

Le SARS-CoV-2 (COVID-19) en chiffres

Yinon M. Bar-On¹, Avi Flamholz², Rob Phillips^{3,4}, et Ron Milo^{1*}

¹ Weizmann Institute of Science, Rehovot 7610001, Israel ² University of California, Berkeley, CA 94720, USA

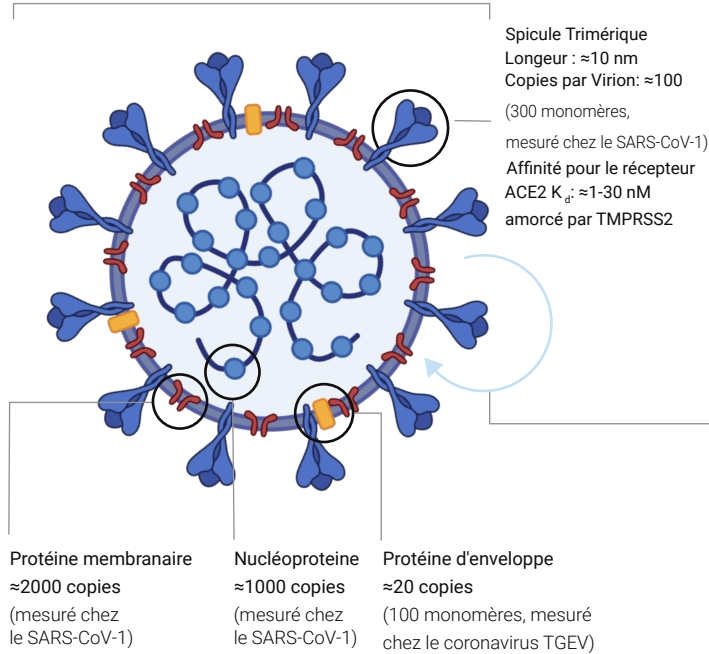
³ California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125, USA ⁴ Chan Zuckerberg Biohub, San Francisco, CA 94158, USA

* Auteur correspondant : ron.milo@weizmann.ac.il.

Les commentaires sont les bienvenus ; cet article est mis à jour régulièrement sur : <https://bit.ly/2WOeN64>

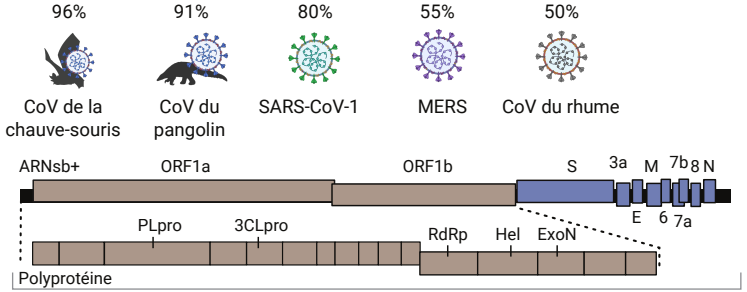
Taille & Contenu

Diamètre : ≈ 100 nm
 Volume : $\sim 10^6 \text{ nm}^3 = 10^{-3} \text{ fL}$
 Masse : $\sim 10^3 \text{ MDa} \approx 1 \text{ fg}$



Génome

Identité nucléotidique avec le SARS-CoV-2



Longueur : ≈ 30 kb; β -coronavirus avec 10-14 ORF (24-27 Protéines)

Taux d'évolution : $\sim 10^{-3} \text{ nt}^{-1} \text{ an}^{-1}$ (mesuré chez le SARS-CoV-1)

Taux de mutation : $\sim 10^{-6} \text{ nt}^{-1} \text{ cycle}^{-1}$ (mesuré chez le coronavirus MHV)

Échelles de Temps de la Réplication

en culture de tissus

Entrée du virion dans la cellule : ~ 10 min (mesuré chez le SARS-CoV-1)

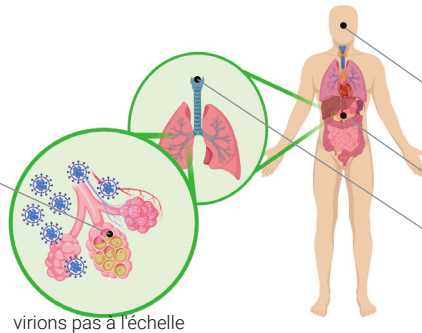
Période d'éclipse : ~ 10 heures (temps d'apparition des virions intracellulaires)

Burst size : $\sim 10^3$ virions (mesuré chez le coronavirus MHV)

Cellules Hôtes

(tentative de liste ; nombre de cellules par personne)

Pneumocyte de type I et II ($\sim 10^{11}$)
 Macrophage alvéolaire ($\sim 10^{10}$)
 Cellule à mucus de la cavité nasale ($\sim 10^9$)
 Volume de la cellule hôte : $\sim 10^3 \mu\text{m}^3 = 10^3 \text{ fL}$



Concentration

valeurs maximales observées après diagnostic (Woelfel et al. 2020; Kim et al. 2020; Pan et al. 2020)

Rhinopharynx : 10^6-10^9 ARN/frottis

Gorge : 10^4-10^8 ARN/frottis

Selles : 10^4-10^8 ARN/g

Expectorations : 10^6-10^{11} ARN/mL

Le comptage d'ARN peut sensiblement surestimer la quantité de virions infectieux

Réponse humorale - Séroconversion

Les anticorps apparaissent dans le sang après : $\approx 10-20$ jours

Maintien de la réponse humorale : $\approx 2-3$ ans (mesuré chez le SARS-CoV-1)

Stabilité Environnementale du Virus

Pertinence pour la sécurité personnelle non établie

	demi-vie	temps de décomposition d'un facteur 1000
Aérosols :	≈ 1 h	$\approx 4-24$ h
Surfaces : ex. plastique, carton et métaux	$\approx 1-7$ h (van Doremalen et al. 2020)	$\approx 4-96$ h

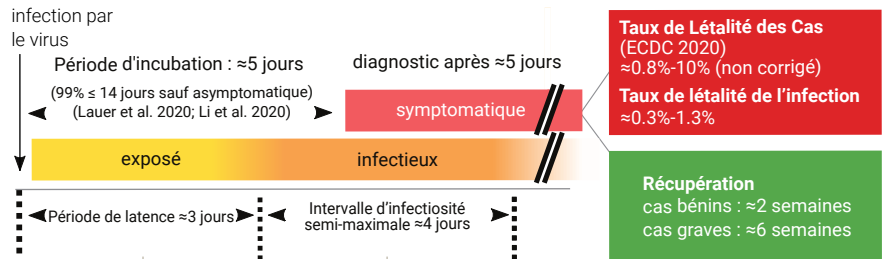
Repose sur la quantification de virions infectieux. Testé à 21-23°C et 40-65% d'humidité relative. Les nombres varient selon les conditions et les types de surfaces (Otter et al. 2016). L'ARN viral est observé sur des surfaces même après quelques semaines (Moriarty et al. 2020).

