



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



Mise au point

Le virus influenza, le SARS-CoV2 et les voies aériennes : mise au point pour l'otorhinolaryngologiste[☆]



L. de Gabory^{a,*}, A. Alharbi^a, M. Kérimian^a, M.-E. Lafon^c

^a Service d'O.R.L. et chirurgie cervico-faciale, centre Michelet, CHU de Bordeaux, hôpital Pellegrin, place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France

^b Université Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

^c Unité de surveillance biologique, service de virologie, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux cedex, France

INFO ARTICLE

Mots clés :
 Virus influenza
 SARS-CoV2
 COVID-19
 Infection respiratoire
 Particule en suspension

RÉSUMÉ

Le virus influenza et le SARS-CoV2 provoquent des infections respiratoires hautes banales et basses sévères (virus influenza 290 000 à 650 000 décès/an). Ces virus entrent en contact avec les voies aériennes soit par projection directe, soit par inhalation secondaire de gouttelettes en suspension dans l'air, soit par manuportage. L'objectif de cet article est de faire une mise au point sur les mécanismes de production et de pénétration des gouttelettes de sécrétions, émises lors de tous les phénomènes expiratoires, susceptibles de transporter ces virus et venir au contact de la muqueuse respiratoire. Les gouttelettes > 5 µm suivent les lois de la balistique, celles < 5 µm suivent le mouvement Brownien et restent en suspension dans l'air. Les aérosols de gouttelettes sont hétérogènes que le sujet soit sain ou malade. En période infectieuse, les gouttelettes ne contiennent pas toutes de l'ARN viral. Si ces ARNs sont détectables autour des patients, sur les surfaces et dans l'air ambiant à des distances variables selon les études (de 0,5 m jusqu'au-delà de la chambre du patient) cela ne préjuge pas du caractère infectieux (viabilité) du virus et de la dose minimale infectieuse. Il y a un décalage entre la période de contagiosité et celle de la détection de l'ARN. Enfin, si des gouttelettes sont inhalées, elles devront suivre les lois de la dynamique des fluides (filtration) pour se déposer dans l'arbre respiratoire. Tout ceci explique pour partie la contagiosité et l'expression clinique de ces virus de la fente olfactive aux alvéoles pulmonaires.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Les infections basses sont la première cause de mortalité dans les pays pauvres et la 6^e dans les pays à hauts revenus (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>). Les infections hautes sont les plus fréquentes avec 2 à 5 rhumes/adulte/an et 7 à 10/enfant/an sources de morbidité [1,2]. Les coronavirus appartiennent à la famille des *Coronaviridae* comprenant 4 genres : $\alpha - \beta - \gamma - \delta$. Les genres α et β contiennent 7 coronavirus transmissibles à l'homme : 4 sont responsables d'infections respiratoires hautes et basses banales, les trois autres, SARS-CoV1, MERS-CoV et SARS-CoV2, sont responsables d'infections respiratoires basses sévères [3]. Ils possèdent une glycoprotéine de surface S (Spike) disposée en couronne qui permet de

se fixer sur le récepteur épithélial « angiotensin-converting enzyme 2 » (ACE2) et la protéase transmembranaire TRMPSS2 [4–8]. Les virus influenza (VI) A et B de la grippe saisonnière appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae* et sont responsables de 290 000 à 650 000 décès/an par défaillance respiratoire dans le monde [9]. Ils possèdent une glycoprotéine de surface l'hémagglutinine qui se fixe sur l'acide sialique [10].

La transmission interhumaine d'infection virale se fait soit par contact direct rapproché avec une personne infectée, soit en touchant une surface contaminée par des projections à courte distance et l'impaction de gouttelettes de sécrétions (fomites) [11]. La transmission peut se faire à plus longue distance par des gouttelettes restant en suspension [12,13]. L'objectif de cette mise au point était d'analyser les données objectives de contagiosité des patients lors du transport des virus par le produit des sécrétions et leur possibilité de pénétration dans les voies aériennes. Apprécier la transmissibilité est importante pour l'otorhinolaryngologiste qui est en première ligne pour la prise en charge des voies aéro-digestives supérieures et parce que de nombreux virus provoquent des manifestations ORL. Enfin la situation épidémique actuelle de

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2020.05.015>.

