



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

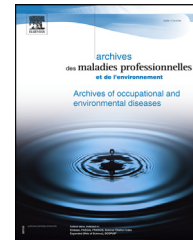


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Arguments pour une possible transmission par voie aérienne du SARS-CoV-2 dans la crise COVID-19



Evidences for a possible airborne transmission of SARS-CoV-2 in the COVID-19 crisis

J.F. Gehanno^{a,b}, V. Bonneterre^{c,d}, P. Andujar^{e,f,g},
J.C. Pairon^{e,f,g}, C. Paris^h, A. Petit^{i,*},
C. Verdun-Esquer^j, Q. Durand-Moreau^k, P. Brochard^j

^a Service de santé au travail & de pathologie professionnelle et environnementale, CHU Rouen, Rouen, France

^b Inserm, laboratoire d'informatique médicale et d'ingénierie des connaissances pour la e-Santé, LIMICS, Sorbonne université, université Paris 13, 75006 Paris, France

^c CNRS, université Grenoble Alpes, CHU Grenoble Alpes, Grenoble INP, TIMC-IMAG, 38000 Grenoble, France

^d Service hospitalo-universitaire de médecine et santé au travail, CHU Grenoble Alpes, 38700 La Tronche, France

^e Service de pathologies professionnelles et de l'environnement, CHI Créteil, Créteil, France

^f Faculté de santé, institut santé-travail Paris-Est, université Paris-Est Créteil, Créteil, France

^g Inserm U955, institut Mondor de recherche biomédicale (équipe GEIC20), Créteil, France

^h Service de santé au travail & de pathologie professionnelle et environnementale, CHRU Rennes, Rennes, France

ⁱ Service de santé au travail & de pathologie professionnelle et environnementale, CHU Angers, Bordeaux, France

^j Service santé travail environnement, hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, France

^k Division of Preventive Medicine, Department of Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton AB, Canada

Reçu le 29 avril 2020 ; accepté le 29 avril 2020

MOTS CLÉS
Covid ;

Résumé La connaissance des modes de transmission du SARS-CoV-2 est un élément fondamental dans l'élaboration des stratégies de prévention en santé au travail et en santé publique

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : AuPetit@chu-angers.fr (A. Petit).

<https://doi.org/10.1016/j.admp.2020.04.018>

1775-8785/© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Composition ;
Prévention ;
Santé au travail

dans le cadre de la gestion de crise du Covid-19. Le SARS-CoV-2 est retrouvé dans les voies aériennes des patients, y compris asymptomatiques. Les données récentes de la littérature suggèrent un risque de transmission du SARS-CoV-2 par voie aérienne qui a probablement été sous-estimé, notamment via des aérosols générés par la toux ou les éternuements, mais aussi plus simplement la parole et la respiration, et donc la composition est majoritairement le fait de particules dont le diamètre est inférieur ou égal à 1 μm . Des données préliminaires montrent la présence d'ARN viral dans l'air et sur des surfaces distantes des patients sources. Cependant, il est important de noter que la détection de matériel génétique viral par RT-PCR ne signifie pas que le virus soit vivant et infectant. En fonction de données sur la quantification du pouvoir infectant des aérosols de petite taille et si l'hypothèse d'une telle transmission était confirmée, les indications de port des protections respiratoires de type FFP2 mériteraient d'être élargies, notamment en milieu de soin.

KEYWORDS

Covid;
Composition;
Prevention;
Occupational health

Summary Understanding routes of transmission of SARS-CoV-2 is a key element in establishing both occupational health and public health guidelines in the Covid-19 management. SARS-CoV-2 is found in patients' airways, including for asymptomatic ones. Available data suggest a underestimated risk of air transmission of SARS-CoV-2 when an infected individual coughs or sneezes, but also when he speaks or simply breezes, the majority of emitted particles being smaller than 1 μm . Preliminary data indicate the presence of viral RNA in air samples and on surfaces far from source patients. However, it is important to note that the detection of viral genetic material by RT-PCR does not mean that the virus is alive or infectious. According to data on the quantification of the infective power of such aerosol with small size particles and if such air transmission was confirmed, a larger use of N95 respirators should be promoted particularly in health care units.

Introduction

Lorsque l'on s'intéresse à la façon dont les individus peuvent être infectés et à ce qui peut être mis en œuvre pour prévenir les infections, en particulier pour les infections respiratoires, il est nécessaire de s'adjoindre les compétences de plusieurs disciplines : microbiologie, épidémiologie, médecine, et physique et ingénierie des aérosols. Parmi les nombreuses voies de transmission des maladies infectieuses, l'une des plus importantes en termes épidémiologiques est la transmission par voie aérienne. Les microorganismes peuvent être aérosolisés lorsque des particules sont émises à l'occasion de la parole, de la toux, de l'éternuement ou de vomissements. Le devenir de ces particules générées est régi par des principes physiques de transport dans l'air de celles-ci, le plus important étant le facteur « taille » qui conditionne leur dispersion, leur déposition sur des surfaces, mais aussi la survie des microorganismes qu'elles transportent.

La taille de ces particules, et leur devenir dans l'air, conditionnent également les mesures de gestion des risques, que ce soit en termes de distance de sécurité à préconiser ou de choix des équipements de protection individuelle et collective. Les premiers travaux sur le sujet de Wells et Riley avaient défini en 1934 une taille de 100 μm pour distinguer les « grosses » gouttelettes (*droplet*), censées sédimenter rapidement (moins de 3 pieds soit environ 1 m) et les plus fines particules (*droplet nuclei*), pouvant rester en suspension dans l'air et se propager à plus longue distance [1,2]. O/O/0000 0 :00 AML'OMS propose actuellement la distinction suivante [3] :

- gouttelettes (*droplet*) : aérosols respiratoires de diamètre $> 5 \mu\text{m}$;
- noyaux de gouttelettes (*droplet nuclei*) : résidus secs des aérosols respiratoires de diamètre $\leq 5 \mu\text{m}$ issus de l'évaporation de gouttelettes provenant de la toux ou des éternuements ou par aérosolisation de matériel infectieux).