Progression « Caractéristique » de l'Infection chez un Seul Patient

Taux de reproduction de base, R_0 : généralement 2-4

Varie selon l'endroit et le moment (Li et al. 2020; Park et al. 2020)

(nombre de nouveaux cas générés directement à partir d'un seul cas)



La variabilité interindividuelle est importante et mal caractérisée. Les estimations correspondent aux paramètres pour la médiane de la population en Chine et ne décrivent pas cette variabilité (Li et al. 2020; He et al. 2020).

Notez la différence de notation entre le symbole \approx , qui indique « approximativement » et connote la précision à un facteur près de 2, et le symbole \sim , qui indique « l'ordre de grandeur » ou la précision à un facteur de 10 près.

Le SARS-CoV-2 (COVID-19) en chiffres

Yinon M. Bar-On¹, Avi Flamholz², Rob Phillips^{3,4}, et Ron Milo¹

¹Weizmann Institute of Science, Rehovot 7610001, Israel

²University of California, Berkeley, CA 94720, USA

³California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125, USA

⁴Chan Zuckerberg Biohub, 499 Illinois Street, SF CA 94158, USA

Résumé

La pandémie actuelle de SARS-CoV-2 nous rappelle durement que, tant chez un seul hôte humain que dans une vague d'infection à travers les continents, la dynamique virale est souvent une histoire de chiffres. Dans cet instantané, notre objectif est de fournir une source graphique unique et organisée des chiffres clés qui nous aident à comprendre le virus à l'origine de notre crise mondiale actuelle. La discussion s'articule autour de deux grands thèmes: 1) la biologie du virus lui-même et 2) les caractéristiques de l'infection d'un seul hôte humain. Notre résumé d'une page fournit les chiffres clés concernant le SARS-CoV-2, basés principalement sur la littérature évaluée par des pairs. Les chiffres rapportés sous forme de résumé sont justifiés par les références annotées ci-dessous. Les lecteurs sont priés de se rappeler qu'il reste encore beaucoup d'incertitude et que la connaissance de cette pandémie et du virus qui la conduit évolue rapidement. Dans les paragraphes ci-dessous, nous fournissons des calculs « de coin de table » qui illustrent les informations qui peuvent être obtenues en connaissant certains chiffres clés et en utilisant une logique quantitative. Ces calculs servent à améliorer notre intuition grâce à des contrôles de santé mentale, mais ne remplacent pas une analyse épidémiologique détaillée.

1. Combien de temps faut-il pour passer d'une seule à un million de personnes infectées ?

Si tout le monde continuait de se comporter comme d'habitude, combien de temps faudrait-il à la pandémie pour se propager d'une personne à un million de victimes infectées ? Le taux de reproduction de base, R_0 , suggère que chaque infection génère directement 2 à 4 infections supplémentaires en l'absence de contre-mesures telles que la distanciation sociale. Une fois qu'une personne est infectée, il faut une période de temps connue sous le nom de période de latence avant de pouvoir transmettre le virus. La meilleure estimation actuelle de la période de latence médiane est de ≈ 3 jours suivis de ≈ 4 jours d'infectiosité proche de la maximale (Li et al. 2020, He et al. 2020). Les durées exactes varient selon les personnes, et certaines sont infectieuses pendant beaucoup plus longtemps. Avec $R_0 \approx 4$, le nombre de cas quadruplera tous les ≈ 7 jours ou doublera tous les ≈ 3 jours. Une croissance de 1000 (le passage d'un cas à 10^3) nécessite 10 doublements car $2^{10} \approx 10^3$; 3 jours \times 10 doublements = 30 jours, soit environ un mois. Nous prévoyons donc une croissance de ≈ 1000 en un mois, un million (10^6) en deux mois et un milliard (10^9) en trois mois. Même si ce calcul est très simplifié, ignorant les effets des « superinfecteurs », de l'immunité collective et des tests incomplets, il souligne le fait que les virus peuvent se propager à un rythme déroutant lorsqu'aucune contre-mesure n'est prise. Cela illustre pourquoi il est crucial de limiter la propagation du virus par des mesures de distanciation sociale. Pour une discussion plus complète sur la signification de R_0 , des périodes de latence et infectieuses, ainsi que diverses mises en garde, voir la section « Définitions ».

2. Quel est l'effet de la distanciation sociale ?

Un exemple quantitatif très simplifié permet de comprendre la nécessité d'une distanciation sociale. Supposons que vous soyez infecté et que vous rencontriez 50 personnes au cours de votre journée de travail, vos déplacements, votre vie sociale et vos courses. Pour arrondir les chiffres, imaginons alors que vous avez 2% de chance de transmettre le virus à chaque rencontre, ce qui signifie que vous allez probablement infecter 1 nouvelle personne chaque jour. Si vous êtes infectieux pendant 4 jours, vous allez infecter 4 autres personnes en moyenne, ce qui se situe dans la fourchette haute des valeurs de R_0 pour le SARS-CoV-2 en l'absence de distanciation sociale. Si en revanche vous voyez 5 personnes par jour (de préférence moins) en raison de la distanciation sociale, vous infecterez alors 0,1 personnes par jour, soit 0,4 personnes avant de devenir moins contagieux. L'effet voulu de la distanciation sociale est de faire en sorte que chaque infection actuelle produise < 1 nouvelle infection. Un taux de reproduction effective (R_e) inférieur à 1 garantira la diminution du nombre d'infections. Il est extrêmement important d'atteindre rapidement un $R_e < 1$, ce qui est nettement plus réalisable que de chercher à atteindre un R_0 proche de zéro par des mesures de santé publique.

