus » sera employé par la suite pour qualifier la sous-famille des *Orthocoronavirinae*.

B. Morphologie, structure protéique et génome des coronavirus

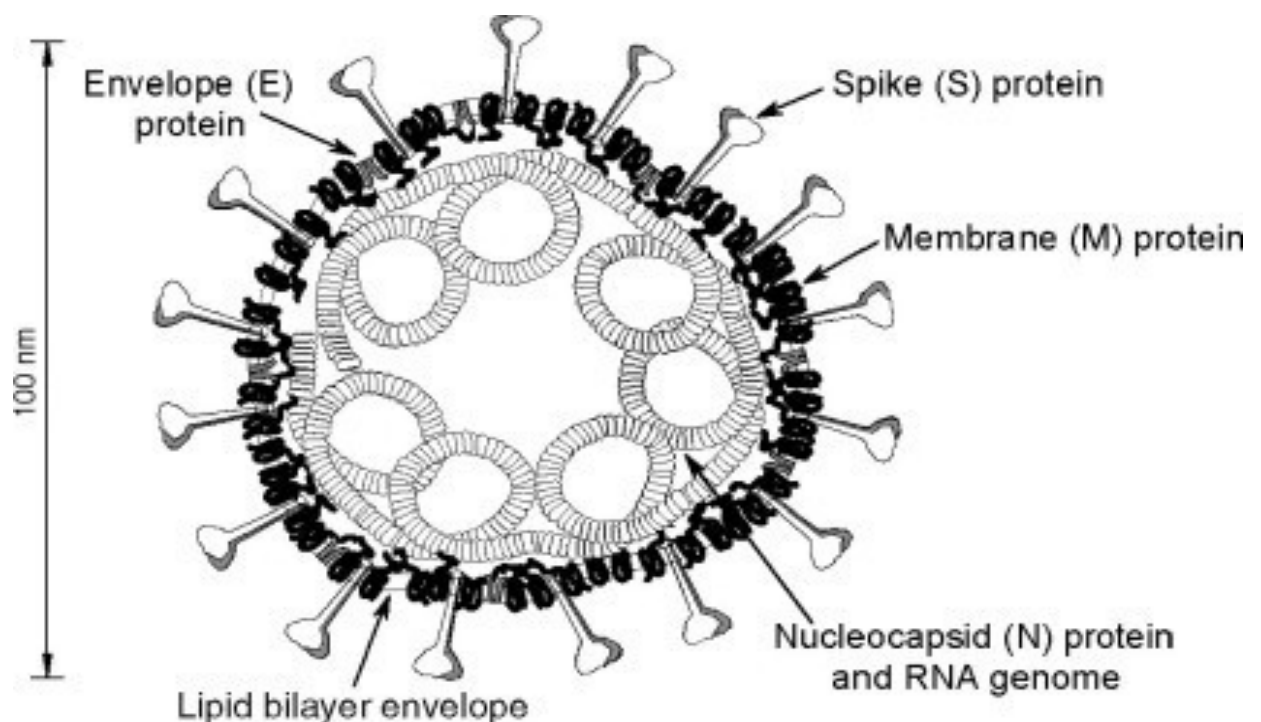
1. Morphologie des coronavirus

Les coronavirus ont une forme sphérique. Leur diamètre varie généralement entre 80 et 120 nanomètres. Ils sont composés d'une nucléocapside contenant le génome viral à ARN, et d'une enveloppe lipidique incluant 3 ou 4 protéines virales de structure (Masters, 2006). L'enveloppe est épaisse et mesure en moyenne 7,8 nanomètres (Woo *et al.*, 2023).

La figure 2 présente la morphologie des coronavirus. Des spicules ou péplomères formées par la protéine S font saillie vers l'extérieur et leur confèrent une forme en « couronne solaire » qui est à l'origine de leur nom. La projection de ces spicules vers l'extérieur de l'enveloppe peut varier de 17 à 20 nanomètres environ. Leur base est fine et s'élargit jusqu'à environ 10 nanomètres à leur extrémité (Masters, 2006). Les membres du sous-genre des *Embecovirus* appartenant au genre des *Betacoronavirus* possèdent une deuxième protéine de structure se projetant vers l'extérieur de l'enveloppe. Ces structures, plus petites que les premières, mesurent 5 à 7 nanomètres de long et correspondent à une hémagglutinine estérase (HE) (Woo *et al.*, 2023).

La nucléocapside virale est hélicoïdale. Elle est composée d'un brin d'ARN et de nucléoprotéines (N) (Masters, 2006).

Figure 2 : Morphologie d'un coronavirus (Master, 2006)



2. Protéines de structure des coronavirus

L'enveloppe protéique des coronavirus est formée d'au moins trois protéines membranaires : la protéine Spike (S), la protéine de membrane (M) et la protéine d'enveloppe (E) (Masters, 2006). La protéine HE n'est présente que chez certaines espèces de coronavirus (Woo *et al.*, 2023).

a) Protéine S

La protéine S est une grande protéine transmembranaire, sa structure est représentée dans la figure 3. Elle est assemblée en trimères. Chaque monomère a un poids d'environ 128 à 160 kDa avant glycosylation. La masse moléculaire des formes glycosylées peut atteindre jusqu'à 200 kDa. Elle possède une extrémité N-terminale au niveau de son ectodomaine et une extrémité C-terminale au niveau de son endodomaine (Masters, 2006).

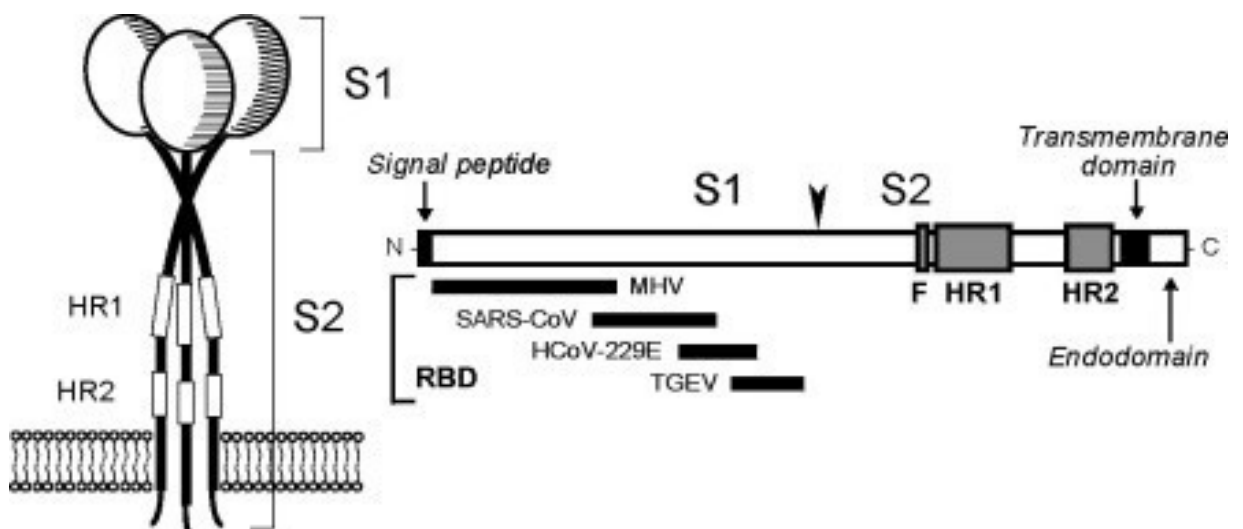
L'ectodomaine de la protéine contient de très nombreux sites de glycosylation potentiels et entre 30 et 50 résidus de cystéine. Un peptide signal est présent au niveau de son extrémité N-terminale, permettant son insertion au niveau du reticulum endoplasmique (Masters, 2006).

Certains coronavirus possèdent un site au sein de leur ectodomaine permettant le clivage de la protéine en deux polypeptides par une protéase *trypsin-like*. Ces polypeptides S1 et S2 sont de taille approximativement similaire. Dans le cas des coronavirus qui ne possèdent pas ce site de clivage, S1 et S2 désignent la moitié N-terminale et C-terminale respectivement. La partie S1 est la partie qui varie le plus entre les différents coronavirus. La partie composée de la portion S2 de l'ectodomaine et du début du domaine transmembranaire est la plus conservée (Masters, 2006).

La protéine S joue un rôle dans la liaison au récepteur et dans la fusion membranaire avec la cellule hôte (Masters, 2006).

Figure 3 : Structure de la protéine S (Master, 2006)

À gauche : Organisation trimérique, À droite : Schéma de la structure secondaire, RBD : receptor binding site, F : peptide de fusion, HR : Heptad repeat



b) Protéine M

La protéine M est la protéine la plus abondante au sein de l'enveloppe virale. Elle est formée de 221 à 262 acides aminés et a un poids moléculaire de 25 à 30 kDa avant glycosylation (Masters, 2006).

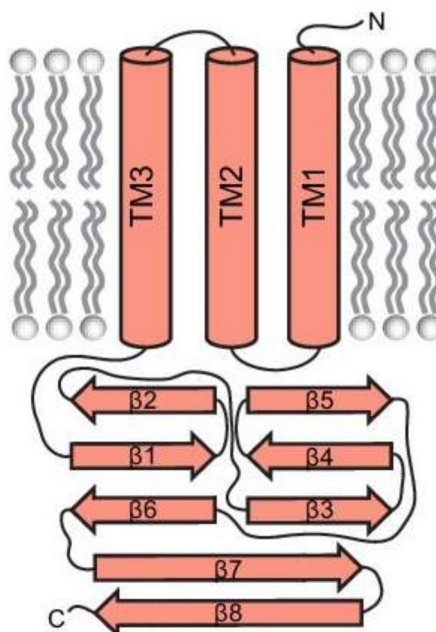
La protéine M est une protéine polytopique, c'est-à-dire qu'elle est en contact avec les deux compartiments séparés par la membrane, comme le montre la figure 4. Elle est la première protéine virale membranaire polytopique à avoir été décrite. Elle possède un domaine avec une extrémité N-terminale à l'extérieur du virion, trois hélices alpha transmembranaires et une extrémité C-terminale à l'intérieur du virion. L'endodomaine constitue la plus grande partie de la protéine (Masters, 2006). Une protéine M possédant quatre domaines transmembranaires et une extrémité C-terminale en dehors du virion a été décrite dans le cas du virus de la gastro-entérite transmissible porcine (*Alphacoronavirus 1*) (Escors *et al.*, 2001). Deux conformations de la protéine sont décrites : allongée et compacte. La présence de la protéine M allongée est nécessaire à la formation de l'enveloppe virale rigide et convexe. Une densité élevée de protéines S a été observée dans les régions où la protéine M allongée est abondante, suggérant l'existence d'interactions entre ces deux protéines (Neuman *et al.*, 2011).

Le domaine le mieux conservé au sein des coronavirus est un segment de 25 résidus compris dans le troisième domaine transmembranaire et le début de l'endodomaine. L'ectodomaine est la partie de la protéine qui est la moins conservée. Selon l'espèce de coronavirus, ce domaine peut subir une O-glycosylation ou une N-glycosylation. Cette glycosylation aurait une influence sur le tropisme du virus (Masters, 2006).

Figure 4 : Schéma de la structure de la protéine M

TM : domaine transmembranaire ; β : feuillet β

Licence CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (Dolan *et al.*, 2022)



c) Protéine E

La protéine E est une protéine membranaire formée de 76 à 109 acides aminés. Il s'agit d'un petit polypeptide d'un poids de 8,4 à 12 kDa, présent en faible quantité, ce qui en fait un constituant mineur du virion. Elle est formée d'une courte extrémité N-terminale hydrophile de 8 à 12 acides aminés, d'une région hydrophobe transmembranaire de 21 à 29 acides aminés dont 2 à 4 cystéines et d'une extrémité C-terminale hydrophile de 39 à 76 acides aminés (Masters, 2006).

Le domaine transmembranaire contient au moins une région organisée en hélice alpha amphipathique, c'est-à-dire qui est composée d'acides aminés hydrophiles d'un côté du cylindre formé par l'hélice alpha et hydrophobes de l'autre. Cette région forme un canal ionique (Schoeman et Fielding, 2019).

La protéine E joue un rôle dans l'assemblage et la morphogenèse du virion. Elle a été identifiée comme étant un facteur de virulence pour certains coronavirus (Woo *et al.*, 2023).

d) Protéine N

La protéine N est une phosphoprotéine de 43 à 50 kDa qui est liée au brin d'ARN (Masters, 2006). Sa longueur et sa séquence d'acides aminés varie selon les espèces de coronavirus (Zúñiga *et al.*, 2010). Elle forme la nucléocapside virale qui entoure le génome. La nucléocapside est organisée en petites unités hélicoïdales qui lui donnent un aspect enroulé à l'intérieur du virion (Masters, 2006).

Plusieurs espèces de coronavirus adoptent un modèle en trois domaines de cette protéine. Les deux premiers constituent la plus grande partie de la molécule. Ils sont riches en arginines et en lysines. Le troisième domaine correspond à la courte extrémité C-terminale. Celle-ci est chargée négativement compte-tenu de la présence de nombreux acides aminés acides. Les limites entre les différents domaines ne sont pas toujours clairement définies (Masters, 2006). Plus récemment, un modèle en deux domaines séparés par une longue région désorganisée a été proposé (Zúñiga *et al.*, 2010). Une région de 30 acides aminés située proche de la jonction entre les deux premiers domaines est fortement conservée parmi les coronavirus (Masters, 2006).

La phosphorylation de la protéine peut intervenir au niveau de différents acides aminés selon l'espèce de coronavirus. Elle est décrite au niveau d'une sérine pour le virus de l'hépatite murine et au niveau d'une thréonine pour le virus de la bronchite infectieuse aviaire, par exemple. La phosphorylation jouerait un rôle dans l'assemblage et la maturation des virions et induirait un changement conformationnel de la protéine (Masters, 2006).

Une étude a montré que la protéine N du virus de la gastro-entérite transmissible est une protéine chaperonne, c'est-à-dire une protéine possédant une longue région désordonnée, capable de se lier à un acide nucléique de façon non spécifique et qui aide l'ARN à adopter sa conformation fonctionnelle. Par extension, l'étude suggère que les protéines N de tous les coronavirus sont des protéines chaperonnes (Zúñiga *et al.*, 2007).

Outre son rôle structurel, la protéine N est impliquée dans le complexe de réplication/transcription de l'ARN viral. Il s'agit d'un antagoniste de l'interféron de type I et elle joue un rôle dans l'activation des voies de signalisation cellulaire et la régulation de la progression du cycle cellulaire (Wu *et al.*, 2009; Zúñiga *et al.*, 2010).

3. Autres protéines d'intérêt

Tous les coronavirus possèdent des séquences nucléotidiques supplémentaires susceptibles d'être traduites en protéines accessoires. Ce sont des cadres de lecture ouverts, aussi appelés *open reading frames* (ORFs) en anglais, qui s'ajoutent aux séquences codant les protéines S, M, E et N. Leur nombre varie d'un à huit gènes supplémentaires. Ces protéines ne semblent pas essentielles à la réplication virale *in vitro* mais semblent impliquées dans la pathogenèse virale *in vivo* (Masters, 2006).

Les membres du sous-genre *Embecovirus* appartenant au genre *Betacoronavirus* possèdent une hémagglutinine-estérase (HE) (Woo *et al.*, 2023). Il s'agit d'une glycoprotéine transmembranaire assemblée en un homodimère. Elle est composée d'un large ectodomaine N-terminal, d'un domaine transmembranaire et d'un très court endodomaine C-terminal (Masters, 2006). La présence de cette protéine serait la conséquence d'un transfert horizontal de gène provenant des *Orthomyxoviridae*. Elle intervient dans la liaison réversible du virion aux acides sialiques O-acétylés en agissant comme une lectine (protéine qui se lie spécifiquement aux glucides) et de par son activité enzymatique permettant la libération des virions (Zeng *et al.*, 2008; Langereis *et al.*, 2010).

4. Génome des coronavirus

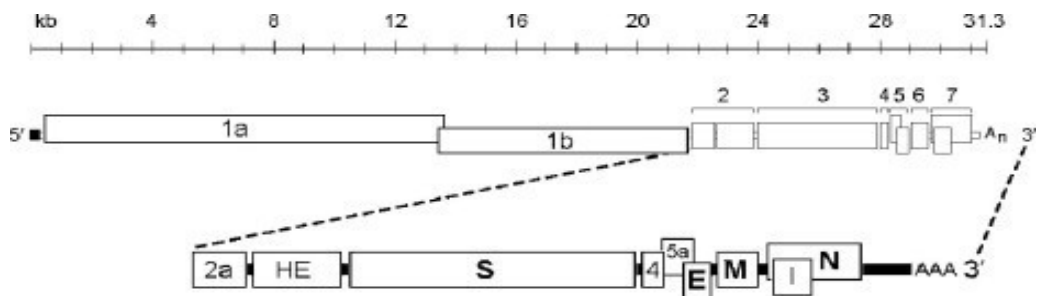
Le génome des coronavirus est représenté dans la figure 5. Il s'agit d'une molécule d'ARN sens positif simple brin non segmenté, ce qui lui permet d'être directement traduit par la cellule hôte. Le brin d'ARN est composé d'une coiffe à l'extrémité 5' et d'une queue poly(A) à l'extrémité 3'. Les coronavirus possèdent un très grand génome allant de 27,3 à 31,3 kb selon l'espèce (Masters, 2006).

Les gènes codant les protéines S, M, E et N représentent moins d'un tiers de sa capacité codante. Ceux-ci sont rassemblés à l'extrémité 3'. Un peu moins des deux tiers du génome est occupée par un gène codant les protéines impliquées dans le complexe de réplication/transcription. Ce gène contient deux cadres de lecture ouverts se chevauchant légèrement : rep1a et rep1b codant respectivement les polyprotéines pp1a et pp1ab. L'ordre des gènes au sein du brin d'ARN est le même pour tous les coronavirus : 5'-réplicase-S-E-M-N-3'. Le génome des coronavirus contient au moins un cadre de lecture ouvert (ORF) supplémentaire codant des protéines accessoires. Ces gènes supplémentaires peuvent se chevaucher ou être incorporés dans un autre gène (Masters, 2006).

Le génome possède une région non traduite de 210 à 530 nucléotides à l'extrémité 5' et une région non traduite de 270 à 500 nucléotides à l'extrémité 3'. Les régions non codantes situées entre les cadres de lecture ouverts sont généralement petites et jouent un rôle dans la réplication du génome viral (Masters, 2006).

Figure 5 : Génome des coronavirus (Master, 2006)

1a et 1b : gènes codant le complexe réplication/transcription ; S, E, M et N : protéines de structure ; 2a, HE, 4, 5a, et I : protéines accessoires



C. Cycle réplcatif des coronavirus

1. Liaison du virus aux récepteurs cellulaires

La protéine S est capable de se lier à un récepteur membranaire de la cellule hôte. Cette liaison est généralement spécifique d'espèce. La liaison s'effectue au niveau du domaine S1 de la protéine S. Selon le virus, le site de liaison au récepteur membranaire se situe sur la partie N-terminale ou C-terminale de la région S1 de la protéine S. La nature du récepteur membranaire de la cellule hôte varie en fonction des virus. Le récepteur peut être une aminopeptidase ou une enzyme de conversion de l'angiotensine 2, par exemple (Fehr et Perlman, 2015). La figure 6 illustre les différentes étapes du cycle viral.

2. Entrée dans la cellule

Suite à sa liaison au récepteur de la cellule hôte, la protéine S est clivée sur deux sites distincts par une protéase. Ces deux sites sont situés au niveau de la région S2 de la protéine S. Le premier clivage permet de séparer le site de liaison au récepteur membranaire du site de fusion de la protéine S. Le deuxième clivage permet d'exposer le peptide de fusion. Ce peptide de fusion s'insère dans la membrane de la cellule hôte. Il est suivi par une répétition de deux heptades situées dans le domaine S2, appelées HR1 et HR2. Celles-ci forment un faisceau de six hélices antiparallèles permettant la fusion du virion à la membrane cellulaire. Le génome viral est alors libéré dans le cytoplasme de la cellule (Fehr et Perlman, 2015).

3. Réplication du génome viral

a) Traduction du gène ORF1ab

Dès lors que le génome viral est introduit dans le cytoplasme de la cellule hôte, la traduction du gène ORF1ab peut débuter (figure 6). Le génome viral contient une séquence glissante UUUAAC et un pseudonœud capables d'induire un décalage du cadre de lecture permettant la traduction de ORF1a et ORF1b dont une partie des cadres de lecture se chevauchent. Un pseudonœud est une structure résultant de l'appariement entre les nucléotides constituant une

boucle et une autre région sur le brin d'ARN. Ce décalage du cadre de lecture ne survient pas systématiquement, le ribosome étant souvent capable de dérouler la structure en pseudonœud. De ce fait, la plupart du temps, seul ORF1a est traduit. Il est supposé que ce mécanisme permettrait de contrôler la proportion de pp1a par rapport à pp1ab ou de retarder la synthèse de pp1ab jusqu'à ce que l'environnement soit propice à la réplication de l'ARN (Masters, 2006; Fehr et Perlman, 2015).

b) Formation du complexe réplique-transcriptase et rôles des protéines non structurales

Les polyprotéines pp1a et pp1ab sont composées d'un ensemble de protéines non structurales. La polyprotéine pp1a est composée des protéines non structurales 1 à 11 et pp1ab des protéines 1 à 10 et 12 à 16. Elles subissent des clivages par des protéases virales qui permettent la séparation des différentes protéines non structurales. Certaines de ces protéines non structurales s'assemblent entre elles pour former un complexe de réplication/transcription. Ce complexe permet de créer un environnement propice à la synthèse de l'ARN et est responsable de la réplication et de la transcription des ARN sous-génomiques (Masters, 2006; Fehr et Perlman, 2015).

Les protéines non structurales issues de pp1a et pp1ab possèdent d'autres domaines enzymatiques, certains ayant des fonctions importantes dans la réplication de l'ARN. Parmi celles-ci, la protéine non structurale nsp12 code pour l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) qui catalyse la réplication de l'ARN. Certaines protéines possèdent d'autres fonctions, n'étant pas toutes définies. Par exemple, les protéines *nsp1*, *nsp3* et *nsp16* sont capables de bloquer la réponse immunitaire innée de la cellule hôte (Fehr et Perlman, 2015).

c) Synthèse d'ARN génomique et sous-génomique

Suite à la formation du complexe de réplication/transcription, la synthèse d'ARN commence. Elle aboutit à la synthèse de brins d'ARN génomiques et sous-génomiques par transcription à partir d'un brin d'ARN antisens. Les ARN sous-génomiques sont des ARN messagers issus d'une transcription partielle du brin d'ARN viral antisens. Ils servent à la synthèse des protéines structurales et accessoires (Fehr et Perlman, 2015).

d) Assemblage des virions

La traduction des ARN sous-génomiques aboutit à la formation des protéines structurales S, E, M et N. La protéine N s'associe au génome viral. Les protéines S, E et M s'insèrent au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique. Puis, ces protéines se retrouvent dans le compartiment intermédiaire réticulum endoplasmique-golgi (CIREG), organite situé entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. La protéine N et le génome sont alors enveloppés dans le CIREG, formant un nouveau virion (figure 6). Ce processus est appelé bourgeonnement intracellulaire (Fehr et Perlman, 2015).

Des interactions entre les différentes protéines structurales S, M, E et N sont nécessaires à la formation de nouveaux virions. La protéine M est abondante au sein de l'enveloppe virale mais la formation de nouveaux virions n'est possible qu'en présence de la protéine E, suggérant ainsi

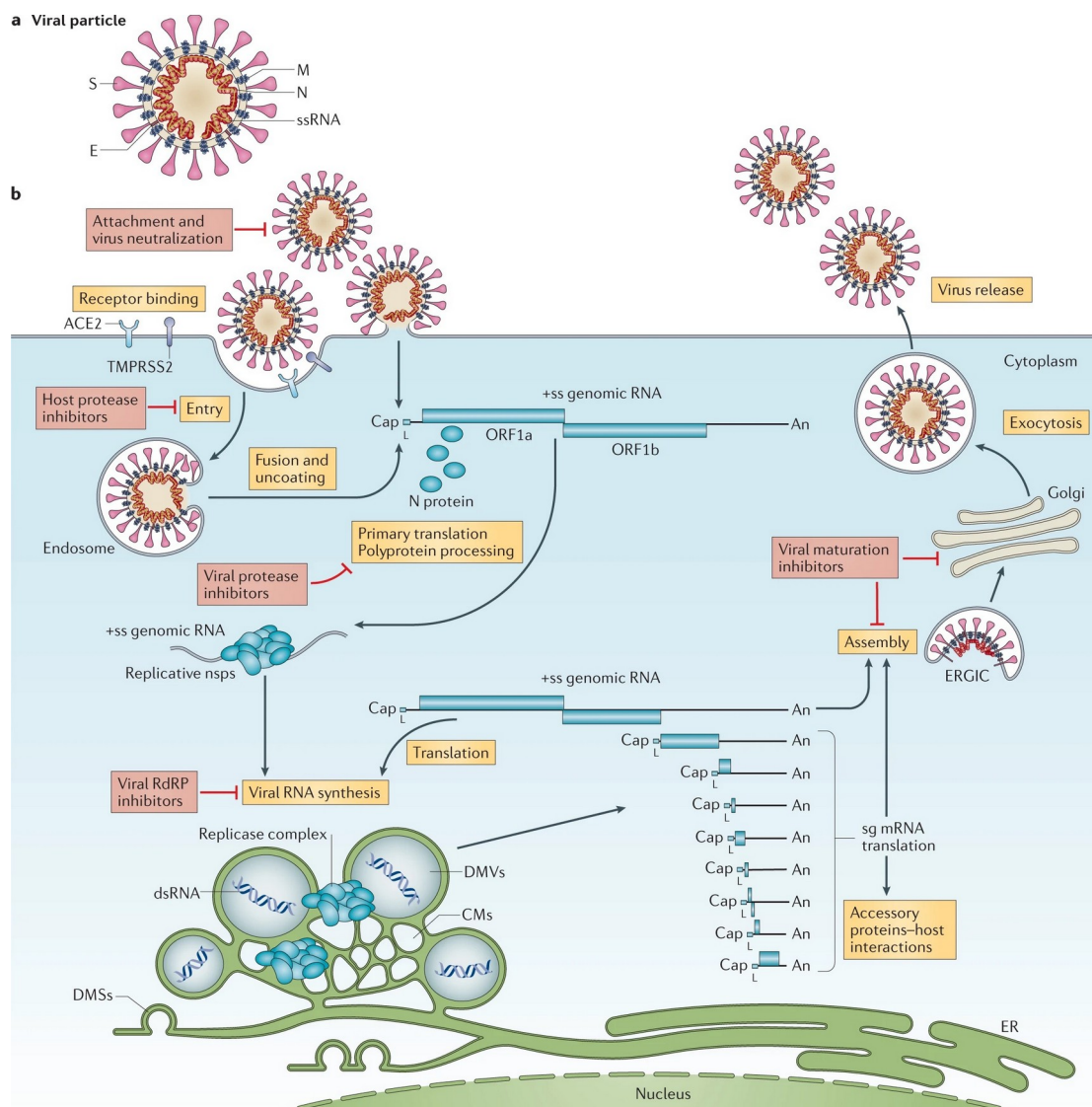
que les deux protéines interagissent entre elles pour former l'enveloppe virale. Le rôle de la protéine E n'est pas encore clairement établi. Selon les études, la protéine E induirait la courbure de la membrane, empêcherait l'agrégation des protéines M, ou encore favoriserait la libération du virus en altérant la voie de sécrétion de la cellule hôte. La protéine M se lie également à la protéine N de la nucléocapside, ce qui achève la formation du virion (Masters, 2006; Fehr et Perlman, 2015).

e) *Sortie des virions*

Le nouveau virion est transporté vers la membrane de la cellule hôte dans une vésicule de transport. Cette vésicule fusionne avec la membrane cellulaire pour relarguer le virion par exocytose (figure 6). Dans le cas de certains coronavirus, les protéines S qui ne participent pas à la formation du virion s'insèrent au niveau de la membrane de la cellule hôte. Elles servent alors d'intermédiaires à la fusion des cellules infectées aux cellules adjacentes (formation de syncytia), ce qui permet au virus de se propager dans l'organisme sans être détecté et neutralisé par des anticorps spécifiques au virus (Fehr et Perlman, 2015).

Figure 6 : Cycle viral d'un coronavirus (V'kovski et al., 2021)

Cap : coiffe 5', *An* : queue poly-A, *nsp*s : protéines non structurales, *DMV* : vésicule à deux membranes, *CM* : convolution des membranes, *DMS* : petite vésicule ouverte à double membrane



II. Particularités du SARS-CoV-2

A. Émergence et évolution du SARS-CoV-2

1. Origine du SARS-CoV-2

a) Émergence du virus en Chine

En décembre 2019, des pneumonies d'origine inconnue provoquant des symptômes semblables à ceux des pneumonies virales causées par le SARS-CoV et le MERS-CoV sont rapportées dans la ville de Wuhan, en Chine. Les patients présentent de la fièvre, une toux, une gêne au niveau du thorax et dans les cas les plus sévères, une dyspnée et une infiltration pulmonaire bilatérale (Hu *et al.*, 2021).

Une étude épidémiologique menée sur les 27 premiers patients identifiés présentant ces symptômes révèle que la plupart d'entre eux ont un lien avec le marché de fruits de mer de Huanan situé dans la ville de Wuhan. Ce marché n'est pas dédié uniquement à la vente de fruits de mer, puisqu'on y trouve également des animaux vivants à la vente comme de la volaille ou des animaux sauvages (Deng et Peng, 2020). D'après l'étude de Wu et McGoogan (2020), le premier cas aurait été identifié le 8 décembre 2019. La Commission municipale de la santé de Wuhan informe l'Organisation Mondiale de la Santé et le public concernant l'épidémie de pneumonie d'origine encore indéterminée le 31 décembre 2019.

Des chercheurs chinois parviennent à identifier l'agent pathogène en cause par séquençage de l'ARN et isolement du virus à partir d'échantillons de fluides obtenus par lavage bronchoalvéolaire de patients atteints de pneumonie sévère. Il s'agit d'un nouveau *Betacoronavirus*. L'annonce publique de cette découverte est faite le 9 janvier 2020. La première séquence génomique du virus est publiée en ligne le 10 janvier et elle est partiellement complétée le 12 janvier (Hu *et al.*, 2021).

Le 11 février 2020, le nouveau virus est nommé SARS-CoV-2 par le Comité International de la Taxonomie des Virus. Au sein de ce comité, un groupe d'étude est constitué pour chaque famille virale. Ce groupe détermine la place des nouveaux virus au sein de la famille d'après sa séquence génomique. La maladie causée par le SARS-CoV-2 est appelée Covid-19 (*Coronavirus disease 2019*) par l'OMS (Hu *et al.*, 2021).

L'origine du virus n'est pas encore complètement établie. Deux hypothèses s'affrontent et sont présentées ci-dessous : une origine zoonotique ou une fuite de laboratoire.

b) Hypothèse zoonotique

Le génome du SARS-CoV-2 est proche du génome de coronavirus affectant les chauves-souris, ce qui semble soutenir l'hypothèse d'une origine zoonotique. Le virus le plus proche du SARS-CoV-2 est le virus RaTG13 affectant les Chauves-souris *Rhinolophus affinis* et qui possède un génome identique à celui du SARS-CoV-2 à 96,2 % (Zhou *et al.*, 2020). Une première hypothèse est donc la transmission directe du virus depuis la chauve-souris vers l'homme. Cependant, ces chauves-souris sont retrouvées dans une zone géographique éloignée de Wuhan, à environ 1 500 km (Zhang et Holmes, 2020).

Plus récemment, un prélèvement effectué sur une chauve-souris *Rhinolophus malayanus* a permis d'identifier un nouveau coronavirus nommé RmYN02 identique à 93,3 % du SARS-CoV-2. Sa séquence du gène 1ab est encore plus proche de celle du SARS-CoV-2 que l'est celle du RaTG13. Deux autres coronavirus, ZC45 et ZXC21, touchant les chauves-souris *Rhinolophus pusillus* appartiennent également à la lignée apparentée au SARS-CoV-2 (Hu *et al.*, 2021).

Cependant, les coronavirus affectant les chauves-souris se trouvant proches de Wuhan sont plutôt éloignés du SARS-CoV-2 d'un point de vue phylogénétique. Enfin, même si les génomes semblent très proches, cela représenterait plus de vingt ans d'évolution de la séquence génétique pour aboutir au génome du SARS-CoV-2 (Zhang et Holmes, 2020). Ainsi, même si le SARS-CoV-2 a pu évoluer à partir de ces coronavirus, il est peu probable qu'ils soient des ancêtres directs du virus (Hu *et al.*, 2021). Cependant, une circulation silencieuse du virus au sein de l'espèce humaine depuis plusieurs années n'est pas formellement exclue, qu'elle ait été initiée par une chauve-souris ou par un hôte intermédiaire (Berche, 2023).

S'il est probable que le virus ait émergé à partir d'un coronavirus issu de chauves-souris, il est également probable qu'un hôte animal ait joué le rôle d'hôte intermédiaire avant la contamination de l'homme. À titre de comparaison, la civette des palmiers a été identifiée comme étant l'hôte intermédiaire du SARS-CoV. Les séquences génétiques du virus chez l'hôte intermédiaire étaient identiques à celles du virus humain à plus de 99 %. Pour le MERS-CoV, le dromadaire représente l'hôte de liaison qui assure la transmission du virus à l'Homme et il est, encore actuellement, un réservoir du virus à l'origine de contamination humaine (Hu *et al.*, 2021).

Outre les chauves-souris, le pangolin a été identifié comme étant un hôte de multiples virus apparentés au SARS-CoV-2. Bien que leurs séquences génétiques soient proches de celle du SARS-CoV-2, jusqu'à 92,4 % de similarité, elles diffèrent trop pour considérer le pangolin comme étant l'hôte intermédiaire du SARS-CoV-2. Il n'y a donc pas de preuve, à l'heure actuelle, d'une implication directe du pangolin dans l'émergence du SARS-CoV-2. Ainsi, même si l'implication d'un hôte intermédiaire est fortement suspectée, son existence et sa nature n'ont pas été déterminées pour le moment (Hu *et al.*, 2021).

c) Hypothèse d'une fuite de laboratoire

La deuxième hypothèse concernant l'origine du SARS-CoV-2 est l'hypothèse d'une fuite de laboratoire accidentelle. Bien que peu fréquentes, des fuites d'agents pathogènes dangereux depuis des laboratoires ont été rapportées dans plusieurs pays. C'est le cas notamment du virus H1N1 en 1977 qui engendra une pandémie et dont l'origine est une fuite de laboratoire accidentelle (Segreto et Deigin, 2021).