[☆] Ne pas utiliser pour citation la référence française de cet article, mais celle de l'article original paru dans *European Annals of Otorhinolaryngology Head and Neck Diseases* en utilisant le DOI ci-dessus.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : ludovic.de-gabory@chu-bordeaux.fr (L. de Gabory).

<https://doi.org/10.1016/j.aforl.2020.05.010>

1879-7261/© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

SARS-CoV2 et chaque année de grippe, nécessite d'être au fait des connaissances sur ces mécanismes afin d'adapter les pratiques.

2. Méthode

Une recherche structurée sur PubMed a été réalisée jusqu'à la fin avril 2020. Elle a pris en compte les publications avec « abstract » en langue française et anglaise. Les termes recherchés étaient « influenza virus », « SARS-CoV2 », « COVID-19 », « transmission », « respiratory infection », « airborne particle », « cough », « sneezing », « droplet », « microparticle », « nanoparticle », « particle deposition ». Des références ont été ajoutées à partir de références d'articles pertinents ou du nom des auteurs. Après lecture du titre et du résumé ont été exclues toutes les études avec inadéquation entre les objectifs et la conclusion, les doublons, les cas cliniques, les séries < 20 patients, les revues de la littérature et les études hors des objectifs (e.g., épidémiologique/thérapeutique). Les lettres à l'éditeur et les éditoriaux ont été exclus sauf s'ils présentaient des données expérimentales nouvelles. À titre d'exemple, le terme « COVID-19 and transmission » trouvaient 1292 publications alors qu'il n'existe que depuis décembre 2019 : 625 avaient un « abstract ». Ont été exclus : 45 cas cliniques, 38 éditoriaux, 20 lettres à l'éditeur et 148 revues de la littérature avant analyses des résumés et sélection ou pas de l'article lu en intégralité. Les références internet sont données à titre explicatif.

3. Discussion

L'air que nous respirons transporte des particules de tailles (granulométries) différentes (Tableau 1) associant pollution, diesel, allergènes et virus [3,18,20,21]. Sa composition varie selon les lieux (intérieur/extérieur – ville/campagne), la journée, la météorologie (vent, hygrométrie), la profession, les semaines, les mois, les saisons, les pays [16,22–25]. Tousser, éternuer ou simplement respirer et parler produit des milliers de gouttelettes dont les tailles varient du millimètre au nanomètre (Tableau 1) [14]. Les plus grosses > à 5 µm suivent les lois de la balistique et de la gravité. Leur paramètre d'inertie est défini comme étant le produit de la masse volumique (ρ) multipliée par le diamètre de la particule au carré (d^2) et le débit (Q) (paramètre d'inertie = $\rho d^2 Q$ en $g \cdot \mu m^2/s$) [26]. Une gouttelette de 100 µm se déposera sur le sol en 16 s [27]. Les particules

Tableau 1
Tailles des principales particules susceptibles d'être inhalées.

Particules	Diamètre moyen	Références
À l'expiration calme	0 à 500 µm	Xie et al. 2009 [14], Tang et al. 2013 [15]
À la toux	0 à 1500 µm	
Graminées (fléoles des prés)	30 à 40 µm	Crouzy et al. 2016 [16]
Acariens	22 ± 6 µm	Zhang et al. 2019 [17]
Pollution		Lapuerta et al. 2003 [18], Ezz et al. 2015 [19]
PM10	<10 µm	
Fines	<2,5 µm	
Ultrafines	<100 nm	
Virus		Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses 2020 [3]
Rhinovirus	28 à 30 nm	
Coronavirus	80 à 200 nm	
Influenza A et B	80 à 120 nm	
VRS	150 à 400 nm	

plus fines < à 5 µm composent la partie respirable de l'aérosol, restent en suspension (vitesse limite de chute négligeable < 25 cm/s) et suivent les lois du mouvement Brownien [28–31]. On peut donc parler de particules à courtes portées ou à longues portées en fonction de leur capacité ou pas à rester en suspension. D'autre part, dès leur création, les gouttelettes subissent une évaporation (« droplet nuclei ») qui réduit leur diamètre et augmente leur capacité à rester en suspension favorisant le maintien d'une source de contamination à longue portée : une particule de 100 µm mettra 100 s pour atteindre un diamètre de 32 µm dans une atmosphère à 95 % d'humidité et moins de 2 s dans une atmosphère à 35 % d'humidité. À l'inverse l'évaporation peut faire disparaître d'autres gouttelettes de diamètres plus petits [27,28,32].