3. Pourquoi la période de quarantaine de deux semaines ?

La période entre le moment de l'infection et l'apparition des symptômes est appelée période d'incubation. La période d'incubation médiane du SARS-CoV-2 est estimée à environ 5 jours (Lauer et al. 2020), mais il existe une grande variabilité inter-individuelle. Environ 99% des personnes présentant des symptômes les auront avant le 14^{ème} jour, ce qui explique la période de confinement de deux semaines. Il est important de noter que cette analyse ne prend pas en compte les personnes qui ne présentent pas de symptômes. Puisque les personnes asymptomatiques ne sont en général pas testées, leur nombre exact et la période pendant laquelle ces personnes asymptomatiques restent infectieuses sont encore méconnus.

4. Comment les masques N95 bloquent-ils le SARS-CoV-2 ?

Les masques N95 sont conçus pour éliminer plus de 95% des particules d'un diamètre d'au moins 0,3 microns (μm) (NIOSH 42 CFR Part 84). En fait, les mesures d'efficacité de filtration des particules de ces masques N95 montrent qu'ils sont capables de filtrer $\approx 99,8\%$ des particules d'un diamètre de $\sim 0,1 \mu\text{m}$ (Regnansamy et al. 2017). Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé de $\sim 0,1 \mu\text{m}$ de diamètre. Donc les masques N95 sont capables de filtrer la plupart des virions libres, mais ils font plus que cela. Comment ? Les virus sont souvent transmis par des gouttelettes respiratoires produites par la toux et les éternuements. Les gouttelettes respiratoires sont en général divisées en deux groupes : les grosses gouttelettes ($> 5 \mu\text{m}$ de diamètre) qui tombent rapidement par terre et ne sont donc transmises que sur de courtes distances, et les petites gouttelettes ($\leq 5 \mu\text{m}$ de diamètre). Les petites gouttelettes peuvent s'évaporer en « noyaux de gouttelettes

», rester en suspension dans l'air pendant des périodes de temps importantes et pourraient être inhalées. Certains virus, comme celui de la rougeole, peuvent être transmis par des noyaux de gouttelettes (Tellier et al. 2019). Il n'y a, à l'heure actuelle, aucune preuve directe montrant une transmission du SARS-CoV-2 par des noyaux de gouttelettes. Ce sont les grosses gouttelettes qui sont plus probablement le principal vecteur de transmission du SARS-CoV-2, généralement en se déposant sur des surfaces qui sont ensuite touchées par les mains et transportée jusqu'aux muqueuses des yeux, du nez et de la bouche (CDC 2020). Le diamètre caractéristique des grosses gouttelettes, produites par des éternuements est de $\sim 100 \mu\text{m}$ (Han J. R. Soc. Interface 2013), tandis que le diamètre des noyaux de gouttelettes produits par la toux est de l'ordre de $\sim 1 \mu\text{m}$ (Yang et al. 2007). Par conséquent, les masques N95 protègent probablement des différents modes de transmission virale.

5. A quel point le SARS-CoV-2 ressemble-t-il aux virus de la grippe et du rhume ?

Le SARS-CoV-2 est un bêta-coronavirus dont le génome est un ARN simple brin de ≈ 30 kb. La grippe est causée par une famille totalement différente de virus à ARN appelés virus influenza. Ces virus ont des génomes plus petits (≈ 14 kb) qui sont composés de 8 brins distincts d'ARN, et ils infectent les cellules humaines d'une manière différente des coronavirus. Le « rhume » est causé par une variété de virus, dont certains coronavirus et rhinovirus. Les coronavirus responsables de rhumes (par exemple les souches OC43 et 229E) sont assez similaires au SARS-CoV-2 en termes de longueur du génome (dans les 10%) et de contenu génétique, mais ils sont différents dans leur séquence (50% d'identité de séquence nucléotidique) et dans la gravité de l'infection. Une facette intéressante des coronavirus est qu'ils ont les plus grands génomes de tous les virus à ARN connus (≈ 30 kb). Ces grands génomes ont conduit les chercheurs à soupçonner la présence d'un « mécanisme de relecture » pour réduire le taux de mutation et stabiliser le génome. En effet, les coronavirus ont une exonucléase de relecture appelée ExoN, ce qui explique leurs taux de mutation très faibles ($\sim 10^{-6}$ par site par cycle) par rapport à la grippe ($\approx 3 \times 10^{-5}$ par site par cycle (Sanjuan et al. 2010)). Ce taux de mutation relativement faible sera intéressant pour les futures études prévoyant la vitesse à laquelle les coronavirus peuvent échapper à nos efforts de vaccination.

6. Que sait-on sur le génome et le protéome du SARS-CoV-2 ?

Le SARS-CoV-2 possède un génome à ARN simple brin de sens positif qui code 10 gènes produisant finalement 26 protéines selon l'annotation NCBI (NC_045512). Comment se fait-il que 10 gènes codent > 20 protéines ? Un long gène, orf1ab, code une polyprotéine qui est clivée en 16 protéines par des protéases qui font elles-mêmes partie de la polyprotéine. En plus des protéases, la polyprotéine code une ARN polymérase et des facteurs associés pour copier le génome, une exonucléase de relecture et plusieurs autres protéines non structurales. Les gènes restants codent principalement les composants structurels du virus : (i) la protéine de spicule qui se lie au récepteur correspondant sur une cellule humaine ou animale ; (ii) une nucléoprotéine qui couvre et conditionne le génome ; et (iii) deux protéines associées à la membrane. Bien que la plupart des travaux actuels soient centrés sur la compréhension du rôle des protéines « accessoires » dans le cycle viral, nous estimons qu'il est actuellement possible d'attribuer des fonctions biochimiques ou structurelles claires à seulement environ la moitié des produits des gènes du SARS-CoV-2.