Les données sont encore parcellaires notamment sur le cycle de vie du SARS-CoV-2, ses modes de transmission et leur importance relative au cours des stades cliniques du COVID-19. Si toute la communauté scientifique s'accorde sur une transmission de proximité par les gouttelettes émises par les voies aériennes des patients lors des efforts de toux ou les éternuements, les avis sont plus partagés sur l'existence d'un risque lié au transfert du virus à distance en rapport avec l'inhalation de particules fines [4,5]. Le nombre important de cas groupés de COVID-19 sur des bateaux de croisière, comme le Diamond Princess, ou le porte-avion Charles de Gaulle, les connaissances, anciennes, sur l'aérobiologie, et celles, très récentes, sur le SARS-CoV-2, justifient de s'interroger sur le mode de transmission par voie aérienne du SARS-CoV-2 en rapport avec ces particules fines [6,4,7].

Mécanismes de formation des aérosols provenant des voies aériennes

Il existe dans la littérature des données déjà anciennes démontrant que l'air expiré par un sujet sain lors

de la respiration buccale ou nasale, la parole ou la toux provoquée, contient des particules issues des voies respiratoires.

Lorsqu'une personne respire, parle, tousse ou éternue, des particules sont générées par les forces de cisaillement ou la déstabilisation des fluides recouvrant la muqueuse ou les cellules de l'appareil respiratoire. Ainsi, les mouvements de la bouche et de la langue vont générer des gouttes de salive. L'expiration et l'inspiration vont entraîner le mucus tapissant l'arbre respiratoire et la réouverture des alvéoles va générer des gouttes par rupture de film liquidien. Enfin, les vibrations et les mouvements des cordes vocales vont également déstabiliser le mucus qui les recouvre [8–10].

Chez le sujet sain [11–16], l'air expiré contient des particules solides, liquides et mixtes provenant des constituants de la surface et de la paroi des muqueuses respiratoires des voies aériennes supérieures, mais aussi de la zone de conduction intrathoracique et du poumon profond (mucus, surfactant, cellules desquamées, débris cellulaires, particules exogènes provenant de la pollution atmosphérique, et micro-organismes ou fragments de micro-organismes intra ou extracellulaires).

Le nombre de particules émises dépend de nombreux facteurs. La respiration simple émet 10 à 10^4 particules par litre d'air expiré, ou entre 1 et 5000 particules par minute, avec une forte disparité selon les individus (AFSSET, 2009) [17]. Le taux d'émission de particules lors de la parole normale est positivement corrélé à l'intensité sonore (amplitude) de la vocalisation, allant d'environ 1 à 50 particules par seconde ($0,06$ à 3 particules par cm^3) pour des amplitudes faibles à élevées, quelle que soit la langue parlée (anglais, espagnol, mandarin ou arabe) [8]. Il existe là encore de grandes disparités individuelles et certaines personnes sont de « super-émetteurs » (*superemitters*) [8]. La toux génère 10^3 à 10^4 particules et un éternuement génère environ 10^6 particules (AFSSET, 2009) [17].

Chez le sujet présentant une infection de l'appareil respiratoire [18,19], deux types de modifications vont intervenir pour augmenter la production de particules :

- d'une part, la réponse inflammatoire de l'épithélium respiratoire, à l'origine de différents phénomènes (hyper-sécrétion de mucus, œdème, prolifération de cellules inflammatoires, nécrose des cellules inflammatoires et des cellules épithéliales), avec notamment deux conséquences :
 - des modifications rhéologiques, qui vont modifier l'écoulement de l'air dans le tractus respiratoire par rapport à un sujet sain,
 - une augmentation de la quantité de matériel cellulaire, microbiologique et particulaire à la surface des épithéliums qui sera présent dans l'air expiré ;
- d'autre part, la modification des modalités de l'expiration liée aux phénomènes de toux avec expectorations et éternuements, provoquant une augmentation considérable du nombre de particules dans l'air expiré, avec augmentation de la fraction des particules les plus grosses (mais toujours avec la présence des particules fines).

Granulométrie des particules émises par voie respiratoire

La distribution granulométrique de l'aérosol dépend des caractéristiques de l'expiration (ventilation calme ou forcée, toux et expectoration provoquée), la majorité des particules (en nombre) étant de moins de $1\ \mu\text{m}$, avec une augmentation des particules plus grosses ($> 10\ \mu\text{m}$) lors des manœuvres d'expectoration provoquée.

Papineni et Rosenthal ont décrit la distribution granulométrique de cet aérosol à l'aide d'un compteur optique et d'images en microscopie électronique à transmission analytique [11]. Les résultats montrent la prédominance des particules fines ($< 1\ \mu\text{m}$), avec un gradient croissant de diamètre entre la respiration nasale, la respiration buccale et la toux provoquée. Compte tenu de la taille des virus (habituellement $< 100\ \text{nm}$) les auteurs concluaient que ces résultats étaient compatibles avec la présence de virus sur des particules fines expirées ($< 1\ \mu\text{m}$), tout en discutant le rôle des modifications de la composition et du type de particules présentes dans les voies aériennes en cas d'infection et donc du nombre et de la granulométrie des particules émises.

Une étude chez des patients grippés a montré que 43 % de l'ARN viral émis par les patients était porté par des particules fines d'un diamètre aérodynamique inférieur à $1\ \mu\text{m}$ [15].

Plus récemment, certains auteurs ont décrit les mécanismes de formation de ces aérosols [10,12–15,18–29], soulignant la complexité des déterminants de la granulométrie, liée tant à des paramètres dépendant de la nature des agents infectieux en cause, des stades cliniques des maladies qu'ils occasionnent et des manœuvres cliniques liées à la prise en charge des patients.

Ces propriétés des aérosols expirés ont fait l'objet de recherches pour mettre au point des méthodes non invasives permettant de caractériser des biomarqueurs reflétant l'état de l'appareil respiratoire [16], en particulier dans le contexte de l'exploration des maladies infectieuses [19]. Une bonne caractérisation des aérosols infectants, en particulier de la part respective des différentes classes granulométriques de l'aérosol inhalé, nécessite une approche multidisciplinaire de ces recherches [30].

Comportement des aérosols dans l'environnement intérieur

Lors de la respiration, de la parole ou de la toux, les gouttelettes sont émises dans un jet d'air discontinu et turbulent en provenance de la bouche ou du nez. La vitesse de l'air à la sortie de la bouche ou du nez dépend de l'activité et les ordres de grandeurs sont d'environ $1\ \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$, $5\ \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ et $10\ \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ respectivement pour la respiration, la parole et la toux [31].