3.1. Production, diffusion et pénétration de gouttelettes du patient au receveur

3.1.1. Lors de l'expiration de repos et de la parole

L'air que nous expirons par le nez ou la bouche est projeté à une distance de 0,6 à 0,8 m pour une vitesse maximale moyenne de 1,3 à 3,9 m/s [15,33]. Le nombre total de gouttelettes produites est estimé selon les études entre 112 et 6720 gouttelettes lorsque l'on demande de compter de 0 à 100. Quatre-vingt-dix pour cent se déposent sur le sol sur une distance de 30 cm [14]. Leur taille est cependant très hétérogène et variable d'un individu à l'autre entre 5 et 500 µm pour un diamètre moyen de 16 µm [14,33]. Ces gouttelettes représentent une masse de 18 à 79 mg [14]. Plus récemment, Asadi et al. ont montré une production de $4,8 \pm 3$ particules/s pour des diamètres de 0,5 à 5 µm lors du langage avec un taux de production corrélé avec l'augmentation de l'intensité de la voix [34].

La simulation numérique de gouttelettes < 5 µm produites en expiration calme entre deux personnes face à face a montré, après 200 s, que 6,2 – 5,7 – 0,8 et 0,4 % se sont déposées sur le sujet d'en face pour des distances respectives de 0,5 – 1 – 1,5 et 3 mètres [27]. La proportion de gouttelettes en suspension inhalées étaient de 0,2 – 0,6 – 0,02 et 0 % pour les mêmes distances [27]. Les auteurs ont estimé la distance de sécurité à 1,5 m [27]. Cette distance doit être modulée en fonction du régime respiratoire nasal ou buccal, de la taille des personnes, de la position du visage, de l'humidité ambiante, de la ventilation de la pièce et du temps d'exposition [27,34].

3.1.2. Lors des éternuements et de la toux

Le débit moyen d'un éternuement est 4,8 L/s, l'air est projeté à 0,6 m à une vitesse maximale de 4,5 à 8 m/s avec une vitesse d'expansion de 2 m²/s [15,35,36]. Pour la toux, l'air est projeté à 0,7 m à une vitesse maximale de 6 à 11,7 m/s avec une vitesse d'expansion de 1,5 m²/s [15,33,35]. On remarquera que ces paramètres ne sont pas très différents [15].

Chez le sujet sain, qui par définition ne tousse pas, un effort de toux produirait en moyenne 800 à 2045 gouttelettes avec 80 % de dépôt sur le sol sur une distance de plus de 50 cm [14,33]. Lors de la toux, la granulométrie des gouttelettes produites a une distribution différente par rapport à celle observée lors de la parole, avec des diamètres répartis de 0 à 1500 µm. En revanche, leurs diamètres moyens sont assez proches : 13,5 µm pour la toux contre 16 µm pour la parole [14,33]. Leur masse représente entre 23 et 85 mg après 20 efforts successifs de toux [14].

3.1.3. Quelles gouttelettes peuvent pénétrer dans les voies aériennes ?

Les gouttelettes de grosses tailles ont peu de chance d'atteindre les voies aériennes du receveur, car ce sont des objets à courtes portées. Les distances de sécurités sont utiles bien qu'elles puissent varier du simple au double selon les études [20,27] et que leur caractère contaminant n'a pas été démontré (cf. infra). Les gout-

Tableau 2
Taux de dépôts des particules inhalées en respiration de repos obtenus en simulation numérique (18 L/min).