Différents scénarios pourraient être à l'origine d'une fuite du virus depuis un laboratoire. La première possibilité est qu'un animal contaminé se soit échappé du laboratoire et qu'il ait contaminé d'autres animaux ou des Hommes en dehors du laboratoire. La deuxième hypothèse est qu'un employé du laboratoire ait été contaminé par contact avec un animal contaminé ou lors d'une manipulation expérimentale du virus. La dernière hypothèse est une fuite du virus secondaire à un défaut ou une erreur dans la procédure de décontamination des déchets (Segreto et Deigin, 2021).

L'un des arguments avancés en faveur d'une fuite de laboratoire est l'absence d'identification d'un hôte intermédiaire après maintenant trois ans de recherches dans un contexte

de proximité avec un laboratoire de recherche ayant manipulé des *Sarbecovirus* par le passé, le *Wuhan Institute of Virology*. En effet, des publications scientifiques datant de 2015 et 2017 mentionnent la création de virus chimériques dont certains seraient des agents pathogènes pour des souris humanisées (Berche, 2023). D'après un groupe de chercheurs, le fait que la majorité de la séquence génomique du SARS-CoV-2 soit proche de celle du RaTG13 de la chauve-souris alors que la séquence correspondant au site de fixation au récepteur est presque identique à celle du coronavirus du pangolin pourrait être expliqué par une manipulation génétique réalisée en laboratoire. Cette manipulation aurait pu être réalisée dans le cadre d'une étude sur la capacité du pangolin à être un hôte intermédiaire du virus, par exemple (Segreto et Deigin, 2021). Ainsi, qu'elle soit secondaire à la présence d'un coronavirus naturel ou d'un coronavirus issu d'une manipulation expérimentale, une fuite de laboratoire n'est pas exclue (Berche, 2023).

En conclusion, l'origine du SARS-CoV-2 n'est pas encore déterminée et les hypothèses accidentelles et zoonotiques sont toujours en cours d'investigations (Berche, 2023).

2. Évolution vers une pandémie mondiale

En l'espace d'un mois, le virus s'est propagé dans l'ensemble des 34 provinces chinoises. La période de l'année à laquelle le virus a émergé a probablement joué un rôle dans la rapidité de propagation du virus. En effet, les nombreux déplacements liés au nouvel an lunaire ont pu faciliter la transmission du virus et sa propagation. À la fin du mois de janvier, des milliers de nouveaux cas sont répertoriés chaque jour. Le 30 janvier 2020, l'épidémie de ce nouveau coronavirus est déclarée urgence de santé publique de portée internationale par l'OMS. En février 2020, la Chine atteint un pic de plus de 3 000 nouveaux cas par jour. Pour tenter de freiner l'épidémie, la Chine adopte des mesures d'isolement dès la fin du mois de janvier. Bien que ces mesures permettent de diminuer le nombre de nouveaux cas sur le territoire chinois, la diffusion du virus à l'international s'accélère. Le virus touchant de plus en plus de pays tout autour du globe, l'OMS déclare officiellement l'épidémie de Covid-19 comme étant une pandémie le 11 mars 2020 (Hu et al., 2021).

3. Émergence de variants

Le SARS-CoV-2 est un virus qui évolue selon le modèle de la quasi-espèce, c'est-à-dire qu'il génère un grand nombre de virions avec un taux de mutation important. La plupart de ces virions, n'étant pas viables, sont éliminés. Certains virions acquièrent des mutations qui leur permettent d'éviter les défenses de l'hôte. Ainsi, le virus s'adapte progressivement à l'hôte et certaines séquences virales sont sélectionnées. Le système immunitaire de l'hôte est également capable d'adapter ses défenses vis-à-vis du virus. Ainsi, le virus et les défenses de l'hôte évoluent constamment, conduisant à l'émergence de nouveaux variants (Frutos et al., 2022). À la fin de l'année 2020, différents variants du SARS-CoV-2 ont émergé. Les variants sont classés dans trois catégories : les variants d'intérêt, les variants préoccupants et les variants sous surveillance (Choi et Smith, 2021).

Les variants d'intérêt du SARS-CoV-2 sont des variants qui ont subi des mutations affectant la transmissibilité du virus, la sévérité de la maladie ou sa capacité à échapper au système immunitaire, aux méthodes diagnostiques ou aux traitements et étant susceptibles de

représenter un risque pour la santé publique. Les variants d'intérêt sont à l'origine d'une transmission importante au sein de communautés, de divers pays et ont un impact épidémiologique important (augmentation de la prévalence ou de l'incidence). Les variants Epsilon, Zeta, Eta, Theta, Iota, Kappa, Lambda et Mu sont les principaux variants d'intérêt (Choi et Smith, 2021).

Les variants préoccupants sont des variants d'intérêt qui présentent une ou plusieurs des conditions suivantes : augmentation de la transmissibilité ou impact épidémiologique négatif, augmentation de la virulence ou modification de la présentation clinique de la maladie ou diminution de l'efficacité des mesures de santé publique et sociales ou des tests diagnostiques, des vaccins ou des traitements disponibles. Les principaux variants préoccupants sont les variants Alpha, Beta, Gamma, Delta et Omicron (Choi et Smith, 2021).

Les variants sous surveillance sont des variants qui possèdent des modifications génétiques supposées affecter les caractéristiques du virus et pouvant représenter une menace pour la santé publique, sans que cela n'ait pu être démontré jusque-là (Choi et Smith, 2021).

De nombreux variants ont émergé successivement. Les variants Alpha et Beta ont été déclarés à l'OMS en décembre 2020 par le Royaume-Uni et l'Afrique du Sud, respectivement. Le variant Alpha aurait probablement émergé en septembre 2020 au Royaume-Uni, devenant le principal variant circulant dans le pays et s'exportant rapidement dans le monde et le variant Beta aurait émergé en octobre 2020 en Afrique du Sud. Le variant Gamma a été détecté pour la première fois en janvier 2021 au Brésil. En mars 2021, une nouvelle lignée de variants est déclarée par le Ministère de la Santé indien. Cette lignée est composée de trois sous-lignées dont l'une d'elle est nommée variant Delta et classée comme variant préoccupant. Le dernier variant préoccupant est le variant Omicron qui a émergé en Afrique du Sud en novembre 2021 (Choi et Smith, 2021).

B. Structure et génome du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 appartient à l'espèce des *SARS-related coronavirus*, au sous-genre *Sarbecovirus*, au genre *Betacoronavirus* et à la Famille *Orthocoronaviridae*. Il possède donc les caractéristiques morphologiques des coronavirus : il s'agit d'un virus sphérique enveloppé à ARN présentant des spicules à sa surface. Son enveloppe est composée des protéines communes aux coronavirus présentées dans la partie précédente : les protéines S, M, E et N qui possèdent des spécificités qui lui sont propres (Ravi *et al.*, 2022). Il possède également neuf protéines accessoires aux rôles divers (Chan *et al.*, 2020a).

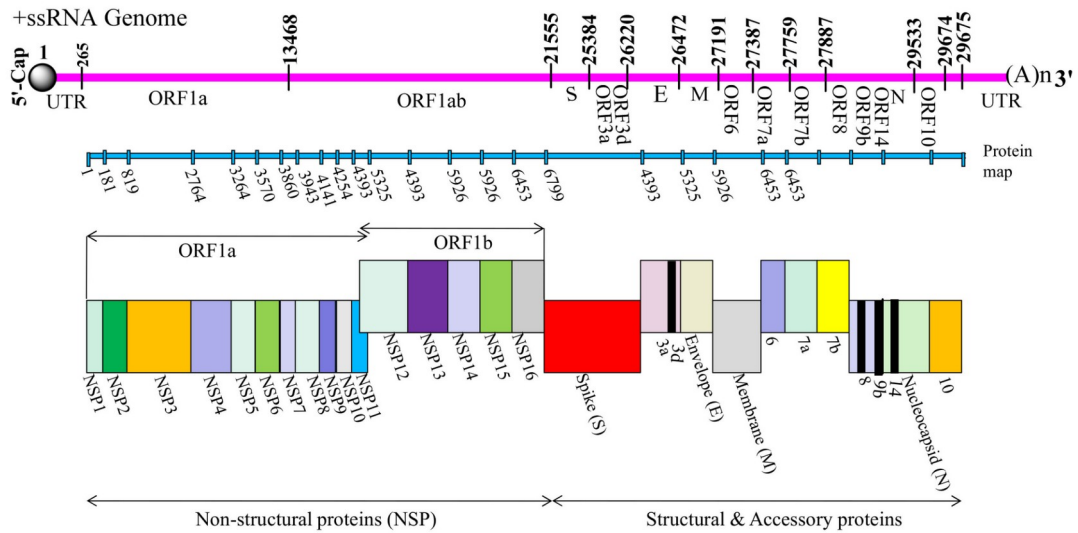
1. Génome

Le SARS-CoV-2 possède un génome d'environ 29,9 kb (Baselga *et al.*, 2022). L'organisation du génome du SARS-CoV-2 est très similaire à celle des autres coronavirus humains (Yadav *et al.*, 2021). Le génome du SARS-CoV-2 présente 82 % d'identité de séquence avec le SARS-CoV et le MERS-CoV et plus de 90 % d'identité de séquence pour les enzymes principales et les protéines structurales (Naqvi *et al.*, 2020). Le génome est composé d'une coiffe 5', d'une région non traduite (UTR), d'une région codant pour la réplicase composée de l'ORF1a et l'ORF1ab, des gènes

codant les protéines S, E, M et N séparés par des régions codant des protéines accessoires, d'une UTR et d'une queue poly(A), comme le montre la figure 7 (Yadav *et al.*, 2021).

Figure 7 : Génome du SARS-CoV-2

Licence CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (Yadav *et al.*, 2021)



2. Protéines non structurales

Le SARS-CoV-2 possède 16 protéines non structurales (NSP) issues des gènes *ORF1a* et *ORF1ab* dont les fonctions sont présentées dans le tableau 1 (Yadav *et al.*, 2021).

Tableau 1 : Rôles des protéines non structurales

Licence CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (Yadav *et al.*, 2021)

| Name | Protein (Full Name) | Length (aa) | Range | Role | Accession No. |
|-------|---|-------------|-----------|--|----------------|
| NSP1 | N-terminal product of the viral replicase | 180 | 1–180 | Leader protein which acts as host translation inhibitor and also degrades host mRNAs [30] | YP_009725297 |
| NSP2 | N-terminal product | 638 | 181–818 | Binds to prohibitin 1 and prohibitin 2 (PHB1 and PHB2) [31] | YP_009725298 |
| NSP3 | Papain-like proteinase | 1945 | 819–2763 | Responsible for release of NSP1, NSP2, and NSP3 from the N-terminal region of pp1a and 1ab [32] | YP_009725299 |
| NSP4 | Membrane-spanning protein containing transmembrane domain 2 | 500 | 2764–3263 | Viral replication-transcription complex and it helps modify ER Membranes [33] | YP_009725300 |
| NSP5 | Proteinase and main proteinase | 306 | 3264–3569 | Cleaves at multiple distinct sites to yield mature and intermediate nonstructural proteins | YP_009725301 |
| NSP6 | Putative transmembrane domain | 290 | 3570–3859 | Induces formation of ER-derived autophagosomes As well as induces double-membrane vesicles [34] | YP_009725302 |
| NSP7 | RNA-dependent RNA polymerase | 83 | 3860–3942 | Forms complex with NSP8 and NSP12 to yield the RNA polymerase activity of NSP8 [35] | YP_009725303 |
| NSP8 | Multimeric RNA polymerase; replicase single-stranded | 198 | 3943–4140 | Makes heterodimer with NSP8 and 12 [36] | YP_009725304 |
| NSP9 | RNA-binding viral protein | 198 | 4141–4253 | May bind to helicase | YP_009725305 |
| NSP10 | Growth-factor-like protein possessing two zinc binding motifs | 139 | 4254–4392 | Yet to be deciphered | YP_009725306 |
| NSP11 | Consists of 13 amino acids (sadaqslngfav) and identical to the first segment of Nsp12 | 13 | 4393–4405 | Unknown | YP_009725312 |
| NSP12 | RNA-dependent RNA polymerase | 932 | 4393–5324 | Replication and methylation [37] | YP_009725307 |
| NSP13 | RNA-dependent RNA polymerase (Pol/RdRp) | 932 | 5325–5925 | A helicase core domain that binds ATP. Zinc-binding domain is involved in replication and transcription [38] | YP_009725307 |
| NSP14 | Proofreading Exoribonuclease domain (ExoN/nsp14) | 527 | 5926–6452 | Exoribonuclease activity acting in a 3'-5' direction and N ⁷ -guanine methyltransferase activity | YP_009725309 |
| NSP15 | EndoRNase; nsp15-A1 and nsp15B-NendoU | 346 | 6453–6798 | Mn(2+) dependent endoribonuclease activity | YP_009725310.1 |
| NSP16 | 2'-O-ribose methyltransferase | 298 | 6799–7096 | Methyltransferase that mediates mRNA cap 2'-O-ribose methylation to the 5'-cap structure of viral mRNAs [39] | YP_009725311 |

3. Protéines structurales

La protéine S du SARS-CoV-2 possède 1 273 acides aminés : elle est plus grande que celle du SARS-CoV (1 255 acides aminés) et des coronavirus affectant les chauves-souris (1 245 – 1 269 acides aminés). Le gène codant la protéine S est le gène divergeant le plus par rapport au SARS-CoV (Hu *et al.*, 2021). Le site de liaison au récepteur situé au niveau du domaine S1 ne présente que 40 % d'identité en acides aminés avec celui des autres virus SARS (Chan *et al.*, 2020a). Une particularité du SARS-CoV-2 est la présence de quatre acides aminés insérés au niveau de la jonction entre la sous-unité S1 et la sous-unité S2, permettant le clivage de ces deux sous-unités par une furine et d'autres protéases. Ce site de clivage réduirait la stabilité de la protéine et faciliterait la liaison au récepteur de la cellule hôte (Hu *et al.*, 2021). Elle favorise la liaison, la fusion et l'entrée du virus dans la cellule hôte. En s'insérant au niveau de la membrane de la cellule hôte après sa synthèse dans la cellule hôte, elle favorise la fusion des cellules infectées aux cellules saines adjacentes. Cela aboutit à la formation d'une cellule géante multinucléée (syncytia). Ce mécanisme permet d'éviter la détection et la neutralisation du virus par les anticorps spécifiques (Ravi *et al.*, 2022).

La protéine M est une protéine de 25 à 30 kDa. Comme pour tous les coronavirus, il s'agit de la protéine la plus abondante au sein du virus. La protéine M interagit avec la protéine S, ce qui permet le maintien de cette dernière dans le CIREG puis son incorporation dans l'enveloppe du virion. La liaison entre la protéine M et la protéine N permet de stabiliser la nucléocapside (Ravi *et al.*, 2022).

La protéine E est une protéine de 8 à 12 kDa. Elle joue un rôle important dans la production et la maturation de nouveaux virions, comme expliqué dans la partie précédente (Ravi *et al.*, 2022).

La protéine N du SARS-CoV-2 partage une homologie de 90 % avec le SARS-CoV. Il s'agit d'une protéine fortement conservée au sein des coronavirus (Bai *et al.*, 2021). La protéine N est traduite à partir du neuvième ORF du virus. Elle est formée de 419 acides aminés. Elle est composée d'une extrémité N-terminale de 43 acides aminés, d'un domaine N-terminal (NTD) de 131 acides aminés, d'une région centrale riche en sérine et en arginine (LKR) de 80 acides aminés, d'un domaine C-terminal (CTD) de 110 acides aminés et d'une extrémité C-terminale de 55 acides aminés. Les extrémités N-terminale et C-terminale jouent un rôle dans la régulation de la liaison à l'ARN. La région centrale LKR régule la liaison à l'ARN, l'oligomérisation et la phase de séparation de l'ARN. Le NTD et le CTD possèdent des sites de liaison à l'ARN. Les protéines N sont capables de s'associer entre elles pour former des oligomères. L'oligomérisation a lieu au niveau du CTD (Peng *et al.*, 2020).

4. Protéines accessoires

Le SARS-CoV-2 possède neuf protéines accessoires : ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b, ORF10, et ORF14 (Ravi *et al.*, 2022). Les fonctions de ces protéines ne sont pas toutes connues. *ORF3b* code pour une nouvelle petite protéine composée de quatre hélices et qui n'est pas retrouvée dans les autres coronavirus. Cette protéine n'est pas indispensable dans la réplication virale. Cependant, il est probable que *ORF3b* joue un rôle dans la pathogénicité du virus. *ORF8* est un cadre de lecture ouvert qui code une protéine formant une hélice alpha suivie d'un feuillet beta contenant six brins (Chan *et al.*, 2020a). Une délétion de 382 nucléotides est observée par rapport au SARS-CoV. Cette délétion concerne les nucléotides 29 à 415 formant un motif déclenchant des voies de stress intracellulaires. Ceci pourrait être révélateur d'une adaptation humaine après une transmission par un hôte animal (Hu *et al.*, 2021).

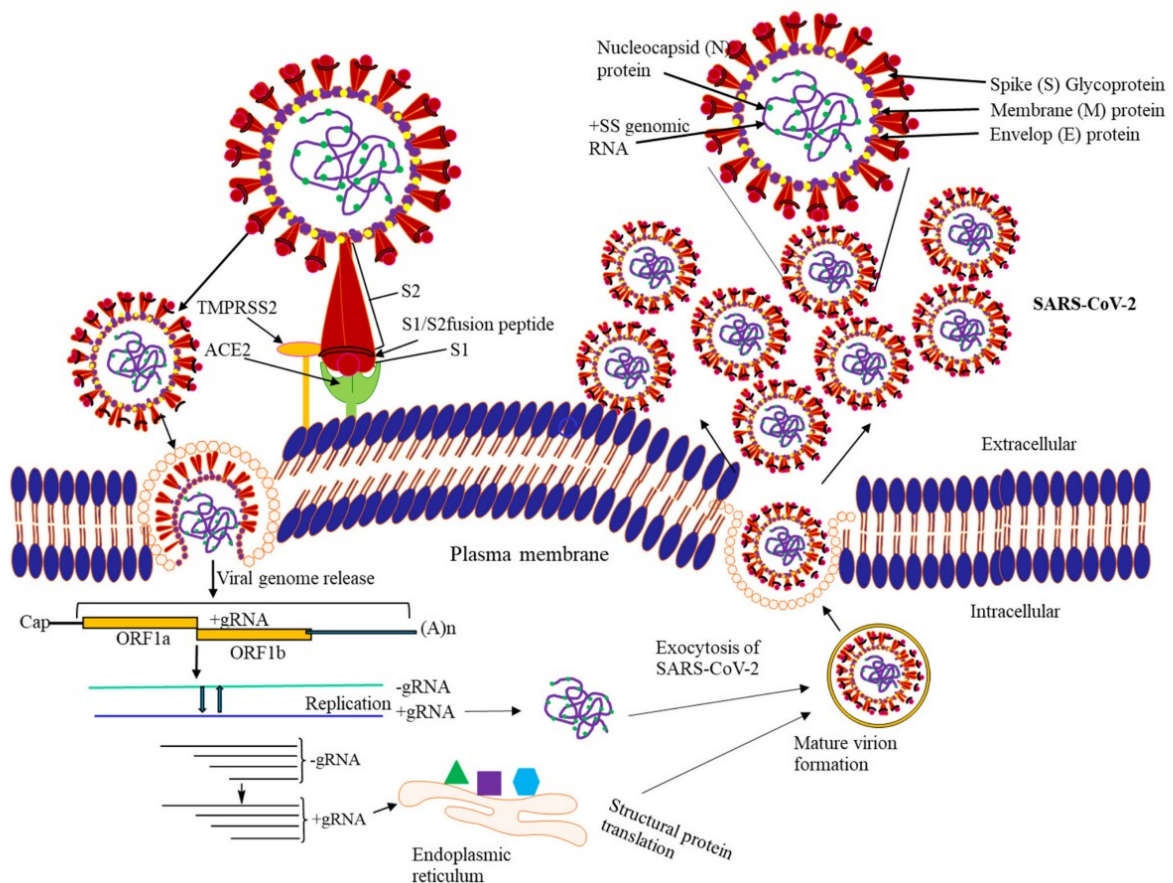
C. Cycle viral du SARS-CoV-2

1. Fixation et entrée dans la cellule

L'entrée dans la cellule est permise par la fixation du site de liaison au récepteur de la protéine S au domaine peptidase de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). Ce site de liaison au récepteur est situé au niveau des acides aminés 331 à 524 de la sous-unité S1 de la protéine S. Il s'ensuit la fusion de la membrane virale avec la membrane de la cellule hôte. Une protéase sérique transmembranaire de type II (TMPRSS2) présente à la surface de la cellule hôte active la protéine S, induisant un changement dans sa conformation qui permet son entrée dans la cellule. La fixation et l'entrée du virus dans la cellule sont illustrées par la figure 8. Les protéines ACE2 et TMPRSS2 jouent donc un rôle déterminant dans le processus d'entrée du virus dans la cellule (Astuti et Ysrafil, 2020).

Figure 8 : Entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte, réplication et sortie des virions

Licence CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (Yadav et al., 2021)



Les acides aminés présents au niveau du site de liaison du récepteur ACE2 de la protéine S diffèrent d'une espèce à l'autre. Pourtant, la protéine S présente un large tropisme d'espèces (Conceicao et al., 2020).

2. Sortie des virions

L'infection des cellules par le SARS-CoV-2 induit la formation de fines projections cytoplasmiques appelées filopodes. L'infection induit également un réarrangement du cytosquelette des cellules. Ces cellules contiennent une densité plus élevée en filaments intermédiaires et en microtubules. Le cytosquelette des filopodes est caractéristique : il est traversé longitudinalement par des filaments d'actine. Les projections cytoplasmiques les plus épaisses sont formées de filaments intermédiaires et de microtubules arrangés parallèlement (Baselga *et al.*, 2022).

La majorité des virions qui sont relargués s'attachent aux filopodes, les autres évoluent librement dans le milieu extracellulaire. La protéine S du SARS-CoV-2 serait capable d'interagir avec l'acide sialique de l'épithélium des filopodes, ce qui permettrait son transport le long de la surface épithéliale jusqu'à ce qu'elle rencontre un récepteur ACE2 auquel elle est capable de se lier. Lorsque les virions sont liés à un filopode, ils peuvent se déplacer latéralement le long de celui-ci. Les filopodes présentent un intérêt dans l'entrée du virus dans les cellules. Ils permettent une diffusion plus rapide des virions, un échappement au système immunitaire et une propagation des virions vers des cellules éloignées (Baselga *et al.*, 2022).

Les cellules infectées sont capables de former des structures *TNT-like* (*Tunneling Nanotube*). Il s'agit d'une extension de la membrane plasmique d'une cellule communiquant avec la membrane plasmique d'une autre et établissant ainsi une continuité entre leurs membranes. Toutefois, ces structures sont moins souvent observées que les filopodes. Le virus peut donc se propager par voie intracellulaire en utilisant les *TNT* (Baselga *et al.*, 2022).

D. Pathogénicité du SARS-CoV-2

Les sites d'infection du virus correspondent aux tissus composés de cellules présentant des protéines ACE2 à leur surface (Ravi *et al.*, 2022).

Le récepteur ACE2 est fortement exprimé au niveau des voies respiratoires basses et notamment par les cellules alvéolaires de type II, de la partie supérieure de l'œsophage, les cellules épithéliales stratifiées, les entérocytes de l'iléon et du colon, les cholangiocytes, les cellules myocardiques, les cellules tubulaires proximales des reins et les cellules urothéliales (Astuti et Ysrafil, 2020). Ainsi, chez l'homme, la liaison du virus au récepteur ACE2 des cellules peut provoquer une hyperthermie, une myalgie, des maux de tête, des symptômes respiratoires et des complications gastro-intestinales et cardiaques. L'atteinte de l'épithélium olfactif provoque des lésions transitoires à l'origine d'une perte du goût et de l'odorat. Ainsi, les lésions dues au SARS-CoV-2 peuvent être retrouvées sur de nombreux organes. Ces lésions peuvent être causées directement par le virus mais également par la dérégulation des cytokines ou par une coagulopathie secondaire. L'origine des lésions peut être multifactorielle (Ravi *et al.*, 2022).

Une diminution marquée du nombre de lymphocytes B, lymphocytes T, cellules *natural killer*, cellules T-CD4+ ainsi qu'une augmentation relative en cellules T-CD8+ sont observées lors de l'infection par le virus. En réponse à l'infection, le système immunitaire de l'hôte relargue des cytokines, des interleukines-6 et des protéines C-réactives et induit une augmentation de la production de fibrinogène et un état d'hypercoagulabilité. Cet état d'hypercoagulabilité provoque de multiples thrombus qui sont responsables d'une augmentation de la morbidité. La réponse immunitaire est responsable d'une immunodépression pouvant conduire à une pneumonie sévère.

L'emballage du système immunitaire peut conduire à destruction des pneumocytes de type II et être à l'origine d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (ARDS). Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) peut s'ajouter à l'ARDS et conduire à une mort subite d'origine cardiaque (Ravi *et al.*, 2022).

E. Variants du SARS-CoV-2

1. Variant Alpha

Le variant Alpha (lignée B.1.1.7) possède 17 mutations génétiques, dont huit concernent la protéine S. Certains effets de ces mutations ont été identifiés, d'autres restent à déterminer ou à préciser. Parmi elles, la mutation *N501Y* concerne le domaine de liaison au récepteur et améliore l'affinité vis-à-vis du récepteur ACE2 de la cellule hôte. Une seconde mutation (*P681H*) concerne une zone adjacente au site de clivage de la furine au sein de la protéine S et joue un rôle déterminant dans la transmission du virus. Finalement, une autre mutation concernant la protéine S (délétion H69/V70) pourrait conférer au virus la capacité à échapper au système immunitaire et aux tests diagnostiques (Choi et Smith, 2021).

2. Variant Beta

Le variant Beta (lignée B.1.351) possède neuf mutations au sein de la protéine S, dont trois concernent le site de liaison au récepteur de la cellule hôte. Ces dernières ont été identifiées comme augmentant l'affinité du virus vis-à-vis du récepteur ACE2, affinité d'autant plus améliorée grâce à leur combinaison : la mutation *N501Y*, aussi retrouvée dans le génome du variant Alpha, *E484K* et *K417N* (Choi et Smith, 2021). La mutation *E484K* est également à l'origine d'une moindre efficacité de certains vaccins (Jangra *et al.*, 2021). La transmissibilité du variant Beta serait augmentée par rapport au virus non-variant et le risque d'hospitalisation serait augmenté sans que le nombre de décès ne soit plus élevé. Des études ont montré que les mutations présentes au sein de ce variant sont à l'origine d'un échappement partiel à total aux anticorps neutralisants de l'individu infecté et aux anticorps monoclonaux thérapeutiques, comme la combinaison de bamlanivimab et d'etesevimab (Choi et Smith, 2021).

3. Variant Gamma

Le variant Gamma (lignée P.1) possède dix mutations dans la protéine S, dont trois au niveau du domaine de liaison au récepteur. Il possède également les mutations *N501Y*, *E484K* et *K417N* qui lui confère une affinité augmentée pour le récepteur ACE2 et une augmentation de la transmissibilité. Ce variant présente également une sensibilité réduite aux anticorps monoclonaux et aux anticorps neutralisants et augmente le risque de réinfection (Choi et Smith, 2021).

4. Variant Delta

Le variant Delta (lignée B.1.617.2) possède dix mutations de la protéine S, dont la mutation *L452R* qui augmenterait l'infectiosité du virus en stabilisant les interactions entre la protéine S et le récepteur ACE2. Le variant Delta aurait une transmissibilité comparable à celle du variant Alpha, la sévérité de la maladie serait augmentée et il serait plus résistant aux traitements. Le vaccin serait moins efficace contre ce virus que vis-à-vis du variant Alpha (Choi et Smith, 2021).

5. Variant Omicron

Le variant Omicron (lignée B.1.1.529) possède au moins 50 mutations, dont 30 au niveau de la protéine S. Il s'agit d'un variant ayant une grande transmissibilité et ayant acquis la capacité à échapper à la détection par les kits de diagnostic par RT-PCR qui existaient jusque-là. La pathogénicité induite par le variant Omicron est réduite par rapport aux autres variants, le risque d'hospitalisation est moindre suite à une infection par ce variant. Ce variant circule actuellement avec une constante évolution génétique responsable de l'émergence régulière de sous-variants (XBB 1.5, EG.5...) (Ravi *et al.*, 2022).

Deuxième partie : Les animaux réceptifs et sensibles au SARS-CoV-2

La réceptivité est la capacité d'une espèce à héberger et multiplier le virus. La sensibilité est la capacité d'une espèce à développer des signes cliniques ou des lésions suite à l'infection par un virus.

I. Spectre d'hôtes du SARS-CoV-2 prédit par étude des possibilités de liaison de la protéine *Spike* sur le récepteur ACE2

Damas *et al.* (2020) se sont intéressés à la structure de la protéine ACE2 chez les vertébrés afin de déterminer les animaux les plus à risque d'être infectés par le SARS-CoV-2. Les auteurs de cette étude ont utilisé une base de données répertoriant les séquences des protéines ACE2 de 410 espèces de vertébrés et ont comparé une séquence de 25 acides aminés du récepteur ACE2 de ces différents animaux à celui de l'Homme. Cette séquence a été choisie en raison de son rôle important dans la liaison de la protéine S du virus au récepteur ACE2. Dans le but de classer les résultats obtenus, les auteurs ont créé un score de liaison basé sur les propriétés de conservation de cette séquence de 25 acides aminés. Ainsi, plus le score de liaison est élevé, plus l'animal est à risque d'être infecté par le SARS-CoV-2. Les auteurs suggèrent que les animaux ayant un score de liaison élevé ou très élevé ont de grands risques d'être infectés par le virus. Seuls des Mammifères ont un score de liaison élevé à moyen, l'infection des autres animaux par le virus est ainsi peu probable. La figure 9 présente les espèces dont les scores de liaison sont les plus élevés.

Sun *et al.* (2022) ont proposé un nouvel outil bio-informatique visant à repérer les espèces réceptives au SARS-CoV-2. Cet outil permet de comparer les interactions entre la protéine S du virus et le récepteur ACE2 afin de déterminer l'affinité de la liaison. À l'issue de l'étude, les auteurs ont prédit la réceptivité potentielle de 22 espèces. D'après les auteurs de cette étude, l'analyse des interactions entre protéines est plus fiable que la comparaison de leur séquence et de leur structure. Cependant, certaines espèces ayant un récepteur avec une forte affinité supposée pour la protéine S virale ne sont pas réceptives au virus expérimentalement. Les auteurs expliquent que l'absence de la protéine de clivage TMPRSS2 chez certaines espèces peut être à l'origine de l'absence de réceptivité de l'espèce au SARS-CoV-2.

II. Réceptivité et sensibilité des animaux de compagnie au SARS-CoV-2

A. Réceptivité et sensibilité des carnivores domestiques

De nombreux coronavirus sont capables d'infecter les carnivores domestiques. Par exemple, il existe des coronavirus félines (FCoVs) qui provoquent généralement des signes digestifs discrets, même si des signes respiratoires ont été décrits. Les coronavirus peuvent également provoquer des maladies graves. C'est le cas de la péritonite infectieuse féline (PIF) qui provoque de graves signes cliniques et aboutit à la mort de l'animal en l'absence de traitement. Des coronavirus canins existent également. Le CCoV provoque une gastroentérite généralement modérée mais parfois sévère. Le CRCoV, quant à lui, est à l'origine d'une atteinte des voies respiratoires (Stout *et al.*, 2020).

1. Infection par le SARS-CoV-2 chez le chat

Des études menées sur des chats (*Felis catus*) infectés expérimentalement par voie intra-nasale ou orale montrent qu'ils sont réceptifs au SARS-CoV-2 et qu'ils sont capables d'excréter le virus (Doliff et Martens, 2022). Les jeunes chats semblent plus sensibles au virus que les chats adultes. La réplication du virus et son excrétion sont possibles chez des chats asymptomatiques (Shi *et al.*, 2020).

Des cas d'infections naturelles ont été rapportés dans de nombreux pays en Asie, en Europe et en Amérique (Mastutik *et al.*, 2022). En France, le premier cas de SARS-CoV-2 chez le chat a été décrit en avril 2020 lors d'une étude menée sur des chats et chiens présentant des signes cliniques et dont les propriétaires étaient atteints de Covid-19 (Sailleau *et al.*, 2020). Des chercheurs chinois ont testé par RT-PCR cinquante chats domestiques dont les propriétaires étaient atteints de Covid-19. Parmi les chats testés, 12 % étaient positifs au virus SARS-CoV-2 (Barrs *et al.*, 2020). La charge virale est souvent plus importante dans les prélèvements oropharyngés par rapport aux prélèvements rectaux et l'excrétion virale par voie oropharyngée est généralement plus longue (Doliff et Martens, 2022). Le virus a également été détecté sur des échantillons de poils et au niveau du couchage de l'animal (Klaus *et al.*, 2021a). La durée de l'excrétion du virus varie également beaucoup. Selon les études, elle peut aller de quatre jours à trois semaines (Halfmann *et al.*, 2020; Schulz *et al.*, 2021).

De nombreuses études de séroprévalence ont aussi été conduites. Ainsi, une étude menée sur 41 chats vivant dans des foyers ayant des antécédents de Covid-19 à Lima au Pérou a montré une séroprévalence de 31,7 % (Jara *et al.*, 2021). Une équipe de chercheurs allemands ayant testé le sérum de 920 chats a montré que l'infection naturelle des chats en Allemagne se produit probablement peu fréquemment mais régulièrement, et qu'il existerait un lien entre le nombre de cas humains et la fréquence des cas félines (Michelitsch *et al.*, 2020). La séroprévalence du SARS-CoV-2 chez le chat varie de 0 à 14,7 % selon les études. Elle est plus faible chez les chats sauvages par rapport aux chats domestiques (Villanueva-Saz *et al.*, 2022b). Les chats immunodéprimés seraient plus sensibles au virus (Villanueva-Saz *et al.*, 2022a). Les chats sont sensibles aux différents variants préoccupants (Alpha, Beta, Delta et Omicron) (Fernández-Bastit *et al.*, 2022).