En absence de masque, les gouttes les plus grosses vont suivre des trajectoires balistiques et se déposer sur les surfaces à proximité immédiate de l'émetteur, ou plus à distance en fonction de leur vitesse d'émission ou de l'existence d'un flux d'air, tandis que celles de diamètre plus faible sont emportées dans le flux d'air qui se mélange à l'air ambiant ce qui provoque l'évaporation rapide de

l'eau et laisse en suspension un résidu sec formé des éléments non volatiles présents dans la goutte initiale [6,31]. La vitesse d'évaporation est fonction de la température et de l'humidité ambiante.

La traditionnelle distinction entre microgouttelettes (diamètre $\leq 5 \mu\text{m}$) et gouttelettes de diamètre supérieur à $5 \mu\text{m}$ réputées n'être transportées que sur des distances inférieures à 1 mètre n'est pas fondée. Des particules solides ou liquides comprises entre 6 et $10 \mu\text{m}$ peuvent prendre quelques heures avant de se déposer d'une hauteur de 3 mètres. L'IRSST (Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, Québec) postulait déjà en 2007 que la croyance au fait que les gouttelettes plus grosses que $5 \mu\text{m}$ sédimentaient avant de parcourir une distance d'un mètre n'était pas fondée [32].

Ainsi, la granulométrie comme le comportement dans l'environnement des aérosols infectieux classiques posent plusieurs questions dont certaines sont centrales pour l'épidémie de COVID-19 actuelle.

Modèles de dispersion du virus réactualisés et rediscutés depuis le début de l'épidémie

Bourouiba a récemment développé un modèle de nuage gazeux turbulent contenant des particules de différentes tailles émises à partir des voies aériennes, projetant ces particules (type gouttelettes au sens de l'OMS) de diamètre variable qui vont être retrouvées jusqu'à 8 m du patient, et se retrouver dans l'aérosol après dessiccation (noyaux de gouttelettes au sens de l'OMS) à des distances encore plus grandes [33].

Anchordoqui et Chudnovsky ont revisité les bioaérosols du point de vue des physiciens. Ils documentent ainsi l'évolution des gouttelettes dans l'air en fonction de leur vitesse de sédimentation et du temps d'évaporation en milieu aqueux. Ainsi, ils estiment que les gouttelettes de $100 \mu\text{m}$ s'évaporent avant de toucher le sol à partir d'une hauteur de 2 m [34]. De même, ils estiment que le temps d'évaporation d'une particule liquide de $5 \mu\text{m}$ est de moins de 0,4 s.

Asadi en 2020 a repris ses constatations antérieures démontrant la présence de particules inhalables lors de la parole en insistant sur la notion d'individus « super-émetteurs » et en posant la question de ce type d'émission de particules chez les sujets porteurs de virus à un stade pré-symptomatique [5,8].

L'équipe de Dietz a publié une revue sur la contamination des diverses parties d'un bâtiment, qu'il s'agisse du dépôt de particules sur les surfaces ou de leur transport à distance via les systèmes de ventilation [35]. S'ils n'apportent pas d'informations spécifiques sur l'épidémie actuelle, ils se réfèrent aux données de l'épisode lié au SARS-CoV (responsable de l'épidémie de SRAS de 2002 à 2004) au cours duquel un transfert aéroporté à distance avait été identifié [36].

L'équipe de Gao souligne la difficulté de définir la part relative des différents modes de transmission (gouttelettes, aérosol, contact direct via les surfaces contaminées) qui est un élément clé dans l'établissement des stratégies de prévention [37]. Ils ont donc développé un

modèle mathématique permettant de calculer les risques d'infection selon différents modes de transmission (contact direct, contact indirect, inhalation en contact proche, inhalation à longue distance). En l'absence de données spécifiques disponibles sur le SARS-CoV-2, cette modélisation a été utilisée sur les données de la grippe saisonnière. Ce modèle permet de prédire les conséquences de différentes hypothèses de transmission et en particulier les conséquences des erreurs commises lors des choix de modes de transmission faits en début d'épidémie sur la base de données trop limitées. Leur modèle s'accorde avec celui de Jones et Brosseau sur le SARS-CoV [37]. Ils ont conclu à une forte probabilité de transmission du SARS-CoV par aérosol sur la base des éléments suivants :

- le SARS-CoV était présent dans les sécrétions respiratoires ;
- il pouvait être aérosolisé à l'occasion de procédures médicales spécifiques, mais également à l'occasion d'une toux ;
- le virus restait viable dans des aérosols ;
- l'instillation intranasale chez l'animal était susceptible de provoquer l'infection [38].

Données d'observations directes rendant plausible l'hypothèse de la présence du virus sur des particules de petite taille dans l'air expiré

La visualisation du virus au niveau de l'épithélium respiratoire cilié en intra et surtout en extracellulaire (sur un modèle de culture in vitro de cellules épithéliales humaines) est compatible avec son émission lors d'une expiration du fait du passage du flux aérien sur la partie supérieure de l'épithélium cilié [39].

Cette observation est corroborée par la mise en évidence d'ARN viral du SARS-CoV-2 sur les prélèvements réalisés à la surface des voies aériennes supérieures en particulier dans la phase pré-symptomatique et au tout début des symptômes [40,41]. Cela est compatible avec les observations cliniques et épidémiologiques évoquant une transmission très précoce du virus avant l'apparition de symptômes, à un stade où l'aérosol est majoritairement fait de fines particules et non de gouttelettes.

La présence de virus (coronavirus, virus de la grippe et rhinovirus) dans les exhalaisons a d'ailleurs été détectée par Leung et collègues dans les particules collectées à la fois pour des diamètres supérieurs et inférieurs à $5 \mu\text{m}$ [42].

Modèles expérimentaux montrant la présence possible de virus à distance de la source émettrice

Parmi les modèles expérimentaux de reproduction de l'infection, une publication a rapporté les résultats obtenus sur des furets dont l'intérêt a été démontré, notamment avec le virus grippal [43,44], du fait de similitudes avec l'appareil respiratoire humain, et la présence de récepteurs ACE2 impliqués dans la réplication de certains coronavirus

(dont le SARS-CoV, le SARS-CoV-2 ou le HCoV-NL63) [45,46]. Deux séries d'animaux naïfs ont été mis en contact avec des animaux infectés par instillation intranasale : le premier lot stabulait en contact direct avec les furets infectés (contact direct), le deuxième lot était séparé par un système de grille (contact indirect). La contamination des animaux contacts a été constatée dans les 2 groupes avec une prédominance des symptômes et de la réplication virale dans le premier groupe, soulignant l'importance du contact direct. Néanmoins la contamination du groupe en contact indirect est en faveur de l'existence d'une transmission également par voie aérienne, sans toutefois de conclusion formelle sur la taille des particules de l'aérosol infectant car les auteurs ne précisaient pas le type de séparation entre les groupes de furets, autrement que par « une séparation laissant passer l'air » [47].