Profil de dépôt (%)	1 nm	10 nm	100 nm	1 µm	15 µm	100 µm
Fosses nasales	49,8	8,1	6,9	3	23,2	100
Pharynx/larynx	11,6	4,9	4,7	1,1	1,4	0
Trachée	27,5	6,1	2,4	1,9	10,8	0
Poumons				94	61,6	0

Seulement 14 % des particules de 100 nm sont arrêtés dans l'arbre respiratoire après une inspiration [29,42].

telettes en suspension peuvent atteindre les voies aériennes : en atmosphère calme, une particule de 4 µm met 33 min pour parcourir 1 mètre et une particule de 1 µm met 8 h. Cependant, il faut passer le filtre nasal dont la capacité de filtration n'est pas linéaire [26]. À l'échelle micrométrique, plus la particule est grosse plus elle est filtrée. À l'échelle nanométrique c'est l'inverse : plus la particule est petite plus elle sera filtrée [30,37]. Pour une respiration de repos (10–15 L/min), 100 % des particules de 20 µm se déposent dans les fosses nasales et le cavum, 40 % pour les particules de 9 à 11 µm et 4 % seulement pour celle de 2,5 µm [31,38]. Pour le même débit, 80 % des particules de 1 nm se déposent dans les fosses nasales, 40 % des particules de 4 nm et 10 % pour celles entre 10 et 100 nm [30,37]. Le taux de dépôt dans les fosses nasales et le cavum est donc le même pour des particules de 20 µm et de 1 nm. Cependant, du fait de l'influence du paramètre d'inertie ou du mouvement brownien, les cartographies du dépôt sont différentes : les particules de 20 µm suivront le courant aérien principal et s'impacteront sur les structures anatomiques dans le tiers antérieur de la fosse nasale là où le flux change de direction alors que les particules de 1 nm se déposeront dans toutes les directions sur l'ensemble de la muqueuse nasale [30,37,38].

Plusieurs facteurs de variation interviennent : quand la masse volumique augmente, le paramètre d'inertie augmente la capacité des particules micrométriques à s'impacter alors qu'il sera sans effet sur les particules nanométriques [30]. Un débit ventilatoire qui augmente aura le même effet à l'échelle micrométrique alors qu'il diminue le taux de dépôt des particules nanométriques d'autant plus qu'elles sont petites [30,38]. Ce comportement pour les particules nanométriques est valable dans toute la fosse nasale sauf dans la fente olfactive où ce paramètre n'est pas ou peu modifié [37,39] ce qui est très important pour les virus transportés par une grande hétérogénéité de gouttelettes en suspension (de 0,3 et 4 µm) [21,40]. Après la phase inspiratoire, les particules toujours en suspension à l'inversion du flux, augmenteront leur taux de dépôts dans les fosses nasales et les fentes olfactives en raison de la déflexion de l'air vers le haut par les cornets et l'augmentation du temps de résidence par la résistance de la valve nasale [41].

A contrario, les particules entre 10 µm et 10 nm ne sont pas filtrées par le nez et peuvent pénétrer dans le reste des voies aériennes (Tableau 2). Ces caractéristiques de filtration sont déjà utilisées en pratique quotidienne pour l'aérosolthérapie puisqu'il est recommandé d'utiliser des machines produisant des particules > 5 µm pour les pathologies rhinologiques, de 5 à 2 µm pour les pathologies trachéo-bronchiques et entre 2 et 0,5 µm à destination des alvéoles pulmonaires [43,44]. Les masques de protection respiratoire de type FFP sont testés à l'inspiration et classés selon leur performance de filtration vis-à-vis d'un aérosol de chlorure de sodium composé de particules d'un diamètre médian de 0,6 µm et d'un aérosol d'huile de paraffine d'un diamètre médian de 0,4 µm (www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ED/TI-ED-6106/ed6106.pdf) avec 3 niveaux de protection : FFP1, le filtre ne laisse pénétrer que 20 % des particules à l'inspiration avec un taux de fuite maximale de 22 % (fuite vers l'intérieur), FFP2, le filtre ne laisse pénétrer que 6 % des particules avec un taux de fuite maximale de 8 % et FFP3 où

seuls 1 % des particules passent avec un taux de fuite maximale de 2 %. Les mécanismes d'arrêt des gouttelettes sont différents en fonction de la granulométrie : de 10 à 1 µm le paramètre d'inertie et la gravité dominant, de 1 µm à 300–100 nm le nombre, le diamètre des fibres et le tissage permettent une filtration mécanique, en dessous ce sont les propriétés électrostatiques des fibres et la diffusion qui retiennent les particules [45,46]. La performance d'un masque est un compromis entre la difficulté à respirer (perte de charge < 30 Pa) et ses capacités de filtration qui dépendent de la mécanique des fluides et de l'électrostatique, mais aussi de leur ajustement au visage [45,46]. Les masques de fabrication « maison » composés de plusieurs tissus (coton/soie) et de plusieurs couches (3 à 4) peuvent atteindre les performances des masques industriels [45] sachant que les fibres de faibles diamètres augmentent la capture électrostatique des nanoparticules [46].