Les chats sont capables de produire des anticorps contre le SARS-CoV-2 après une infection par le virus. Des études menées sur des chats inoculés expérimentalement montrent que la séroconversion a lieu chez quasiment tous les chats infectés (Gaudreault *et al.*, 2020; Halfmann *et al.*, 2020). Seul, un chat n'a pas séroconverti malgré des tests positifs au virus par RT-PCR. Ainsi, la séroconversion n'est pas systématique dans le cas des chats infectés naturellement. Plusieurs hypothèses ont été émises : une réponse humorale concernant uniquement la muqueuse respiratoire associée à une faible production d'IgG circulantes pourrait expliquer le résultat sérologique négatif. Une réponse spécifique médiée par les lymphocytes T sans séroconversion serait également possible lorsque les anticorps sont présents (Chaintoutis *et al.*, 2022). La durée de séropositivité varie beaucoup selon les études (de 110 jours à six mois) (Doliff et Martens, 2022).

L'infection par le SARS-CoV-2 chez le chat confère, au moins partiellement, une protection immunitaire contre les réinfections (Doliff et Martens, 2022). En effet, une étude menée sur des chats précédemment infectés par le virus n'a pas mis en évidence de lésions pulmonaires supplémentaires ni de réplication virale au sein des voies respiratoires lors d'une réinfection (Chiba *et al.*, 2021). Une autre étude a montré qu'une réinfection avec une excrétion virale était possible mais que la période d'excrétion était plus courte que lors de la première infection. Dans cette même étude, l'ARN viral a été retrouvé dans moins de tissus, en plus faible quantité et aucune transmission intraspécifique n'a été rapportée en cas de réinfection (Gaudreault *et al.*, 2021).

Le récepteur ACE2 présent chez le chat ne présente que quatre acides aminés en contact avec la protéine S différents par rapport à ceux de l'Homme (Gln24Leu, Asp30Glu, Asp38Glu et Met82Thr). Le site de N-glycosylation situé à la position 90 ainsi que le résidu His34 sont présents chez le chat. Cette homologie du récepteur peut expliquer la sensibilité du chat au SARS-CoV-2, ainsi que la capacité de réplication et d'excrétion du virus (Zhai *et al.*, 2020).

2. Infection par le SARS-CoV-2 chez le chien

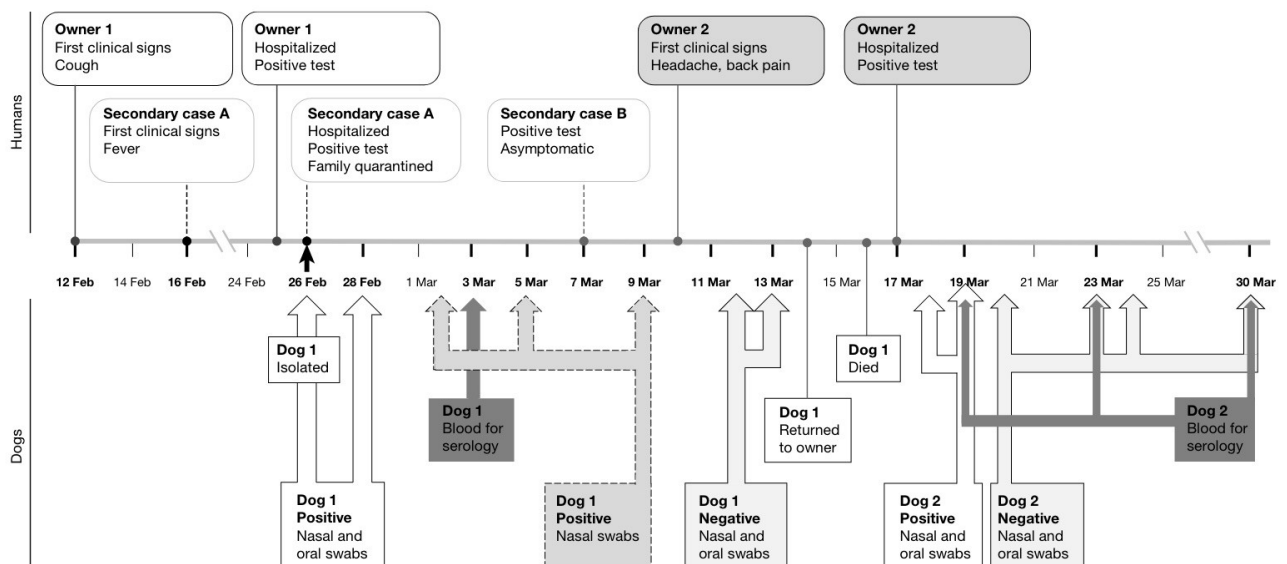
L'étude du récepteur ACE2 canin a montré que celui-ci possède cinq acides aminés différents au niveau du site de liaison à la protéine S par rapport au récepteur humain (Gln24Leu, Asp30Glu, His34Tyr, Met82Thr, et Asp38Glu). Les grandes différences entre le chien et le chat sont le remplacement de l'acide aminé His34 par un acide aminé Tyr et l'absence de N-glycosylation en position 90 chez le chien. La mutation de l'acide aminé His34 en Tyr interfère avec la liaison

hydrogène entre le récepteur ACE2 et Tyr453, situé au niveau du domaine de liaison au récepteur de la protéine S. Cette différence expliquerait une moindre réceptivité du chien au virus par rapport au chat (Zhai *et al.*, 2020).

Des études ont montré que l'infection expérimentale des chiens (*Canis lupus familiaris*) est possible mais qu'ils sont peu réceptifs (Bosco-Lauth *et al.*, 2020; Shi *et al.*, 2020). Suite à l'infection, Bosco-Lauth *et al.* (2020) ont observé une séroconversion et une production d'anticorps neutralisants. Les chiens infectés durant cette étude n'excrétaient pas le virus.

Les premiers cas d'infection naturelle par le SARS-CoV-2 chez le chien ont été rapportés dès février et mars 2020 à Hong Kong. Il s'agissait de la première description d'infection par le SARS-CoV-2 d'un animal. Cette découverte a été faite dans le cadre d'un suivi des animaux de compagnie des personnes infectées par le SARS-CoV-2. Les animaux étaient à Hong-Kong placés en quarantaine pour un suivi sérologique et virologique. La chronologie des événements est présentée dans la figure 10. La séroconversion de ces deux animaux a attesté de la réalité de l'infection par le SARS-CoV-2 même si les charges virales étaient très faibles (Sit *et al.*, 2020).

Figure 10 : Chronologie des événements ayant conduit à l'identification des premiers cas d'infection naturelle par le SARS-CoV-2 chez le chien (Sit *et al.*, 2020).



Par la suite, de nombreuses études ont été effectuées, essentiellement par un suivi sérologique. Dans leur étude menée en Allemagne, Michelitsch *et al.* (2023) ont testé 170 chiens par méthode ELISA. Ces chiens vivaient dans des foyers dans lesquels des cas humains de Covid-19 avaient été décrits. La séroprévalence du SARS-CoV-2 était alors de 56,8 % chez le chien. Lors d'une étude menée par Udom *et al.* (2022) en Thaïlande, 2 102 chiens domestiques ont été prélevés lors de visites de routine dans un centre hospitalier vétérinaire entre avril et décembre 2020. Le sérum prélevé a été analysé par méthode ELISA. Parmi ces chiens, 1,66 % étaient positifs au SARS-CoV-2. Les chiens sont réceptifs aux différents variants préoccupants (Alpha, Beta, Delta et Omicron) (Fernández-Bastit *et al.*, 2022). Des propriétaires de chiens testés

positifs au SARS-CoV-2 ont rapporté la présence de signes cliniques discrets sans que ceux-ci aient pu être associés avec certitude à l'infection par le virus (Michelitsch *et al.*, 2023).

Il est peu probable que l'exposition au CCoV ou au CRCoV soit à l'origine d'une protection croisée contre le SARS-CoV-2 (Stout *et al.*, 2020).

B. Réceptivité et sensibilité des nouveaux animaux de compagnie

1. SARS-CoV-2 chez les rongeurs

Le récepteur ACE2 présent chez les souris de laboratoire (*Mus musculus*) n'est pas capable de faire entrer le virus dans les cellules (Zhou *et al.*, 2020). Cette observation pourrait s'expliquer par la grande différence de structure entre le récepteur ACE2 de la souris et de l'homme (Damas *et al.*, 2020). La souris étant un animal très intéressant en recherche, des groupes de chercheurs ont modifié génétiquement des souris dans le but qu'elles expriment le récepteur ACE2 humain. Ces souris sont capables d'être infectées par le virus, de l'excréter et de mimer de façon satisfaisante la maladie humaine (Tseng *et al.*, 2007).

Deux cas d'infection par le SARS-CoV-2 chez des rats de compagnie (*Rattus norvegicus*) ayant présenté des signes cliniques respiratoires ont été rapportés par (Montagutelli *et al.*, 2022). Il s'agissait d'une infection par le variant omicron, le rat étant probablement non réceptif aux souches originelles du SARS-CoV-2.

Les hamsters dorés (*Mesocricetus auratus*) possèdent un récepteur ACE2 qui diffère de seulement deux acides aminés au niveau du site de liaison à la protéine S : l'acide aminé His en position 34 est remplacé par un acide aminé Gln et l'acide aminé Met en position 82 par un acide aminé Asn (Zhai *et al.*, 2020). Sia *et al.* (2020) ont étudié les effets du SARS-CoV-2 sur les hamsters dorés. Lors de l'étude, le virus a été inoculé à des hamsters dorés par voie intranasale. La présence d'antigènes viraux a été rapportée au niveau de la muqueuse nasale, de l'épithélium bronchique et des poumons. L'étude de Song *et al.* (2021) a montré la présence d'ARN viral dans les voies respiratoires hautes et basses mais aussi dans le cerveau, le coeur, le foie, la rate, les nœuds lymphatiques, les intestins, les reins, les glandes surrénales, la prostate, la vésicule séminale et les ovaires. D'après l'étude de Sia *et al.* (2020), la charge virale semble être maximale dans les poumons deux jours après l'infection et diminue à partir du cinquième jour post-infection. Le virus était encore excrété quatorze jours après l'infection. Des anticorps neutralisants ont été détectés quatorze jours après l'infection chez les hamsters infectés expérimentalement. Les animaux infectés pendant l'étude ont développé des signes cliniques de la maladie. Ainsi, les hamsters dorés sont sensibles expérimentalement au SARS-CoV-2. Sia *et al.* (2020) ont également étudié la transmission du virus entre hamsters dorés en mettant en contact les hamsters infectés expérimentalement avec des hamsters sains. Les hamsters sains ont développé des signes cliniques et des lésions suite au contact avec les hamsters infectés, suggérant une contamination naturelle possible. Osterrieder *et al.* (2020) ont comparé les effets du virus selon l'âge des hamsters dorés. La réplication virale dans les voies respiratoires hautes et basses est indépendante de l'âge de l'animal. La réponse immunitaire semble plus précoce et plus forte chez le jeune. La guérison est plus rapide chez le jeune.

Des hamsters dorés ont été testés positifs par RT-qPCR dans une animalerie et un entrepôt à Hong-Kong, montrant ainsi que l'infection naturelle par le SARS-CoV-2 peut se produire. Les

analyses phylogénétiques suggèrent une transmission parmi ces hamsters. Ces animaux n'ont présenté aucun signe clinique de la maladie (Yen *et al.*, 2022).

Le hamster chinois (*Cricetulus griseus*) est également sensible au virus expérimentalement. Les lésions pulmonaires observées jusqu'à quatorze jours après l'infection indiquent une guérison plus lente pour le hamster chinois que pour le hamster doré (Bertzbach *et al.*, 2021). Trimpert *et al.* (2020) ont montré que le hamster de Roborovski (*Phodopus roborovskii*) était également sensible expérimentalement au SARS-CoV-2.

2. SARS-CoV-2 chez le furet

Dans leur étude comparant la structure et séquence du récepteur ACE2 humain à celui de différentes espèces, Damas *et al.* (2020) indiquent que la capacité de liaison du SARS-CoV-2 au récepteur ACE2 du furet (*Mustela putorius furo*) est très faible. Ils suggèrent ainsi qu'il est peu probable que les furets soient infectés par le virus. Cependant, des études montrent que le furet est fortement réceptif au virus après inoculation expérimentale par voie intranasale, montrant les limites de l'étude prédictive de Damas *et al.* (Kim *et al.*, 2020; Shi *et al.*, 2020). En effet, de l'ARN viral a été retrouvé au niveau des cornets nasaux, du palais mou et des amygdales, confirmant la réceptivité de l'espèce au SARS-CoV-2. Le virus n'a pas été détecté au niveau des autres organes testés (trachée, poumon, coeur, foie, rate, reins, pancréas, intestin grêle et cerveau), ce qui suggère une réplication virale possible uniquement au niveau des voies respiratoires supérieures. La réplication du virus a été objectivée jusqu'à huit jours après l'inoculation. Le virus est surtout excrété par voie respiratoire (Shi *et al.*, 2020). L'excrétion par voie fécale, urinaire et salivaire est possible, bien qu'elle ne soit pas systématique. Les furets sont capables d'excréter le virus tout en étant asymptomatiques (Kim *et al.*, 2020). La réplication virale dans les voies respiratoires supérieures et l'excrétion virale dans les sécrétions respiratoires et les selles sont plus importantes chez le furet adulte que chez le jeune. La dose virale requise pour infecter un furet adulte est plus faible que pour infecter un jeune. Les gènes codant les protéines ACE2 et TMPRSS2 seraient davantage transcrits et exprimés chez les furets adultes, ce qui expliquerait leur plus grande réceptivité (Martins *et al.*, 2022). Une séroconversion a été observée chez tous les furets infectés expérimentalement durant l'étude de Shi *et al.* (2020), le titre en anticorps était plus élevé 20 jours après inoculation que 13 jours après. Le virus serait capable de se lier aux cellules composant l'épithélium bronchique et aux pneumocytes de type II (Shi *et al.*, 2020).

L'étude de Giner *et al.* (2021) rapporte les premiers cas d'infection naturelle du SARS-CoV-2 chez des furets de compagnie en Espagne. Au cours de l'étude, 127 furets de compagnie ont été testés par méthode ELISA. Deux d'entre eux présentaient une sérologie positive. La sérologie de l'un des furets est restée positive pendant plus de 129 jours. Gortázar *et al.* (2021) ont testé par RT-qPCR soixante-et-onze furets utilisés pour la chasse au lapin en Espagne. Six d'entre eux étaient positifs au SARS-CoV-2. Ainsi, ces études ont démontré la réceptivité naturelle du furet par le virus. Au cours de ces études, les furets testés ne présentaient aucun signe clinique.

3. SARS-CoV-2 chez le lapin

Le virus a été inoculé expérimentalement à des lapins (*Oryctolagus cuniculus*) par voie intranasale. De l'ARN viral a été retrouvé majoritairement au niveau du nez des animaux, parfois

au niveau de la gorge et plus rarement au niveau du rectum, démontrant la réceptivité des lapins au SARS-CoV-2. Aucun lapin n'a présenté de signes cliniques lors de l'étude. Tous les lapins infectés ont présenté une séroconversion. La transmission du virus entre lapins serait moins efficace que la transmission entre furets ou entre hamsters (Mykytyn *et al.*, 2021).

Dans leur étude, Fritz *et al.* (2022) ont analysés 144 échantillons sanguins prélevés par des vétérinaires lors de consultations en France entre novembre 2020 et juin 2021. Ces prélèvements sanguins provenaient de lapins de compagnie vivant dans des foyers dont le statut vis-à-vis du SARS-CoV-2 était inconnu. Le test utilisé lors de cette étude était un test immunologique utilisant deux antigènes recombinants du SARS-CoV-2, l'un concernant le site de liaison au récepteur et l'autre la protéine S. Parmi les lapins testés, un lapin était positif pour les deux antigènes testés et un lapin était positif pour l'un des deux antigènes, suggérant la possibilité d'infections naturelles par le SARS-CoV-2 chez le lapin.

III. Réceptivité et sensibilité des équidés au SARS-CoV-2

Chez l'âne et le cheval, six acides aminés diffèrent au niveau du site de liaison du récepteur ACE2 à la protéine S du virus par rapport à l'Homme. La capacité prédictive de liaison du virus aux récepteurs ACE2 des équidés est faible (Damas *et al.*, 2020).

Un prélèvement nasal a été réalisé sur 667 chevaux (*Equus caballus*) présentant une hyperthermie et des signes respiratoires puis analysé par RT-qPCR. L'ensemble des chevaux testés étaient négatifs au SARS-CoV-2. Dans la même étude, 587 chevaux de course en bonne santé ayant pu être en contact avec des Hommes infectés par le SARS-CoV-2 ont été testés par sérologie. Parmi ces chevaux, 5,9 % présentaient un test positif. La technique ELISA utilisée était différente de la technique de référence de neutralisation du virus. Cette méthode cible le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine S du SARS-CoV-2, ce qui peut avoir un impact sur la séroprévalence réelle de ses chevaux. Les sérums étaient considérés comme positifs si la valeur mesurée de la densité optique était six fois supérieure à la moyenne des sérums équins négatifs collectés avant la pandémie de SARS-CoV-2 (Lawton *et al.*, 2022a).

Au cours de l'étude de Lawton *et al.* (2022b) le sang de 1 186 chevaux présentés dans un centre vétérinaire pour diverses affections ou pour une visite de routine a été testé aussi pour la recherche d'anticorps par la même méthode ELISA. La sérologie était positive pour 3,5 % des chevaux testés. Une plus grande proportion des chevaux présentés pour une maladie était positive au SARS-CoV-2 par rapport aux chevaux présentés pour une visite de routine, mais la différence de séroprévalence n'était pas statistiquement significative. D'après les auteurs, une explication possible serait que les chevaux sains nécessiteraient moins de soins, les contacts avec les Hommes potentiellement atteints du SARS-CoV-2 seraient donc moins fréquents et moins longs. Ainsi le risque de transmission de l'humain au cheval serait moins grand. Ces études suggèrent que les chevaux sont réceptifs au SARS-CoV-2 mais que ceux-ci ne développeraient pas de signes cliniques (Lawton *et al.*, 2022a).

IV. Réceptivité et sensibilité des animaux de production au SARS-CoV-2

1. SARS-CoV-2 chez les bovins

Les bovins sont sensibles au BCoV, un *Betacoronavirus* provoquant des signes digestifs et respiratoires (Zhu *et al.*, 2022). Ce virus est l'ancêtre du coronavirus humain HCoV-OC43, responsable d'une infection respiratoire saisonnière fréquente et généralement bénigne et dont les hôtes intermédiaires présumés sont des bovidés (Segondy, 2020). Le score de liaison du récepteur ACE2 des bovins à la protéine S du SARS-CoV-2 est moyen, ce qui suggère qu'il existe un risque d'infection des bovins par le virus (Damas *et al.*, 2020).

Une étude a montré que la réplication virale était possible, *in vitro*, au sein des voies respiratoires des bovins (*Bos taurus*) (Di Teodoro *et al.*, 2021). Une équipe de chercheurs a inoculé le SARS-CoV-2 par voie intranasale à six veaux laitiers et les a mis en contact avec trois veaux sains. Deux des six veaux inoculés ont présenté un test RT-PCR positif sans signe clinique, deux jours et trois jours après l'inoculation respectivement. Ainsi, la réplication du virus est possible expérimentalement chez les bovins. Une séroconversion a été objectivée chez les bovins infectés et il n'a pas été observé de transmission intraspécifique. Deux veaux positifs au BCoV étaient infectés par le SARS-CoV-2, il n'existe donc pas de protection croisée (Ulrich *et al.*, 2020). Dans une étude menée sur des veaux inoculés par voie intratrachéale et intraveineuse, une absence de réplication virale a été démontrée (Falkenberg *et al.*, 2021).

Des cas d'infections naturelles ont été rapportés pour la première fois par Fiorito *et al.* (2022). Ceux-ci ont prélevé 24 vaches parmi les 150 vaches laitières vivant dans une ferme dans laquelle 13 des 20 travailleurs agricoles avaient exprimé des symptômes du Covid-19. L'ARN viral n'a pas été retrouvé chez les vaches prélevées. Cependant, 14 d'entre elles présentaient une sérologie positive, permettant de mettre en évidence la présence d'anticorps dirigés, y compris des anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 avec des titres de séroneutralisation allant du 1/20 au 1/160. Aucun animal n'était séropositif pour le BCoV.

2. SARS-CoV-2 chez les petits ruminants

Le score de liaison du récepteur ACE2 des moutons et des chèvres à la protéine S du SARS-CoV-2 est moyen, ce qui suggère qu'ils risquent d'être infectés par le virus (Damas *et al.*, 2020). La réplication du virus est possible, *in vitro*, au sein des voies respiratoires des moutons (Di Teodoro *et al.*, 2021).

Au cours d'une étude, le SARS-CoV-2 a été inoculé à huit moutons (*Ovis aries*) par voie intranasale et orale simultanément. Sept moutons sur les huit ont été testés positifs par RT-qPCR le lendemain de l'inoculation. Les auteurs n'excluent pas qu'il puisse s'agir d'ARN viral résiduel provenant de l'inoculum. Cependant, deux moutons ont été testés positifs après trois et quatre jours respectivement d'infection. Durant les 21 jours suivant l'inoculation, aucun mouton n'a montré de signes cliniques. L'infection s'est limitée aux voies respiratoires hautes et aux tissus lymphoïdes régionaux et la durée d'excrétion du virus a été courte. L'excrétion virale et la séroconversion n'ont pas été observées chez ces deux moutons. Ainsi, les moutons sont faiblement réceptifs expérimentalement au SARS-CoV-2 (Gaudreault *et al.*, 2022).

Les chèvres sont également capables d'être infectées expérimentalement par le virus avec détection du virus par RT-qPCR mais aucune séroconversion n'a été mise en évidence (Bosco-Lauth *et al.*, 2021b).

Dans le cadre d'une étude menée en Italie, le sérum de 612 moutons et chèvres (*Capra hircus*) provenant de 24 fermes différentes a été analysé. Le test ELISA s'est révélé positif pour 23 animaux (3,75 %). Des anticorps neutralisants ont été retrouvés chez un animal. Cette étude a montré que les moutons et les chèvres sont réceptifs à l'infection naturelle par le SARS-CoV-2. Aucune différence significative n'a été trouvée concernant la réceptivité des deux espèces au virus, ni en termes de sexe, d'âge ou de localisation géographique (Fusco *et al.*, 2023).

3. SARS-CoV-2 chez les porcs

Il existe des coronavirus affectant les porcs (*Sus domesticus*), pouvant être responsables de maladies graves. Les coronavirus porcins (SCoVs) regroupent le virus de la gastroentérite transmissible (TGEV), le virus de la diarrhée épidémique porcine (PEDV), le coronavirus respiratoire porcine (PRCV), le virus de l'encéphalomyélite hémagglutinante porcine (PHEV), le coronavirus du syndrome de la diarrhée aiguë porcine (SADS-CoV) et le deltacoronavirus porcine (PDCoV). Ils sont parmi les agents pathogènes les plus dévastateurs retrouvés en élevages porcins (Thakor *et al.*, 2022). Bien que les porcs soient sensibles à un certain nombre de coronavirus, ils possèdent un récepteur ACE2 ayant un faible score de liaison à la protéine S du SARS-CoV-2, ce qui indique qu'il y a peu de chances pour que les porcs soient réceptifs au virus (Damas *et al.*, 2020). Pour autant, la réplication du virus a été démontrée *in vitro* au sein de cellules porcines rénales et testiculaires (Meekins *et al.*, 2020).

Plusieurs études au cours desquelles le virus a été inoculé à des porcs ont suggéré qu'ils n'étaient pas réceptifs au virus. En effet, celles-ci n'ont pas observé d'ARN viral, de séroconversion ni de signes cliniques au cours des tests menés (Meekins *et al.*, 2020; Schlottau *et al.*, 2020; Shi *et al.*, 2020). Cependant, une équipe de chercheurs ayant inoculé par voie oronasale une forte dose de virus par rapport à celles utilisées dans les études précédentes ont observé la présence d'ARN viral en faible quantité chez trois porcs et la présence d'anticorps chez deux porcs. Un porc a présenté des signes cliniques bénins (Pickering *et al.*, 2021). Une autre étude a montré que les porcs sont capables de produire des anticorps après une inoculation par voie parentérale (Meekins *et al.*, 2020). Les porcs semblent donc peu sensibles au virus et aucune transmission au sein de l'espèce n'a été mise en évidence au cours des différentes études (Opriessnig et Huang, 2022).

4. SARS-CoV-2 chez les volailles

Le récepteur ACE2 des volailles présente un très faible score de liaison à la protéine S. D'un point de vue théorique, les volailles ont donc peu de risques d'être infectées par le virus (Damas *et al.*, 2020).

Suarez *et al.* (2020) se sont intéressés à la sensibilité des volailles et plus particulièrement des poules (*Gallus gallus domesticus*), des dindes (*Meleagris gallopavo*), des canards de Pékin (*Anas platyrhynchos domesticus*), des cailles japonaises (*Coturnix japonica*) et des oies chinoises

(*Anser cygnoides*). Le SARS-CoV-2 a été inoculé à dix animaux de chacune des espèces précédemment citées. Aucun animal n'a présenté de signes cliniques ou de lésion à l'autopsie. Les animaux n'ont pas excrété le virus et la sérologie était négative 14 jours après l'inoculation. Les résultats de cette étude suggèrent que les volailles ne sont pas, ou très peu, réceptives au virus.

5. SARS-CoV-2 chez les visons

Dans leur étude, Damas *et al.* (2020) indiquent que le risque d'infection des visons par le SARS-CoV-2 est très faible, compte-tenu de la présence de nombreuses substitutions d'acides aminés au sein de la séquence étudiée.

En avril 2020, une augmentation de la mortalité des visons (*Neovison vison*) élevés pour leur fourrure dans deux fermes du sud des Pays-Bas a été observée. Certains animaux présentaient des signes respiratoires. Au moins un cas de Covid-19 avait été rapporté parmi le personnel en contact avec les animaux dans les deux fermes avant l'observation des premiers symptômes chez les visons. Le SARS-CoV-2 a été détecté par RT-qPCR dans des prélèvements provenant de la cavité nasale, des poumons, de la gorge, du rectum, du foie et des intestins de certains animaux. La charge virale était plus importante dans les échantillons provenant de la gorge que dans les échantillons provenant du rectum des animaux infectés. De l'ARN viral a été détecté dans des échantillons de poussière inhalable, suggérant un risque de propagation du virus au sein des fermes, exposant les animaux et le personnel à un risque de contamination (Oreshkova *et al.*, 2020).

Depuis, des élevages de visons ont été infectés dans divers pays, notamment au Danemark et en France. Le SARS-CoV-2 présente une grande diversité génétique chez le vison. En effet, sous la pression du système immunitaire des visons, de nouvelles mutations du virus sont apparues. Le virus semble évoluer plus rapidement chez le vison que chez l'Homme, avec une mutation toutes les deux semaines environ (Fenollar *et al.*, 2021).

V. Réceptivité et sensibilité de la faune sauvage et exotique au SARS-CoV-2

1. SARS-CoV-2 chez les cervidés

Dans l'étude de Damas *et al.* (2020), les scores de liaison de la protéine S du virus au récepteur ACE2 de trois espèces de cervidés sont élevés, car les séquences des récepteurs ACE2 de ces espèces sont très proches de celle du récepteur humain. Ces trois espèces sont le cerf de Virginie (*Odocoileus virginianus*), le renne (*Rangifer tarandus*) et le cerf du père David (*Elaphurus davidianus*).

Dans le cadre de l'étude de Palmer *et al.* (2021), le SARS-CoV-2 a été inoculé à des cerfs de Virginie par voie intranasale. La réplication virale a été mise en évidence dans les voies respiratoires supérieures. L'excrétion du virus a été observée dans les sécrétions nasales des cerfs infectés. Les animaux ont excrété le virus dans leurs selles, la plupart d'entre eux ont excrété le virus de manière intermittente et sur une courte période entre le sixième et le septième jour

post-infection. Aucun signe clinique n'a été relevé. Une séroconversion a été mise en évidence chez tous les animaux infectés lors de l'étude. Des anticorps neutralisants ont été observés dès le septième jour post-infection. Des prélèvements réalisés sur des cerfs de Virginie sauvages vivant dans le nord des États-Unis et au Canada ont permis de mettre en évidence la circulation asymptomatique des différents variants préoccupants du SARS-CoV-2 au sein de l'espèce. Le taux de séropositivité dans cette espèce approche les 30 % et suggère une transmissibilité inter-espèce importante (Vandegrift *et al.*, 2022). Un cerf à queue noire sauvage (*Odocoileus hemionus*) a également été testé positif au SARS-CoV-2 aux États-Unis (World Organisation for Animal Health, 2022a).

2. SARS-CoV-2 chez les primates

L'étude de Damas *et al.* (2020) a montré que les primates Catarhiniens, ou « singes de l'Ancien Monde », présentaient un risque très élevé d'être infectés par le virus. Pour les autres primates étudiés, le score de liaison de la protéine S au récepteur ACE2 était moyen à haut, excepté pour le microcèbe mignon (*Microcebus murinus*) et le tarsier des Philippines (*Carlito syrichta*) qui présentaient de faibles scores de liaison.

Le SARS-CoV-2 peut infecter naturellement divers primates. Des cas d'infection naturelle ont été rapportés chez le singe-araignée à tête brune (*Ateles fusciceps*), le ouistiti mélanure (*Mico melanurus*), le saïmiri (*Saimiri*), le lagotriche commun (*Lagothrix lagotricha*), le Gorille (*Gorilla gorilla*) et le mandrill (*Mandrillus sphinx*). En équateur, des singe-araignées à tête brune et des lagotriches communs ont présenté des signes cliniques de la maladie et celle-ci aurait été à l'origine du décès de certains d'entre eux (World Organisation for Animal Health, 2023). Le premier cas d'infection par le SARS-CoV-2 d'un singe appartenant aux Platyrrhiniens, ou « singes du Nouveau Monde », a été décrit au Brésil chez un ouistiti mélanure trouvé après un accident de la voie publique. Le virus a été détecté au niveau des poumons, du foie, de la rate, des nœuds lymphatiques et du gros intestin (Pereira *et al.*, 2022b).

Des études ont montré que le macaque rhésus (*Macaca mulatta*), le macaque crabier (*Macaca fascicularis*), le babouin hamadryas (*Papio hamadryas*), le ouistiti commun (*Callithrix jacchus*), le singe vert (*Chlorocebus sabaeus*) et le macaque à queue de cochon (*Macaca leonina*) sont sensibles expérimentalement au virus (Clancy *et al.*, 2022; Lu *et al.*, 2020). D'après l'étude de Lu *et al.* (2020), les macaques rhésus seraient plus sensibles au virus que les macaques crabiers. En effet, ceux-ci présentaient une réponse inflammatoire plus importante, des lésions pulmonaires plus sévères sur les radiographies thoraciques et une perte de poids plus importante.

Ainsi, aussi bien des singes du Nouveau Monde (ouistitis mélanures et communs, saïmiris, singes araignées à tête brune et lagotriches communs) que de l'Ancien Monde (macaques crabiers, rhésus et à queue de cochon, gorilles, babouins hamadryas, mandrills, singes verts) sont sensibles expérimentalement ou naturellement au SARS-CoV-2.

3. SARS-CoV-2 chez les félidés sauvages

Les premiers cas d'infection par le SARS-CoV-2 chez les tigres et les lions ont été rapportés par le zoo du Bronx à New-York dès 2020. Des tigres de Malaisie (*Panthera tigris jacksoni*) et des tigres

de Sibérie (*Panthera tigris altaica*) vivant dans un même bâtiment mais dans des enclos différents ont été testés positifs au virus après avoir présenté des signes respiratoires. Le virus a été détecté dans des prélèvements effectués par écouvillonnage nasal et oropharyngé, par lavage trachéal et dans des échantillons de selles. La présence d'anticorps neutralisants a été mise en évidence chez le premier tigre testé positif. L'origine la plus probable de l'introduction du virus à cet animal est sa transmission à partir d'un soigneur, aucun nouvel animal n'ayant été introduit durant cette période. Il est possible que le virus ait été transmis entre tigres par la suite, cependant cela n'a pas pu être déterminé avec certitude (McAloose *et al.*, 2020). L'excrétion du virus dans les selles pourrait durer jusqu'à vingt-neuf jours d'après l'étude de Cushing *et al.* (2021). Ceux-ci ont également détecté des anticorps dès neuf jours après le début des symptômes et persistant au moins trois mois. Des études ont également rapporté des cas de tigres positifs au SARS-CoV-2 dans des zoos en Virginie, dans le Tennessee, en Thaïlande et en République-Tchèque et en Inde (Borkakoti *et al.*, 2023; Grome *et al.*, 2022; Mitchell *et al.*, 2021; Nagy *et al.*, 2022; Sangkachai *et al.*, 2022).

Le zoo du Bronx a également rapporté un cas d'infection par le virus chez des lions africains (*Panthera leo krugeri*). Les données concernant les génomes des virus retrouvés chez les tigres et les lions de ce zoo suggèrent que la contamination de chacune des espèces serait indépendante (McAloose *et al.*, 2020). Des cas d'infection par le SARS-CoV-2 ont également été rapportés par le zoo de Barcelone (Espagne) chez des lions du Katanga (*Panthera leo bleyenberghi*) ayant développé des signes respiratoires. L'ARN viral a été retrouvé jusqu'à deux semaines après le premier test positif. L'excrétion du virus a été détectée dans la salive, les sécrétions nasales et les selles. Des anticorps neutralisants ont été observés jusqu'à quatre mois après que le diagnostic ait été établi (Fernández-Bellon *et al.*, 2021).

Un puma (*Puma concolor*) vivant dans un zoo privé de Johannesburg en Afrique du Sud a été testé positif au SARS-CoV-2 après avoir présenté des signes cliniques généraux et respiratoires. Les tests RT-PCR réalisés sur des échantillons de selles sont restés positifs pendant quatre semaines et ceux réalisés sur les écouvillons nasaux pendant six semaines (Koeppel *et al.*, 2022). Un autre cas a été rapporté aux États-Unis, dans l'état du Texas (Animal and Plant Health Inspection Service, 2021a).

Des léopards des neiges (*Panthera uncia*) ont été infectés par le SARS-CoV-2. Les premiers cas ont été décrits dans un zoo du Kentucky, aux États-Unis. Ces léopards présentaient des signes cliniques. La durée de l'excrétion fécale du virus était assez variable, celle-ci ayant été détectée jusqu'à quatre semaines après le diagnostic pour l'un des léopards (Wang *et al.*, 2022). Un léopard indien (*Panthera pardus fusca*) trouvé mort en Inde a également été testé positif au SARS-CoV-2. De l'ARN viral a été détecté au sein des poumons, des nœuds lymphatiques, de la rate et du cerveau (Mahajan *et al.*, 2022).