Un deuxième modèle a consisté à générer expérimentalement (à l'aide d'un nébuliseur associé à un tambour de Goldberg) deux aérosols de suspension aqueuse de virus SARS-CoV et SARS-CoV-2 [48]. Ces virus provenaient de prélèvements respiratoires de patient COVID+ ou atteint par SARS-CoV. Les auteurs ont évalué la survie des virus maintenus dans un aérosol à 21–23°C et 65 % d'humidité par titration virale sur cellule Vero E6. Le SARS-CoV-2 est resté viable pendant les 3 heures de l'expérience, avec une réduction de 1 log du titre infectieux. Cette réduction était comparable à celle obtenue avec le SARS-CoV. Même si le mode de génération de l'aérosol n'est pas représentatif de l'aérosol généré par les voies aériennes humaines, les auteurs ont apporté trois conclusions principales :

- les deux virus ont un comportement très similaire ;
- les deux virus ont une survie significative dans l'air avec une demi-vie estimée entre 1,1 et 1,2 heure pour le SARS-CoV-2 (IC95 % [0,64–2,64]) ;
- les deux virus survivent pendant plusieurs heures après dépôt sur des surfaces solides.

Ces résultats confirment que, dans les conditions de cet essai, le virus peut être aéroporté et garde sa virulence pendant quelques heures.

Arguments plus directs rapportés

Certaines études ont montré la présence de SARS-CoV-2 dans l'air à distance du patient ou sur des supports en hauteur à distance, non susceptibles d'être contaminés par les mains des soignants. Il importe de rappeler que la mise en évidence d'ARN viral témoigne simplement de la présence de matériel génétique viral, mais qu'elle ne préjuge pas du statut vivant ou inactivé du virus et donc de la capacité de cet extrait de virus à être infectant. De plus, il n'existe actuellement pas de méthode normalisée permettant de quantifier l'ARN viral dans les différents milieux (air, surfaces).

Chia et ses collègues ont réalisé une étude à Singapour dans des chambres d'isolement occupées par des patients atteints de COVID-19. Les prélèvements de surface étaient positifs (RT-PCR) dans 56,7 % des 30 chambres étudiées (majoritairement lors de la première semaine d'hospitalisation). Les prélèvements d'air ont été réalisés dans 3 chambres de patients COVID-19+ (j5 et j9 de la maladie), n'ayant pas bénéficié de techniques générant des

aérosols. Techniquement, les prélèvements ont été réalisés au moyen de collecteurs de bioaérosols NIOSH BC 251 situés à une distance minimale d'un mètre du patient, dans la direction de l'évacuation de l'air, sur une durée 4 heures. Ces prélèvements ont retrouvé du matériel génétique viral dans les 2 chambres des patients à j5 du début de la maladie (patient symptomatique et patient asymptomatique) sur les fractions granulométriques de 1 à 4 µm et > 4 µm. Les résultats présentés suggèrent que le nombre de copies d'ARN viral par unité de volume d'air est du même ordre de grandeur dans les deux classes granulométriques (900 copies d'ARN par m³ d'air collecté pour ces 2 classes chez le patient asymptomatique, 1300 et 2000 copies d'ARN par m³ respectivement pour les particules > 4 µm et entre 1 et 4 µm chez le patient symptomatique). La recherche par RT-PCR était négative dans l'air pour le patient à j9. On notait également la présence de matériel génétique viral (mais pas forcément de virus vivant) dans le système de ventilation des chambres [49]. Cette étude n'a pas testé la viabilité des particules virales collectées.

Une autre étude menée en Chine a rapporté les résultats de 35 prélèvements d'aérosols provenant des chambres de malades et des pièces de réunion adjacentes des équipes soignantes de 3 hôpitaux recevant des patients COVID-19 [50]. Les auteurs ont utilisé un impacteur à cascade (Sioutas Impactor®) couplé à une analyse par RT-PCR. L'ARN viral a été retrouvé en faible quantité entre 6 et 40 copies/m³ dans certaines pièces et dans les tranches granulométriques de moins de 0,25 µm à plus de 2,5 µm. Il faut noter par ailleurs plusieurs points intéressants de cette étude dans le cadre d'une réflexion orientée vers la prévention :

- les prélèvements en soins intensifs ou autres zones de soins étaient parfois négatifs ou présentaient les concentrations les plus faibles (possiblement liés aux hauts taux de renouvellement d'air de ces zones, voire, pour les réanimations, au fait que les ventilateurs des patients sont équipés de filtres) ;
- des salles dédiées à l'enlèvement des EPI présentaient des concentrations plus élevées (hypothèse d'une remise en suspension de particules virales) ;
- des concentrations plus élevées d'ARN viral étaient également retrouvées dans l'air des toilettes des patients ;
- des prélèvements réalisés dans certaines zones les plus fréquentées recevant du public (boutique et entrée de l'hôpital) étaient positifs, posant à nouveau le problème de la transmission par les sujets asymptomatiques.

Les treize premiers patients hospitalisés dans le Nebraska aux États-Unis ont fait l'objet d'une campagne de prélèvements (échantillonneur d'air à haut volume [50 litres par minute sur 15 min] ; échantillonneurs individuels [4 litres par minute]) couplée à une analyse par RT-PCR. Globalement, 66,7 % des prélèvements d'ambiance étaient positifs (jusqu'à 8600 copies d'ARN viral par litre d'air), ainsi que 100 % des prélèvements individuels (jusqu'à 49 000 copies par litre d'air) dans les chambres des malades et dans les couloirs attenants à ces chambres [51].

Dans une autre étude réalisée à Singapour à propos de 3 patients, les auteurs rapportent la présence de copies d'ARN viral (en RT-PCR) sur les grilles de ventilation d'une chambre occupé par un patient ayant une atteinte des voies aériennes supérieures sans atteinte pulmonaire [52].

Enfin, bien que l'on considère qu'ils soient transmis préférentiellement par gouttelettes, la grippe ou le SARS-CoV, ont, dans des circonstances rares, été transmis par voie aérienne [53,54]. En effet, lors de l'épidémie à SARS-CoV à Hong Kong au début des années 2000, Yu et ses collègues ont montré, par une étude de modélisation des flux d'air, une possibilité de transmission du virus par aérosol (i.e., particules de moins de 5 µm en suspension). Dans cette étude, le risque d'infection était significativement plus élevé pour les habitants des étages supérieurs d'un bâtiment où se trouvaient des personnes infectées. Ceci était en faveur d'une voie de transmission aérienne par un flux d'air contaminé [55].