7. Que pouvons-nous apprendre du taux de mutation du virus ?

En étudiant l'évolution virale, les chercheurs utilisent généralement deux mesures décrivant le taux de changement du génome. Le premier est le taux d'évolution, qui est défini comme le nombre moyen de substitutions qui se fixent par an dans les souches du virus, exprimé en unités de mutations par site et par an. Le second est le taux de mutation, qui est le nombre de substitutions par site par cycle de réplication. Comment relier ces deux valeurs ? Considérez un seul site à la fin d'une année. La seule mesure du taux de mutation dans un β -coronavirus suggère que ce site accumulera $\sim 10^{-6}$ mutations à chaque cycle de réplication. Chaque cycle de réplication dure ~ 10 heures, il y a donc 10^3 cycles/an. En multipliant le taux de mutation par le nombre de répliquations, et en négligeant les effets potentiels de la sélection évolutive et de la dérive, nous arrivons à 10^{-3} mutations par site et par an, cohérentes avec le taux d'évolution déduit des génomes de coronavirus séquencés. Comme notre estimation est cohérente avec le taux mesuré, nous en déduisons que

le virus subit une réplication quasi continue dans la nature, générant constamment de nouvelles mutations qui s'accumulent au cours de l'année. En utilisant notre connaissance du taux de mutation, nous pouvons également tirer des conclusions sur des infections données. Par exemple, comme le taux de mutation est de $\sim 10^{-6}$ mutations/site/cycle et qu'un millilitre d'expectoration peut contenir plus de 10^7 ARN viraux, nous en déduisons que chaque site est muté plus d'une fois dans de tels échantillons.

8. Quelle est la stabilité et l'infectiosité du virion sur les surfaces ?

L'ARN du SARS-CoV-2 a été détecté sur diverses surfaces plusieurs semaines après qu'elles ont été touchées ([Moriarty et al. 2020](#)). Dans les définitions, nous clarifions la différence entre la détection d'ARN viral ou du virus actif. La probabilité d'infection humaine par une telle exposition n'est pas encore caractérisée car les expériences pour faire cette détermination sont très difficiles. Néanmoins, des précautions et des mesures de protection doivent être prises. Nous estimons que pendant la période infectieuse, une personne infectieuse non diagnostiquée touche des surfaces des dizaines de fois. Ces surfaces seront par la suite touchées par des centaines d'autres personnes. À partir du taux de reproduction de base $R_0 \approx 2-4$, nous pouvons déduire que toute personne touchant ces surfaces ne sera pas forcément infectée. Des études plus détaillées sur les risques d'infection par contact avec les surfaces sont d'une urgente nécessité.

Glossaire

Mesures cliniques

Période d'incubation : temps entre l'exposition et les symptômes.

Séroconversion : temps entre l'exposition au virus et la détection des anticorps dans le sang.

Inférences épidémiologiques

R_0 : le nombre moyen de cas directement générés par l'infection d'un individu.

Période de latence : temps entre l'exposition et l'infectiosité.

Période infectieuse : période pendant laquelle un individu est infectieux.

Intervalle d'infectiosité semi-maximale : intervalle de temps pendant lequel la probabilité de transmission virale est supérieure à la moitié du pic de contagiosité. Cet intervalle est similaire à la période infectieuse, mais s'applique également dans les cas où la probabilité d'infection n'est pas uniforme dans le temps.

Espèces virales

SARS-CoV-2 : Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère. Un β -coronavirus à l'origine de la présente épidémie de COVID-19.

SARS-CoV-1 : β -coronavirus à l'origine de l'épidémie de SARS de 2002 en Chine.

MERS : un β -coronavirus qui a provoqué l'écllosion du syndrome respiratoire du Moyen-Orient à partir de 2012 en Jordanie.

MHV : virus de l'herpès murin, un β -coronavirus modèle sur lequel de nombreuses recherches en laboratoire ont été menées.

TGEV : virus de la gastro-entérite transmissible, un α -coronavirus modèle qui infecte les porcs.

229E et OC43 : deux souches de coronavirus (α et β - respectivement) qui provoquent une partie des rhumes.

Cycle viral

Période d'éclipse : temps entre l'entrée du virus et l'apparition de virions intracellulaires.

Période de latence (niveau cellulaire) : temps entre l'entrée du virus et l'apparition de virions extracellulaires. À ne pas confondre avec la période de latence épidémiologique décrite plus loin.

Burst size : nombre de virions produits par l'infection d'une seule cellule. Plus adéquatement appelé « rendement viral par cellule » pour les virus non lytiques comme le SARS-CoV-2.

Virion : une particule virale.

Polyprotéine : une longue protéine qui est clivée protéolytiquement en un certain nombre de protéines distinctes. Distinct d'un polypeptide, qui est une chaîne linéaire d'acides aminés constituant une protéine.

Biologie humaine

Macrophage alvéolaire : cellules immunitaires trouvées dans les poumons qui englobent des matières étrangères comme la poussière et les microbes (« phagocytes professionnels »)

Pneumocytes : les cellules non immunitaires du poumon.

ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2, le récepteur de surface des cellules de mammifère auquel se lie le SARS-CoV-2.

TMPRSS2 : Protéase transmembranaire à sérine 2, une protéase à sérine liée à la membrane qui clive la spicule trimérique virale après qu'il se soit lié à l'ACE2, révélant un peptide de fusion qui participe à la fusion de la membrane permettant ainsi l'injection ultérieure d'ARN viral dans le cytoplasme hôte.

Nasopharynx : l'espace au-dessus du voile du palais à l'arrière du nez qui relie le nez à la bouche.

Notation

Notez la différence de notation entre le symbole \approx , qui indique « approximativement » et connote la précision d'un facteur 2, et le symbole \sim , qui indique « l'ordre de grandeur » ou la précision d'un facteur 10.

En savoir plus sur les définitions et les méthodes de mesure

Que signifient R_0 , « période de latence » et « période infectieuse » ?