Dans le cadre d'une étude menée en Inde, des anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-CoV-2 ont été détectés dans le sérum de tigres du Bengale (*Panthera tigris tigris*), de lions asiatiques (*Panthera leo persica*) et de léopards (*Panthera pardus*). Lors de cette étude, 15 % des animaux testés étaient séropositifs. Cela suggère que l'infection des félins sauvages par le SARS-CoV-2 n'est pas exceptionnelle (Borkakoti *et al.*, 2023).

Les infections par le SARS-CoV-2 d'un lynx boréal (*Lynx lynx*) et d'un lynx du Canada (*Lynx canadensis*) présentant des signes cliniques généraux et respiratoires ont été décrites

(Animal and Plant Health Inspection Service, 2021b; World Organisation for Animal Health, 2021a).

Un cas d'infection naturelle au SARS-CoV-2 chez un chat viverrin (*Prionailurus viverrinus*) a été rapportée par un zoo situé dans l'Illinois aux États-Unis (World Organisation for Animal Health, 2021b).

4. Autres animaux sauvages ou exotiques

Après avoir inoculé le virus par voie intranasale à des renards roux (*Vulpes vulpes*), Porter *et al.* (2022) ont montré que ceux-ci étaient capables d'excréter le virus par voie nasale et orale pendant au moins trois jours. Les renards ont tous produit des anticorps neutralisants à partir de sept jours post-infection. Des signes cliniques ont été décrits durant l'expérience. Aucune lésion attribuable au SARS-CoV-2 n'a été mise en évidence à l'autopsie. Un cas d'infection naturelle a été rapporté en Suisse chez un renard roux vivant en captivité (World Organisation for Animal Health, 2023).

La souris sylvestre (*Peromyscus maniculatus*) est capable d'excréter le virus après une infection expérimentale. Bosco-Lauth *et al.* (2021) ont observé une excrétion virale par voie orale jusqu'à quatre jours après l'inoculation du virus. L'ARN viral a été isolé au niveau de la trachée et des poumons. L'infection était asymptomatique et des anticorps neutralisants ont été détectés. Les auteurs ont montré que le rat à queue touffue (*Neotoma cinerea*) était expérimentalement réceptif au SARS-CoV-2, aucun signe clinique n'a été observé. Le virus a été excrété par voie orale jusqu'à cinq jours post-inoculation. Le virus a été retrouvé au niveau des cornets nasaux, de la trachée et des poumons et ces animaux ont produit des anticorps neutralisants. Bosco-Lauth *et al.* (2021) ont montré dans la même expérience que la moufette rayée (*Mephitis mephitis*) est réceptive au SARS-CoV-2 après l'inoculation expérimentale du virus. Une excrétion du virus par voie orale et par voie nasale a été rapportée jusqu'à sept jours post-infection. Une séroconversion a été observée. Ulrich *et al.* (2021) ont montré que le campagnol roussâtre (*Myodes glareolus*) est capable d'excréter le virus et de produire des anticorps contre le virus après inoculation expérimentale. Cependant, il ne semble pas être capable de transmettre le virus à ses congénères. Expérimentalement, le raton laveur (*Procyon lotor*) est aussi réceptif au SARS-CoV-2. De l'ARN viral a été détecté dans des prélèvements nasaux après une inoculation expérimentale du virus. Une séroconversion a été détectée et aucun animal n'a présenté de signes cliniques. Les ratons laveurs sains mis en contact avec les ratons laveurs infectés ont été testés négatifs (Francisco *et al.*, 2021). Freuling *et al.* (2020) ont montré que les chiens viverrins (*Nyctereutes procyonoides*) étaient réceptifs au SARS-CoV-2 après une inoculation par voie intranasale et étaient capables de transmettre le virus à leurs congénères. La réplication du virus et des lésions ont été observées au sein de la conque nasale.

Un binturong (*Arctictis binturong*) a été testé positif au SARS-CoV-2 dans un zoo aux États-Unis, celui-ci était asymptomatique (World Organisation for Animal Health, 2021b).

De l'ARN du virus a été mis en évidence chez un fourmilier géant (*Myrmecophaga tridactyla*) trouvé blessé au bord d'une route au Brésil (Pereira *et al.*, 2022a). En Argentine, un cas de SARS-CoV-2 chez un grand tatou velu (*Chaetophractus villosus*) a été rapporté (World Organisation for Animal Health, 2023).

Une étude visant à déterminer le statut vis-à-vis du SARS-CoV-2 des coatis (*Nasua nasua*) vivant en liberté a été menée au Brésil. Le variant Zeta du SARS-CoV-2 a été identifié dans un

prélèvement anal effectué sur l'un des coatis. De l'ARN viral a également été mis en évidence dans un prélèvement oral d'un second coati lors de la même étude. Les animaux positifs étaient asymptomatiques (Stoffella-Dutra *et al.*, 2023). Un coati de montagne (*Nasua olivacea*) asymptomatique vivant dans un zoo a également été testé positif au SARS-CoV-2 (Animal and Plant Health Inspection Service, 2021c).

Des loutres cendrées (*Aonyx cinereus*) présentant des signes respiratoires et vivant dans un aquarium en Georgie ont été testées positives au SARS-CoV-2 (Animal and Plant Health Inspection Service, 2021d). Le virus a également été identifié chez une loutre d'Europe (*Lutra lutra*) sauvage victime d'un accident de la voie publique en Espagne (Padilla-Blanco *et al.*, 2022).

Deux hippopotames femelles (*Hippopotamus amphibius*) vivant dans un zoo en Belgique ont été naturellement infectées par le SARS-CoV-2 et ont présenté des signes cliniques (Vercammen *et al.*, 2023). Un hippopotame femelle décédé dans un zoo au Vietnam a été testé positif au SARS-CoV-2 après sa mort. Le lien entre la mort de l'animal et l'infection par le SARS-CoV-2 n'a pas clairement été établi (Bui *et al.*, 2023).

Un zoo du Colorado aux États-Unis a rapporté l'infection de deux hyènes tachetées (*Crocuta crocuta*) par le virus (Animal and Plant Health Inspection Service, 2021e). Le zoo a déclaré que celles-ci présentaient des signes cliniques discrets (Denver Zoo, 2021).

Le centre national de recherche et de conservation des mammifères aquatiques du Brésil a rapporté des cas positifs au SARS-CoV-2 chez des lamantins des caraïbes (*Trichechus manatus*) (World Organisation for Animal Health, 2022b).

Troisième partie : Lésions, expressions cliniques et transmission du SARS-CoV-2 chez les animaux

I. Lésions provoquées par le SARS-CoV-2 chez les animaux

A. Lésions chez les animaux de compagnie

1. Lésions chez le chat

a) Lésions des voies respiratoires

Des équipes de chercheurs ont inoculé le virus à des chats et ont réalisé une analyse histologique des tissus pulmonaires prélevés lors des autopsies. Des lésions ont été observées au niveau des cavités nasales, de la trachée, des bronches, des bronchioles, de l'interstitium pulmonaire et des vaisseaux (Chiba *et al.*, 2021; Patania *et al.*, 2022; Tamil Selvan *et al.*, 2022). Ces lésions peuvent être accompagnées d'une adénomégalie trachéo-bronchique. Macroscopiquement, de grandes zones de consolidation rouge foncé multifocales à coalescentes, des hémorragies et un œdème pulmonaire étaient visibles lors de l'étude de Tamil Selvan *et al.* (2022), surtout en région cranioventrale (figure 11A, B et C). Des séquelles pulmonaires peuvent persister au moins un mois après l'élimination du virus (Chiba *et al.*, 2021).

L'analyse histologique menée par Chiba *et al.* (2021) a révélé une inflammation lymphocytaire des cavités nasales et une inflammation lymphocytaire de la sous-muqueuse trachéale. Une inflammation de la muqueuse et de la sous-muqueuse trachéale a été mise en évidence par Tamil Selvan *et al.* (2022). Elle se caractérisait par une ulcération multifocale (figure 11I, têtes de flèches), associée à une nécrose de la sous-muqueuse (figure 11I, astérisques) et à une infiltration neutrophilique (figure 11I, flèches). L'inflammation trachéale était moins sévère 12 jours post-infection que quatre jours post-infection mais des signes d'inflammation chronique persistaient, caractérisés par une importante agrégation de lymphocytes et de macrophages au sein du tissu glandulaire de la sous-muqueuse trachéale (Tamil Selvan *et al.*, 2022).

Au niveau des bronches, l'analyse histologique a révélé une infiltration des parois par des lymphocytes, des macrophages et quelques plasmocytes et neutrophiles. Ces cellules étaient parfois présentes autour des bronches. Une hyperplasie modérée de l'épithélium bronchique a été observée. Des leucocytes étaient parfois présents au sein de l'épithélium. La lumière bronchique contenait parfois des cellules épithéliales desquamées ou du mucus. Une hyperplasie discrète à modérée du tissu lymphoïde associé aux bronches a été observée (Patania *et al.*, 2022). Des histiocytes étaient présents au sein des bronchioles. Les bronchioles étaient obstruées jusqu'à 99 % par des cellules d'aspect compatible avec celui de macrophages normaux et dégénérés. Des macrophages étaient présents au sein des septums alvéolaires qui étaient épaissis. Un remodelage des bronchioles était visible sur des animaux infectés depuis plus longtemps. Une discrète fibrose péribronchiolaire était observée, surtout dans les zones sévèrement obstruées.

Une érosion de l'épithélium cylindrique des bronchioles terminales était fréquemment mise en évidence. Le muscle lisse des bronchioles et des bronchioles terminales était parfois discrètement hypertrophié (Patania *et al.*, 2022).

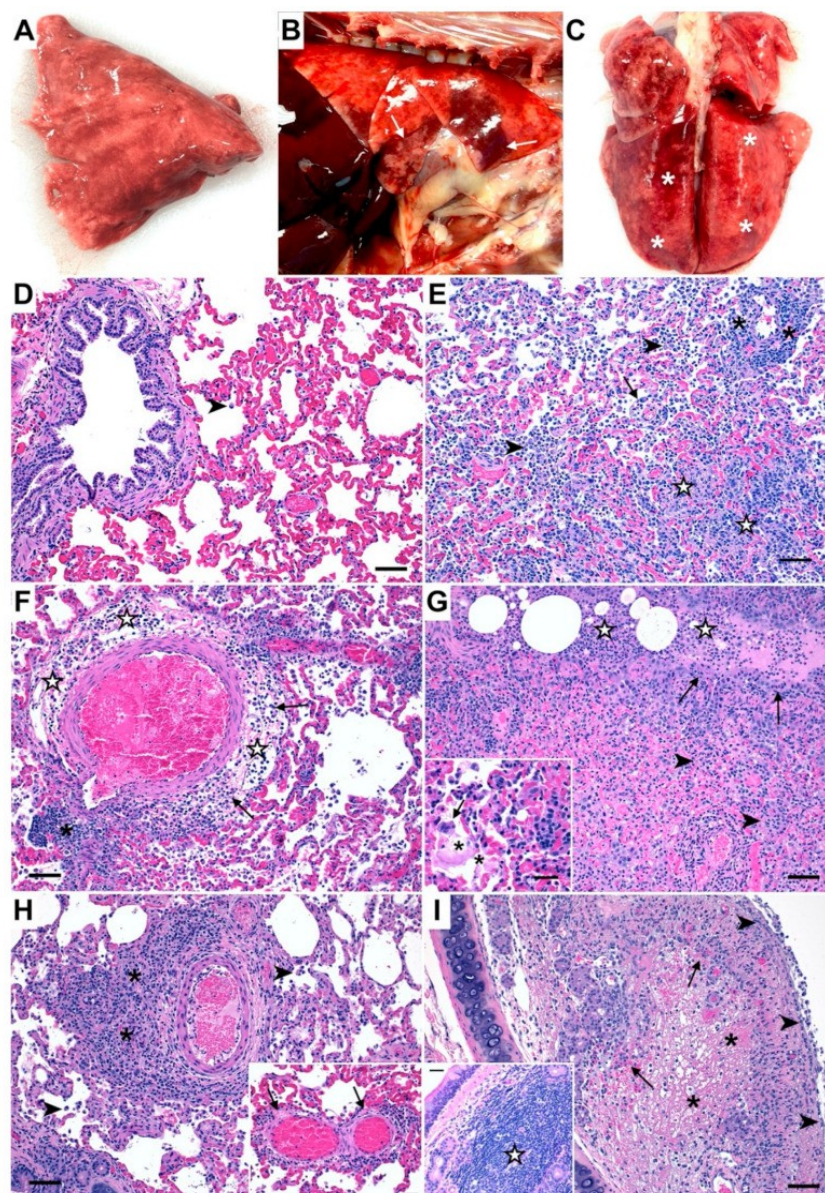
Au niveau alvéolaire, Tamil Selvan *et al.* (2022) ont observé des lésions diffuses se caractérisant par une histiocytose alvéolaire marquée et des foyers discrets d'inflammation et de nécrose alvéolaires (figure 11E). L'inflammation alvéolaire était moins sévère 12 jours post-infection que quatre jours post-infection. L'histologie a également révélé un épaissement irrégulier des septums alvéolaires allant jusqu'à dix fois l'épaisseur normale. Des agrégats de macrophages étaient présents dans l'interstitium proche des bronchioles. Un mélange de macrophages, de lymphocytes et de pneumocytes de type II était à l'origine de cet épaissement. Une augmentation du nombre de capillaires et de vaisseaux de petit calibre au sein des septums alvéolaires pourrait également contribuer à en augmenter l'épaisseur. Une atélectasie généralement très discrète à discrète a été mise en évidence (Patania *et al.*, 2022).

L'endothélium des vaisseaux était parfois endommagé (présence de cellules endothéliales vacuolisées) (Patania *et al.*, 2022). Une vascularite avec infiltration de neutrophiles et de lymphocytes a été mise en évidence (figure 11E). L'infiltration inflammatoire périvasculaire était moins sévère 12 jours post-infection que quatre jours post-infection (Tamil Selvan *et al.*, 2022). Cependant, un œdème périvasculaire discret à modéré était davantage observé 28 jours post-infection que trois jours post-infection (figure 11F). Des hémorragies étaient rarement observées et elles ne concernaient généralement qu'un seul lobe pulmonaire. Une vascularite sévère a été mise en évidence chez un chat autopsié 28 jours post-infection. Chez ce même chat, des microthrombus de fibrine étaient présents dans des capillaires de deux lobes pulmonaires. Des mégacaryocytes étaient présents dans des capillaires pulmonaires (Patania *et al.*, 2022).

Figure 11 : Analyse histologique de poumons de chats infectés expérimentalement par le SARS-CoV-2 (coloration à l'Hémalun-Éosine-Safran)

A : poumon d'un chat sain, B : consolidation pulmonaire marquée, hémorragie et œdème (flèches blanches) à 4 jours post-infection, C : consolidation pulmonaire à 12 jours post-infection (astérisques), D : image histologique normale d'un chat sain, E : histiocytose alvéolaire (têtes de flèches), inflammation et nécrose alvéolaire (étoiles blanches), infiltration lymphocytaire périvasculaire (astérisques) et vascularite (flèches) à 4 jours post-infection, F : œdème périvasculaire (étoiles blanches), agrégats lymphoïdes périvasculaires (astérisques) et infiltration de neutrophiles et macrophages (flèches) à 4 jours post-infection, G : effacement de l'épithélium bronchique (flèches), neutrophiles et macrophages dans la lumière bronchique (étoiles blanches) et nécrose cellulaire (têtes de flèches) à 4 jours post-infection, H : histiocytose alvéolaire (têtes de flèches), infiltration inflammatoire périvasculaire (astérisques) et vascularite (flèches) à 12 jours post-infection, I : ulcération multifocale de la trachée (têtes de flèches), nécrose de la sous-muqueuse (astérisques) et infiltration de neutrophiles (flèches) à 4 jours post-infection, structure folliculaire formée de lymphocytes et macrophages à 12 jours post-infection (étoile blanches).

Licence CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (Tamil Selvan et al., 2022)



b) Lésions cardiaques

Chetboul *et al.* (2021) ont rapporté le cas d'un chat infecté par le SARS-CoV-2 et présentant une myocardite. Le lien entre les deux affections n'est pas totalement élucidé mais une implication du virus dans l'apparition des lésions cardiaques est fortement suspectée. L'échocardiographie a révélé la présence de nombreuses lignes B, d'un épanchement pleural, d'une dilatation et d'une dysfonction sévère de l'atrium gauche, d'un phénotype cardiomyopathie hypertrophique, d'un épaississement irrégulier du péricarde et de consolidations pulmonaires focales. La radiographie a mis en évidence une cardiomégalie, un élargissement des vaisseaux pulmonaires, de fines scissures interlobaires et une opacification pulmonaire interstitielle généralisée légèrement plus sévère au niveau du lobe caudal droit.

c) Lésions pancréatiques

Zhang *et al.* (2022) ont inoculé une forte dose du virus à des chats. De l'ARN viral a été détecté au sein du pancréas cinq jours et sept jours après l'infection. Une hyperglycémie a été observée après l'infection, cependant aucune lésion pancréatique n'a été mise en évidence pendant l'analyse histologique.

2. Lésions chez le furet

Chez le furet, l'étude histologique des tissus a révélé une vascularite et périvascularite lymphoplasmocytaire sévère, une augmentation du nombre de pneumocytes de type II, de macrophages et de neutrophiles au sein du septum et de la lumière alvéolaire et une péribronchite (Shi *et al.*, 2020).

3. Lésions chez le lapin

L'analyse histologique des poumons de lapins infectés par le virus a révélé une augmentation discrète à modérée de la quantité de macrophages et la présence de quelques neutrophiles et de quelques cellules syncytiales hypertrophiées dans la lumière alvéolaire. Une discrète nécrose multifocale des cellules composant l'épithélium alvéolaire a été observée. Un élargissement discret des septums associé à une infiltration de neutrophiles, d'éosinophiles, de lymphocytes, de plasmocytes et de macrophages a été observé au niveau des bronchioles terminales. L'analyse a révélé une discrète infiltration lymphoplasmocytaire et éosinophilique, péribronchiolaire et péribronchique, et une prolifération modérée à sévère du tissu lymphoïde associé aux bronches. Une adénomégalie trachéobronchique compatible avec une hyperplasie lymphoïde discrète a été observée chez certains lapins. L'épithélium olfactif présentait une discrète hyperplasie, une discrète hypertrophie, une infiltration multifocale éosinophilique et une infiltration lymphoplasmocytaire. Des éosinophiles en quantité discrète ont été observés dans la trachée (Mykytyn *et al.*, 2021).

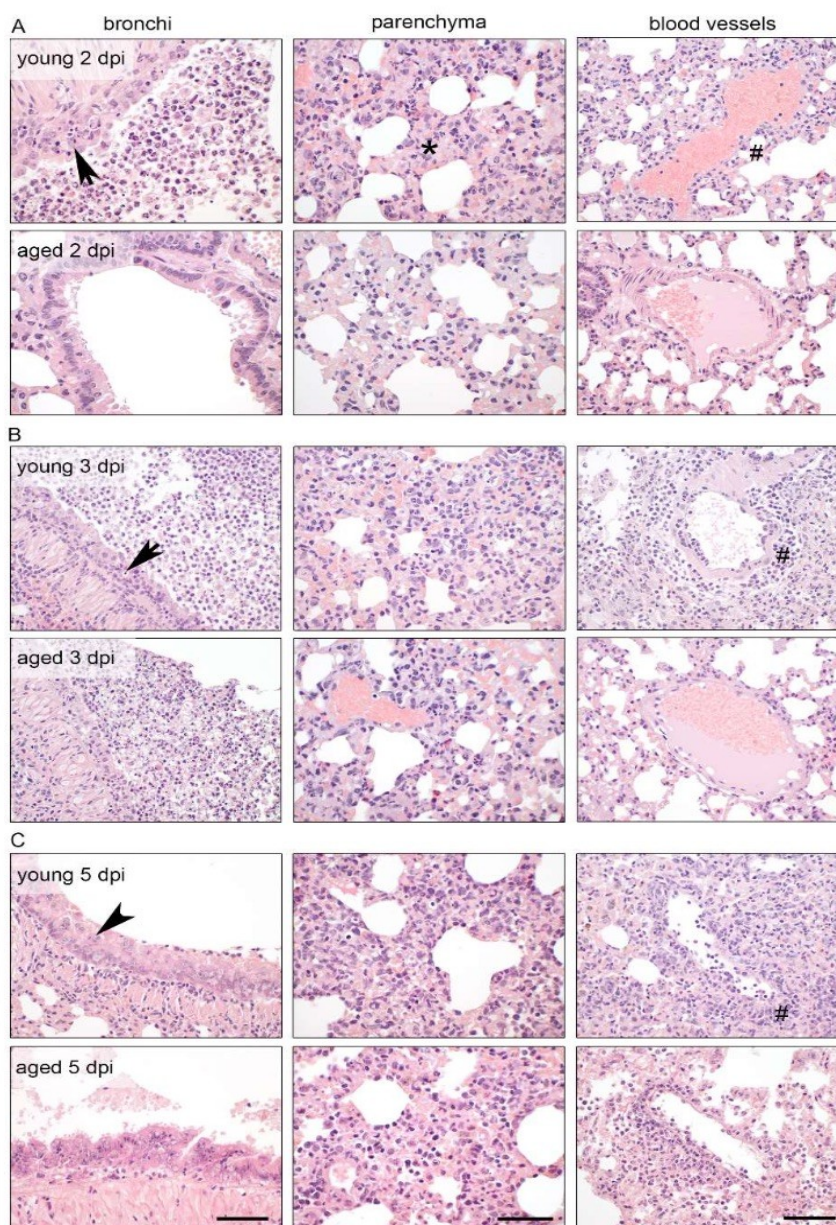
4. Lésions chez le hamster

Deux jours après l'infection expérimentale, les hamsters dorés ont présenté une pneumonie broncho-interstitielle nécrotico-suppurée marquée (Figure 12A, photographie en haut à gauche) associée à la formation de manchons périvasculaires d'origine lymphocytaire (Figure 12A, photographie en haut à droite) et à un afflux de neutrophiles et de macrophages dans les alvéoles pulmonaires et le tissu interstitiel. L'afflux de cellules inflammatoires était important chez le jeune et plus discret chez les hamsters plus âgés (Figure 12A, photographies à droite). Les lésions de pneumonie étaient plus sévères et diffuses cinq jours post-infection (Figure 12C). Une hyperplasie de l'épithélium bronchique et des cellules épithéliales alvéolaires de type II a également été observée cinq jours post-infection (Figure 12C, à gauche), indiquant un début de régénération tissulaire. Certains animaux plus âgés ont développé un œdème alvéolaire et périvasculaire marqué trois jours après l'infection. Cinq jours post-infection, l'endothélium artériel et veineux était hypertrophié et vacuolisé. Les cellules endothéliales nécrosées étaient séparées de la membrane basale par des lymphocytes et des neutrophiles. Quatorze jours post-infection, des lésions tissulaires et l'inflammation persistaient chez les hamsters âgés, alors que le tissu pulmonaire était presque régénéré chez le jeune (Osterrieder *et al.*, 2020).

Figure 12 : Analyse histologique des poumons de hamsters, jeunes et âgés, infectés expérimentalement (coloration à l'Hémalun-Éosine-Safran)

A : analyse histologique deux jours post-infection ; B : analyse histologique trois jours post-infection ; C : analyse histologique cinq jours post-infection ; Flèches : bronchite suppurative ; Croisillon : manchons périvasculaires lymphocytaires ; Tête de flèche : hyperplasie de l'épithélium bronchique ; Échelle : 100 µm à gauche, 50 µm au centre et 100 µm à droite.

Licence CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (Osterrieder et al., 2020)

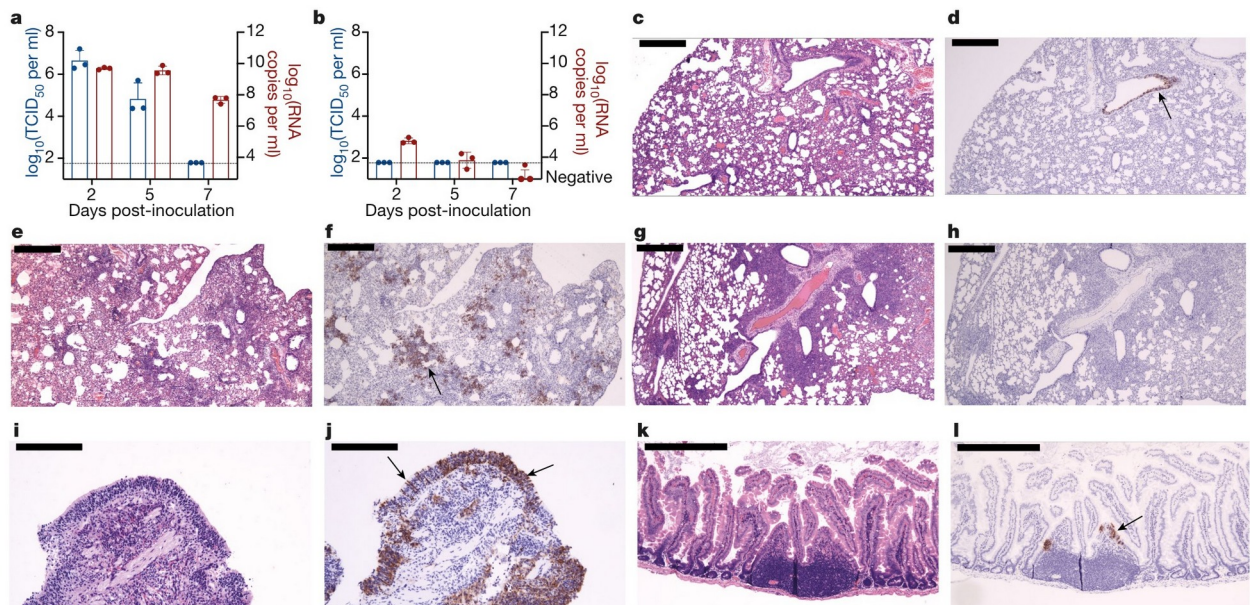


Lors de l'étude de Sia *et al.* (2020), l'analyse histologique a révélé une consolidation des lobes pulmonaires allant de 5 à 10 % deux jours après l'infection (Figure 13c) et de 30 à 60 % sept jours après l'infection (Figure 13g) et des infiltrations de cellules mononucléées au niveau des zones dans lesquelles des antigènes du virus ont été détectés (Figure 13j). La présence de lymphocytes T-CD3+ a été mise en évidence dans la région péribronchique, cinq jours après

l'infection. Une infiltration modérée de cellules inflammatoires au sein des cornets nasaux et une réduction du nombre de neurones olfactifs dans la muqueuse nasale ont été observées (Sia *et al.*, 2020).

Figure 13 : Analyse histologique des voies respiratoires et détection du SARS-CoV-2 chez les hamsters dorés infectés expérimentalement (Sia *et al.*, 2020)

a : Charge virale infectieuse et ARN viral détectés dans les poumons de hamsters infectés par le SRAS-CoV-2. b : Charge virale infectieuse et ARN viral détectés dans les reins de hamsters infectés par le SRAS-CoV-2. c : Coloration HES (Hémalun-Éosine-Safran) des poumons de hamsters infectés à deux jours post-infection. d : Détection de la protéine N au niveau des cellules épithéliales bronchiques (flèche) par immunohistochimie à deux jours post-infection. e : Coloration HES des poumons à cinq jours post-infection. f : Détection de la protéine N dans les pneumocytes avec consolidation pulmonaire (flèche) à cinq jours post-infection. g : Coloration HES des poumons à sept jours post-infection. h : Absence de détection de la protéine N dans les poumons à sept jours post-infection. i : Coloration HES des cornets nasaux de hamsters infectés à deux jours post-infection. j : Détection de la protéine N dans les cellules épithéliales nasales (flèche à droite) et les cellules ressemblant morphologiquement aux neurones olfactifs (flèche à gauche) à deux jours post-infection. k : Coloration HES du duodénum de hamsters infectés à deux jours post-infection. l : Détection de la protéine N dans les cellules épithéliales du duodénum à deux jours post-infection. Échelle : 200 μm (i,j) et 500 μm (c-h, k, l).



Song *et al.* (2021) ont observé la présence d'une aplasie de la pulpe rouge et de la pulpe blanche au sein de la rate de hamsters infectés expérimentalement, sept jours après l'inoculation. Ils ont également relevé une diminution du nombre et de la taille des follicules lymphoïdes, la présence d'une phagocytose marquée autour de la pulpe blanche et des cellules inflammatoires et des mégacaryocytes dans la veine splénique. Les nœuds lymphatiques étaient fortement congestionnés et leurs sinus étaient remplis de sang. Des foyers d'inflammation neutrophilique et

de nécrose et des dépôts de fibrine étaient présents au sein des sinus et du parenchyme du cortex et de la médulla.

Une infiltration focale de neutrophiles et de cellules mononucléées a été relevée au sein de la *lamina propria* des intestins.

Au niveau des reins, une atrophie de certains glomérules et une nécrose tubulaire aigüe ont été observées. Des débris protéiques étaient présents dans certains tubules proximaux et distaux et dans certains tubules collecteurs. Une infiltration de cellules inflammatoires (neutrophiles, monocytes et lymphocytes) a été observée au sein du tissu interstitiel rénal. Lors de l'étude de Song *et al.* (2021), des cellules inflammatoires (lymphocytes et neutrophiles surtout) ont été observées dispersées dans le cortex et la médulla des glandes surrénales d'un hamster cinq jours post-infection. Une atrophie de la médulla a été observée. Des cellules chromaffines étaient gonflées ou nécrotiques. Une régénération des glandes surrénales a été observée 18 jours après l'infection.

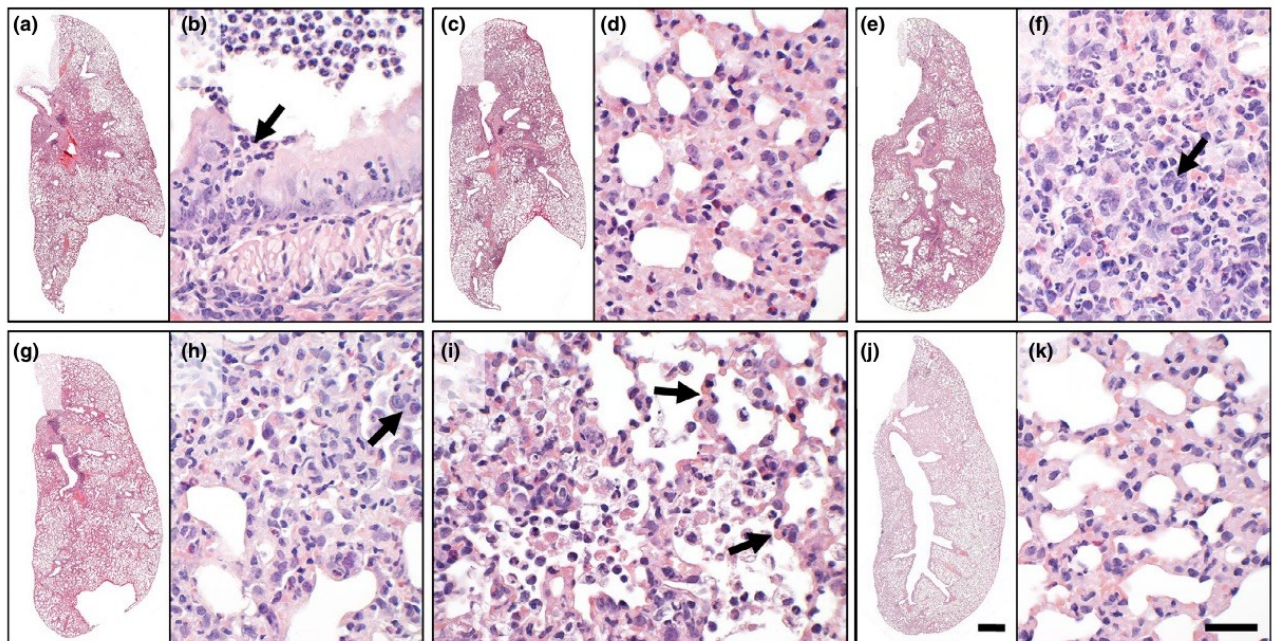
Dix-huit jours après l'inoculation du virus, une nécrose hépatocellulaire, une cholécystite, une discrète inflammation et une discrète dégénérescence focale du myocarde ont été rapportées. Des hamsters présentaient également une lymphadénite chronique avec fibrose (Song *et al.*, 2021).

Les hamsters chinois infectés expérimentalement ont présenté des lésions similaires à celles retrouvées chez le hamster doré. La figure 14 présente les différentes lésions histologiques : bronchite suppurée (a, b), pneumonie nécrotico-suppurée (c, d), hyperplasie des cellules de l'épithélium alvéolaire (f). Les photographies j et k montrent l'aspect des tissus appartenant aux hamsters sains. Les lésions alvéolaires observées étaient toujours visibles 14 jours après l'infection, comme le montre les photographies g et h de la figure 14. L'évolution de la bronchite et de la pneumonie était plus discrète que chez le hamster doré mais les lésions de pneumonie persistaient plus longtemps (Bertzbach *et al.*, 2021).

Figure 14 : Analyse histologique du tissu pulmonaire de hamsters chinois infectés par le SARS-CoV-2 (a à i) et de hamsters chinois sains (j et k) (coloration à l'Hémalun-Éosine-Safran)

a, b : bronchite suppurée, neutrophiles (flèches) à deux jours post-infection. c, d : pneumonie suppurée à trois jours post-infection. e, f : hyperplasie des cellules épithéliales alvéolaires de type II (b, flèche) à cinq jours post-infection. g, h : lésions tissulaires, afflux cellulaire et hyperplasie des pneumocytes de type II (g, flèche) à 14 jours post-infection. i : lésions alvéolaires aiguës multifocales (flèches). j, k : Aucune lésions détectée chez les animaux sains Échelle : 1 mm (a, c, e, g, j) ou 50 µm (b, d, f, h, i, k).