Ainsi, le Haut Conseil de la santé publique dans un avis publié le 17 avril 2020 a souligné la dispersion et la persistance du virus SARS-CoV-2 sous forme de fines particules en suspension dans l'air¹.

De nouveaux arguments épidémiologiques

À l'instar d'événements décrits sur la grippe dans des transports et ayant fait évoquer une transmission possible à distance par de fines particules [56], de nouvelles publications évoquent ce mode de transmission pour le SARS-CoV-2.

Dans l'investigation de deux clusters dans la région de Zhejiang en Chine, Shen et son équipe ont comparé 127 sujets ayant voyagé dans deux bus pendant 100 minutes pour se rendre à un rassemblement professionnel d'une durée de 150 minutes [57]. Un des deux bus transportait un passager contaminé. Les passagers du bus transportant le cas index avaient 42 [2,6–679,3] fois plus de risque d'avoir été contaminés que les passagers du second bus et 11,4 [1–24] fois plus de risque que les participants du meeting. Il n'y avait pas de différence de risque dans le bus contaminé en fonction de la distance du cas index. Le deuxième cluster concernait une réunion de 3 jours dans des pièces de 49 m² puis 75 m², ventilées par recirculation d'air branchée pendant 10 min toutes les heures. À partir d'un cas index, le taux d'attaque chez les 30 participants a été de 48,3 %.

La proportion importante de sujets atteints sur le bateau de croisière Diamond Princess, et plus récemment sur le porte-avion Charles de Gaulle (60 % du personnel atteint), incite également à penser qu'une transmission par l'intermédiaire des systèmes de ventilation ait pu jouer un rôle non négligeable.

L'investigation récente de trois clusters familiaux de COVID-19, impliquant 10 personnes à Guangzhou (Chine) apporte des renseignements intéressants. Ces trois familles avaient mangé dans le même restaurant doté d'une climatisation, le 24 janvier 2020. L'une des trois familles revenait de Wuhan. L'enquête autour des cas n'a pas permis de retrouver d'autres sources de contagion pour les deux autres familles que ce repas pris au restaurant. Les tables étaient séparées d'un mètre. Les auteurs estiment que la transmission gouttelettes n'a pas pu être le seul facteur incriminé dans ces clusters familiaux. Une hypothèse avancée est que le flux d'air généré par le climatiseur a pu propager le virus

de la table de la famille déjà contaminée, vers les tables occupées par les deux autres familles. Les prélèvements faits dans le climatiseur n'ont pas mis en évidence d'ARN viral. Aucun membre du personnel n'a été contaminé suite à cet épisode [58].

Un autre point à considérer est le cas des patients asymptomatiques.

La proportion de sujets asymptomatiques a été estimée à 17,9 % dans l'épidémie survenue sur le bateau de croisière Diamond Princess [59].

Des transmissions à partir de sujets asymptomatiques ont été décrites [60], or ces sujets ne toussent pas régulièrement et produisent, comme nous l'avons vu, principalement de fines particules.

Peu de données épidémiologiques sont disponibles chez les soignants.

Toutefois, des cas de contamination de soignants prenant en charge des patients COVID 19 ont été observés en dépit du respect des mesures de prévention actuellement conseillées, y compris dans des services ayant une grande habitude du respect des mesures d'hygiène (réanimations, maladies infectieuses). Ceci ne témoigne pas nécessairement de l'insuffisance des équipements de protection individuelle actuellement utilisés, mais possiblement également d'une adhésion imparfaite aux mesures d'hygiène.

Toutefois, une étude portant sur 44 anesthésistes ayant effectué des rachianesthésies sur des patients COVID19 (diagnostic récent, tous sous oxygénothérapies par lunettes) avec un temps opératoire allant de 2 à 5 h, apporte des informations intéressantes. En effet, parmi les 37 anesthésistes ayant utilisé un appareil respiratoire isolant, un seul a développé l'affection, versus 4 des 7 anesthésistes ayant utilisé un simple masque chirurgical (défaut de protection expliqué par la confirmation tardive du statut COVID+ des patients). Au total, le port d'un appareil de protection respiratoire autonome avec adduction d'air réduisait le risque de contamination de l'anesthésiste d'environ 95 % (95 %IC [63,7–99,4], $p < 0,01$) par rapport à un masque chirurgical [61]. Notons qu'aucun anesthésiste de la série mentionnée ne portait de FFP2 (donc pas de conclusion possible sur ce niveau de protection). Pour être complet, notons que le port de l'appareil respiratoire isolant était associé au port d'une combinaison totalement étanche, et que ce groupe prenait, un peu plus fréquemment que celui portant des masques chirurgicaux, un traitement préventif par antiviraux (62 % vs 43 %, différence non significative). Enfin, l'ambiance de ces blocs est très particulière puisque les contaminations ont eu lieu malgré un taux de renouvellement d'air moyen estimé à 20 volumes/heure, donc en mesure de diminuer rapidement la charge virale aérienne. Cette étude apporte donc, à son tour, des arguments en faveur d'un mode de contamination ne passant pas exclusivement par des gouttelettes de grande taille sédimentant rapidement.

Discussion

La compréhension des mécanismes de transmission de l'épidémie de COVID-19 est nécessaire pour adapter au mieux la stratégie de prévention, aussi bien au niveau de la population générale et en milieu professionnel, notamment chez les soignants, qu'au niveau de la prise en charge des

¹ <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=808>.

patients. L'analyse de la littérature a montré les éléments suivants :