Le taux de reproduction de base, R_0 , estime le nombre moyen de nouvelles infections directement générées par une seule personne infectieuse. L'indice 0 signifie que cela fait référence aux premiers stades d'une épidémie, lorsque tout le monde dans la région est sensible (c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'immunité) et qu'aucune contre-mesure n'a été prise. Comme la géographie et la culture affectent le nombre de personnes que nous rencontrons quotidiennement, à quelle fréquence nous les touchons et partageons la nourriture avec elles, les estimations de R_0 peuvent varier selon les régions. De plus, parce que R_0 est défini en l'absence de contre-mesures et d'immunité, nous sommes généralement seulement en mesure d'évaluer le R effectif (R_e). Au début d'une épidémie, avant toute contre-mesure, $R_e \approx R_0$. Plusieurs jours s'écoulent avant qu'une personne nouvellement infectée ne devienne elle-même contagieuse. Cette « période de latence » est généralement suivie de plusieurs jours d'infectiosité appelés « période infectieuse ». Il est important de comprendre que les valeurs déclarées pour tous ces paramètres sont des moyennes de population déduites de modèles épidémiologiques adaptés au nombre de patients infectés, symptomatiques et mourants. Étant donné que les tests sont toujours incomplets, que l'ajustement du modèle est imparfait et que les données varient entre les différents emplacements, il existe une incertitude substantielle associée aux valeurs rapportées. De plus, ces valeurs médianes ou moyennes les mieux ajustées ne décrivent pas la variation inter-individuelle. Par exemple, l'ARN viral était détectable chez les patients présentant des symptômes modérés pendant plus d'une semaine après le début des symptômes, et plus de deux semaines chez les patients présentant des symptômes sévères ([ECDC 2020](#)). L'ARN détectable n'est cependant pas équivalent au virus actif, ce qui appelle donc à la prudence dans l'utilisation de paramètres moyens, incertains pour décrire une pandémie. Pourquoi les distributions détaillées de ces paramètres entre les personnes ne sont-elles pas publiées ? La mesure directe des périodes de latence et infectieuses au niveau individuel est extrêmement difficile, car l'identification précise du moment exact de l'infection est généralement très difficile.

Quelle est la différence entre les mesures d'ARN viral et de virus infectieux ?

Le diagnostic et la quantification des virus utilisent plusieurs méthodologies différentes. Une approche courante consiste à quantifier la quantité d'ARN viral dans un échantillon environnemental (par exemple, en surface) ou clinique (par exemple, des expectorations) via une amplification en chaîne par polymérase à transcription inverse quantitative (RT-qPCR). Cette méthode mesure le nombre de copies d'ARN viral dans un échantillon. La présence d'ARN viral n'implique pas nécessairement la présence de virions infectieux. Les virions pourraient être défectueux (par exemple par mutation) ou pourraient avoir été désactivés par les conditions environnementales. Pour évaluer la concentration de virus infectieux, les chercheurs mesurent généralement la « dose infectieuse à 50% en culture tissulaire » ou TCID₅₀ (pour 50% *tissue-culture infectious dose*). La mesure de la TCID₅₀ implique d'infecter des cultures de cellules sensibles avec des dilutions du virus et de noter la dilution à laquelle la moitié des boîtes répliquées sont infectées. Les dénombrements viraux rapportés par TCID₅₀ ont tendance à être beaucoup plus faibles que les mesures par RT-qPCR, ce qui pourrait être l'une des raisons pour lesquelles les études reposant sur les mesures d'ARN ([Moriarty et al. 2020](#)) signalent la persistance de l'ARN viral sur les surfaces pendant des périodes beaucoup plus longues que les études reposant sur la TCID₅₀ ([van Doremalen et al. 2020](#)). Il est important de garder cette mise en garde à l'esprit lors de l'interprétation des données sur les charges virales, par exemple pour un rapport mesurant l'ARN viral dans les échantillons de selles des patients plusieurs jours après leur guérison ([We et al. 2020](#)). Néanmoins, pour de nombreux virus, même une petite dose de virions peut entraîner une infection. Pour le rhume, par exemple, $\sim 0,1$ de TCID₅₀ sont suffisants pour infecter la moitié des personnes exposées ([Couch et al. 1966](#)).

Quelle est la différence entre le taux de létalité des cas et le taux de létalité de l'infection ?

Les statistiques mondiales sur les nouvelles infections et les décès affluent de nombreux pays, fournissant des points de vue quelque peu différents sur la gravité et la progression de la pandémie. L'évaluation de la gravité de la pandémie est essentielle pour l'élaboration des politiques et, par conséquent, beaucoup d'efforts ont été consacrés à la quantification. La mesure la plus courante de la gravité d'une maladie est le taux de létalité. Une mesure couramment signalée est le taux de létalité des cas ou CFR (pour *case fatality rate*), qui est la proportion de décès sur le nombre total de cas diagnostiqués. Le CFR rapporté dans différents pays varie considérablement, de 0,3% à environ 10%. Plusieurs facteurs clés affectent le CFR. Premièrement, les paramètres démographiques et les pratiques associés à l'augmentation ou à la diminution des risques varient considérablement d'une société à l'autre. Par exemple, la prévalence du tabagisme, l'âge moyen de la population et la capacité du système de santé. En effet, la majorité des personnes décédées du SARS-CoV-2 ont une condition aggravante préexistante telle qu'une

maladie cardiovasculaire ou le tabagisme ([China CDC 2020](#)). Il existe également un risque de biais dans l'estimation du CFR. Par exemple, une tendance à identifier des cas plus graves (biais de sélection) aura tendance à surestimer le CFR. En revanche, il y a généralement un délai entre l'apparition des symptômes et la mort, ce qui peut conduire à une sous-estimation de la CFR au début de la progression d'une épidémie. Même lors de la correction de ces facteurs, le CFR ne donne pas une image complète car de nombreux cas présentant des symptômes bénins ou inexistantes ne sont pas testés. Ainsi, le CFR aura tendance à surestimer le taux de décès par personne infectée, appelé taux de létalité par infection ou IFR (pour *infection fatality rate*). L'estimation du nombre total de personnes infectées est généralement réalisée en testant, dans un échantillon aléatoire, la présence d'anticorps antiviraux, indiquant que le patient a déjà été infecté. Au moment de la rédaction de cet article, ces tests ne sont pas largement disponibles, et les chercheurs ont donc recours à des ensembles de données de substitution générés par des tests de citoyens étrangers rentrant chez eux de pays infectés ([Verity et al. 2020](#)), ou à des modèles épidémiologiques estimant le nombre de cas non documentés ([Li et al. 2020](#)). Ces méthodes fournissent un premier aperçu de la gravité réelle de la maladie.

Quelle est la burst size et le temps de réplication du virus ?