Licence CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (Bertzbach et al., 2021)



B. Lésions chez les animaux de production

1. Lésions chez le vison

Les principales lésions présentes au sein de multiples organes décrites chez les patients humains atteints d'une forme sévère de Covid-19 ont été retrouvées chez des visons infectés expérimentalement par le SARS-CoV-2 (Song *et al.*, 2022).

a) Lésions du système respiratoire

L'autopsie d'animaux atteints par le SARS-CoV-2 a révélé la présence de lobes pulmonaires diffusément consolidés et de couleur rouge foncé évoquant une pneumonie interstitielle pouvant être sévère (Molenaar *et al.*, 2020; Oreshkova *et al.*, 2020; Shuai *et al.*, 2021). Les lésions pulmonaires et bronchiques observées chez les animaux autopsiés au cours de différentes études sont les suivantes (Molenaar *et al.*, 2020; Shuai *et al.*, 2021; Song *et al.*, 2022) :

- Zones multifocales à coalescentes avec épaissement et dégénérescence des septums alvéolaires, conséquence d'une accumulation de matériel fibrillaire éosinophile et de cellules mononucléées. Ces lésions sont plus importantes dans les zones adjacentes aux bronches ;
- Prolifération modérée à sévère de pneumocytes de type II ;
- Accumulation de cellules inflammatoires mononucléées, de cellules desquamées et de quelques neutrophiles au sein de la lumière alvéolaire ;
- Exsudat séreux et fibrineux intra-alvéolaire ;
- Hémorragies intra et inter-alvéolaires ;
- Œdème alvéolaire avec de nombreux macrophages intra-alvéolaires spumeux ;
- Œdème périvasculaire ;
- Nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux sanguins ;
- Vascularite et périvascularite lymphoplasmocytaires sévères et présence de formations fibrineuses au sein de vaisseaux sanguins ;
- Hyperhémie du septum alvéolaire ;
- Nécrose des cellules épithéliales des bronchioles et formation de cellules syncytiale ;
- Perte de l'aspect cilié, gonflement et dégénérescence de l'épithélium bronchique ;

Au niveau des voies respiratoires hautes, les lésions suivantes ont été rapportées au cours de différentes études (Molenaar *et al.*, 2020; Shuai *et al.*, 2021) :

- Sécrétions muco-purulentes composées de mucus et de débris de neutrophiles ;
- Infiltration inflammatoire, dégénérescence et nécrose de la muqueuse et de la sous-muqueuse nasale des régions vestibulaire, respiratoire et olfactive ;
- Tuméfaction multifocale et dégénérescence des cellules épithéliales de la conque nasale associée à une perte diffuse de la ciliature ;
- Traces de sang situées autour des narines ;
- Perte de l'aspect cilié de l'épithélium de la trachée, gonflement et présence de cellules épithéliales aplaties ;

Chez les petits, des lésions similaires à celles retrouvées chez les adultes ont été observées, exceptée la prolifération des pneumocytes de type II (Molenaar *et al.*, 2020).

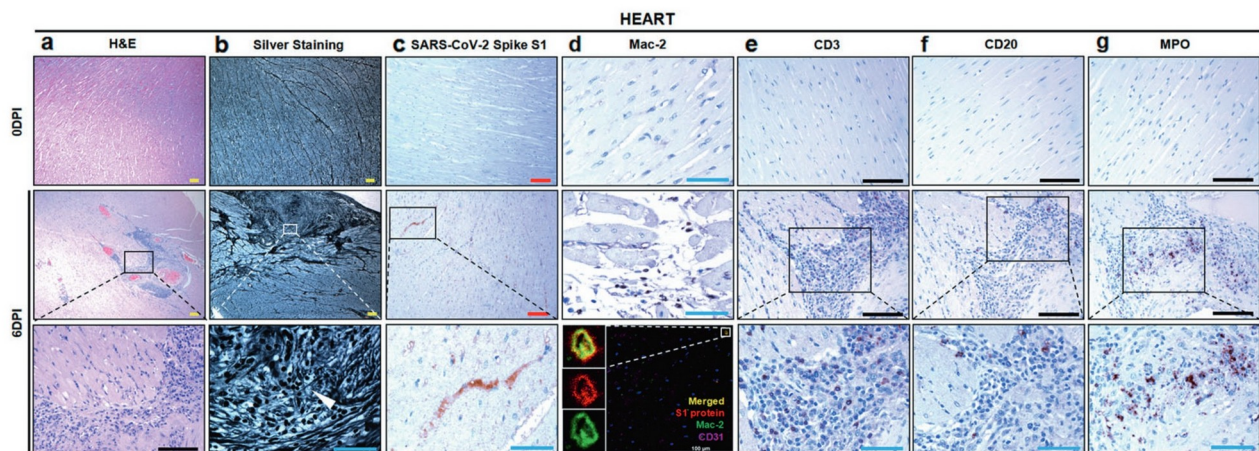
b) Lésions cardiaques

Des analyses histologiques menées sur des organes prélevés sur des visons infectés expérimentalement par le SARS-CoV-2 ont révélé la présence de lésions cardiaques. Des lésions de myocardite aiguë, une nécrose des myocytes, une infiltration inflammatoire aiguë focale, une vascularite et une périvascularite ont été observées (figure 15a à 6DPI). Davantage de fibres nerveuses étaient rompues et enchevêtrées par rapport aux animaux sains (figure 15b). Des macrophages étaient présents dans le tissu interstitiel du myocarde (figure 15d), ainsi que des lymphocytes (figure 15e et f) et des neutrophiles (figure 15g) (Song *et al.*, 2022).

Figure 15 : Analyse histologique du tissu cardiaque de visons infectés par le SARS-CoV-2

a : modifications pathologiques de la section transversale du cœur et son grossissement chez un vison infecté à six jours post infection par rapport celle d'un vison témoin négatif. *b* : fibres nerveuses rompues et enchevêtrées (tête de flèche blanche, coloration à l'argent). *c* : antigène viral S1 dans le myocarde des visons infectés. *d* : macrophages dispersés dans l'interstitium du myocarde. La protéine virale S1 (rouge) a été localisée avec les macrophages Mac-2+ (vert) dans la zone lésionnelle des tissus cardiaques par immunofluorescence. *e* : lymphocytes CD3+ abondants chez le vison infecté. *f* : lymphocytes CD20+chez le vison infecté. *g* : neutrophiles chez le vison infecté. Barre d'échelle rouge : 100 µm, barre d'échelle noire : 100 µm, barre d'échelle bleue : 50 µm.

Licence CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (Song et al., 2022)



c) Lésions de l'appareil digestif et de ses annexes

Lors d'une infection expérimentale de visons par le SARS-CoV2, des lésions hépatiques, gastriques et intestinales ont été observées. Une gastrite et une rectite interstitielles granulomateuses ont été observées (figure 16a, a' et a'' et figure 17n et o respectivement). Des macrophages, des neutrophiles et des lymphocytes entouraient les granulomes (figure 16c et c', figure 16d et d' et figure 16e, e', f et f' respectivement). Des neutrophiles étaient présents dans les granulomes (figure 16d et d'). Les lésions hépatiques identifiées comprennent une infiltration focale à multifocale de cellules inflammatoires dans la zone périportale, une nécrose ou une apoptose hépatocytaire diffuse ou localisée, des hépatocytes syncytiaux multinucléés isolés ou groupés et une prolifération multifocale des canaux biliaires (figure 18h à m) (Song et al., 2022).

Figure 16 : Analyse histologique de l'estomac de visons infectés par le SARS-CoV-2

a, a', a'' : gastrite interstitielle granulomateuse (pointes de flèches noires) à six jours post-infection. b, b' : antigènes viraux dispersés, répartis à l'intérieur et à l'extérieur des granulomes. c, c' : macrophages à la périphérie du granulome. d, d' : neutrophiles abondants à l'intérieur et à l'extérieur du granulome. e, e' : lymphocytes CD3+ à la périphérie du granulome. f, f' : lymphocytes CD20+ à la périphérie du granulome. Barre d'échelle rouge : 100 µm, barre d'échelle noire : 100 µm, barre d'échelle bleue : 50 µm.

Licence CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (Song et al., 2022)

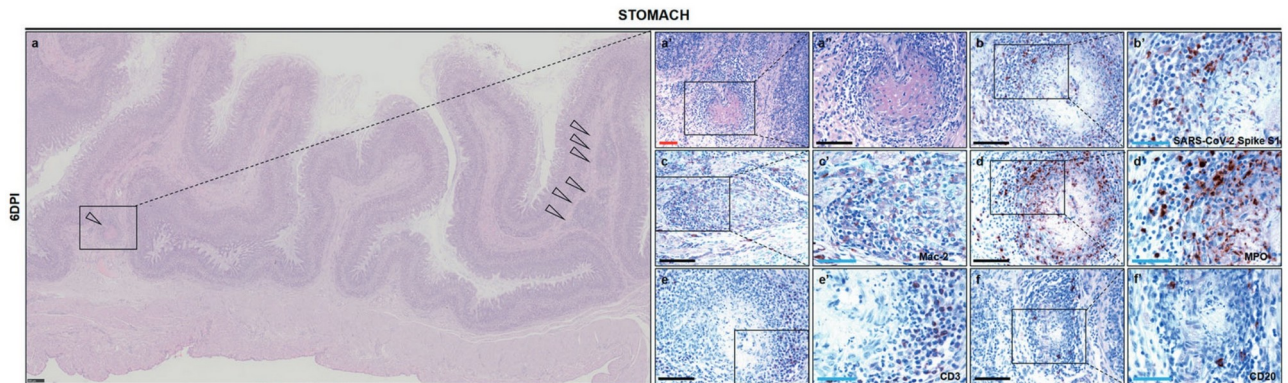


Figure 17 : Analyse histologique des intestins de visons infectés par le SARS-CoV-2

Coupes colorées à l'HES : duodénum (j), iléon (i), rectum (n). 0DPI : intestins d'animaux sains. 6DPI : intestins de visons infectés. La protéine virale S1 a été recherchée dans des coupes du duodénum (k), de l'iléon (m) et du rectum (o). Barre d'échelle noire : 100 µm, barre d'échelle bleue : 50 µm.

Licence CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (Song et al., 2022)

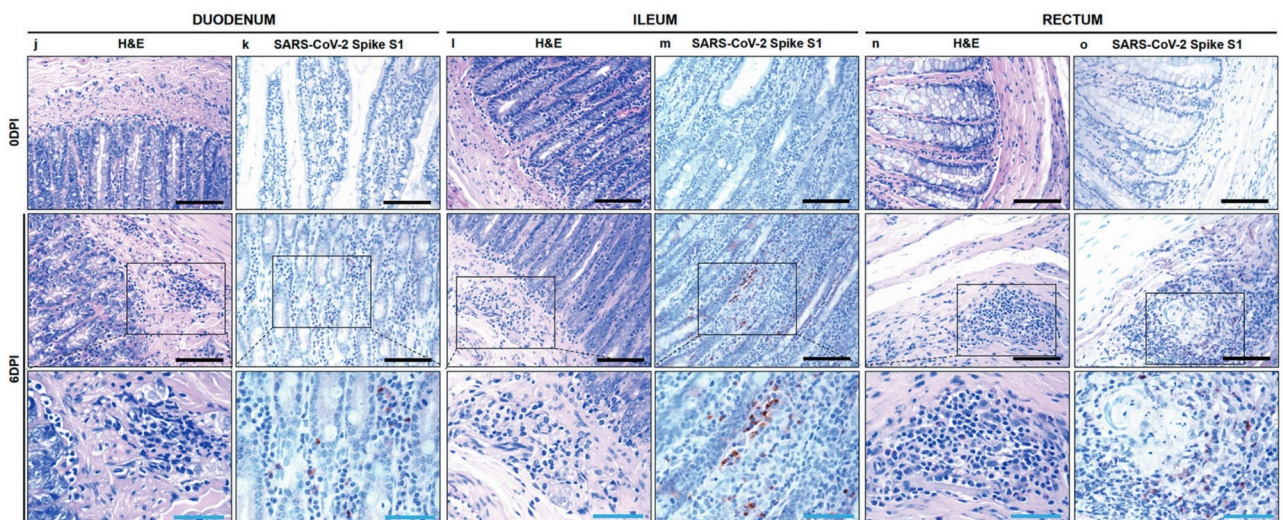
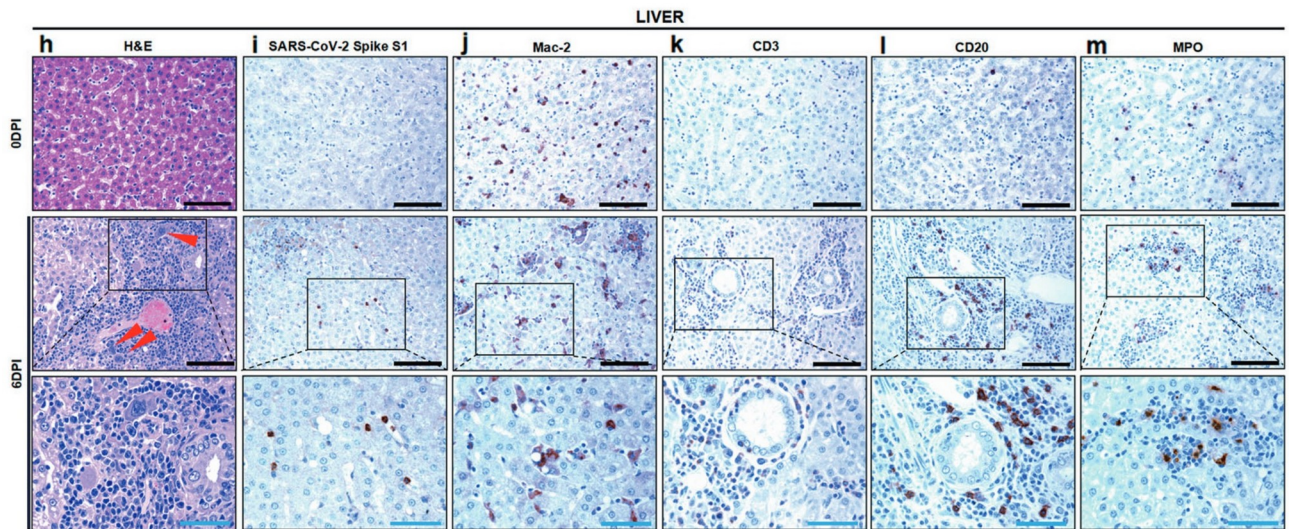


Figure 18 : Analyse histologique du foie de visons infectés par le SARS-CoV-2

0DPI : foie d'animaux sains. 6DPI : foie de visons infectés. *h* (coloration HES) : infiltration focale à multifocale, hépatocytes syncytiaux multinucléés (pointes de flèches rouges) et prolifération des voies biliaires. *i* : plus grande quantité d'antigène viral S1 observée dans les sinusoides hépatiques et dans les zones d'infiltration inflammatoire autour des voies biliaires chez les visons infectés par rapport aux témoins. *j* : macrophages dispersés dans les sinusoides hépatiques. *k* : lymphocytes CD3+ chez les visons infectés. *l* : lymphocytes CD20+ abondants chez les visons infectés. *m* : plus grande quantité de neutrophiles chez les visons infectés par rapport aux témoins sains. Barre d'échelle noire : 100 μ m, barre d'échelle bleue : 50 μ m.

Licence CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (Song et al., 2022)



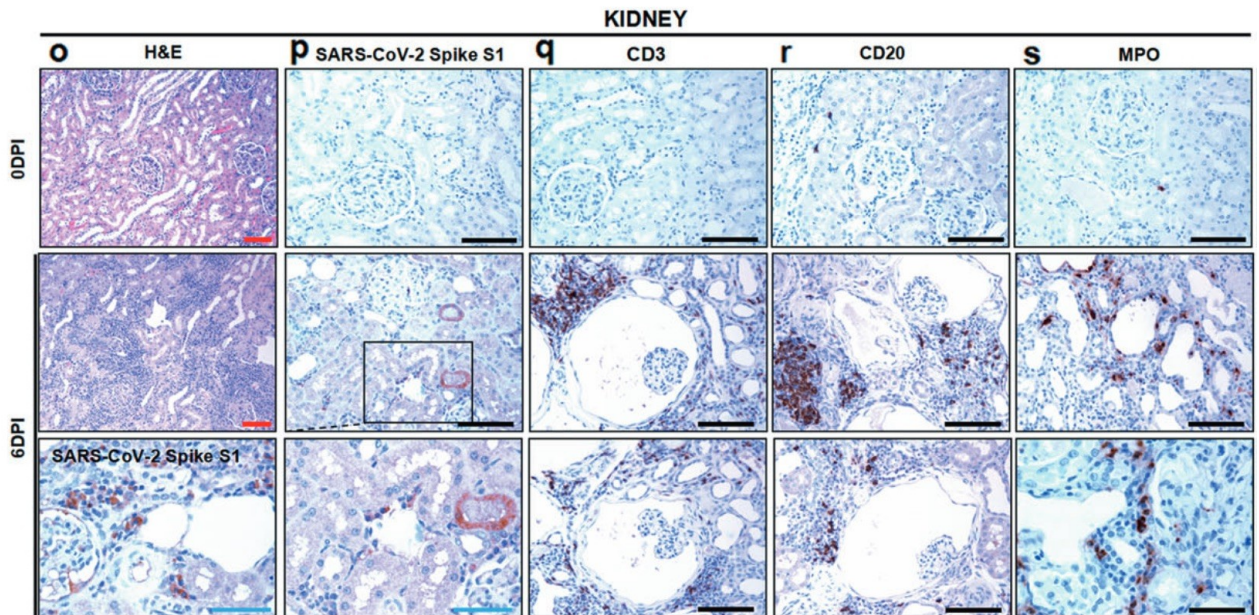
d) Lésions de l'appareil urinaire

Chez des visons infectés expérimentalement, Song et al. (2022) ont décrit des lésions rénales tubulaires aiguës incluant une dilatation du tubule, une desquamation des cellules épithéliales des tubules rénaux dans leur lumière, une néphrite interstitielle modérée à sévère et une pyélonéphrite aiguë (figure 19).

Figure 19 : Analyse histologique des reins de visons infectés par le SARS-CoV-2

0DPI : reins d'animaux sains. 6DPI : reins de visons infectés. o, 6DPI : néphrite interstitielle. P : plus grande quantité d'antigène viral S1 observée dans les tubules rénaux des visons infectés par rapport aux témoins. q : lymphocytes CD3+ présents chez les visons infectés. r : lymphocytes CD20+ présents chez les visons infectés. s : davantage de neutrophiles ont été colorés chez les visons infectés par rapport aux témoins. Barre d'échelle rouge : 100 μ m, barre d'échelle noire : 100 μ m, barre d'échelle bleue : 50 μ m. H&S : coloration HES.

Licence CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (Song et al., 2022)



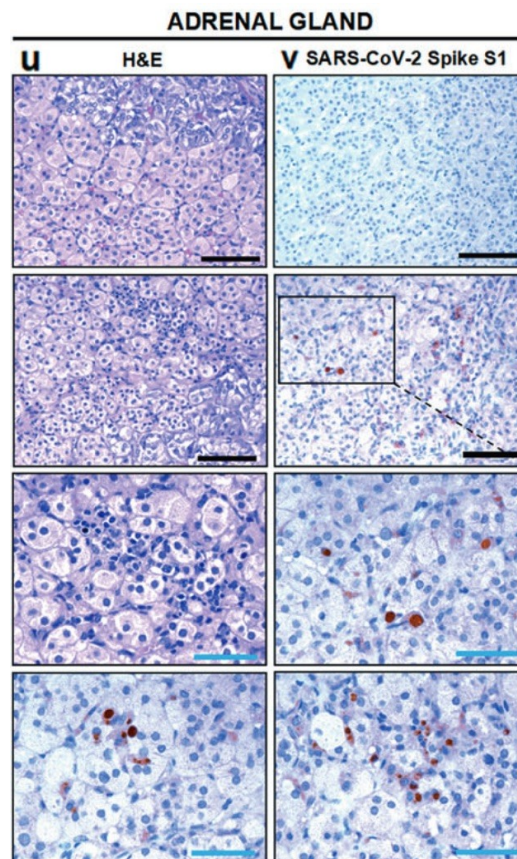
e) Lésions des glandes surrénales

Une infiltration inflammatoire multifocale au sein du cortex et de la médulla des glandes surrénales de visons infectés expérimentalement a été décrite (figure 20) (Song et al., 2022).

Figure 20 : Analyse histologique des glandes surrénales de visons infectés par le SARS-CoV-2

En haut : glandes surrénales d'animaux sains. u : infiltration de cellules inflammatoires chez les visons infectés. v : plus grande quantité d'antigène viral S1 observée dans les cellules corticales et les cellules chromaffines des visons infectés. Barre d'échelle noire : 100 µm, barre d'échelle bleue : 50 µm. H&S : coloration HES.

Licence CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (Song et al., 2022)



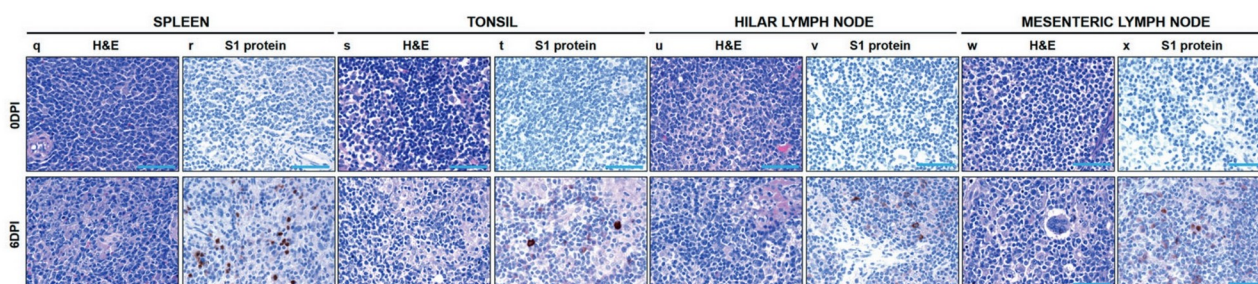
f) Lésions des organes hémato-lympho-poïétiques

La rate de visons infectés expérimentalement présentait une déplétion lymphocytaire, une atrophie de la pulpe blanche et une nécrose focale (figure 21q et r). Une diminution de la quantité de lymphocytes, une augmentation de la phagocytose des érythrocytes, une nécrose ou apoptose focale à multifocale et une augmentation du nombre de cellules géantes multinucléées étaient observées au niveau des amygdales (figure 21s et t) et des nœuds lymphatiques (figure 21u à x) (Song et al., 2022).

Figure 21 : Analyse histologique des organes hémato-lympho-poïétiques de visons infectés par le SARS-CoV-2

0DPI : organes d'animaux sains. 6DPI : organes de visons infectés. q : rate, s : amygdale, u : ganglions lymphatiques hilaires, w : ganglions lymphatiques mésentériques. La protéine virale S1 a été recherchée dans des coupes de la rate (r), des amygdales (t) et des ganglions lymphatiques hilaires (v) et mésentériques (x). Barre d'échelle : 50 μ m. H&S : coloration HES.

Licence CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (Song et al., 2022)



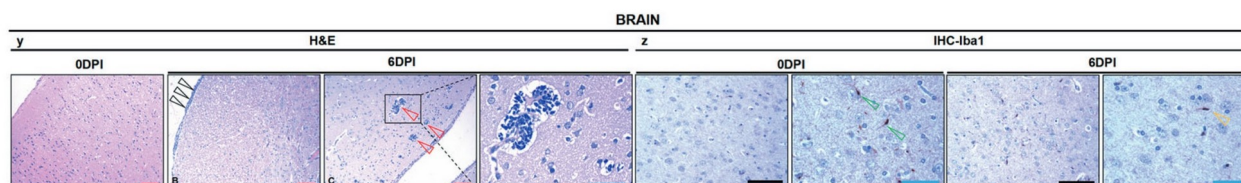
g) Lésions du système nerveux

Chez les visons infectés expérimentalement, les lésions observées au sein du système nerveux sont une méningite lymphocytaire (figure 22y, têtes de flèche noires), une endothélite focale à multifocale et une inflammation périvasculaire (figure 22y, têtes de flèche rouges) (Song et al., 2022).

Figure 22 : Analyse histologique du cerveau de visons infectés par le SARS-CoV-2

0DPI : cerveaux d'animaux sains. 6DPI : cerveaux de visons infectés. y : méningite lymphocytaire (pointe de flèche noire) et réponse inflammatoire périvasculaire (pointes de flèches rouges). z : des microgliocytes plus ramifiées (pointes de flèches vertes) ont été colorées dans le contrôle négatif, tandis que des microgliocytes d'aspect amiboïde (pointes de flèches jaunes) ont été colorés chez les visons infectés. Barre d'échelle rouge : 100 μ m, barre d'échelle noire : 100 μ m, barre d'échelle bleue : 50 μ m. H&S : coloration HES.

Licence CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (Song et al., 2022)



2. Lésions chez le bétail

L'observation des organes prélevés lors de l'autopsie de veaux infectés expérimentalement par le SARS-CoV-2 a révélé la présence de petites pétéchies mesurant un à trois millimètres de diamètre réparties de manière multifocale à la surface des capsules rénales. Le foie d'un des veaux avait un aspect moucheté et présentait de petites pétéchies. Un œdème de la surface des viscères et du nœud lymphatique hépatique était visible. Ce dernier était également de taille augmentée. Les autres tissus ne présentaient pas d'anomalie. L'analyse histologique a permis de mettre en évidence une infiltration du cortex rénal par des lymphocytes et quelques neutrophiles. Le foie du veau qui présentait des lésions macroscopiques de cet organe présentait des zones de nécrose multifocale associées à une infiltration de cellules neutrophiles, macrophages et lymphocytes et à une vascularite avec présence de thrombus (Falkenberg *et al.*, 2021).

Des moutons infectés expérimentalement ont présenté une trachéite modérée. Les ganglions lymphatiques présents au niveau des voies respiratoires, des amygdales et des troisièmes paupières présentaient une hyperplasie lymphoïde sévère (Gaudreault *et al.*, 2022).

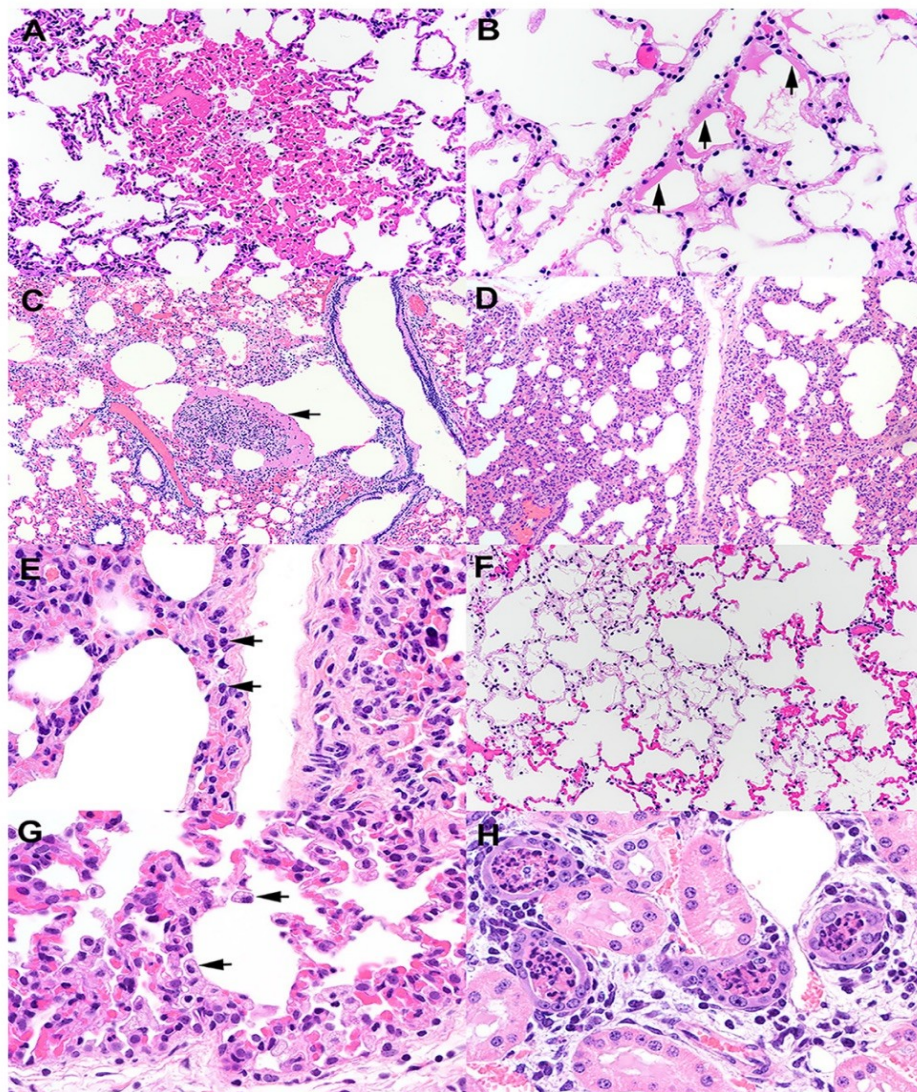
C. Lésions dans la faune sauvage et exotique

L'analyse histologique des poumons de quatre espèces de primates infectés expérimentalement (le macaque rhésus, le singe vert, le macaque à queue de cochon et le saïmiri) a été réalisée. Celle-ci a révélé que tous les animaux présentaient des lésions plus ou moins sévères de pneumonie interstitielle associées ou non à la formation de cellules syncytiales, de fibrine au sein des alvéoles, d'un œdème pulmonaire et d'une hyperplasie des pneumocytes de type II. Ces lésions étaient réparties de manière multifocale, souvent en région sub-pleurale. Les lésions étaient souvent plus sévères au niveau des lobes pulmonaires inférieurs. Parmi les espèces étudiées, les saïmiris présentaient les lésions les moins sévères (Clancy *et al.*, 2022).

Chez le cerf de Virginie, l'analyse histologique a révélé la présence d'un épaissement des capillaires de certains septums alvéolaires (figure 23A), d'une substance protéique hyaline éosinophile tapissant certains septums alvéolaires compatible avec une membrane hyaline et d'une substance compatible avec de la fibrine au sein de certaines alvéoles (figure 23B), de fibrine, cellules inflammatoires et de débris cellulaires au sein d'alvéoles (figure 23C). Des lésions de pneumonie interstitielle sont présentes, se traduisant par une infiltration des septums alvéolaires par des lymphocytes et des macrophages (figure 23D et E). Au sein de zones congestionnées, certains septums alvéolaires contiennent peu de cellules et quelques érythrocytes rendant la cloison irrégulière (figure 23F). Une hyperplasie des pneumocytes de type II et une augmentation de la quantité de macrophages alvéolaires sont observées (figure 23G). La lumière des tubules du cortex rénal est remplie de débris cellulaires nécrotiques. L'épithélium tapissant certains tubules rénaux est atténué et les cellules qui le composent montrent parfois des signes de dégénérescence, de nécrose et de régénération. Un œdème interstitiel et une infiltration de lymphocytes, de plasmocytes et de quelques macrophages séparent les tubules (Palmer *et al.*, 2021).

Figure 23 : Analyse histologique des poumons et des reins de cerfs de Virginie infectés expérimentalement (Palmer et al., 2021)

A : foyer de congestion bien délimité. B : septum alvéolaires bordés d'une substance protéique hyaline éosinophile (flèches). C : présence de fibrine, de cellules inflammatoires et de débris cellulaires au seins d'alvéoles (flèche). D : septum alvéolaires élargis par un infiltrat inflammatoire (pneumonie interstitielle) composé principalement de lymphocytes (flèches) et de macrophages (E). F : Cloisons septales irrégulières et contenant peu de cellules. G : hyperplasie des pneumocytes de type II et augmentation du nombre de macrophages alvéolaires (flèches). H : lumières des tubules corticaux du rein remplies de débris cellulaires nécrotiques ; tubules rénaux tapissés de manière variable par un épithélium atténué, présentant parfois un cytoplasme éosinophile et des noyaux pycnotiques (dégénérescence et nécrose) et présentant un cytoplasme basophile (régénération) ; tubules séparés par un œdème interstitiel et un infiltrat cellulaire composé de lymphocytes, de plasmocytes et de macrophages. Coloration HES.



Chez des tigres infectés naturellement par le virus, des radiographies thoraciques et des échographies ont révélé de petites régions de consolidation péribronchiques multifocales. Un examen cytologique réalisé à partir d'un prélèvement obtenu par lavage trachéal ont permis de mettre en évidence des cellules épithéliales nécrotiques et des cellules inflammatoires compatibles avec une trachéite (McAloose *et al.*, 2020). L'autopsie d'un tigre infecté par le virus a révélé une consolidation des poumons associée à la présence d'un exsudat purulent présent dans les bronchioles. L'analyse histologique a mis en évidence une bronchopneumonie bactérienne suppurée. Des neutrophiles, dont certains étaient dégénérés, des macrophages, des débris cellulaires et des bactéries (coques) ont été observés au sein des bronchioles et des alvéoles. La présence de cellules syncytiales, d'une hyperplasie des pneumocytes de type II et une prolifération des fibroblastes dans les alvéoles pulmonaires ont également été rapportés (Rotstein *et al.*, 2022).

Un léopard trouvé mort en Inde a été autopsié. L'autopsie a révélé une consolidation pulmonaire, des hémorragies pulmonaires, une hyperplasie des pneumocytes, un épaississement des septums alvéolaires, une infiltration périvasculaire de cellules mononucléées et une discrète déplétion des follicules lymphoïdes au sein de la rate et des nœuds lymphatiques. De sévères modifications vasculaires ont également été observées au niveau du cœur, du cerveau, du foie et des reins (Mahajan *et al.*, 2022).