- il existe de nombreuses données décrivant les caractéristiques physico-chimiques des aérosols provenant de l'air expiré d'un sujet sain (lors de la ventilation normale, de la parole, de la toux provoquée, des éternuements) et démontrant la présence de particules fines ($< 5 \mu\text{m}$) susceptibles de rester en suspension dans l'air et d'être véhiculées à distance du sujet émetteur ;
- les données virologiques confirment la présence de virus dans les voies aériennes supérieures des sujets asymptomatiques et des patients symptomatiques dans la phase initiale du COVID-19 ;
- les données provenant de l'épidémie de COVID-19 permettant de tester la présence de virus dans la fraction fine de l'aérosol sont encore très limitées, mais apportent des arguments directs et indirects sur la présence d'ARN viral dans l'air ou sur des surfaces à distance du patient source, sans pouvoir, sur la base des données disponibles, affirmer le risque de transmission de la maladie par cette fraction fine de l'aérosol inhalé, ni estimer la part relative de la fraction fine des particules dans la charge virale infectante de l'aérosol inhalé ;
- les données provenant de sujets ayant des infections respiratoires en rapport avec différents agents infectieux bactériens ou viraux ont souvent été interprétées de façon dichotomique en opposant la transmission de type « gouttelette » et la transmission de type « aérosol » (avec particules de taille inférieure à $5 \mu\text{m}$), postulant que la charge microbienne infectante n'était significative que dans l'une ou l'autre de ces situations. Des données préliminaires de la littérature suggèrent que des particules virales (dont l'infectiosité n'a pas été étudiée) peuvent être identifiées en quantité importante par unité de volume d'air en milieu hospitalier pour ces 2 classes granulométriques. À l'image de ce qui a été démontré pour d'autres agents infectieux, il existerait ainsi une co-existence de ces deux modes de transmission.

Les conséquences de ces données et des incertitudes qui en résultent sont importantes, tant sur le plan de la protection de la population générale (ventilation, distanciation sociale, mesures barrières, mesures d'hygiène des mains, mais aussi protection respiratoire pour limiter la diffusion du virus) que dans la prise en charge des patients en milieu hospitalier (taux de renouvellement d'air, mesures d'hygiène, d'organisation du travail, équipements de protection individuelle, etc) pour limiter la transmission nosocomiale et également la contamination des soignants. Dans ce dernier cas, la discussion sur le bien-fondé du choix des masques pour le personnel soignant devient essentielle car les mesures de protection collective (chambres à pression négative, taux de renouvellement d'air...) sont dépendantes des installations en place et des modifications sont rarement possibles dans l'urgence de la gestion de crise. En effet, si l'hypothèse d'une transmission par des particules fines est confirmée en dehors des gestes associés habituellement à un plus fort risque d'aérosolisation (notamment intubation, endoscopie des voies respiratoires, ventilation à haut débit d'oxygène, manœuvre d'expiration forcée...), par exemple lorsque l'on aide un patient à prendre son repas, l'élargissement de l'indication du port de

protection respiratoire de type N95 ou FFP2 mérite d'être discutée. Cela impacte directement le choix stratégique des autorités sanitaires dans la constitution et le renouvellement des stocks de masques appropriés.

En effet, les masques chirurgicaux répondent à la norme EN 14683. Pour les masques chirurgicaux de type II, l'efficacité de filtration bactérienne mesurée sur le matériau du masque doit être supérieure à 98 %, dans le sens de l'expiration, pour des particules de $3 \mu\text{m}$. Toutefois, cette efficacité ne prend pas en compte les fuites au niveau du visage.

Les masques de protection respiratoire (FFP1, 2 ou 3) répondent à la norme EN 149. L'efficacité de filtration est mesurée dans le sens de l'inspiration pour un aérosol de particules de $0,6 \mu\text{m}$, en prenant en considération les fuites sur les côtés du masque. Pour mémoire, seuls certains masques FFP ont la double certification NF EN 149 + NF EN 14683 (sont donc testés en inspiration et en expiration) ; bien entendu, ils ne présentent pas de valves expiratoires.

Expérimentalement, le port d'un masque chirurgical permet de réduire d'un facteur 3 le nombre de particules sub-microniques inhalées par le porteur, mais 40 % de ce qui pénètre dans le masque passe par les côtés du masque [62]. Cette fraction est probablement moindre quand le masque chirurgical est bien adapté au visage.

Le masque FFP2 laisse passer une petite partie (environ 8 %) de l'aérosol auquel est exposée la personne qui le porte à cause des fuites sur les côtés du masque, le pouvoir filtrant du masque en lui-même étant d'au moins 94 % pour des particules de $0,01$ à $1 \mu\text{m}$.

In fine, la réalité de la protection offerte par les masques chirurgicaux ou de protection respiratoire, notamment FFP2, dépend en fait de nombreux autres facteurs que les caractéristiques filtrantes intrinsèques des masques, telles que la durée effective du port, ou de l'absence de port du masque, l'adaptation au visage, le port de barbe ou la fréquence ventilatoire [15].

Ceci explique que, en pratique clinique, les masques de protection respiratoire, notamment FFP2, ne semblent pas réduire significativement plus le risque de grippe chez les personnels de soins que des masques chirurgicaux [63,64].

Toutefois, plusieurs études menées lors de l'épidémie de SARS-CoV suggéraient une meilleure protection des personnels par le masque de type N95 (norme Nord-Américaine, intermédiaire entre un FFP2 et un FFP3) par rapport au masque chirurgical, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative [53,65].

Ces incertitudes sur l'importance relative d'une transmission du SARS-CoV-2 par de fines gouttelettes par rapport à des gouttelettes de taille plus importante (droplet nuclei vs droplet) expliquent les choix différents en termes de protection respiratoire entre différents pays ou organisations.

Le port d'un masque chirurgical est actuellement préconisé en France pour la prise en charge par les soignants de cas suspects, possibles ou confirmés de COVID 19, sur la base d'une transmission de type gouttelette, le masque FFP2 étant réservé aux situations à risque d'aérosolisation.

L'ECDC recommande le masque FFP2 ou FFP3 pour les soignants en contact avec des patients COVID19 possibles ou confirmés, ou le masque chirurgical en cas de pénurie de

masque FFP2 [66]. C'est également la position des Centers for Disease Control and Prevention Américains².

L'OMS recommandait initialement le port d'un masque FFP2 uniquement lors de la réalisation d'actes à risques d'aérosolisation mais depuis le 6 avril la recommandation est de porter un masque FFP2 dans tous les secteurs dans lesquels est réalisé ce type de procédures³.

Conclusion

Au-delà du débat sur les conséquences des choix stratégiques basés ou non sur le principe de précaution dans la gestion de l'incertitude et la prise en compte des réalités de terrain en période de crise (pression épidémique, disponibilité des équipements de protection), il importe de multiplier l'acquisition de données scientifiques sur la réalité et l'importance de la transmission par aérosol. Une bonne caractérisation des aérosols infectants, en particulier de la part respective des différentes classes granulométriques de l'aérosol inhalé, nécessite de façon urgente une approche de recherches spécifiques multidisciplinaires.