Deux caractéristiques importantes du cycle viral sont le temps qu'il faut pour produire une nouvelle descendance infectieuse et le nombre de descendants produits par chaque cellule infectée. Le rendement de nouveaux virions par cellule infectée est plus clairement défini dans les virus lytiques, tels que ceux qui infectent les bactéries (bactériophages), car les virus se répliquent à l'intérieur de la cellule et lysent ensuite la cellule pour libérer un « burst » (rafale) de progéniture. Cette mesure est généralement appelée « burst size » (taille de la rafale). Le SARS-CoV-2 ne libère pas sa progéniture par lyse de la cellule, mais plutôt par bourgeonnement continu ([Park et al. 2020](#)). Même s'il n'y a pas de « burst », nous pouvons toujours estimer le nombre moyen de virions produits par une seule cellule infectée. Mesurer le temps nécessaire pour terminer un cycle de réplication ou la burst size *in vivo* est très difficile, et donc les chercheurs ont généralement recours à la mesure de ces valeurs en culture tissulaire. Il existe différentes façons d'estimer ces quantités, mais une méthode simple et courante utilise la dynamique de croissance « en une seule étape ». Le principe clé de cette méthode est de garantir qu'un seul cycle de réplication se produit. Ceci est généralement réalisé en infectant les cellules avec un grand nombre de virions, de sorte que chaque cellule est infectée, ne laissant ainsi aucune possibilité d'infections secondaires. En supposant que l'entrée du virus dans les cellules est rapide (on estime 10 minutes pour le SARS-CoV-2), le temps qu'il faut pour produire une descendance peut être évalué en quantifiant le décalage entre l'inoculation et l'apparition de nouveaux virions intracellulaires, également connus sous le nom de « période d'éclipse ». Cette période d'éclipse ne tient pas compte du temps qu'il faut pour libérer de nouveaux virions de la cellule. Le temps écoulé entre l'entrée dans les cellules et l'apparition des premiers virus extracellulaires, connus sous le nom de « période de latence » (à ne pas confondre avec la période de latence épidémiologique, voir glossaire), estime la durée du cycle de réplication complet. La burst size peut être estimée en attendant que la production de virions sature, puis en divisant le rendement total en virions par le nombre de cellules infectées. Bien que le temps nécessaire pour terminer un cycle de réplication et que la burst size puissent varier considérablement chez un animal hôte en raison de facteurs tels que le type de cellule infectée ou l'action du système immunitaire, ces chiffres nous fournissent une vue quantitative approximative du cycle viral au niveau cellulaire.

Références et extraits

Notez que pour environ 10 des 45 paramètres, les valeurs de la littérature proviennent d'autres coronavirus. Nous attendons les mesures correspondantes pour le SARS-CoV-2.

Taille et Contenu

Diamètre : ([Zhu et al. 2020](#)) - "Electron micrographs of negative-stained 2019-nCoV particles were generally spherical with some pleomorphism (Figure 3). Diameter varied from about 60 to 140 nm."

Volume - En utilisant le diamètre et en supposant que le virus est une sphère

Masse : en utilisant le volume et une densité de ~ 1 g par ml

Nombre de spicules trimériques : ([Neuman et al. 2011](#)) - "Our model predicts ~90 spikes per particle."

Longueur des spicules trimériques : ([Zhu et al. 2020](#)) - "Virus particles had quite distinctive spikes, about 9 to 12 nm, and gave virions the appearance of a solar corona."

Affinité de liaison aux récepteurs (K_d) : ([Walls et al. 2020](#)) - Walls et al. rapportent un K_d de ≈ 1 nM pour le domaine de liaison dans la Table 1 en utilisant l'interférométrie de biocouches avec un k_{on} de ≈ 1.5 × 10⁵ M⁻¹ s⁻¹ et un k_{off} de ≈ 1.6 × 10⁴ s⁻¹. ([Wrapp et al. 2020](#)) - Wrapp et al. rapportent un K_d de ≈ 15 nM pour la spicule (Fig.3) et de ≈ 35 nM pour le domaine de liaison (Fig.4) en utilisant la résonance plasmonique de surface avec un k_{on} de ≈ 1.9 × 10⁵ M⁻¹ s⁻¹ et un k_{off} de ≈ 2.8 × 10³ s⁻¹ pour la spicule et un k_{on} de ≈ 1.4 × 10⁵ M⁻¹ s⁻¹ et un k_{off} de ≈ 4.7 × 10³ s⁻¹ pour le domaine de liaison. Le principal désaccord entre les études semble être sur le k_{off}.

Membrane (M: 222 aa) : ([Neuman et al. 2011](#)) - "Using the M spacing data for each virus (Fig.6C), this would give ~1100 M2 molecules per average SARS-CoV, MHV and FCoV particle"

Enveloppe (E: 75 aa) : ([Godet et al. 1992](#)) - "Based on the estimated molar ratio and assuming that coronavirions bear 100 (Roseto et al., 1982) to 200 spikes, each composed of 3 S molecules (Delmas and Laude, 1990) it can be inferred that approximately 15- 30 copies of ORF4 protein are incorporated into TGEV virions (Purdue strain)."

Nucléoprotéine (364 aa) : ([Neuman et al. 2011](#)) - "Estimated ratios of M to N protein in purified coronaviruses range from about 3M:1N (Cavanagh, 1983; Escors et al., 2001b) to 1M:1N (Hogue and Brian, 1986; Liu and Inglis, 1991), giving 730-2200 N molecules per virion."

Génome

Type : ([ViralZone](#)) ARNss+ "Monopartite, linear ssRNA(+) genome"

Longueur du génome : ([Wu et al. 2020](#)) - Figure 2

Nombre de gènes : ([Wu et al. 2020](#)) - "SARS-CoV-2 genome has 10 open reading frames (Fig. 2A)." ([Wu et al. 2020](#)) - "The 2019-nCoV genome was annotated to possess 14 ORFs encoding 27 proteins".

Nombre de protéines : ([Wu et al. 2020](#)) - "By aligning with the amino acid sequence of SARS PP1ab and analyzing the characteristics of restriction cleavage sites recognized by 3CLpro and PLpro, we speculated 14 specific proteolytic sites of 3CLpro and PLpro in SARS-CoV-2 PP1ab (Fig. 2B). PLpro cleaves three sites at 181-182, 818-819, and 2763-2764 at the N-terminus and 3CLpro cuts at the other 11 sites at the C-terminus, and forming 15 non-structural proteins."