II. Expression clinique du SARS-CoV-2 chez les animaux

A. Expression clinique chez les animaux de compagnie

1. Expression clinique chez le chat et le chien

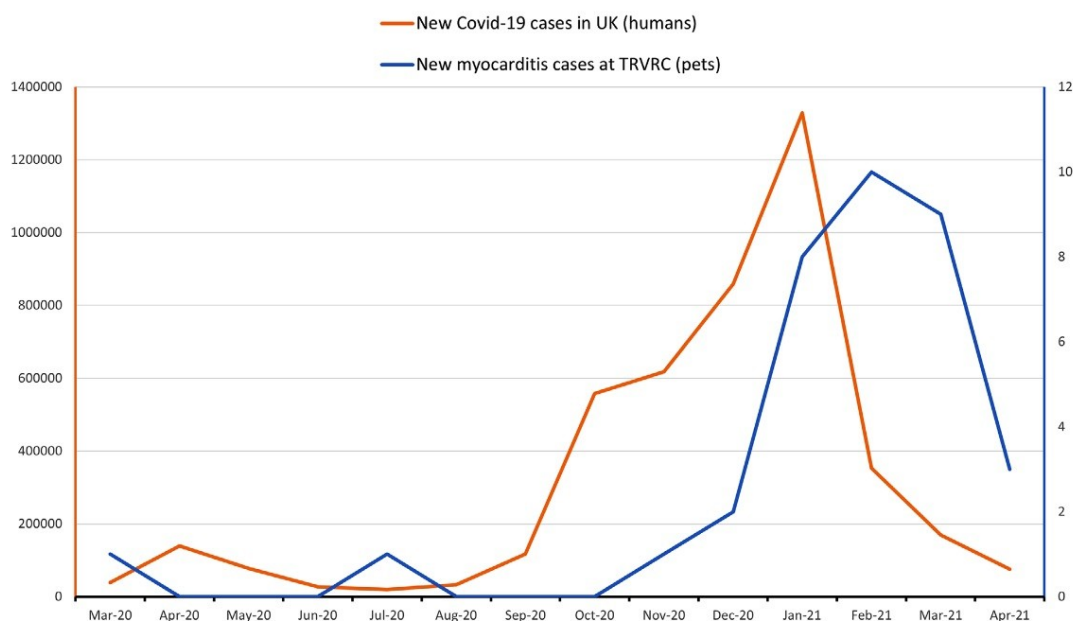
L'infection par le SARS-CoV-2 est le plus souvent asymptomatique chez le chat (Giraldo-Ramirez *et al.*, 2021). Cependant, plusieurs études rapportent la présence de signes généraux (abattement, dysorexie, hyperthermie) et respiratoires (éternuements, toux, essoufflement) chez des chats infectés naturellement par le virus, ceux-ci pouvant durer de quelques jours à trois semaines (Klaus *et al.*, 2021a; Natale *et al.*, 2021; Sailleau *et al.*, 2020; Subotsina *et al.*, 2021). Bien que les signes cliniques soient le plus souvent discrets à modérés, certains chats peuvent développer une pneumonie à l'origine de signes respiratoires plus sévères (tachypnée, dyspnée, efforts respiratoires augmentés) (Hosie *et al.*, 2021). Par exemple en Italie, un chat a été présenté à un vétérinaire en détresse respiratoire (tachypnée, dyspnée, discordance, ptyalisme) et est décédé peu de temps après son admission. Il était positif au SARS-CoV-2 par RT-PCR sur un écouvillon naso-pharyngé mais le lien direct entre le virus et le décès n'a pas pu être établi, l'analyse des poumons pour mettre en évidence la présence d'ARN viral n'ayant pas été réalisée (Musso *et al.*, 2020).

Des signes gastro-intestinaux (ulcérations buccales, vomissements, diarrhée) et des écoulements oculaires ont également été décrits (Chetboul *et al.*, 2021; Natale *et al.*, 2021; Subotsina *et al.*, 2021).

Au Royaume-Uni, des chats infectés par le SARS-CoV-2 ont présenté des signes d'insuffisance cardiaque congestive incluant des épisodes de syncopes, de tachypnée et de dyspnée et une arythmie ventriculaire secondaire à une myocardite. Les chats atteints ont guéri. La soudaine augmentation des cas de myocardite observé dans ce centre de référé situé à Marlow

au Royaume-Uni suit l'augmentation des cas de Covid-19 humain du Royaume-Uni à cette période, comme le montre la figure 24. Cependant, aucun lien direct ou indirect n'a pu être établi entre l'infection par le SARS-CoV-2 et la présence de la myocardite (Ferasin *et al.*, 2021). Chetboul *et al.* (2021) ont également rapporté un cas de myocardite associée à un test sérologique positif au SARS-CoV-2. Le chat présentait une dyspnée marquée, une tachypnée, une discordance, un bruit de galop, un souffle cardiaque systolique apexien gauche de grade 1/6 et un rythme cardiaque irrégulier. Une guérison a été observée un mois plus tard.

Figure 24 : Cas de Covid-19 diagnostiqués chez l'Homme au Royaume-Uni entre mars 2020 et avril 2021 (en rouge) et nombre de cas de myocardite diagnostiqués dans le Ralph Veterinary Referral Centre à Marlow (Royaume-Uni) à la même période (en bleu) (Ferasin *et al.*, 2021)



Plusieurs auteurs suggèrent que la présence de comorbidités jouerait un rôle sur la sévérité des signes cliniques exprimés, notamment par un effet immunosuppresseur (Carneiro *et al.*, 2022; Carpenter *et al.*, 2021; Klaus *et al.*, 2021b). Carneiro *et al.* (2022) rapportent le cas d'un chat positif au FeLV et au SARS-CoV-2 décédé suite à l'apparition de signes respiratoires (dyspnée sévère, muqueuses cyanosées, sifflements à l'auscultation de l'hémithorax droit). La radiographie thoracique était en faveur d'une pneumonie sévère. Klaus *et al.* (2021), quant à eux, ont décrit une infection par le SARS-CoV-2 chez un chat atteint d'un lymphome intestinal à cellules B à l'origine d'éternuements, de toux et d'écoulements oculaires. Carpenter *et al.* (2021) ont cherché à déterminer le rôle joué par l'infection naturelle par le SARS-CoV-2 dans le décès de dix animaux (chats et chiens). Les animaux décédés présentaient généralement de sévères comorbidités (cardiomyopathie hypertrophique (CMH), maladie pulmonaire chronique, masse spinale, atteinte des disques intervertébraux, schwannome intracrânien, bronchopneumonie bactérienne, obstruction urinaire, méningo-encéphalite suppurée). Finalement, le SARS-CoV-2 était le plus souvent une découverte fortuite. Le virus a pu contribuer au décès de certains animaux inclus dans l'étude mais la cause principale du décès semblait être imputable à une maladie concomitante. Lors de l'étude, le décès d'un chat a été attribué à l'infection par le SARS-CoV-2,

bien que celui-ci ait présenté en parallèle une CMH discrète et une mycoplasmosse (*Mycoplasma felis*).

Des propriétaires de chiens infectés par le SARS-CoV-2 ont décrit des signes respiratoires et généraux discrets et de la diarrhée mais le lien entre l'infection par le virus et l'apparition des signes cliniques n'a pas pu être établi. L'infection chez le chien est généralement asymptomatique (Michelitsch *et al.*, 2023).

2. Expression clinique chez le furet

Suite à une contamination expérimentale, des furets ont développé une hyperthermie et ont présenté une perte d'appétit (Shi *et al.*, 2020). Une réduction de l'activité, de la toux et une perte de poids ont également été observés (Kim *et al.*, 2020).

3. Expression clinique chez les rongeurs

Les hamsters chinois infectés expérimentalement ont présenté une perte de poids et une augmentation de la température (Bertzbach *et al.*, 2021). Une perte de poids a été objectivée chez les hamsters dorés infectés expérimentalement et naturellement. Cette perte de poids était, en moyenne, maximale le sixième jour post-infection avec un retour au poids initial 11 jours après l'infection (Sia *et al.*, 2020). Des signes cliniques supplémentaires peuvent être présentés à partir de deux jours après l'infection avec une guérison à partir du septième jour : respiration rapide, poils ébouriffés, posture voutée, léthargie et anosmie (Chan *et al.*, 2020b).

Un rat testé positif à la détection d'IgM et IgG spécifiques du SARS-CoV-2 a présenté une prostration, une anorexie et une détresse respiratoire se caractérisant par une respiration bouche ouverte, une cyanose des muqueuses, une chromodacryorrhée et des crépitements pulmonaires. L'aggravation des signes cliniques après trois jours d'hospitalisation a motivé son euthanasie (Montagutelli *et al.*, 2022).

B. Expression clinique chez les animaux de production

Une étude rapporte un abattement et de la toux chez un porc durant les quatre jours après l'inoculation expérimentale. Les auteurs ont également observé des écoulements oculaires et nasaux chez plusieurs porcs pendant la période post-inoculation immédiate (Pickering *et al.*, 2021).

Chez les visons infectés par le SARS-CoV-2, des signes respiratoires variés, allant de discrets à très sévères ont été rapportés. Ainsi, les visons malades peuvent présenter un écoulement nasal séreux à muqueux, une dyspnée et une détresse respiratoire sévère pouvant aboutir au décès de l'animal (Molenaar *et al.*, 2020; Oreshkova *et al.*, 2020). Des épisodes de diarrhée ont été rapportés chez des visons infectés expérimentalement (Song *et al.*, 2022). Les signes cliniques durent environ 2-3 jours et peuvent être associés à une anorexie. Le taux de létalité semble pas lié au sexe ou à la robe (Molenaar *et al.*, 2020).

C. Expression clinique dans la faune sauvage et exotique

Le SARS-CoV-2 peut être à l'origine de signes cliniques généraux et respiratoires chez les primates. En effet, de la fatigue, une dysorexie et une toux sèche ont été observées chez des gorilles vivant dans un zoo en République tchèque (Nagy *et al.*, 2022). En Équateur, des singe-araignées à tête brune et des lagotriches communs ont présenté des signes cliniques de la maladie qui auraient causé la mort de certains animaux (World Organisation for Animal Health, 2023). Après avoir été infectés expérimentalement par le SARS-CoV-2, des macaques crabiers et des macaques rhesus ont présenté une augmentation de leur température corporelle et une perte de poids et des ouistitis communs ont présenté uniquement une hyperthermie (Lu *et al.*, 2020). Un syndrome de détresse respiratoire aiguë a été décrit chez deux singes verts âgés infectés expérimentalement (Blair *et al.*, 2021).

Durant l'étude de Palmer *et al.* (2021), trois cerfs de Virginie infectés expérimentalement sur quatre ont présenté une hyperthermie entre un et trois jours post-inoculation. Porter *et al.* (2022) ont observé un abattement et des étternuements chez des renards roux infectés expérimentalement lors de leur étude. Un chat viverrin a présenté un abattement et des signes gastro-intestinaux (World Organisation for Animal Health, 2021b). Des hippopotames infectés naturellement par le SARS-CoV-2 ont présenté un jetage nasal (Vercammen *et al.*, 2023). Un autre hippopotame infecté par le virus a présenté un abattement, une dépression et une anorexie suivi de son décès mais une affection concomitante n'a pas pu être exclue (Bui *et al.*, 2023). Des loutres cendrées infectées naturellement par le virus ont présenté un discret abattement, des étternuements, un jetage nasal et de la toux (Animal and Plant Health Inspection Service, 2021d). Les deux hyènes testées positives au zoo de Denver, dans le Colorado, ont présenté un discret abattement, un jetage nasal et une toux occasionnelle (Denver Zoo, 2021).

Chez les félidés sauvages, une plus grande diversité de signes cliniques sont décrits, certains pouvant être particulièrement graves. Certains tigres et lions infectés par le virus ont présenté un abattement, une dysorexie, une toux intermittente, un jetage nasal muqueux et des sifflements respiratoires, durant généralement moins de cinq jours mais pouvant aller jusqu'à 16 jours, d'autres sont restés asymptomatiques (McAloose *et al.*, 2020; Mitchell *et al.*, 2021). L'infection par le SARS-CoV-2 peut être sévère et provoquer une pneumonie, elle serait à l'origine du décès de deux lions asiatiques vivant dans un parc zoologique en Inde et la gravité des signes cliniques chez un tigre a motivé son euthanasie (Mishra *et al.*, 2021; Rotstein *et al.*, 2022). Un puma vivant en Afrique du Sud a présenté une anorexie, de la diarrhée, un jetage nasal, des écoulements oculaires et une toux sèche pendant treize jours. Une guérison complète a été observée 23 jours après le début des signes cliniques (Koeppel *et al.*, 2022). Aux États-Unis, un puma infecté par le virus a présenté des signes cliniques incluant de la toux et des étternuements (Animal and Plant Health Inspection Service, 2021a). Une toux sèche et des étternuements ont été observés chez des léopards des neiges infectés (Wang *et al.*, 2022). Un lynx du Canada a présenté un abattement et une toux et un lynx boréal a également présenté des signes respiratoires (Animal and Plant Health Inspection Service, 2021b; World Organisation for Animal Health, 2021a).

III. Transmission du SARS-CoV-2

A. Transmission intra-spécifique

Dans des conditions expérimentales, une transmission du SARS-CoV-2 entre chats est possible lorsque les chats sont en contact étroit pendant une longue période. Les chats asymptomatiques sont également capables de transmettre le virus. Au fur et à mesure de la transmission d'un chat à l'autre, la transmissibilité et la pathogénicité du virus diminuent (Bao *et al.*, 2021). Un cas de transmission naturelle d'un chat à un autre chat a été décrit. En effet, le chat d'un foyer dont le propriétaire était testé négatif et n'ayant pas de contact avec d'autres humains ou animaux a été testé positif au virus après que le second chat du foyer, présentant des signes respiratoires, soit rentré après avoir disparu deux semaines (Brandão *et al.*, 2021). Au vu du peu de cas rapportés, la transmission naturelle entre chats semble exceptionnelle (Doliff et Martens, 2022). Dans les études menées sur l'infection des chiens par le SARS-CoV-2, aucune ne rapporte de transmission entre chiens (Mastutik *et al.*, 2022).

L'étude de Kim *et al.* (2020) a montré que la transmission du SARS-CoV-2 entre furets est possible. Les furets sains étaient contaminés à partir de deux jours après contact direct avec les furets infectés expérimentalement, suggérant une transmission rapide. La contamination des furets sains a eu lieu avant l'expression clinique de la maladie par les furets infectés, démontrant ainsi la capacité des furets à transmettre le virus pendant la phase asymptomatique. La transmission du virus est également possible de manière indirecte par aérosols. Cependant, les furets infectés par voie indirecte n'ont pas tous présenté de séroconversion, suggérant une moindre efficacité de la transmission par cette voie.

La transmission entre hamsters dorés est très rapide et peut être directe par contact ou indirecte par aérosols. En effet, le virus a été détecté chez des hamsters dorés seulement un jour après avoir été mis en contact avec des hamsters infectés expérimentalement. La charge virale maximale a été atteinte en trois jours. L'excrétion virale était comparable à celle des hamsters infectés expérimentalement. La période durant laquelle les hamsters infectés sont capables de transmettre le virus durerait environ six jours (Sia *et al.*, 2020).

Gaudreault *et al.* (2022) ont mis en contact deux moutons sains et des moutons infectés expérimentalement par le virus. De l'ARN viral a été détecté dans au moins un organe des deux moutons n'ayant pas subi l'inoculation par le virus. Les auteurs suggèrent ainsi que la transmission entre moutons est possible mais limitée.

La transmission du virus de manière indirecte depuis les cerfs de Virginie infectés expérimentalement vers des cerfs sains a été observée. Le virus a probablement été transmis par aérosol ou gouttelettes (Palmer *et al.*, 2021).

L'analyse du génome du virus isolé à partir de différents visons vivant au sein de mêmes fermes a montré qu'une transmission de visons à visons est possible y compris via les aérosols (Oreshkova *et al.*, 2020).

Une transmission entre tigres et entre lions est supposée mais n'est pas démontrée (McAloose *et al.*, 2020).

B. Transmission inter-spécifique

4. Transmission de l'Homme à l'animal

Les études ayant comparé le génome du virus chez des chats infectés et leurs propriétaires ont montré qu'ils étaient identiques ou très proches chez le chat et ses propriétaires (Doliff et Martens, 2022). La figure 25 illustre la similitude entre les signes cliniques présentés par le propriétaire et son chat (Garigliany *et al.*, 2020).

Figure 25 : Évolution de la maladie chez des chats et leurs propriétaires infectés par le SARS-CoV-2 en Belgique, jour après jour.

NA : non disponible, ND : non déterminé (Garigliany *et al.*, 2020).

| The human patient | February | March | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------|------------------|------|------|------|------|------|----|------|----|------------------|----|------|----|------|------|------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| | Travel abroad | Home containment | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 22-29 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | |
| Testing for SARS-CoV-2 RNA | | + | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Temperature | ND | ND | 37.5 | 38.0 | 37.6 | 37.5 | 38.0 | nd | 37.2 | ND | ND | ND | 37.5 | ND | 37.0 | 36.7 | 36.6 | 36.4 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | |
| Discomfort, as self-perceived (0 to 10) | 0 | 0 | 1 | 2 | 5 | 5 | 7 | 8 | 8 | 8 | 8 | 6 | 8 | 6 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Dizziness | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Headache | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Asthenia/general weakness | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Night-and-day sleep | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sore throat | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Loss of appetite | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nausea and colic | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Diarrhea/soft stools | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Catarrh | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cough | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Shortness of breath | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Skin mottling | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| The cat patient | Home and garden | | | | | | | | | | Home containment | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Testing for SARS-CoV-2 RNA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - | + | - | - | NA | - |
| Discomfort, as scaled by owner (0 to 10) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 6 | 7 | 8 | 8 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 8 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Absence of grooming | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Asthenia/general weakness | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Day-and-night sleep | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Loss of appetite | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Loss of spontaneous drinking | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vomiting | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Diarrhea | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Noisy breathing | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sneezing | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cough | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Restrictive pattern of breathing | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Videos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Les génomes des virus retrouvés chez deux chiens testés positifs au SARS-CoV-2 à Hong-Kong ont été séquencés et comparés aux génomes des virus retrouvés chez un homme infecté de leur foyer respectif. Les séquences virales provenant du même foyer étaient identiques chez les propriétaires et le chien, suggérant ainsi une transmission possible du virus de l'homme au chien (Sit *et al.*, 2020). Dans la majorité des cas, les séquences virales des humains et des visons présents dans les mêmes fermes étaient presque identiques, suggérant l'introduction du virus par l'Homme et la transmission aux visons (Oude Munnink *et al.*, 2021).

Dans les différentes études citées dans cette thèse, l'Homme est supposé être à l'origine de l'introduction du virus au sein des différentes espèces animales, même lorsque cela n'a pas été formellement démontré. La séquence chronologique des événements montre quasi-systématiquement une infection préalable des humains avant l'apparition de l'infection des animaux en contact.

5. *Transmission de l'animal à l'Homme*

Sila *et al.* (2022) ont rapporté le cas d'une vétérinaire vivant en Thaïlande ayant été testée positive au Covid-19 après avoir été en contact avec le chat de deux hommes infectés par le virus. Le chat a éternué sur la vétérinaire pendant un prélèvement nasal. Les génomes du virus isolés à partir de prélèvements provenant de la vétérinaire, du chat et de ses deux propriétaires étaient identiques. Ceux-ci étaient différents des génomes viraux circulants dans la même province. La vétérinaire n'a pas été en contact avec les propriétaires, portait des gants et un masque lors de la manipulation du chat et rapporte s'être lavé les mains avant et après le contact avec le chat. Les auteurs ont conclu que la transmission du chat vers l'Homme était possible. Cependant, aucune autre étude n'a pu prouver la transmission du virus du chat vers l'Homme à ce jour, ce qui rend une telle transmission très peu probable (Doliff et Martens, 2022).

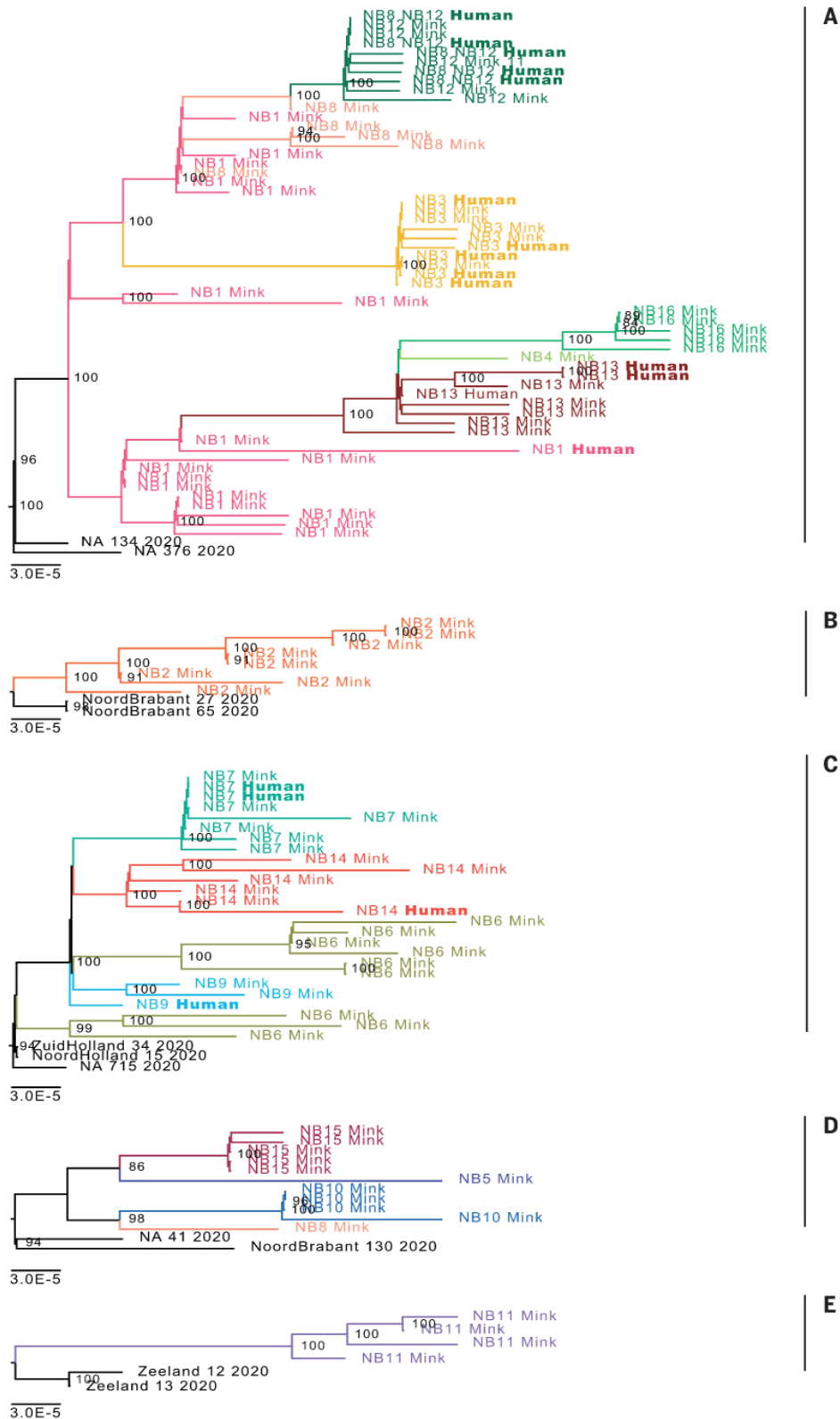
Yen *et al.* (2022) ont réalisé un séquençage de génomes viraux provenant de hamsters dorés vivant dans une animalerie, de hamsters dorés vivant dans l'entrepôt ayant fourni les hamsters à l'animalerie et de personnes ayant été en contact avec ces animaux. L'analyse phylogénétique a révélé que les génomes viraux des hamsters vivant dans l'animalerie et dans l'entrepôt du fournisseur étaient très proches. Le génome du virus isolé chez un employé de cette animalerie différait d'un seul nucléotide par rapport au génome du virus isolé chez certains hamsters de l'animalerie. Les séquences génétiques des virus isolés chez une cliente ayant visité l'animalerie et son conjoint étaient identiques et possédaient seulement trois nucléotides différents par rapport au génome du virus isolé chez l'un des hamsters. Les auteurs en concluent que les hamsters ont été contaminés dans l'entrepôt, que l'employé et la cliente ont été contaminés par des hamsters dans l'animalerie, que les deux contaminations étaient indépendantes et que la cliente a transmis le virus à son conjoint. Les hamsters sont donc capables de transmettre le virus à l'être humain et le virus ainsi transmis peut être à son tour transmis d'Homme à Homme.

Des séquences virales obtenues à partir d'échantillons provenant de visons et d'humains présents dans 16 fermes différentes ont été analysées. Dans l'une des fermes, les sept employés étaient initialement négatifs au SARS-CoV-2 après que des visons aient été testés positifs. Cinq d'entre eux ont été testés positifs entre douze et dix-neuf jours après le diagnostic de l'infection chez les visons, permettant de suspecter une contamination à partir de ces animaux. La figure 26 présente l'analyse phylogénétique des séquences virales retrouvées chez les humains et le vison. Elle montre que des humains ont été contaminés à partir de souches appartenant aux visons. La séquence humaine différait de la plus proche séquence provenant d'un vison de seulement sept nucléotides dans une ferme et quatre nucléotides dans une autre. Ainsi, cette étude a montré que le vison est capable de transmettre le SARS-CoV-2 à l'Homme. Les séquences virales obtenues à partir des personnes habitant à proximité des fermes infectées présentaient une diversité similaire à celle retrouvée ailleurs dans le pays. Les séquences analysées ne correspondaient pas à celles issues des fermes à visons. Ainsi, l'étude indique l'absence de propagation du virus aux alentours des fermes infectées (Oude Munnink *et al.*, 2021).

Figure 26 : Analyse phylogénétique du virus isolé chez 88 visons et 18 hommes ayant été en contact avec des visons infectés.

Les séquences virales dans 5 foyers (A,B, C, D, E) épidémiologiques sont représentées. Les couleurs différentes correspondent à des fermes différentes. En gras apparaissent les séquences identifiées chez des humains.

Licence CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (Oude Munnink et al., 2021)



Une analyse phylogénétique réalisée par Pickering *et al.* (2022) a permis d'identifier une très grande similarité entre une séquence virale prélevée chez un Homme et chez les cerfs de Virginie situés dans une même zone géographique. Ce résultat suggère une potentielle transmission du virus du cerf vers l'Homme, sans que l'hypothèse puisse être complètement validée.

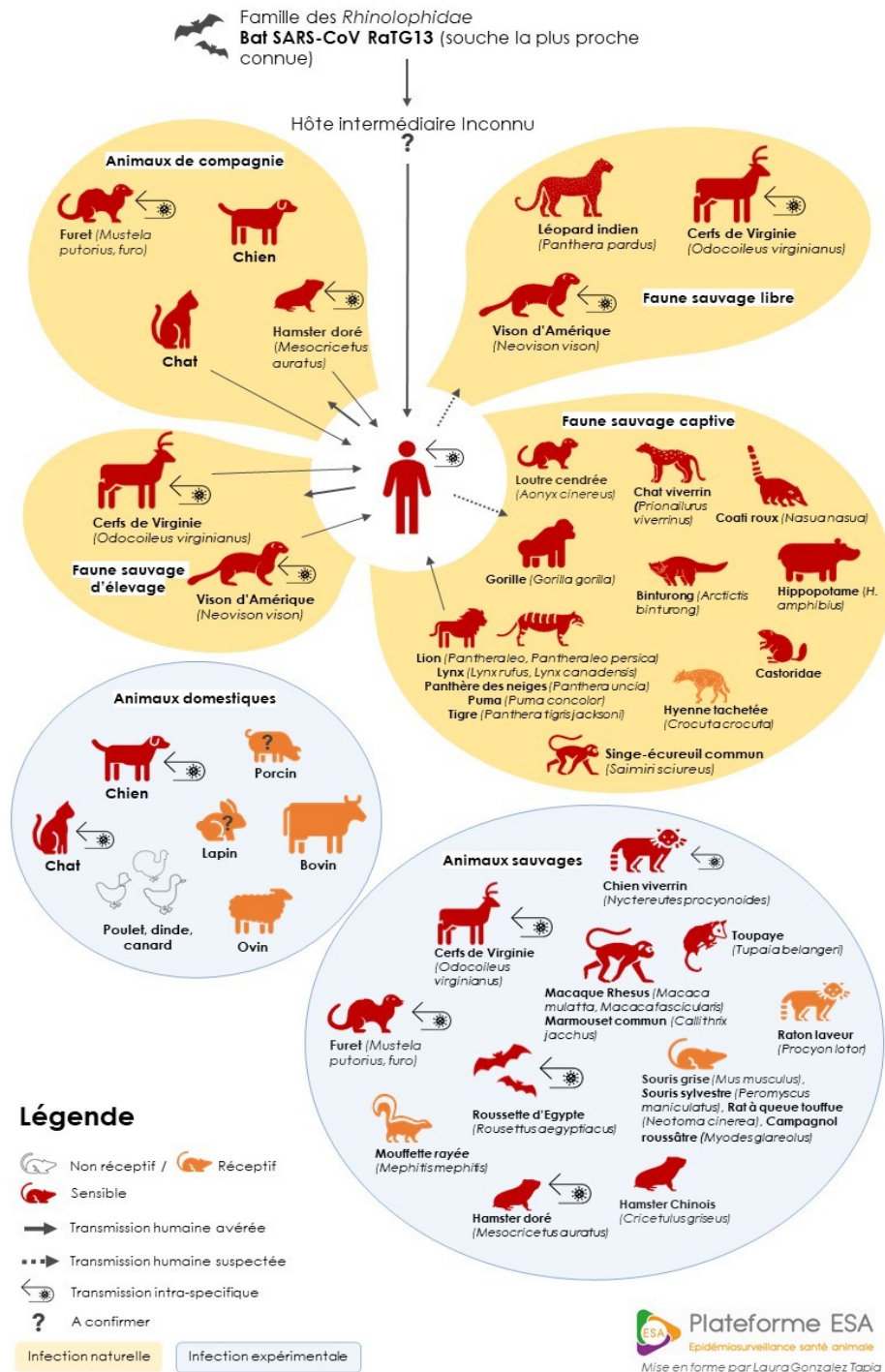
La transmission du virus d'un lion africain vers des employés d'un zoo de l'Indiana, aux États-Unis, est fortement suspectée. Deux employés ayant été en contact étroit avec le lion infecté ont été testés positifs au SARS-CoV-2. L'analyse du génome des virus du lion et des employés a révélé que les séquences étaient identiques. Bien que l'existence d'une origine humaine commune à l'infection des deux employés et du lion n'ait pas été totalement exclue, l'explication la plus probable d'après l'étude de Siegrist *et al.* (2023) est la transmission du lion vers les employés.

6. Transmission entre différentes espèces animales

Une étude a testé par RT-PCR cent-un chats (12 chats domestiques et 89 chats sauvages) vivant aux alentours de dix fermes à visons infectés par le SARS-CoV-2 aux Pays-Bas. Trois chats sauvages (3 %) étaient positifs au test RT-PCR. Un test sérologique a été effectué sur des échantillons provenant de 62 chats. Onze chats (18 %) étaient positifs au test sérologique. La comparaison des séquences des virus retrouvés chez un des chats et chez des visons infectés a montré que celles-ci correspondaient. Les chats positifs étant des chats sauvages n'ayant eu aucun contact avec l'Homme, une transmission du virus du vison vers le chat est suggérée par les auteurs. Des chiens présents dans ces fermes ont également été testés positifs. Cependant, compte-tenu des contacts entre les chiens et des humains potentiellement infectés, les auteurs n'ont pas pu conclure quant à l'origine du virus (van Aart *et al.*, 2022).

La figure 27 résume les différentes modalités de transmission du SARS-CoV-2 chez l'animal et l'Homme (Plateforme ESA, 2023).

Figure 27 : Modalités de transmission du SARS-CoV-2 chez l'animal et l'être humain à partir des données de cas notifiés et des connaissances scientifiques au 11/02/2022 (Plateforme ESA, 2023)



Plateforme ESA
 Epidémiologie santé animale
 Mise en forme par Laura Gonzalez Tapia

IV. Les animaux particulièrement sensibles au SARS-CoV-2 et capables de transmettre le virus à l'Homme : synthèse

L'ensemble des données de la littérature met en lumière que certaines espèces animales sont particulièrement sensibles au SARS-CoV-2 : les félidés, les hamsters dorés, les cerfs de Virginie et les mustélidés dont les visons. En combinant les données épidémiologiques et cliniques avec les données de prédiction de liaison du virus au récepteur ACE2 de ces espèces animales, on observe que les données portant sur le récepteur ne sont pas complètement prédictives de la réceptivité et la sensibilité des espèces animales (Tableau 2). Par exemple, si le score de liaison au récepteur ACE2 est élevé pour le cerf de Virginie, il est faible pour le vison qui est pourtant hautement réceptif au SARS-CoV-2. Le tableau 2 présente une synthèse des informations disponibles concernant le score de liaison du récepteur ACE2 à la protéine S, les signes cliniques, la localisation des lésions et la transmission du virus chez le chat, le hamster doré, le vison et le cerf de Virginie.

Concernant le chat, le récepteur ACE2 ne présente que quatre acides aminés en contact avec la protéine S différents par rapport à celui de l'Homme, ce qui pourrait expliquer la sensibilité du chat au SARS-CoV-2 (Zhai *et al.*, 2020). En effet, les chats sont sensibles aux différents variants préoccupants du SARS-CoV-2 (Fernández-Bastit *et al.*, 2022). Ils sont capables de répliquer et d'excréter le virus (Shi *et al.*, 2020). La durée d'excrétion du virus est variable, elle peut aller de quatre jours à trois semaines (Halfmann *et al.*, 2020; Schulz *et al.*, 2021). La séroprévalence du SARS-CoV-2 chez le chat varie de 0 à 14,7 % (Villanueva-Saz *et al.*, 2022b). L'infection chez le chat provoque des lésions au niveau des cavités nasales, de la trachée, des bronches, des bronchioles, de l'interstitium pulmonaire et des vaisseaux sanguins. Il s'agit majoritairement de lésions inflammatoires pouvant être discrètes à plus sévères (Chiba *et al.*, 2021; Patania *et al.*, 2022; Tamil Selvan *et al.*, 2022). Des séquelles pulmonaires peuvent persister au moins un mois après l'élimination du virus (Chiba *et al.*, 2021). Des chats infectés peuvent présenter des signes cliniques généraux et respiratoires, le plus souvent discrets, pouvant durer de quelques jours à trois semaines. L'origine de la contamination des chats est généralement humaine (Doliff et Martens, 2022). Une transmission du virus par le vison serait possible (van Aart *et al.*, 2022). Bien qu'étant rapportée, la transmission naturelle entre chats semble exceptionnelle (Doliff et Martens, 2022). Un cas de transmission du virus du chat à l'Homme a été rapporté par Sila *et al.* (2022).

Concernant les hamsters dorés, le récepteur ACE2 diffère de seulement deux acides aminés au niveau du site de liaison à la protéine S par rapport au récepteur humain, ce qui pourrait expliquer qu'ils soient réceptifs au virus (Zhai *et al.*, 2020). Le virus peut être excrété jusqu'à 14 jours post-infection (Sia *et al.*, 2020). Les hamsters infectés peuvent présenter une perte de poids, une respiration rapide, des poils ébouriffés, une posture voutée, une léthargie et une anosmie (Chan *et al.*, 2020b). Une pneumonie broncho-interstitielle nécrotico-suppurée marquée est observée, dès le deuxième jour post-infection. Une inflammation modérée des cornets nasaux et une réduction du nombre de neurones olfactifs dans la muqueuse nasale ont été observées. La transmission intra-spécifique est très rapide et peut être directe par contact ou indirecte par aérosols. Les hamsters infectés seraient capables de transmettre le virus pendant environ six jours (Sia *et al.*, 2020). Les hamsters peuvent transmettre le virus à l'être humain et le virus ainsi transmis peut l'être à son tour au sein de l'espèce humaine (Yen *et al.*, 2022).