Remerciement

Ce document a été validé par le conseil scientifique de la Société française de médecine du travail.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Riley RL. What nobody needs to know about airborne infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):7–8, <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.1.hh11-00>.
- [2] Wells WF. On air-borne infection: study II. Droplets and droplet nuclei. *Am J Epidemiol* 1934;20(3):611–8, <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a118097>.
- [3] World Health Organization, Pandemic and Epidemic Diseases, World Health Organization. Infection Prevention and Control of Epidemic- and Pandemic-Prone Acute Respiratory Infections in Health Care: WHO Guidelines; 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112656/1/9789241507134_eng.pdf?ua=1. Accessed April 24, 2020.
- [4] Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: the world should face the reality. *Environ Int* 2020;139:105730, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2020.105730>.
- [5] Asadi S, Bouvier N, Wexler AS, et al. The coronavirus pandemic and aerosols: Does COVID-19 transmit via expiratory particles? *Aerosol Sci Technol* 2020;0(0):1–4, <http://dx.doi.org/10.1080/02786826.2020.1749229>.
- [6] Morawska L. Droplet fate in indoor environments, or can we prevent the spread of infection? *Indoor Air* 2006;16(5):335–47, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0668.2006.00432.x>.
- [7] Bahl P, Doolan C, de Silva C, et al. Airborne or droplet precautions for health workers treating COVID-19? *J Infect Dis* 2020; [jiaa189](http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa189), <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa189> [Online ahead of print].
- [8] Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, et al. Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. *Sci Rep* 2019;9(1):2348 [DOI: 10/ggnqbb].
- [9] Fabian P, Brain J, Houseman EA, et al. Origin of exhaled breath particles from healthy and human rhinovirus-infected subjects. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2011;24(3):137–47, <http://dx.doi.org/10.1089/jamp.2010.0815>.
- [10] Johnson DF, Druce JD, Birch C, et al. A quantitative assessment of the efficacy of surgical and N95 masks to filter influenza virus in patients with acute influenza infection. *Clin Infect Dis* 2009;49(2):275–7, <http://dx.doi.org/10.1086/600041>.
- [11] Papineni RS, Rosenthal FS. The size distribution of droplets in the exhaled breath of healthy human subjects. *J Aerosol Med* 1997;10(2):105–16, <http://dx.doi.org/10.1089/jam.1997.10.105>.
- [12] Yang S, Lee GWM, Chen C-M, et al. The size and concentration of droplets generated by coughing in human subjects. *J Aerosol Med* 2007;20(4):484–94, <http://dx.doi.org/10.1089/jam.2007.0610>.
- [13] Morawska L, Johnson GR, Ristovski ZD, et al. Size distribution and sites of origin of droplets expelled from the human respiratory tract during expiratory activities. *J Aerosol Sci* 2009;40(3):256–69, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaerosci.2008.11.002>.
- [14] Johnson GR, Morawska L, Ristovski ZD, et al. Modality of human expired aerosol size distributions. *J Aerosol Sci* 2011;42(12):839–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaerosci.2011.07.009>.
- [15] Lindsley WG, King WP, Thewlis RE, et al. Dispersion and exposure to a cough-generated aerosol in a simulated medical examination room. *J Occup Environ Hyg* 2012;9(12):681–90, <http://dx.doi.org/10.1080/15459624.2012.725986>.
- [16] Bake B, Larsson P, Ljungkvist G, et al. Exhaled particles and small airways. *Respir Res* 2019;20(1):8, <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-019-0970-9>.
- [17] AFSSET. Évaluation du risque sanitaire pour l'homme lié à la présence de virus influenza pandémique dans l'air des bâtiments et sa propagation éventuelle par les dispositifs de ventilation; 2009. p. 117. <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2006et0003Ra.pdf>. Accessed March 22, 2020.
- [18] Gralton J, Tovey E, McLaws M-L, et al. The role of particle size in aerosolised pathogen transmission: a review. *J Infect* 2011;62(1):1–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2010.11.010>.
- [19] Tellier R. Aerosol transmission of influenza A virus: a review of new studies. *J R Soc Interface* 2009;6(Suppl 6):S783–90, <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2009.0302.focus>.
- [20] Bing-Yuan null, Zhang Y-H, Leung NHL, et al. Role of viral bioaerosols in nosocomial infections and measures for prevention and control. *J Aerosol Sci* 2018;117:200–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaerosci.2017.11.011>.
- [21] Bourouiba L, Hu DL, Levy R. Surface-tension phenomena in organismal biology: an introduction to the symposium. *Integr Comp Biol* 2014;54(6):955–8, <http://dx.doi.org/10.1093/icb/113>.
- [22] Eames I, Tang JW, Li Y, et al. Airborne transmission of disease in hospitals. *J R Soc Interface* 2009;6(Suppl 6):S697–702, <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2009.0407.focus>.
- [23] Kutter JS, Spronken MI, Fraaij PL, et al. Transmission routes of respiratory viruses among humans. *Curr Opin Virol* 2018;28:142–51 [DOI: 10/ggnqbn].
- [24] Liu L, Li Y, Nielsen PV, et al. Short-range airborne transmission of expiratory droplets between two people. *Indoor Air* 2017;27(2):452–62, <http://dx.doi.org/10.1111/ina.12314>.

² <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infection-control/control-recommendations.html>.

³ <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1274280/retrieve>.