3.2. La transmission du virus influenza

Lors d'une grippe, le volume d'air d'un effort de toux ne change pas avant et après la maladie et varie de 2,33 à 2,48 L/toux pour un débit de 5,33 à 6,9 L/s [21,47]. Le nombre de particules au moment de la toux était très variable d'un individu à l'autre : il était pendant la maladie de 75 400 ± 97 300 gouttelettes/toux et de 52 200 ± 98 600 gouttelettes/toux après guérison (différence non significative). Par contre, le volume moyen par aérosol était de 38,3 pL/toux pendant la maladie contre 26,4 pL/toux après ($p < 0,0143$) [21]. La taille des gouttelettes de cet aérosol variait peu pendant et après la maladie entre 0,35 à 2,5 µm pour une moyenne de 0,63 µm [21].

Gratton et al. ont montré lors de la toux la présence de VI, de rhinovirus, de virus respiratoire syncytial (VRS) chez 12 adultes et 41 enfants dans 57 % des particules > 5 µm et 82 % des particules < 5 µm [48]. Milton et al. à partir de 33 patients ont retrouvé 43 % des particules > 5 µm porteuses d'ARN du virus de la grippe et 92 % pour les particules < 5 µm [49]. Le nombre de copies virales n'était que de 12 copies/30 min dans la partie grossière de l'aérosol alors qu'il y avait en moyenne 560 copies/30 min dans les particules < 5 µm. Le port du masque chirurgical permettait de réduire le risque de diffusion de copies virales de 25 fois pour les particules > 5 µm et une réduction de 2,8 fois du nombre de copies pour les particules < 5 µm [49].

En période de grippe et de VRS, Lindsley et al. ont mesuré la présence dans l'air de l'ARN viral à partir de 264 échantillons prélevés sur stations fixes et sur 21 employés d'un établissement de santé accueillant des patients atteints des deux maladies. Ces ARN étaient détectés dans l'air et il y avait une bonne corrélation entre le nombre d'échantillons positifs et le nombre de patients positifs [20]. C'était d'autant plus vrai dans les salles mal ventilées comme les salles d'examen (porte fermée) où la concentration était maximale. Ces ARN étaient contenus dans 43 % des particules de diamètre ≤ 4,1 µm. Le maximum de prélèvements était positif dans une zone de 1,8 m autour du patient et pour les stations en hauteur en raison du système de ventilation de la salle montrant la capacité de ces particules à rester en suspension [20]. Dans d'autres établissements, le virus n'était retrouvé dans l'air des chambres de patients que dans 50 % des cas avec 162 ± 1,9 copies/m³ dans 24 % des particules > 4 µm, 144 copies/m³ dans 6 % des particules entre 1–4 µm et aucune dans les particules < 1 µm [40].

Cependant, la présence de l'ARN viral ne veut pas dire contagiosité : quel sens donner à ces valeurs ? Cela représente-t-il un risque infectieux pour une personne ? Il n'a pas été mis en évidence d'association statistique significative entre le niveau d'excrétion virale et la transmission [50,51] : trouver de l'ARN viral ou une charge virale ne préjuge pas de la viabilité du virus et de la dose minimale infectieuse. Dans un modèle d'infection à VI A H1N1 et H3N1, c'est la perte de positivité de la culture virale qui marque

le caractère non contaminant du patient, mais pas l'absence d'ARN qui coïncide avec la fin de la période infectieuse. Alford et al. ont administré à des volontaires sains le VI permettant de mesurer la dose minimale infectieuse [52]. Par aérosol distribuant des gouttelettes de 1 à 3 μm , la dose infectieuse humaine était de 0,6 à 3 TCID₅₀/mL (dose nécessaire pour infecter 50 % des cellules d'une culture cellulaire de référence). Administré en gouttes nasales, cette valeur était de 127 à 320 TCID₅₀/mL [53]. Les patients infectés par l'aérosol déclaraient les symptômes de la grippe en accord avec l'histoire naturelle alors que ceux infectés par inoculation nasale avaient des symptômes de faible intensité et dans des délais plus longs [52,53].