Pour les visons, d'après l'étude de Damas *et al.* (2020), le risque d'infection par le SARS-CoV-2 serait très faible, compte-tenu de la présence de nombreuses substitutions d'acides aminés au sein de la séquence étudiée. Cependant, la sensibilité du vison au virus a bien été démontrée et de très nombreux élevages de visons ont été infectés dans divers pays (Oreshkova *et al.*, 2020). De plus, le virus semble évoluer très rapidement au sein de cette espèce (Fenollar *et al.*, 2021). Les principales lésions présentes sont multiples (Song *et al.*, 2022). Une pneumonie interstitielle pouvant être sévère est généralement décrite avec une inflammation des régions vestibulaire, respiratoire et olfactive (Molenaar *et al.*, 2020; Shuai *et al.*, 2021). Des signes respiratoires variés, discrets à très sévères ont été rapportés. Ainsi, les visons infectés peuvent présenter un écoulement nasal séreux à muqueux, une dyspnée et une détresse respiratoire sévère pouvant aboutir au décès de l'animal (Molenaar *et al.*, 2020; Oreshkova *et al.*, 2020). Les signes cliniques durent généralement deux à trois jours (Molenaar *et al.*, 2020). Une transmission de visons à visons est possible, y compris via les aérosols (Oreshkova *et al.*, 2020). Une introduction du virus par l'Homme dans les élevages de visons est fortement suspectée, mais le vison est capable de transmettre le SARS-CoV-2 à l'Homme. Une transmission du virus du vison vers le chat est fortement suspectée (van Aart *et al.*, 2022).

Pour le cerf de Virginie, la séquence du récepteur ACE2 est très proche de celle du récepteur humain. Ainsi, le score de liaison de la protéine S du virus au récepteur ACE2 est élevé, ce qui suggère un risque d'infection élevé chez cette espèce (Damas *et al.*, 2020). Les cerfs de Virginie sont sensibles au virus. Ils excrètent le virus dans leurs sécrétions nasales et leurs selles, généralement de manière intermittente et sur une courte période. Certains cerfs infectés expérimentalement ont présenté une hyperthermie durant un à trois jours. Des lésions de pneumonie interstitielle et une inflammation des tubules rénaux sont rapportées. Une transmission intra-spécifique a été décrite. Le virus est probablement transmis par aérosols ou gouttelettes (Palmer *et al.*, 2021). Une très grande similarité entre une séquence virale prélevée chez un homme et chez les cerfs de Virginie situés dans une même zone géographique a été identifiée, suggérant une potentielle transmission du virus du cerf vers l'Homme (Pickering *et al.*, 2022). La circulation asymptomatique des différents variants préoccupants du SARS-CoV-2 au sein de l'espèce a été observée dans le nord des États-Unis et au Canada. Le taux de séropositivité dans cette espèce approche les 30 %, ce qui en fait un réservoir important du virus (Vandegrift *et al.*, 2022).

Tableau 2 : Synthèse des scores de liaison au récepteur, des signes cliniques, lésions et des capacités de transmission pour les espèces animales les plus sensibles au SARS-CoV-

2

| Espèce | Score de liaison (Damas et al., 2020) | Signes cliniques | Localisation des lésions | Transmission intra-spécifique | Transmission inter-spécifique |
|--|---------------------------------------|---|---|-------------------------------|-------------------------------|
| Chat <i>(Felis catus)</i> | Moyen | Abattement Dysorexie Hyperthermie Écoulements oculaires Éternuements Toux Essoufflement Tachypnée Dyspnée Discordance Ptyalisme Ulcérations buccales Vomissements Diarrhée Syncopes Arythmie ventriculaire | Cavités nasales Trachée Poumons Cœur | Oui | Homme |
| Hamster doré <i>(Mesocricetus auratus)</i> | Moyen | Léthargie Perte de poids Anosmie Respiration rapide Posture voutée Poils ébouriffés | Cavités nasales Poumons Cœur Intestins Foie Vésicule biliaire Rate Nœuds lymphatiques Reins | Oui | Homme |
| Vison <i>(Neovison vison)</i> | Très faible | Anorexie Écoulement nasal séreux à muqueux Dyspnée Détrresse respiratoire Diarrhée | Cavités nasales Poumons Cœur Estomac Intestins Foie Rate Nœuds lymphatiques Amygdales Reins Glandes surrénales Cerveau | Oui | Homme Chat |
| Cerf de Virginie <i>(Odocoileus virginianus)</i> | Élevé | Hyperthermie | Poumons Reins | Oui | Homme |

Conclusion

Émergé en Chine en 2019, le SARS-CoV-2 est à l'origine d'une pandémie mondiale. Ce nouveau coronavirus possède une protéine transmembranaire (protéine S) capable de se lier à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). Une protéase présente à la surface de la cellule hôte (TMPRSS2) clive la protéine S et permet l'entrée du virus dans la cellule (Astuti et Ysrafil, 2020). Le site de liaison de ce récepteur à la protéine S possède des acides aminés plus ou moins variables d'une espèce animale à l'autre, ce qui explique en partie la différence de réceptivité des différentes espèces possédant ce récepteur (Conceicao *et al.*, 2020). Certaines espèces ayant un récepteur avec une forte affinité supposée pour la protéine S virale ne sont pas réceptives au virus expérimentalement. L'absence de la protéine de clivage TMPRSS2 chez ces espèces pourrait expliquer leur manque de réceptivité au virus (Sun *et al.*, 2022). Le SARS-CoV-2 est un virus avec une grande diversité d'hôtes possible. Seuls des Mammifères ont été décrits comme étant réceptifs et/ou sensibles au SARS-CoV-2. Les primates, les mustélidés et les félins (domestiques ou sauvages) sont des animaux particulièrement à risque d'être infectés par le virus. Les espèces réceptives et sensibles au virus sont recensées dans l'annexe 1.

Chez l'Homme, le récepteur ACE2 est présent à la surface de cellules composant de nombreux tissus (respiratoire, cardiaque, hépatique, intestinal et rénal notamment). L'infection par le virus peut donc toucher les différents sites présentant ces récepteurs et provoquer des lésions à l'origine de signes cliniques divers. Une dérégulation de la sécrétion de cytokines et une coagulopathie secondaires à l'infection peuvent également être à l'origine de lésions. Lorsqu'elles sont présentes chez les animaux, les lésions concernent majoritairement les voies respiratoires. Une pneumonie de sévérité variable est souvent rapportée. À l'instar de l'Homme, des lésions de multiples organes sont parfois rapportées : c'est le cas du hamster, du vison et du chat notamment. L'infection des animaux par le SARS-CoV-2 est très souvent asymptomatique. Cependant, des signes cliniques sont parfois décrits et peuvent être d'intensité variable, pouvant conduire au décès de l'animal dans de très rares cas. Les signes cliniques les plus souvent rapportés sont des signes généraux et respiratoires. D'autres signes cliniques moins fréquents ont été décrits : il s'agit de signes gastro-intestinaux et cardiaques.

Une origine humaine de l'infection chez les animaux est fortement suspectée dans la quasi-totalité des infections animales décrites. Une transmission intra-spécifique a été démontrée chez le chat, le mouton, le cerf de Virginie, le vison, le furet et le hamster doré. De très rares cas de transmission depuis l'animal vers l'Homme ont été décrits : ainsi, le chat, le hamster doré, le vison, le cerf de Virginie et le lion africain seraient capables de transmettre le virus à l'homme.

Les très nombreuses études menées sur les animaux et le SARS-CoV-2 ont permis une meilleure compréhension du virus et ont parfois permis des découvertes en médecine vétérinaire. Par exemple, l'utilisation du Molnupiravir comme traitement chez l'Homme a motivé la réalisation d'études pour son utilisation comme traitement de la PIF chez le chat (Roy *et al.*, 2022; Sase, 2023). Suite à une explosion des cas de PIF à Chypre et compte-tenu des bons résultats des études, les vétérinaires ont reçu l'autorisation d'utiliser les stocks de Molnupiravir initialement destinés aux humains atteints du SARS-CoV-2 pour traiter les chats atteints de PIF (Federation of European Companion Animal Veterinary Associations, 2023). Il s'agit peut-être d'un premier pas

vers le développement et la légalisation de nouveaux traitements antiviraux pour l'usage vétérinaire.

Liste des références bibliographiques

- ANIMAL AND PLANT HEALTH INSPECTION SERVICE (2021a) Confirmation of COVID-19 in a Cougar at a Wild Animal Exhibitor in Texas. *In Animal and Plant Health Inspection Service*. [https://www.aphis.usda.gov/aphis/newsroom/stakeholder-info/sa_by_date/sa-2021/sa-02/sars-cov-2-texas-cougar] (consulté le 05/10/2023).
- ANIMAL AND PLANT HEALTH INSPECTION SERVICE (2021b) Confirmation of COVID-19 in a Canada Lynx at a Pennsylvania Zoo. *In Animal and Plant Health Inspection Service*. [https://www.aphis.usda.gov/aphis/newsroom/stakeholder-info/sa_by_date/sa-2021/sa-12/covid-lynx-pa] (consulté le 05/10/2023).
- ANIMAL AND PLANT HEALTH INSPECTION SERVICE (2021c) Confirmation of COVID-19 in a Coatiundi at an Illinois Zoo. *In Animal and Plant Health Inspection Service*. [https://www.aphis.usda.gov/aphis/newsroom/stakeholder-info/sa_by_date/sa-2021/sa-10/covid-coatimundi] (consulté le 03/10/2023).
- ANIMAL AND PLANT HEALTH INSPECTION SERVICE (2021d) Confirmation of COVID-19 in Otters at an Aquarium in Georgia. *In Animal and Plant Health Inspection Service*. [https://www.aphis.usda.gov/aphis/newsroom/stakeholder-info/sa_by_date/sa-2021/sa-04/covid-georgia-otters] (consulté le 03/10/2023).
- ANIMAL AND PLANT HEALTH INSPECTION SERVICE (2021e) Confirmation of COVID-19 in Hyenas at a Colorado Zoo. *In Animal and Plant Health Inspection Service*. [https://www.aphis.usda.gov/aphis/newsroom/stakeholder-info/sa_by_date/sa-2021/sa-11/covid-hyenas] (consulté le 03/10/2023).
- ASTUTI, I., YSRAFIL, Y. (2020) Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes & Metabolic Syndrome* vol. 14, n° 4, p. 407-412. [https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020]
- BAI, Z., CAO, Y., LIU, W., *et al.* (2021) The SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein and Its Role in Viral Structure, Biological Functions, and a Potential Target for Drug or Vaccine Mitigation. *Viruses* vol. 13, n° 6, p. 1115. [https://doi.org/10.3390/v13061115]
- BAO, L., SONG, Z., XUE, J., *et al.* (2021) Susceptibility and Attenuated Transmissibility of SARS-CoV-2 in Domestic Cats. *The Journal of Infectious Diseases* vol. 223, n° 8, p. 1313-1321. [https://doi.org/10.1093/infdis/jiab104]
- BARRS, V.R., PEIRIS, M., TAM, K.W.S., *et al.* (2020) SARS-CoV-2 in Quarantined Domestic Cats from COVID-19 Households or Close Contacts, Hong Kong, China. *Emerging Infectious Diseases* vol. 26, n° 12, p. 3071-3074. [https://doi.org/10.3201/eid2612.202786]
- BASELGA, M., MOREO, E., URANGA-MURILLO, I., *et al.* (2022) Ultrastructural analysis and three-dimensional reconstruction of cellular structures involved in SARS-CoV-2 spread. *Histochemistry and Cell Biology*. [https://doi.org/10.1007/s00418-022-02152-7]
- BERCHE, P. (2023) Gain-of-function and origin of Covid19. *Presse Medicale* vol. 52, n° 1, p. 104167. [https://doi.org/10.1016/j.lpm.2023.104167]
- BERTZBACH, L.D., VLADIMIROVA, D., DIETERT, K., *et al.* (2021) SARS-CoV-2 infection of Chinese hamsters (*Cricetulus griseus*) reproduces COVID-19 pneumonia in a well-established small animal model. *Transboundary and Emerging Diseases* vol. 68, n° 3, p. 1075-1079. [https://doi.org/10.1111/tbed.13837]
- BLAIR, R.V., VACCARI, M., DOYLE-MEYERS, L.A., *et al.* (2021) Acute Respiratory Distress in Aged, SARS-CoV-2-Infected African Green Monkeys but Not Rhesus Macaques. *The American Journal of Pathology* vol. 191, n° 2, p. 274-282. [https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.10.016]
- BONILLA-ALDANA, D.K., CARDONA-TRUJILLO, M.C., GARCÍA-BARCO, A., *et al.* (2020) MERS-CoV and SARS-CoV infections in animals: a systematic review and meta-analysis of prevalence studies. *Le Infezioni in Medicina* vol. 28, suppl 1, p. 71-83.
- BORKAKOTI, R., KARIKALAN, M., SK, N., *et al.* (2023) A retrospective study showing a high rate of seropositivity against SARS-CoV-2 in wild felines in India. *Archives of Virology* vol. 168, n° 4. [https://doi.org/10.1007/s00705-023-05735-4]
- BOSCO-LAUTH, A.M., HARTWIG, A.E., PORTER, S.M., *et al.* (2020) Experimental infection of domestic dogs and cats with SARS-CoV-2: Pathogenesis, transmission, and response to

- reexposure in cats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 117, n° 42, p. 26382-26388. [<https://doi.org/10.1073/pnas.2013102117>]
- BOSCO-LAUTH, A.M., ROOT, J.J., PORTER, S.M., *et al.* (2021a) Peridomestic Mammal Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Emerging Infectious Diseases* vol. 27, n° 8, p. 2073-2080. [<https://doi.org/10.3201/eid2708.210180>]
- BOSCO-LAUTH, A.M., WALKER, A., GUILBERT, L., *et al.* (2021b) Susceptibility of livestock to SARS-CoV-2 infection. *Emerging Microbes & Infections* vol. 10, n° 1, p. 2199-2201. [<https://doi.org/10.1080/22221751.2021.2003724>]
- BRANDÃO, L.N.S., HOMOCHISKI, D.P., OLIVEIRA, L.B. de, *et al.* (2021) Detection of SARS-CoV-2 by the RT-qPCR in domestic cats. *Research, Society and Development* vol. 10, n° 9, p. e40110918184-e40110918184. [<https://doi.org/10.33448/rsd-v10i9.18184>]
- BUI, V.N., DAO, T.D., TRAN, L.H., *et al.* (2023) SARS-CoV-2 Infection in a Hippopotamus, Hanoi, Vietnam. *Emerging Infectious Diseases* vol. 29, n° 3, p. 658-661. [<https://doi.org/10.3201/eid2903.220915>]
- CARNEIRO, R.L., FARIAS, J.P., PINHEIRO, J.R., *et al.* (2022) First description of a multisystemic and lethal SARS-CoV-2 variant of concern P.1 (Gamma) infection in a FeLV-positive cat. *Virology Journal* vol. 19, n° 1, p. 93. [<https://doi.org/10.1186/s12985-022-01816-z>]
- CARPENTER, A., GHAI, R.R., GARY, J., *et al.* (2021) Determining the role of natural SARS-CoV-2 infection in the death of domestic pets: 10 cases (2020-2021). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 259, n° 9, p. 1032-1039. [<https://doi.org/10.2460/javma.259.9.1032>]
- CHAIINTOUTIS, S.C., SIARKOU, V.I., MYLONAKIS, M.E., *et al.* (2022) Limited cross-species transmission and absence of mutations associated with SARS-CoV-2 adaptation in cats: A case study of infection in a small household setting. *Transboundary and Emerging Diseases* vol. 69, n° 3, p. 1606-1616. [<https://doi.org/10.1111/tbed.14132>]
- CHAN, J.F.-W., KOK, K.-H., ZHU, Z., *et al.* (2020a) Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections* vol. 9, n° 1, p. 221-236. [<https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>]
- CHAN, J.F.-W., ZHANG, A.J., YUAN, S., *et al.* (2020b) Simulation of the Clinical and Pathological Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Golden Syrian Hamster Model: Implications for Disease Pathogenesis and Transmissibility. *Clinical Infectious Diseases* vol. 71, n° 9, p. 2428-2446. [<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa325>]
- CHETBOUL, V., FOULEX, P., KARTOUT, K., *et al.* (2021) Myocarditis and Subclinical-Like Infection Associated With SARS-CoV-2 in Two Cats Living in the Same Household in France: A Case Report With Literature Review. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 8, p. 748869. [<https://doi.org/10.3389/fvets.2021.748869>]
- CHIBA, S., HALFMANN, P.J., HATTA, M., *et al.* (2021) Protective Immunity and Persistent Lung Sequelae in Domestic Cats after SARS-CoV-2 Infection. *Emerging Infectious Diseases* vol. 27, n° 2, p. 660-663. [<https://doi.org/10.3201/eid2702.203884>]
- CHOI, J.Y., SMITH, D.M. (2021) SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Yonsei Medical Journal* vol. 62, n° 11, p. 961-968. [<https://doi.org/10.3349/ymj.2021.62.11.961>]
- CLANCY, C.S., SHAI, C., MUNSTER, V., *et al.* (2022) Histologic pulmonary lesions of SARS-CoV-2 in 4 nonhuman primate species: An institutional comparative review. *Veterinary Pathology* vol. 59, n° 4, p. 673-680. [<https://doi.org/10.1177/03009858211067468>]
- CONCEICAO, C., THAKUR, N., HUMAN, S., *et al.* (2020) The SARS-CoV-2 Spike protein has a broad tropism for mammalian ACE2 proteins. *PLoS Biology* vol. 18, n° 12, p. e3001016. [<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001016>]
- CUSHING, A., SAWATZKI, K., GROME, H., *et al.* (2021) Duration of antigenshedding and development of antibody titers in Malayan tigers (*Panthera tigris jacksoni*) naturally infected with SARS-CoV-2. *Journal of zoo and wildlife medicine* vol. 52, n° 4. [<https://doi.org/10.1638/2021-0042>]
- DAMAS, J., HUGHES, G.M., KEOUGH, K.C., *et al.* (2020) Broad host range of SARS-CoV-2 predicted by comparative and structural analysis of ACE2 in vertebrates. *Proceedings of*

- the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 117, n° 36, p. 22311-22322. [<https://doi.org/10.1073/pnas.2010146117>]
- DENG, S.-Q., PENG, H.-J. (2020) Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *Journal of Clinical Medicine* vol. 9, n° 2, p. 575. [<https://doi.org/10.3390/jcm9020575>]
- DENVER ZOO (2021) Two Denver Zoo Hyenas Test Positive for COVID-19. *In Denver Zoo*. [<https://denverzoo.org/zootales/two-denver-zoo-hyenas-test-positive-for-covid-19/>] (consulté le 03/10/2023).
- DI TEODORO, G., VALLERIANI, F., PUGLIA, I., *et al.* (2021) SARS-CoV-2 replicates in respiratory ex vivo organ cultures of domestic ruminant species. *Veterinary Microbiology* vol. 252, p. 108933. [<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108933>]
- DOLAN, K.A., DUTTA, M., KERN, D.M., *et al.* (2022) Structure of SARS-CoV-2 M protein in lipid nanodiscs. *eLife* vol. 11, p. e81702. [<https://doi.org/10.7554/eLife.81702>]
- DOLIFF, R., MARTENS, P. (2022) Cats and SARS-CoV-2: A Scoping Review. *Animals* vol. 12, n° 11, p. 1413. [<https://doi.org/10.3390/ani12111413>]
- ESCORS, D., CAMAFEITA, E., ORTEGO, J., *et al.* (2001) Organization of Two Transmissible Gastroenteritis Coronavirus Membrane Protein Topologies within the Virion and Core. *Journal of Virology* vol. 75, n° 24, p. 12228-12240. [<https://doi.org/10.1128/JVI.75.24.12228-12240.2001>]
- FALKENBERG, S., BUCKLEY, A., LAVERACK, M., *et al.* (2021) Experimental Inoculation of Young Calves with SARS-CoV-2. *Viruses* vol. 13, n° 3, p. 441. [<https://doi.org/10.3390/v13030441>]
- FEDERATION OF EUROPEAN COMPANION ANIMAL VETERINARY ASSOCIATIONS (2023) Feline Infectious Peritonitis (FIP) treatment allowed in Cyprus after FCoV-2023-outbreak. *In Federation of European Companion Animal Veterinary Associations (FECAVA)*. [<https://www.fecava.org/news-and-events/news/feline-infectious-peritonitis-fip-treatment-allowed-in-cyprus/>] (consulté le 14/10/2023).
- FEHR, A.R., PERLMAN, S. (2015) Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *In* Maier, H.J., Bickerton, E., Britton, P. (Éd.), *Coronaviruses, Methods in Molecular Biology*. New York, Springer, p. 1-23. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1]
- FENOLLAR, F., MEDIANNIKOV, O., MAURIN, M., *et al.* (2021) Mink, SARS-CoV-2, and the Human-Animal Interface. *Frontiers in Microbiology* vol. 12. [<https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.663815>]
- FERASIN, L., FRITZ, M., FERASIN, H., *et al.* (2021) Infection with SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 detected in a group of dogs and cats with suspected myocarditis. *The Veterinary Record* vol. 189, n° 9, p. e944. [<https://doi.org/10.1002/vetr.944>]
- FERNÁNDEZ-BASTIT, L., MARFIL, S., PRADENAS, E., *et al.* (2022) Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and humoral responses against different variants of concern in domestic pet animals and stray cats from North-Eastern Spain. *Transboundary and Emerging Diseases*. [<https://doi.org/10.1111/tbed.14714>]
- FERNÁNDEZ-BELLON, H., RODON, J., FERNÁNDEZ-BASTIT, L., *et al.* (2021) Monitoring Natural SARS-CoV-2 Infection in Lions (*Panthera leo*) at the Barcelona Zoo: Viral Dynamics and Host Responses. *Viruses* vol. 13, n° 9. [<https://doi.org/10.3390/v13091683>]
- FIORITO, F., IOVANE, V., PAGNINI, U., *et al.* (2022) First Description of Serological Evidence for SARS-CoV-2 in Lactating Cows. *Animals* vol. 12, n° 11, p. 1459. [<https://doi.org/10.3390/ani12111459>]
- FRANCISCO, R., HERNANDEZ, S.M., MEAD, D.G., *et al.* (2021) Experimental Susceptibility of North American Raccoons (*Procyon lotor*) and Striped Skunks (*Mephitis mephitis*) to SARS-CoV-2. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 8, p. 715307. [<https://doi.org/10.3389/fvets.2021.715307>]
- FREULING, C.M., BREITHAUPT, A., MÜLLER, T., *et al.* (2020) Susceptibility of Raccoon Dogs for Experimental SARS-CoV-2 Infection. *Emerging Infectious Diseases* vol. 26, n° 12, p. 2982-2985. [<https://doi.org/10.3201/eid2612.203733>]

- FRITZ, M., DE RIOLS DE FONCLARE, D., GARCIA, D., *et al.* (2022) First Evidence of Natural SARS-CoV-2 Infection in Domestic Rabbits. *Veterinary Sciences* vol. 9, n° 2, p. 49. [https://doi.org/10.3390/vetsci9020049]
- FRUTOS, R., PLIEZ, O., GAVOTTE, L., *et al.* (2022) There is no « origin » to SARS-CoV-2. *Environmental Research* vol. 207, p. 112173. [https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112173]
- FUSCO, G., CARDILLO, L., LEVANTE, M., *et al.* (2023) First serological evidence of SARS-CoV-2 natural infection in small ruminants: Brief report. *Veterinary Research Communications*. [https://doi.org/10.1007/s11259-022-10044-3]
- GARIGLIANY, M., VAN LAERE, A.-S., CLERCX, C., *et al.* (2020) SARS-CoV-2 Natural Transmission from Human to Cat, Belgium, March 2020. *Emerging Infectious Diseases* vol. 26, n° 12, p. 3069-3071. [https://doi.org/10.3201/eid2612.202223]
- GAUDREULT, N.N., CAROSSINO, M., MOROZOV, I., *et al.* (2021) Experimental re-infected cats do not transmit SARS-CoV-2. *Emerging Microbes & Infections* vol. 10, n° 1, p. 638-650. [https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1902753]
- GAUDREULT, N.N., COOL, K., TRUJILLO, J.D., *et al.* (2022) Susceptibility of sheep to experimental co-infection with the ancestral lineage of SARS-CoV-2 and its alpha variant. *Emerging Microbes & Infections* vol. 11, n° 1, p. 662-675. [https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2037397]
- GAUDREULT, N.N., TRUJILLO, J.D., CAROSSINO, M., *et al.* (2020) SARS-CoV-2 infection, disease and transmission in domestic cats. *Emerging Microbes & Infections* vol. 9, n° 1, p. 2322-2332. [https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1833687]
- GINER, J., VILLANUEVA-SAZ, S., TOBAJAS, A.P., *et al.* (2021) SARS-CoV-2 Seroprevalence in Household Domestic Ferrets (*Mustela putorius furo*). *Animals* vol. 11, n° 3, p. 667. [https://doi.org/10.3390/ani11030667]
- GIRALDO-RAMIREZ, S., RENDON-MARIN, S., JAIMES, J.A., *et al.* (2021) SARS-CoV-2 Clinical Outcome in Domestic and Wild Cats: A Systematic Review. *Animals* vol. 11, n° 7, p. 2056. [https://doi.org/10.3390/ani11072056]
- GORTÁZAR, C., BARROSO-ARÉVALO, S., FERRERAS-COLINO, E., *et al.* (2021) Natural SARS-CoV-2 Infection in Kept Ferrets, Spain. *Emerging Infectious Diseases* vol. 27, n° 7, p. 1994-1996. [https://doi.org/10.3201/eid2707.210096]
- GROME, H.N., MEYER, B., READ, E., *et al.* (2022) SARS-CoV-2 Outbreak among Malayan Tigers and Humans, Tennessee, USA, 2020. *Emerging Infectious Diseases* vol. 28, n° 4. [https://doi.org/10.3201/eid2804.212219]
- HALFMANN, P.J., HATTA, M., CHIBA, S., *et al.* (2020) Transmission of SARS-CoV-2 in Domestic Cats. *The New England Journal of Medicine* vol. 383, n° 6, p. 592-594. [https://doi.org/10.1056/NEJMc2013400]
- HOSIE, M.J., EPIFANO, I., HERDER, V., *et al.* (2021) Detection of SARS-CoV-2 in respiratory samples from cats in the UK associated with human-to-cat transmission. *The Veterinary Record* vol. 188, n° 8, p. e247. [https://doi.org/10.1002/vetr.247]
- HU, B., GUO, H., ZHOU, P., *et al.* (2021) Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews. Microbiology* vol. 19, n° 3, p. 141-154. [https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7]
- JANGRA, S., YE, C., RATHNASINGHE, R., *et al.* (2021) SARS-CoV-2 spike E484K mutation reduces antibody neutralisation. *The Lancet. Microbe* vol. 2, n° 7, p. e283-e284. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00068-9]
- JARA, L.M., FERRADAS, C., SCHIAFFINO, F., *et al.* (2021) Evidence of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 in domestic cats living with owners with a history of COVID-19 in Lima - Peru. *One Health* vol. 13, p. 100318. [https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2021.100318]
- KIM, Y.-I., KIM, S.-G., KIM, S.-M., *et al.* (2020) Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. *Cell Host & Microbe* vol. 27, n° 5, p. 704- 709.e2. [https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.023]
- KLAUS, J., MELI, M.L., WILLI, B., *et al.* (2021a) Detection and Genome Sequencing of SARS-CoV-2 in a Domestic Cat with Respiratory Signs in Switzerland. *Viruses* vol. 13, n° 3, p. 496. [https://doi.org/10.3390/v13030496]

- KLAUS, J., PALIZZOTTO, C., ZINI, E., *et al.* (2021b) SARS-CoV-2 Infection and Antibody Response in a Symptomatic Cat from Italy with Intestinal B-Cell Lymphoma. *Viruses* vol. 13, n° 3, p. 527. [<https://doi.org/10.3390/v13030527>]
- KOEPPEL, K.N., MENDES, A., STRYDOM, A., *et al.* (2022) SARS-CoV-2 Reverse Zoonoses to Pumas and Lions, South Africa. *Viruses* vol. 14, n° 1, p. 120. [<https://doi.org/10.3390/v14010120>]
- LANGEREIS, M.A., VAN VLIET, A.L.W., BOOT, W., *et al.* (2010) Attachment of mouse hepatitis virus to O-acetylated sialic acid is mediated by hemagglutinin-esterase and not by the spike protein. *Journal of Virology* vol. 84, n° 17, p. 8970-8974. [<https://doi.org/10.1128/JVI.00566-10>]
- LAWTON, K., ARTHUR, R.M., MOELLER, B.C., *et al.* (2022a) Investigation of the Role of Healthy and Sick Equids in the COVID-19 Pandemic through Serological and Molecular Testing. *Animals* vol. 12, n° 5, p. 614. [<https://doi.org/10.3390/ani12050614>]
- LAWTON, K., KELLER, S.M., BARNUM, S., *et al.* (2022b) Seroprevalence of SARS-CoV-2 in 1186 Equids Presented to a Veterinary Medical Teaching Hospital in California from 2020 to 2022. *Viruses* vol. 14, n° 11, p. 2497. [<https://doi.org/10.3390/v14112497>]
- LU, S., ZHAO, Y., YU, W., *et al.* (2020) Comparison of nonhuman primates identified the suitable model for COVID-19. *Signal Transduction and Targeted Therapy* vol. 5, p. 157. [<https://doi.org/10.1038/s41392-020-00269-6>]
- MAHAJAN, S., KARIKALAN, M., CHANDER, V., *et al.* (2022) Detection of SARS-CoV-2 in a free ranging leopard (*Panthera pardus fusca*) in India. *European Journal of Wildlife Research* vol. 68, n° 5, p. 59. [<https://doi.org/10.1007/s10344-022-01608-4>]
- MARTINS, M., FERNANDES, M.H.V., JOSHI, L.R., *et al.* (2022) Age-Related Susceptibility of Ferrets to SARS-CoV-2 Infection. *Journal of Virology* vol. 96, n° 3, p. e0145521. [<https://doi.org/10.1128/JVI.01455-21>]
- MASTERS, P.S. (2006) The molecular biology of coronaviruses. *Advances in Virus Research* vol. 66, p. 193-292. [[https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3)]
- MASTUTIK, G., ROHMAN, A., I'TISHOM, R., *et al.* (2022) Experimental and natural infections of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 in pets and wild and farm animals. *Veterinary World* vol. 15, n° 3, p. 565-589. [<https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.565-589>]
- MCALOOSE, D., LAVERACK, M., WANG, L., *et al.* (2020) From People to Panthera: Natural SARS-CoV-2 Infection in Tigers and Lions at the Bronx Zoo. *mBio* vol. 11, n° 5, p. e02220-20. [<https://doi.org/10.1128/mBio.02220-20>]
- MEEKINS, D.A., MOROZOV, I., TRUJILLO, J.D., *et al.* (2020) Susceptibility of swine cells and domestic pigs to SARS-CoV-2. *Emerging Microbes & Infections* vol. 9, n° 1, p. 2278-2288. [<https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1831405>]
- MICHELITSCH, A., ALLENDORF, V., CONRATHS, F.J., *et al.* (2023) SARS-CoV-2 Infection and Clinical Signs in Cats and Dogs from Confirmed Positive Households in Germany. *Viruses* vol. 15, n° 4, p. 837. [<https://doi.org/10.3390/v15040837>]
- MICHELITSCH, A., HOFFMANN, D., WERNIKE, K., *et al.* (2020) Occurrence of Antibodies against SARS-CoV-2 in the Domestic Cat Population of Germany. *Vaccines* vol. 8, n° 4, p. 772. [<https://doi.org/10.3390/vaccines8040772>]
- MISHRA, A., KUMAR, N., BHATIA, S., *et al.* (2021) SARS-CoV-2 Delta Variant among Asiatic Lions, India. *Emerging Infectious Diseases* vol. 27, n° 10, p. 2723-2725. [<https://doi.org/10.3201/eid2710.211500>]
- MITCHELL, P.K., MARTINS, M., REILLY, T., *et al.* (2021) SARS-CoV-2 B.1.1.7 Variant Infection in Malayan Tigers, Virginia, USA. *Emerging Infectious Diseases* vol. 27, n° 12, p. 3171-3173. [<https://doi.org/10.3201/eid2712.211234>]
- MOLENAAR, R.J., VREMAN, S., HAKZE-VAN DER HONING, R.W., *et al.* (2020) Clinical and Pathological Findings in SARS-CoV-2 Disease Outbreaks in Farmed Mink (*Neovison vison*). *Veterinary Pathology* vol. 57, n° 5, p. 653-657. [<https://doi.org/10.1177/0300985820943535>]
- MONTAGUTELLI, X., DECAUDIN, B., BERETTA, M., *et al.* (2022) SARS-CoV-2 infection in domestic rats after transmission from their infected owner. *bioRxiv* [<https://doi.org/10.1101/2022.10.13.512053>]