- [25] Tang JW, Wilson P, Shetty N, et al. Aerosol-transmitted infections — a new consideration for public health and infection control teams. *Curr Treat Options Infect Dis* 2015;7(3): 176–201, <http://dx.doi.org/10.1007/s40506-015-0057-1>.
- [26] Tran K, Cimon K, Severn M, et al. Aerosol generating procedures, risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *Emerg Infect Dis* 2012;7(4):e35797 [DOI: 10/ggntpr].
- [27] Wei J, Li Y. Airborne spread of infectious agents in the indoor environment. *Am J Infect Control* 2016;44(9 Suppl):S102–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2016.06.003>.
- [28] Zayas G, Chiang MC, Wong E, et al. Cough aerosol in healthy participants: fundamental knowledge to optimize droplet-spread infectious respiratory disease management. *BMC Pulm Med* 2012;12:11, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-12-11>.
- [29] O'Neil CA, Li J, Leavey A, et al. Characterization of aerosols generated during patient care activities. *Clin Infect Dis* 2017;65(8):1335–41, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix535>.
- [30] Mubareka S, Groulx N, Savory E, et al. Bioaerosols and transmission, a diverse and growing community of practice. *Front Public Health* 2019;7:23, <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2019.00023>.
- [31] Xie X, Li Y, Chwang ATY, et al. How far droplets can move in indoor environments-revisiting the Wells evaporation-falling curve. *Indoor Air* 2007;17(3):211–25, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0668.2007.00469.x>.
- [32] Lavoie J, Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, Direction des communications. Guide sur la protection respiratoire contre les bioaérosols: recommandations sur le choix et l'utilisation : rapport. Montréal: IRSST, Direction des communications; 2007.
- [33] Bourouiba L. Turbulent gas clouds and respiratory pathogen emissions: potential implications for reducing transmission of COVID-19. *JAMA* 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4756> [Online ahead of print].
- [34] Anchordoqui LA, Chudnovsky EM. A physicist view of the airborne infection. *ArXiv200313689 Phys Q-Bio* 2020. <http://arxiv.org/abs/2003.13689>. Accessed April 15, 2020.
- [35] Dietz L, Horve PF, Coil DA, et al. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) pandemic: built environment considerations to reduce transmission. *mSystems* 2020;5(2), <http://dx.doi.org/10.1128/mSystems.00245-20>.
- [36] Booth TF, Kournikakis B, Bastien N, et al. Detection of airborne severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and environmental contamination in SARS outbreak units. *J Infect Dis* 2005;191(9):1472–7 [DOI: 10/b7z5g6].
- [37] Gao CX, Li Y, Wei J, et al. Multi-route respiratory infection: when a transmission route may dominate | medRxiv. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.06.20055228v1>. Accessed April 24, 2020.
- [38] Jones RM, Brosseau LM. Aerosol transmission of infectious disease. *J Occup Environ Med* 2015;57(5):501–8, <http://dx.doi.org/10.1097/JOM.0000000000000448>.
- [39] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727–33, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
- [40] Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581:465–9, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
- [41] Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020;382(12):1177–9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2001737>.
- [42] Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med* 2020;26(5):676–80, <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2> [Epub 2020 Apr 3].
- [43] Andrewes CH, Glover RE. Spread of Infection from the Respiratory Tract of the Ferret. I. Transmission of Influenza A Virus. *Br J Exp Pathol* 1941;22(2):91–7.
- [44] Park S-J, Kim E-H, Pascua PNQ, et al. Evaluation of heterosubtypic cross-protection against highly pathogenic H5N1 by active infection with human seasonal influenza A virus or trivalent inactivated vaccine immunization in ferret models. *J Gen Virol* 2014;95(4):793–8, <http://dx.doi.org/10.1099/vir.0.058636-0>.
- [45] Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel Coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS Coronavirus. *J Virol* 2020;94(7), <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00127-20>.
- [46] Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol Clifton NJ* 2015;1282:1–23, http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
- [47] Kim Y-I, Kim S-G, Kim S-M, et al. Infection and rapid transmission of SARS-CoV-2 in ferrets. *Cell Host Microbe* 2020;27(5), <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.023> [704.e2-709.e2].
- [48] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020 [DOI: 10/ggn88w].
- [49] Chia PY, Coleman KK, Tan YK, et al. Detection of Air and Surface Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Hospital Rooms of Infected Patients. *Nat Commun* 2020;11(1):2800, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.29.20046557>.
- [50] Liu Y, Ning Z, Chen Y, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature* 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3> [Online ahead of print].
- [51] Santarpia JL, Rivera DN, Herrera V, et al. Transmission Potential of SARS-CoV-2 in Viral Shedding Observed at the University of Nebraska Medical Center. *medRxiv* 2020 [DOI: 10/dqtw, 2020.03.23.20039446].
- [52] Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA* 2020;323(16):1610–2, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.3227> [Online ahead of print].
- [53] Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control* 2007;35(10 Suppl 2):S65–164 [DOI: 10/c2knnq].
- [54] Chu C-M, Cheng VCC, Hung IFN, et al. Viral load distribution in SARS outbreak. *Emerg Infect Dis* 2005;11(12):1882–6 [DOI: 10/fzkkf4d].
- [55] Yu ITS, Li Y, Wong TW, et al. Evidence of airborne transmission of the severe acute respiratory syndrome virus. *N Engl J Med* 2004;350(17):1731–9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032867>.
- [56] Tellier R. Review of aerosol transmission of influenza A virus. *Emerg Infect Dis* 2006;12(11):1657–62, <http://dx.doi.org/10.3201/eid1211.060426>.
- [57] Shen Y, Li C, Dong H, et al. Airborne Transmission of COVID-19: Epidemiologic Evidence from Two Outbreak Investigations. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2020, <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3567505>.
- [58] Lu J, Gu J, Li K, et al. Early Release — COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerging Infectious Diseases journal — CDC* 2020;26(7), <http://dx.doi.org/10.3201/eid2607.200764>.

- [59] Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the Asymptomatic Ratio of 2019 Novel Coronavirus Onboard the Princess Cruises Ship, 2020. In: *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.20.20025866>. Accessed March 6, 2020.
- [60] Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* 2020;382(10):970–1 [DOI: 10/ggjvr8].
- [61] Zhong Q, Liu YY, Luo Q, et al. Spinal anaesthesia for patients with coronavirus disease 2019 and possible transmission rates in anaesthetists: retrospective, single-centre, observational cohort study. *Br J Anaesth* 2020;124(6):670–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2020.03.007> [Epub 2020 Mar 28].
- [62] Derrick JL, Li PTY, Tang SPY, Gomersall CD. Protecting staff against airborne viral particles: in vivo efficiency of laser masks. *J Hosp Infect* 2006;64(3):278–81 [DOI: 10/crv2xw].
- [63] Loeb M, Dafoe N, Mahony J, et al. Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. *JAMA* 2009;302(17):1865–71, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1466>.
- [64] Radonovich LJ, Simberkoff MS, Bessesen MT, et al. N95 respirators vs medical masks for preventing influenza among health care personnel: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322(9):824–33 [DOI: 10/ggjgm3].
- [65] Smith JD, MacDougall CC, Johnstone J, Copes RA, Schwartz B, Garber GE. Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks in protecting health care workers from acute respiratory infection: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can* 2016;188(8):567–74 [DOI: 10/gd8d76].
- [66] European Centre for Disease Prevention and Control. Personal protective equipment (PPE) needs in healthcare settings for the care of patients with suspected or confirmed novel coronavirus (2019-nCoV). European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/personal-protective-equipment-ppe-needs-healthcare-settings-care-patients>. Published February, 2020. Accessed April 25, 2020.