Taux d'évolution : ([Kovama et al. 2020](#)) - "Mutation rates estimated for SARS, MERS, and OC43 show a large range, covering a span of 0.27 to 2.38 substitutions × 10⁻³ / site / year (10-16)." Des données récentes non publiées suggèrent également que ce taux est du même ordre de grandeur chez le SARS-CoV-2.

Taux de mutation : ([Sanjuan et al. 2010](#)) - "Murine hepatitis virus ... Therefore, the corrected estimate of the mutation rate is μ_{h/n/c} = 1.9 × 10⁻⁶ / 0.55 = 3.5 × 10⁻⁶."

Similitude du génome : Pour toutes les espèces excepté le pangolin : ([Wu et al. 2020](#)) - "After phylogenetic analysis and sequence alignment of 23 coronaviruses from various species. We found three coronaviruses from bat (96%, 88% and 88% for Bat-Cov RaTG13, bat-SL-CoVZXC12 and bat-SL-CoVZC45, respectively) have the highest genome sequence identity to SARS-CoV-2 (Fig. 1A). Moreover, as shown in Fig. 1B, Bat-Cov RaTG13 exhibited the closest linkage with SARS-CoV-2. These phylogenetic evidences suggest that SARS-CoV-2 may be evolved from bat CoVs, especially RaTG13. Among all coronaviruses from human, SARS-CoV (80%) exhibited the highest genome sequence identity to SARS-CoV-2. And MERS/isolate NL13845 also has 50% identity with SARS-CoV-2." Pour le pangolin : ([Zhang et al. 2020](#)) - Figure 3

Échelles de Temps de la Réplication

Entrée du virion dans la cellule : ([Schneider et al. 2012](#)) - "Previous experiments had revealed that virus is internalized within 15 min" and ([Ng et al. 2003](#)) - "Within the first 10 min, some virus particles were internalised into vacuoles (arrow) that were just below the plasma membrane surface (Fig. 2, arrows). ... The observation at 15 min postinfection (p.i.), did not differ much from 10 min p.i. (Fig. 4a)"

Période d'éclipse : ([Schneider et al. 2012](#)) - "SARS-CoV replication cycle from adsorption to release of infectious progeny takes about 7 to 8 h (data not shown)." and ([Harcourt et al. 2020](#)) - la Figure 4 montre que les virions sont libérés après 12-36 h mais comme il s'agit d'une croissance en plusieurs étapes, cela représente une fourchette haute pour le cycle de réplication.

Taille de la rafale (burst size) : ([Hirano et al. 1976](#)) - "The average per-cell yield of active virus was estimated to be about 6-7 × 10² plaque-forming units." Ces données concernent le MHV, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour vérifier ces valeurs pour le SARS-CoV-2.

Cellules Hôtes

Type : ([Shieh et al. 2005](#)) - "Immunohistochemical and *in situ* hybridization assays demonstrated evidence of SARS-associated coronavirus (SARS-CoV) infection in various respiratory epithelial cells, predominantly type II pneumocytes, and in alveolar macrophages in the lung." et ([Walls et al. 2020](#)) - "SARS-CoV-2 uses ACE2 to enter target cells" et ([Rocky et al. 2020](#)) - "In SARS-CoV-2-infected macaques, virus was excreted from nose and throat in absence of clinical signs, and detected in type I and II pneumocytes in foci of diffuse alveolar damage and mucous glands of the nasal cavity...In the upper respiratory tract, there was focal or locally extensive SARS-CoV-2 antigen expression in epithelial cells of mucous glands in the nasal cavity (septum or concha) of all four macaques, without any associated histological lesions (fig. 2I)."

Nombre de pneumocytes de type I et II et de macrophages alvéolaires : ([Crapo et al. 1982](#)) - Table 4 et ([Stone et al. 1992](#)) - Table 5

Nombre et volume de cellules épithéliales dans la glande muqueuse : ([ICRP 1975](#)) - surface de la cavité nasale, ([Tos & Mogensen. 1976](#)) et ([Tos & Mogensen. 1977](#)) - densité de la glande muqueuse, ([Widdicombe 2019](#)) - volume de la glande muqueuse, ([Ordoñez et al. 2001](#)) et ([Mercer et al. 1994](#)) - volume des cellules à mucus. Nous divisons le volume de la glande muqueuse par le volume des cellules à mucus pour arriver au nombre total de cellules à mucus dans une glande muqueuse. Nous multiplions la densité surfacique des glandes muqueuses par la surface de la cavité nasale pour arriver au nombre total de glandes muqueuses, puis multiplions le nombre total de glandes muqueuses par le nombre de cellules à mucus par glande muqueuse.

Volume de pneumocytes de type II : ([Fehrenbach et al. 1995](#)) - "Morphometry revealed that although inter-individual variation due to some oedematous swelling was present, the cells were in a normal size range as indicated by an estimated mean volume of 763 ± 64 μm³"

Volume des macrophages alvéolaires : ([Crapo et al. 1982](#)) - "Alveolar macrophages were found to be the largest cell in the populations studied, having a mean volume of 2,491 μm³"

Concentration

Nasopharynx, Gorge, Selles et Expectorations : ([Woelfel et al. 2020](#)) - Figure 2. et ([Kim et al. 2020](#)) - Figure 1 and ([Pan et al. 2020](#)) - Figure. Nous avons pris la charge virale maximale pour chaque patient dans des frottils nasopharyngés, des frottils de gorge, des selles ou dans des expectorations.

Réponse humorale - Séroconversion

Temps de séroconversion (temps jusqu'à ce qu'un anticorps spécifique devienne détectable dans le sang) : ([Zhao et al. 2020](#)) - "The seroconversion sequentially appeared for Ab, IgM and then IgG, with a median time of 11, 12 and 14 days, respectively" et ([To et al. 2020](#)) - "For 16 patients with serum samples available 14 days or longer after symptom onset, rates of seropositivity were 94% for anti-NP IgG (n=15), 88% for anti-NP IgM (n=14), 100% for anti-RBD IgG (n=16), and 94% for anti-RBD IgM (n=15)"

Maintien de la réponse humorale : ([Wu et al. 2007](#)) - "Among 176 patients who had had severe acute respiratory syndrome (SARS), SARS-specific antibodies were maintained for an average of 2 years, and significant reduction of immunoglobulin G-positive percentage and titers occurred in the third year."