- MUSSO, N., COSTANTINO, A., LA SPINA, S., *et al.* (2020) New SARS-CoV-2 Infection Detected in an Italian Pet Cat by RT-qPCR from Deep Pharyngeal Swab. *Pathogens* vol. 9, n° 9, p. 746. [https://doi.org/10.3390/pathogens9090746]
- MYKYTYN, A.Z., LAMERS, M.M., OKBA, N.M.A., *et al.* (2021) Susceptibility of rabbits to SARS-CoV-2. *Emerging Microbes & Infections* vol. 10, n° 1, p. 1-7. [https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1868951]
- NAGY, A., STARÁ, M., VODIČKA, R., *et al.* (2022) Reverse-zoonotic transmission of SARS-CoV-2 lineage alpha (B.1.1.7) to great apes and exotic felids in a zoo in the Czech Republic. *Archives of Virology* vol. 167, n° 8, p. 1681-1685. [https://doi.org/10.1007/s00705-022-05469-9]
- NAQVI, A.A.T., FATIMA, K., MOHAMMAD, T., *et al.* (2020) Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease* vol. 1866, n° 10, p. 165878. [https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878]
- NATALE, A., MAZZOTTA, E., MASON, N., *et al.* (2021) SARS-Cov-2 Natural Infection in a Symptomatic Cat: Diagnostic, Clinical and Medical Management in a One Health Vision. *Animals* vol. 11, n° 6, p. 1640. [https://doi.org/10.3390/ani11061640]
- NEUMAN, B.W., KISS, G., KUNDING, A.H., *et al.* (2011) A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *Journal of Structural Biology* vol. 174, n° 1, p. 11-22. [https://doi.org/10.1016/j.jsb.2010.11.021]
- OPRIESSNIG, T., HUANG, Y. (2022) SARS-CoV-2 does not infect pigs, but this has to be verified regularly. *Xenotransplantation* vol. 29, n° 5, p. e12772. [https://doi.org/10.1111/xen.12772]
- ORESHKOVA, N., MOLENAAR, R.J., VREMAN, S., *et al.* (2020) SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Euro Surveillance* vol. 25, n° 23, p. 2001005. [https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2001005]
- OSTERRIEDER, N., BERTZBACH, L.D., DIETERT, K., *et al.* (2020) Age-Dependent Progression of SARS-CoV-2 Infection in Syrian Hamsters. *Viruses* vol. 12, n° 7, p. 779. [https://doi.org/10.3390/v12070779]
- OUDE MUNNINK, B.B., SIKKEMA, R.S., NIEUWENHUIJSE, D.F., *et al.* (2021) Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. *Science* vol. 371, n° 6525, p. 172-177. [https://doi.org/10.1126/science.abe5901]
- PADILLA-BLANCO, M., AGUILÓ-GISBERT, J., RUBIO, V., *et al.* (2022) The Finding of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2) in a Wild Eurasian River Otter (*Lutra lutra*) Highlights the Need for Viral Surveillance in Wild Mustelids. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 9, p. 826991. [https://doi.org/10.3389/fvets.2022.826991]
- PALMER, M.V., MARTINS, M., FALKENBERG, S., *et al.* (2021) Susceptibility of White-Tailed Deer (*Odocoileus virginianus*) to SARS-CoV-2. *Journal of Virology* vol. 95, n° 11, p. e00083-21. [https://doi.org/10.1128/JVI.00083-21]
- PATANIA, O.M., CHIBA, S., HALFMANN, P.J., *et al.* (2022) Pulmonary lesions induced by SARS-CoV-2 infection in domestic cats. *Veterinary Pathology* vol. 59, n° 4, p. 696-706. [https://doi.org/10.1177/03009858211066840]
- PENG, Y., DU, N., LEI, Y., *et al.* (2020) Structures of the SARS-CoV-2 nucleocapsid and their perspectives for drug design. *The EMBO Journal* vol. 39, n° 20, p. e105938. [https://doi.org/10.15252/embj.2020105938]
- PEREIRA, A., PEREIRA, G.O., BORGES, J.C., *et al.* (2022a) A Novel Host of an Emerging Disease: SARS-CoV-2 Infection in a Giant Anteater (*Myrmecophaga tridactyla*) Kept Under Clinical Care in Brazil. *Ecohealth* vol. 19, n° 4, p. 458-462. [https://doi.org/10.1007/s10393-022-01623-6]
- PEREIRA, A., VASCONCELOS, A.L., SILVA, V.L., *et al.* (2022b) Natural SARS-CoV-2 Infection in a Free-Ranging Black-Tailed Marmoset (*Mico melanurus*) from an Urban Area in Mid-West Brazil. *Journal of Comparative Pathology* vol. 194, p. 22-27. [https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2022.03.005]
- PICKERING, B., LUNG, O., MAGUIRE, F., *et al.* (2022) Divergent SARS-CoV-2 variant emerges in white-tailed deer with deer-to-human transmission. *Nature Microbiology* vol. 7, n° 12, p. 2011-2024. [https://doi.org/10.1038/s41564-022-01268-9]

- PICKERING, B.S., SMITH, G., PINETTE, M.M., *et al.* (2021) Susceptibility of Domestic Swine to Experimental Infection with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerging Infectious Diseases* vol. 27, n° 1, p. 104-112. [<https://doi.org/10.3201/eid2701.203399>]
- PLATEFORME ESA (2023) COVID-19 et animaux. In *Plateforme Epidémiosurveillance santé Animale*. [https://www.plateforme-esa.fr/sites/default/files/2023-03/proposition%20sch%C3%A9ma%20VSI%20covid_LGT_01_2022_VF.jpg] (consulté le 26/11/2023).
- PORTER, S., HARTWIG, A., BIELEFELDT-OHMANN, H., *et al.* (2022) Susceptibility of Wild Canids to SARS-CoV-2. *Emerging Infectious Diseases* vol. 28, n° 9. [<https://doi.org/10.3201/eid2809.220223>]
- RAVI, V., SAXENA, S., PANDA, P.S. (2022) Basic virology of SARS-CoV 2. *Indian Journal of Medical Microbiology* vol. 40, n° 2, p. 182-186. [<https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2022.02.005>]
- ROTSTEIN, D.S., PELOQUIN, S., PROIA, K., *et al.* (2022) Investigation of SARS-CoV-2 infection and associated lesions in exotic and companion animals. *Veterinary Pathology* vol. 59, n° 4, p. 707-711. [<https://doi.org/10.1177/03009858211067467>]
- ROY, M., JACQUE, N., NOVICOFF, W., *et al.* (2022) Unlicensed Molnupiravir is an Effective Rescue Treatment Following Failure of Unlicensed GS-441524-like Therapy for Cats with Suspected Feline Infectious Peritonitis. *Pathogens* vol. 11, n° 10, p. 1209. [<https://doi.org/10.3390/pathogens11101209>]
- SAILLEAU, C., DUMAREST, M., VANHOMWEGEN, J., *et al.* (2020) First detection and genome sequencing of SARS-CoV-2 in an infected cat in France. *Transboundary and Emerging Diseases* vol. 67, n° 6, p. 2324-2328. [<https://doi.org/10.1111/tbed.13659>]
- SANGKACHAI, N., CHAIWATTANARUNGRUENPAISAN, S., THONGDEE, M., *et al.* (2022) Serological and Molecular Surveillance for SARS-CoV-2 Infection in Captive Tigers (*Panthera tigris*), Thailand. *Animals* vol. 12, n° 23, p. 3350. [<https://doi.org/10.3390/ani12233350>]
- SASE, O. (2023) Molnupiravir treatment of 18 cats with feline infectious peritonitis: A case series. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 37, n° 5, p. 1876-1880. [<https://doi.org/10.1111/jvim.16832>]
- SCHLOTTAU, K., RISSMANN, M., GRAAF, A., *et al.* (2020) SARS-CoV-2 in fruit bats, ferrets, pigs, and chickens: an experimental transmission study. *The Lancet. Microbe* vol. 1, n° 5. [[https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30089-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30089-6)]
- SCHOEMAN, D., FIELDING, B.C. (2019) Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal* vol. 16, n° 1, p. 69. [<https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>]
- SCHULZ, C., WYLEZICH, C., WERNIKE, K., *et al.* (2021) Prolonged SARS-CoV-2 RNA Shedding from Therapy Cat after Cluster Outbreak in Retirement Home. *Emerging Infectious Diseases* vol. 27, n° 7, p. 1974-1976. [<https://doi.org/10.3201/eid2707.204670>]
- SEGONDY, M. (2020) Les coronavirus humains. *Revue francophone des laboratoires* vol. 526, p. 32-39. [[https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30311-7](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30311-7)]
- SEGRETO, R., DEIGIN, Y. (2021) The genetic structure of SARS-CoV-2 does not rule out a laboratory origin. *BioEssays* vol. 43, n° 3, p. 2000240. [<https://doi.org/10.1002/bies.202000240>]
- SHI, J., WEN, Z., ZHONG, G., *et al.* (2020) Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science* vol. 368, n° 6494, p. 1016-1020. [<https://doi.org/10.1126/science.abb7015>]
- SHUAI, L., ZHONG, G., YUAN, Q., *et al.* (2021) Replication, pathogenicity, and transmission of SARS-CoV-2 in minks. *National Science Review* vol. 8, n° 3, p. nwaa291. [<https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa291>]
- SIA, S.F., YAN, L.-M., CHIN, A.W.H., *et al.* (2020) Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature* vol. 583, n° 7818, p. 834-838. [<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2342-5>]
- SIEGRIST, A.A., RICHARDSON, K.L., GHAI, R.R., *et al.* (2023) Probable Transmission of SARS-CoV-2 from African Lion to Zoo Employees, Indiana, USA, 2021. *Emerging Infectious Diseases* vol. 29, n° 6, p. 1102-1108. [<https://doi.org/10.3201/eid2906.230150>]

- SILA, T., SUNGHAN, J., LAOCHAREONSUK, W., *et al.* (2022) Suspected Cat-to-Human Transmission of SARS-CoV-2, Thailand, July–September 2021. *Emerging Infectious Diseases* vol. 28, n° 7, p. 1485-1488. [<https://doi.org/10.3201/eid2807.212605>]
- SIT, T.H.C., BRACKMAN, C.J., IP, S.M., *et al.* (2020) Infection of dogs with SARS-CoV-2. *Nature* vol. 586, n° 7831, p. 776-778. [<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2334-5>]
- SONG, Z., BAO, L., DENG, W., *et al.* (2022) Integrated histopathological, lipidomic, and metabolomic profiles reveal mink is a useful animal model to mimic the pathogenicity of severe COVID-19 patients. *Signal Transduction and Targeted Therapy* vol. 7, n° 1, p. 29. [<https://doi.org/10.1038/s41392-022-00891-6>]
- SONG, Z., BAO, L., YU, P., *et al.* (2021) SARS-CoV-2 Causes a Systemically Multiple Organs Damages and Dissemination in Hamsters. *Frontiers in Microbiology* vol. 11. [<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.618891>]
- STOFFELLA-DUTRA, A.G., DE CAMPOS, B.H., BASTOS E SILVA, P.H., *et al.* (2023) SARS-CoV-2 Spillover to Wild Coatis in Sylvatic-Urban Hotspot, Brazil. *Emerging Infectious Diseases* vol. 29, n° 3, p. 664-667. [<https://doi.org/10.3201/eid2903.221339>]
- STOUT, A.E., ANDRÉ, N.M., JAIME, J.A., *et al.* (2020) Coronaviruses in cats and other companion animals: Where does SARS-CoV-2/COVID-19 fit? *Veterinary Microbiology* vol. 247, p. 108777. [<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108777>]
- STURMAN, L.S., HOLMES, K.V. (1983) The molecular biology of coronaviruses. *Advances in Virus Research* vol. 28, p. 35-112. [[https://doi.org/10.1016/s0065-3527\(08\)60721-6](https://doi.org/10.1016/s0065-3527(08)60721-6)]
- SUAREZ, D.L., PANTIN-JACKWOOD, M.J., SWAYNE, D.E., *et al.* (2020) Lack of Susceptibility to SARS-CoV-2 and MERS-CoV in Poultry. *Emerging Infectious Diseases* vol. 26, n° 12, p. 3074-3076. [<https://doi.org/10.3201/eid2612.202989>]
- SUBOTSINA, I., GROMOV, I., KUPRYIANAV, I. (2021) Features of clinical and pathomorphological picture in spontaneous infection of a domestic cat (*Felis catus*) with SARS-CoV-2 coronavirus. *Naukovij Visnik Veterinarної Medicini* n° 1, p. 79-91. [<https://doi.org/10.33245/2310-4902-2021-165-1-79-91>]
- SUN, H., WANG, A., WANG, L., *et al.* (2022) Systematic Tracing of Susceptible Animals to SARS-CoV-2 by a Bioinformatics Framework. *Frontiers in Microbiology* vol. 13, p. 781770. [<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.781770>]
- TAMIL SELVAN, M., GUNASEKARA, S., XIAO, P., *et al.* (2022) SARS CoV-2 (Delta Variant) Infection Kinetics and Immunopathogenesis in Domestic Cats. *Viruses* vol. 14, n° 6, p. 1207. [<https://doi.org/10.3390/v14061207>]
- THAKOR, J.C., DINESH, M., MANIKANDAN, R., *et al.* (2022) Swine coronaviruses (SCoVs) and their emerging threats to swine population, inter-species transmission, exploring the susceptibility of pigs for SARS-CoV-2 and zoonotic concerns. *The Veterinary Quarterly* vol. 42, n° 1, p. 125-147. [<https://doi.org/10.1080/01652176.2022.2079756>]
- TRIMPERT, J., VLADIMIROVA, D., DIETERT, K., *et al.* (2020) The Roborovski Dwarf Hamster Is A Highly Susceptible Model for a Rapid and Fatal Course of SARS-CoV-2 Infection. *Cell Reports* vol. 33, n° 10, p. 108488. [<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108488>]
- TSENG, C.-T.K., HUANG, C., NEWMAN, P., *et al.* (2007) Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of mice transgenic for the human Angiotensin-converting enzyme 2 virus receptor. *Journal of Virology* vol. 81, n° 3, p. 1162-1173. [<https://doi.org/10.1128/JVI.01702-06>]
- UDOM, K., JAIRAK, W., CHAMSAI, E., *et al.* (2022) Serological survey of antibodies against SARS-CoV-2 in dogs and cats, Thailand. *Transboundary and Emerging Diseases* vol. 69, n° 4, p. 2140-2147. [<https://doi.org/10.1111/tbed.14208>]
- ULRICH, L., MICHELITSCH, A., HALWE, N., *et al.* (2021) Experimental SARS-CoV-2 Infection of Bank Voles. *Emerging Infectious Diseases* vol. 27, n° 4, p. 1193-1195. [<https://doi.org/10.3201/eid2704.204945>]
- ULRICH, L., WERNIKE, K., HOFFMANN, D., *et al.* (2020) Experimental Infection of Cattle with SARS-CoV-2. *Emerging Infectious Diseases* vol. 26, n° 12, p. 2979-2981. [<https://doi.org/10.3201/eid2612.203799>]

- VAN AART, A.E., VELKERS, F.C., FISCHER, E.A.J., *et al.* (2022) SARS-CoV-2 infection in cats and dogs in infected mink farms. *Transboundary and Emerging Diseases* vol. 69, n° 5, p. 3001-3007. [<https://doi.org/10.1111/tbed.14173>]
- VANDEGRIFT, K.J., YON, M., SURENDRAN NAIR, M., *et al.* (2022) SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) Infection of Wild White-Tailed Deer in New York City. *Viruses* vol. 14, n° 12, p. 2770. [<https://doi.org/10.3390/v14122770>]
- VERCAMMEN, F., CAY, B., GRYSEELS, S., *et al.* (2023) SARS-CoV-2 Infection in Captive Hippos (*Hippopotamus amphibius*), Belgium. *Animals* vol. 13, n° 2, p. 316. [<https://doi.org/10.3390/ani13020316>]
- VILLANUEVA-SAZ, S., GINER, J., TOBAJAS, A.P., *et al.* (2022a) Serological evidence of SARS-CoV-2 and co-infections in stray cats in Spain. *Transboundary and Emerging Diseases* vol. 69, n° 3, p. 1056-1064. [<https://doi.org/10.1111/tbed.14062>]
- VILLANUEVA-SAZ, S., MARTÍNEZ, M., GINER, J., *et al.* (2022b) A cross-sectional serosurvey of SARS-CoV-2 and co-infections in stray cats from the second wave to the sixth wave of COVID-19 outbreaks in Spain. *Veterinary Research Communications*. [<https://doi.org/10.1007/s11259-022-10016-7>]
- V'KOVSKI, P., KRATZEL, A., STEINER, S., *et al.* (2021) Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews. Microbiology* vol. 19, n° 3, p. 155-170. [<https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>]
- WANG, L., GYIMESI, Z.S., KILLIAN, M.L., *et al.* (2022) Detection of SARS-CoV-2 clade B.1.2 in three snow leopards. *Transboundary and Emerging Diseases* vol. 69, n° 5, p. e3346-e3351. [<https://doi.org/10.1111/tbed.14625>]
- WOO, P., DE GROOT, R.J., HAAGMANS, B., *et al.* (2023) ICTV Virus Taxonomy Profile: Coronaviridae 2023. *Journal of General Virology* vol. 104, n° 4. [<https://doi.org/10.1099/jgv.0.001843>]
- WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH (2023) SARS-CoV-2 in animals – Situation Report 22. *In World Organisation for Animal Health*. [<https://www.woah.org/app/uploads/2023/07/sars-cov-2-situation-report-22.pdf>] (consulté le 03/10/2023).
- WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH (2022a) SARS-CoV-2 in animals – Situation Report 11. *In World Organisation for Animal Health*. [<https://www.woah.org/app/uploads/2022/04/sars-cov-2-situation-report-11.pdf>] (consulté le 03/10/2023).
- WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH (2022b) SARS-CoV-2 in animals – Situation Report 12. *In World Organisation for Animal Health*. [<https://www.woah.org/app/uploads/2022/08/sars-cov-2-situation-report-12.pdf>] (consulté le 03/10/2023).
- WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH (2021a) SARS-CoV-2 in animals – Situation Report 8. *In World Organisation for Animal Health*. [<https://www.woah.org/app/uploads/2022/01/sars-cov-2-situation-report-8.pdf>] (consulté le 03/10/2023).
- WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH (2021b) SARS-CoV-2 in animals – Situation Report 6. *In World Organisation for Animal Health*. [<https://www.woah.org/app/uploads/2021/11/sars-cov-2-situation-report-6.pdf>] (consulté le 03/10/2023).
- WU, C.-H., YEH, S.-H., TSAY, Y.-G., *et al.* (2009) Glycogen Synthase Kinase-3 Regulates the Phosphorylation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Nucleocapsid Protein and Viral Replication. *The Journal of Biological Chemistry* vol. 284, n° 8, p. 5229-5239. [<https://doi.org/10.1074/jbc.M805747200>]
- WU, Z., MCGOOGAN, J.M. (2020) Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* vol. 323, n° 13, p. 1239-1242. [<https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>]

- YADAV, R., CHAUDHARY, J.K., JAIN, N., *et al.* (2021) Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Cells* vol. 10, n° 4, p. 821. [https://doi.org/10.3390/cells10040821]
- YEN, H.-L., SIT, T.H.C., BRACKMAN, C.J., *et al.* (2022) Transmission of SARS-CoV-2 delta variant (AY.127) from pet hamsters to humans, leading to onward human-to-human transmission: a case study. *Lancet* vol. 399, n° 10329, p. 1070-1078. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00326-9]
- ZENG, Q., LANGEREIS, M.A., VAN VLIET, A.L.W., *et al.* (2008) Structure of coronavirus hemagglutinin-esterase offers insight into corona and influenza virus evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 105, n° 26, p. 9065-9069. [https://doi.org/10.1073/pnas.0800502105]
- ZHAI, X., SUN, J., YAN, Z., *et al.* (2020) Comparison of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Protein Binding to ACE2 Receptors from Human, Pets, Farm Animals, and Putative Intermediate Hosts. *Journal of Virology* vol. 94, n° 15, p. e00831-20. [https://doi.org/10.1128/JVI.00831-20]
- ZHANG, Y., GAO, J., HUANG, K., *et al.* (2022) SARS-CoV-2 Infection Causes Hyperglycemia in Cats. *The Journal of Infectious Diseases* p. jiac143. [https://doi.org/10.1093/infdis/jiac143]
- ZHANG, Y.-Z., HOLMES, E.C. (2020) A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. *Cell* vol. 181, n° 2, p. 223-227. [https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.035]
- ZHOU, P., YANG, X.-L., WANG, X.-G., *et al.* (2020) A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* vol. 579, n° 7798, p. 270-273. [https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7]
- ZHU, Q., LI, B., SUN, D. (2022) Advances in Bovine Coronavirus Epidemiology. *Viruses* vol. 14, n° 5, p. 1109. [https://doi.org/10.3390/v14051109]
- ZÚÑIGA, S., CRUZ, J.L.G., SOLA, I., *et al.* (2010) Coronavirus Nucleocapsid Protein Facilitates Template Switching and Is Required for Efficient Transcription. *Journal of Virology* vol. 84, n° 4, p. 2169-2175. [https://doi.org/10.1128/JVI.02011-09]
- ZÚÑIGA, S., SOLA, I., MORENO, J.L., *et al.* (2007) Coronavirus nucleocapsid protein is an RNA chaperone. *Virology* vol. 357, n° 2, p. 215-227. [https://doi.org/10.1016/j.virol.2006.07.046]

Annexe 1 – Réceptivité, sensibilité et transmission du SARS-CoV-2 chez les animaux

X : Présent

X* : Présent lors d'une infection expérimentale

(X) : Présence supposée sans avoir été établie avec certitude

| Espèce | Infection expérimentale | Infection naturelle | Signes cliniques | Transmission intraspécifique | Transmission à l'homme | Transmission interspécifique | Sources |
|---|-------------------------|---------------------|------------------|------------------------------|------------------------|------------------------------|--|
| Chat (<i>Felis catus</i>) | X | X | X | X | X | | Shi <i>et al.</i> (2020) Sailleau <i>et al.</i> (2020) Brandão <i>et al.</i> (2021) Sila <i>et al.</i> (2022) |
| Chiens (<i>Canis lupus familiaris</i>) | X | X | (X) | | | | Bosco-Lauth <i>et al.</i> (2020) Sit <i>et al.</i> (2020) Michelitsch <i>et al.</i> (2023) |
| Rats de compagnie (<i>Rattus norvegicus</i>) | X | X | X | | | | Montagutelli <i>et al.</i> (2022) |
| Rat à queue touffue (<i>Neotoma cinerea</i>) | X | | | | | | Bosco-Lauth <i>et al.</i> (2021) |
| Souris sylvestre (<i>Peromyscus maniculatus</i>) | X | | | | | | Bosco-Lauth <i>et al.</i> (2021) |
| Campagnol roussâtre (<i>Myodes glareolus</i>) | X | | | | | | Ulrich <i>et al.</i> (2021) |
| Hamsters dorés (<i>Mesocricetus auratus</i>) | X | X | X* | X* | X | | Sia <i>et al.</i> (2020) Yen <i>et al.</i> (2022) |
| Hamster chinois (<i>Cricetulus griseus</i>) | X | | X* | | | | Bertzbach <i>et al.</i> (2021) |
| Hamster de Roborovski (<i>Phodopus roborovskii</i>) | X | | X* | | | | Trimpert <i>et al.</i> (2020) |
| Furet (<i>Mustela putorius furo</i>) | X | X | X* | X* | | | Shi <i>et al.</i> (2020) Giner <i>et al.</i> (2021) |
| Lapin (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) | X | X | | | | | Mykytyn <i>et al.</i> (2021) Fritz <i>et al.</i> (2022) |
| Cheval (<i>Equus caballus</i>) | | X | | | | | Lawton <i>et al.</i> (2022) |
| Bovins (<i>Bos taurus</i>) | X | X | | | | | Ulrich <i>et al.</i> (2020) Fiorito <i>et al.</i> (2022) |
| Moutons (<i>Ovis aries</i>) | X | X | | X | | | Gaudreault <i>et al.</i> (2022) Fusco <i>et al.</i> (2023) |
| Chèvres (<i>Capra hircus</i>) | X | X | | | | | Bosco-Lauth <i>et al.</i> (2021) Fusco <i>et al.</i> (2023) |
| Porcs (<i>Sus domesticus</i>) | X | | X* | | | | Pickering <i>et al.</i> (2021) |

X : Présent

X* : Présent lors d'une infection expérimentale

(X) : Présence supposée sans avoir été établie avec certitude

| Espèce | Infection expérimentale | Infection naturelle | Signes cliniques | Transmission intraspécifique | Transmission à l'homme | Transmission interspécifique | Sources |
|---|-------------------------|---------------------|------------------|------------------------------|------------------------|------------------------------|--|
| Visons (<i>Neovison vison</i>) | X | X | X | X | X | Chats (Chiens) | Oreshkova <i>et al.</i> (2020) Kim <i>et al.</i> (2020) Oude Munnink <i>et al.</i> (2021) van Aart <i>et al.</i> (2022) |
| Singe-araignée à tête brune (<i>Ateles fusciceps</i>) | | X | X | | | | World Organisation for Animal Health (2023), rapport n°22 |
| Ouistiti mélanure (<i>Mico melanurus</i>) | | X | | | | | Pereira <i>et al.</i> (2022) |
| Ouistiti commun (<i>Callithrix jacchus</i>) | X | | X* | | | | Clancy <i>et al.</i> (2022) |
| Saïmiri (<i>Saimiri</i>) | X | X | X* | | | | World Organisation for Animal Health (2023), rapport n°22 |
| Lagotriche commun (<i>Lagothrix lagotricha</i>) | | X | X | | | | World Organisation for Animal Health (2023), rapport n°22 |
| Gorille (<i>Gorilla gorilla</i>) | | X | X | | | | Nagy <i>et al.</i> (2022) |
| Mandrill (<i>Mandrillus sphinx</i>) | | X | | | | | World Organisation for Animal Health (2023), rapport n°22 |
| Macaque rhésus (<i>Macaca mulatta</i>) | X | | X* | | | | Lu <i>et al.</i> (2020) |
| Macaque crabier (<i>Macaca fascicularis</i>) | X | | X* | | | | Lu <i>et al.</i> (2020) |
| Babouin hamadryas (<i>Papio hamadryas</i>) | X | | X* | | | | Clancy <i>et al.</i> (2022) |
| Singe vert (<i>Chlorocebus sabaeus</i>) | X | | X* | | | | Clancy <i>et al.</i> (2022) Blair <i>et al.</i> (2021) |
| Macaque à queue de cochon (<i>Macaca leonina</i>) | X | | X* | | | | Clancy <i>et al.</i> (2022) |
| Cerf de Virginie (<i>Odocoileus virginianus</i>) | X | X | | X | (X) | | Palmer <i>et al.</i> (2021) Vandegrift <i>et al.</i> (2022) Pickering <i>et al.</i> (2022) |
| Cerf à queue noire (<i>Odocoileus hemionus</i>) | | X | | | | | World Organisation for Animal Health (2022), rapport n°11 |
| Tigres de Malaisie (<i>Panthera tigris jacksoni</i>) | | X | X | (X) | | | McAloose <i>et al.</i> (2020) |

X : Présent
X* : Présent lors d'une infection expérimentale
(X) : Présence supposée sans avoir été établie avec certitude

| Espèce | Infection expérimentale | Infection naturelle | Signes cliniques | Transmission intraspécifique | Transmission à l'homme | Transmission interspécifique | Sources |
|--|-------------------------|---------------------|------------------|------------------------------|------------------------|------------------------------|---|
| Tigres de Sibérie (<i>Panthera tigris altaica</i>) | | X | X | (X) | | | McAloose <i>et al.</i> (2020) |
| Tigres du Bengale (<i>Panthera tigris tigris</i>) | | X | X | | | | Borkakoti <i>et al.</i> (2023) |
| Lions africains (<i>Panthera leo krugeri</i>) | | X | X | | (X) | | McAloose <i>et al.</i> (2020) Mishra <i>et al.</i> (2021) Siegrist <i>et al.</i> (2023) |
| Lions du Katanga (<i>Panthera leo bleyenberghi</i>) | | X | X | | | | Fernández-Bellon <i>et al.</i> (2021) |
| Lions asiatiques (<i>Panthera leo persica</i>) | | X | X | | | | Borkakoti <i>et al.</i> (2023) |
| Léopards (<i>Panthera pardus</i>) | | X | X | | | | Borkakoti <i>et al.</i> (2023) |
| Léopard des neiges (<i>Panthera uncia</i>) | | X | X | | | | Wang <i>et al.</i> (2022) |
| Léopard indien (<i>Panthera pardus fusca</i>) | | X | | | | | Mahajan <i>et al.</i> (2022) |
| Puma (<i>Puma concolor</i>) | | X | X | | | | Koepfel <i>et al.</i> (2022) |
| Lynx boréal (<i>Lynx lynx</i>) | | X | X | | | | World Organisation for Animal Health (2021), rapport n°6 |
| Lynx du Canada (<i>Lynx canadensis</i>) | | X | X | | | | World Organisation for Animal Health (2021), rapport n°6 |
| Chat viverrin (<i>Prionailurus viverrinus</i>) | | X | X | | | | World Organisation for Animal Health (2021), rapport n°8 |
| Renards roux (<i>Vulpes vulpes</i>) | X | X | X | | | | Porter <i>et al.</i> (2022) World Organisation for Animal Health (2023), rapport n°22 |
| Loutres cendrées (<i>Aonyx cinereus</i>) | | X | X | | | | Animal and Plant Health Inspection Service (2021) |
| Loutre d'Europe (<i>Lutra lutra</i>) | | X | | | | | Padilla-Blanco <i>et al.</i> (2022) |
| Mouffette rayée (<i>Mephitis mephitis</i>) | X | | | | | | Bosco-Lauth <i>et al.</i> (2021) |

X : Présent

X* : Présent lors d'une infection expérimentale

(X) : Présence supposée sans avoir été établie avec certitude

| Espèce | Infection expérimentale | Infection naturelle | Signes cliniques | Transmission intraspécifique | Transmission à l'homme | Transmission interspécifique | Sources |
|--|-------------------------|---------------------|------------------|------------------------------|------------------------|------------------------------|---|
| Raton laveur (<i>Procyon lotor</i>) | X | | | | | | Francisco <i>et al.</i> (2021) |
| Chiens viverrins (<i>Nyctereutes procyonoides</i>) | X | | | X* | | | Freuling <i>et al.</i> (2020) |
| Binturong (<i>Arctictis binturong</i>) | | X | | | | | World Organisation for Animal Health (2021), rapport n°8 |
| Fourmilier géant (<i>Myrmecophaga tridactyla</i>) | | X | | | | | Pereira <i>et al.</i> (2022) |
| Grand tatou velu (<i>Chaetophractus villosus</i>) | | X | | | | | World Organisation for Animal Health (2023), rapport n°22 |
| Lamantins des caraïbes (<i>Trichechus manatus</i>) | | X | | | | | World Organisation for Animal Health (2023), rapport n°12 |
| Coatis (<i>Nasua nasua</i>) | | X | | | | | Stoffella-Dutra <i>et al.</i> (2023) |
| Coati de montagne (<i>Nasuella olivacea</i>) | | X | | | | | World Organisation for Animal Health (2023), rapport n°22 |
| Hippopotames (<i>Hippopotamus amphibius</i>) | | X | X | | | | Vercammen <i>et al.</i> (2023) |
| Hyènes tachetées (<i>Crocuta crocuta</i>) | | X | X | | | | Denver Zoo (2021) |

SARS-COV-2 CHEZ LES ANIMAUX : SENSIBILITE, EXPRESSIONS CLINIQUES ET TRANSMISSION

AUTEUR : Manon NICOLLE

RÉSUMÉ :

En 2019, un nouveau coronavirus hautement transmissible, le SARS-CoV-2, est à l'origine d'une épidémie de pneumonie touchant la ville de Wuhan en Chine, qui rapidement s'étend à toute la planète. De nombreux coronavirus sont capables d'infecter les animaux et ces derniers ont joué un rôle important dans l'émergence et la propagation des coronavirus humains par le passé. Aujourd'hui, l'origine de l'émergence du SARS-CoV-2 n'est pas encore totalement élucidée. De nombreuses études ont été réalisées dans le but d'identifier un potentiel hôte intermédiaire ou d'éventuels réservoirs du virus ou d'établir un modèle animal. Seuls des Mammifères ont été décrits comme étant réceptifs ou sensibles au SARS-CoV-2. Les primates, les mustélidés et les félins (domestiques ou sauvages) sont des animaux particulièrement à risque d'être infectés. Lorsqu'elles existent chez les animaux, les lésions concernent majoritairement les voies respiratoires. Une pneumonie de sévérité variable est souvent rapportée. À l'instar de l'homme, des lésions de multiples organes sont parfois rapportées : c'est le cas du hamster, du vison et du chat notamment. L'infection des animaux par le SARS-CoV-2 est très souvent asymptomatique. Cependant, des signes cliniques sont parfois décrits et peuvent être d'intensité variable, pouvant conduire au décès de l'animal dans de très rares cas. Les signes cliniques les plus souvent rapportés sont des signes généraux et respiratoires. Des signes gastro-intestinaux, oculaires et cardiaques sont moins fréquemment décrits. Lorsqu'elle n'a pas été démontrée, une origine humaine de l'infection chez les animaux est suspectée. Une transmission intra-spécifique a été démontrée chez le chat, le mouton, le cerf de Virginie, le vison, le furet et le hamster doré. De très rares cas de transmission depuis l'animal vers l'Homme ont été décrits. Ainsi, le chat, le hamster doré, le vison, le cerf de Virginie et le lion africain seraient capables de transmettre le virus à l'Homme.

MOTS CLÉS :

SARS-CoV-2, COVID-19, CORONAVIRUS, ANIMAUX, TRANSMISSION INTRA ET INTER-SPÉCIFIQUE

JURY :

Président : Pr Grégory JOUVION

Directrice de thèse : Pr Sophie LE PODER

Examinatrice : Pr Nadia HADDAD-HOANG-XUAN

SARS-COV-2 IN ANIMALS: SENSITIVITY, CLINICAL SIGNS AND TRANSMISSION

AUTHOR: Manon NICOLLE

SUMMARY:

In 2019, a novel highly transmissible coronavirus called SARS-CoV-2 emerged from Wuhan, China, and caused a global pandemic. Animals are known to be sensible to a few coronaviruses and some even had a major role in the spread of past human coronavirus outbreaks. The origin of the SARS-CoV-2 is not fully understood. Therefore, a large number of studies have been published, in the hopes of creating a translational animal model as well as finding potential intermediate hosts and reservoirs. Animals sensitive to SARS-CoV-2 are only mammals. Primates, mustelids and felines are especially at risk. Cellular lesions are not always reported. When they are, they mainly concern the respiratory tract, such as pneumonia which is the most common lesion. As for humans, multi-organ lesions can occur, especially in hamsters, minks and cats. SARS-CoV-2 infections are usually asymptomatic, but clinical signs are not uncommon either. Their intensity is variable, death being the outcome in very few cases. The respiratory tract is the most affected system. Gastrointestinal, ocular and cardiac symptoms are less frequently reported. Unless proven otherwise, a human origin is likely to be the cause of an animal infection. Intraspecific transmission has been reported in cat, sheep, white-tailed deer, mink, ferret and golden hamster species. Very rare cases of transmission from animals to humans have been documented. Cats, golden hamsters, minks, white-tailed deers and African lions seem able to transmit the virus back to humans.

KEYWORDS:

SARS-COV-2, COVID-19, CORONAVIRUS, ANIMALS, INTER AND INTRA SPECIFIC TRANSMISSION

JURY:

Chairperson: Pr Grégory JOUVION

Thesis Director: Pr Sophie LE PODER

Reviewer: Pr Nadia HADDAD-HOANG-XUAN