Stabilité Environnementale du Virus

Demi-vie sur les surfaces : ([van Doremalen et al. 2020](#)) - Pour les demi-vies, nous utilisons la Table Supplémentaire 1. Pour le temps de décroissance de ~10⁴ à ~10 TCID₅₀/L¹ d'air ou mL⁻¹ de milieu, nous utilisons la première fois que le titre atteint la limite de détection sur la Figure 1A pour les surfaces. Pour les aérosols, nous utilisons dix valeurs de demi-vie (diminution de 1000, de 10⁴ à 10, ce qui signifie 10 réductions de moitié de la concentration) de la Table Supplémentaire 1. D'autres études sont nécessaires de toute urgence pour clarifier les implications de la stabilité des virions sur la probabilité d'infection par les aérosols ou surfaces.

Stabilité de l'ARN sur les surfaces : ([Moriarty et al. 2020](#)) - "SARS-CoV-2 RNA was identified on a variety of surfaces in cabins of both symptomatic and asymptomatic infected passengers up to 17 days after cabins were vacated on the Diamond Princess but before disinfection procedures had been conducted (Takuya Yamagishi, National Institute of Infectious Diseases, personal communication, 2020)."

Progression "Caractéristique" de l'Infection chez un Seul Patient

Nombre reproductif de base, R_0 : (Li et al. 2020) - "Our median estimate of the effective reproductive number, R_e —equivalent to the basic reproductive number (R_0) at the beginning of the epidemic—is 2.38 (95% CI: 2.04–2.77)" et (Park et al. 2020) - "Our estimated R_0 from the pooled distribution has a median of 2.9 (95% CI: 2.1–4.5)."

Période de latence (de l'infection à la capacité de transmettre) : (Li et al. 2020) - "In addition, the median estimates for the latent and infectious periods are approximately 3.69 and 3.48 days, respectively," et Table 1 et (He et al. 2020) - Nous utilisons le temps qu'il faut à l'infectiosité pour atteindre la moitié de son pic, ce qui se produit deux jours avant l'apparition des symptômes sur la base de la Figure 1b. Comme les symptômes surviennent après 5 jours (voir période d'incubation), cela signifie que la période de latence est d'environ 3 jours.

Période d'incubation (de l'infection aux symptômes) : (Lauer et al. 2020) - "The median incubation period was estimated to be 5.1 days (95% CI, 4.5 to 5.8 days), and 97.5% of those who develop symptoms will do so within 11.5 days (CI, 8.2 to 15.6 days) of infection. These estimates imply that, under conservative assumptions, 101 out of every 10 000 cases (99th percentile, 482) will develop symptoms after 14 days of active monitoring or quarantine." et (Li et al. 2020) - "The mean incubation period was 5.2 days (95% confidence interval [CI], 4.1 to 7.0), with the 95th percentile of the distribution at 12.5 days."

Période infectieuse (chevauche partiellement la période de latence) : (Li et al. 2020) - "In addition, the median estimates for the latent and infectious periods are approximately 3.69 and 3.48 days, respectively," et Table 1 et (He et al. 2020) - Nous quantifions l'intervalle avec la moitié de l'infectiosité maximale à partir du profil d'infectiosité de la Figure 1b.

Durée de la maladie : (WHO 2020) - "Using available preliminary data, the median time from onset to clinical recovery for mild cases is approximately 2 weeks and is 3–6 weeks for patients with severe or critical disease"

Temps avant le diagnostic : (Xu et al. 2020) - Nous avons utilisé les données sur des cas ayant une date connue d'apparition des symptômes ainsi que les dates de confirmation de ces cas et calculé le délai médian entre ces deux dates.

Taux de létalité des cas : (répartition géographique des cas de l'ECDC à partir du 29/03/2020) - Nous utilisons les données de tous les pays comptant plus de 50 cas de décès et calculons le taux brut de létalité des cas non corrigé pour chaque pays. La fourchette représente les taux les plus bas et les plus élevés observés.

Taux de létalité de l'infection : (Verity et al. 2020) - "We obtain an overall IFR estimate for China of 0.66% (0.39%, 1.33%)" et (Ferguson et al. 2020) - "The IFR estimates from Verity et al. 12 have been adjusted to account for a non-uniform attack rate giving an overall IFR of 0.9% (95% credible interval 0.4%–1.4%)."

Remerciements

Nous remercions Uri Alon, Niv Antonovsky, David Baltimore, Rachel Banks, Arren Bar Even, Naama Barkai, Molly Bassette, Menalu Berihoon, Biana Bernshtein, Pamela Bjorkman, Cecilia Blikstad, Julia Borden, Bill Burkholder, Griffin Chure, Lillian Cohn, Bernadeta Dadonaite, Emmie De wit, Ron Diskin, Ana Duarte, Tal Einav, Avigdor Eldar, Elizabeth Fischer, William Gelbart, Alon Gildoni, Britt Glausinger, Shmuel Gleizer, Dani Gluck, Soichi Hirokawa, Greg Huber, Christina Hueschen, Amit Huppert, Shalev Itzkovitz, Martin Jonikas, Leeat Keren, Gilmor Keshet, Marc Kirschner, Roy Kishony, Amy Kistler, Liad Levi, Sergei Maslov, Adi Millman, Amir Milo, Elad Noor, Gal Ofir, Alan Perelson, Steve Quake, Itai Raveh, Andrew Rennekamp, Tom Roeschinger, Daniel Rokhsar, Alex Rubinsteyn, Gabriel Salmon, Maya Schuldiner, Eran Segal, Ron Sender, Alex Sigal, Maya Shamir, Arik Shams, Mike Springer, Adi Stern, Noam Stern-Ginossar, Lubert Stryer, Dan Tawfik, Boris Veytsman, Aryeh Wides, Tali Wiesel, Anat Yarden, Yossi Yovel, Dudi Zeevi, Mushon Zer Aviv et Alexander Zlokapa pour des commentaires productifs sur ce manuscrit. Figure créée à l'aide de Biorender.