En pratique le pourcentage de VI infectieux dans les gouttelettes produites lors de la toux ou de l'expiration variaient de 5 à 42 % pour des particules de 0,3 à 8 μm de diamètres lorsque les patients ont les signes cliniques depuis 2 jours [47,49,54,55]. Ces chiffres sont quand même très variables en fonction de la granulométrie des particules. Lindsley et al. ne retrouvaient pas de virus infectieux dans les particules > 5 μm [47]. Par contre, la quantité de virus infectieux dans les particules en suspension (<5 μm) était suffisante pour être contaminante [47,52]. Cependant, ces études ont des faibles effectifs, concernent des formes peu sévères de la maladie, ne tiennent pas compte de la cinétique de détection virale ni de la durée de viabilité du virus ; leurs résultats dépendent de la sensibilité des méthodes de culture virale mises en œuvre pour montrer l'infectiosité. Enfin, la présence de virus infectieux dans les expectorations ne signifie pas qu'ils atteindront leur cible, car ces études ne tiennent pas compte de la distance et du temps de présence, de l'environnement (survie du VI A pour des faibles taux d'hygrométrie) [9], des mouvements d'air, du mode respiratoire du receveur, de ses éternuements, de son tapis muco-ciliaire et de son statut immunitaire.

3.3. La transmission du SARS-CoV2

Guo et al. ont mesuré la présence de l'ARN viral dans l'air des unités de soins intensifs (USI) et des secteurs d'hospitalisation traditionnelle à Wuhan. Le virus était présent dans 33 % des prélèvements à proximité des ouvertures de traitement de l'air, dans 44 % à proximité du patient et dans 12,5 % des cas à l'entrée de la chambre en USI (à 4 m de la tête du patient). Le sol était systématiquement positif même en dehors des chambres entraînant la positivité de la moitié des semelles de chaussure des employés. En secteur d'hospitalisation, seulement 15,4 % des prélèvements étaient positifs à 2,5 m de la tête du patient et 18,2 % à proximité du patient [56]. La présence de l'ARN viral suivait les tâches de l'activité humaine, les mouvements d'air et dépendait de la charge virale du patient qui est souvent plus importante en USI qu'en hospitalisation où l'on retrouve des formes moins sévères [57].

Yu et al. ont montré à partir de 76 patients confirmés COVID+ ayant eu 323 prélèvements que le liquide biologique le plus rentable était par ordre décroissant les crachats, l'écouvillonnage oropharyngé, l'écouvillonnage nasal. Les crachats contenaient le plus de copies virales (17 429 ± 6920 copies/test contre 2552 ± 1965 copies/test pour les écouvillons oropharyngés, et 651 ± 501 copies/test pour les écouvillons nasaux, $p < 0,001$) [58]. D'autres auteurs ont confirmé ces résultats [59–61] : la charge virale dans la salive était très élevée d'autant que les patients avaient plus de 60 ans, 1 à 2 comorbidités et/ou une forme sévère la première semaine. Cette excrétion salivaire du virus semble corrélée avec les marqueurs biologiques d'altération tissulaire et la forte expression du récepteur ACE2 dans la muqueuse buccale [8,62]. Cependant, d'autres auteurs ont montré la supériorité des écouvillons naso-pharyngés pour le diagnostic COVID-19 [63]. Du fait de cette hétérogénéité des résultats, le centre pour le contrôle et la prévention des maladies américaines dans ses

recommandations du 26 avril laissait à la discrétion de l'opérateur le type de prélèvement à faire pour le diagnostic de la maladie (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>).

Zheng et al. ont montré à partir de 96 patients COVID+ que l'ARN viral était détecté jusqu'à la 3^e et 4^e semaine après le début des symptômes dans les sécrétions respiratoires et les selles avec une nette diminution du temps d'expression pour les formes légères en comparaison des formes sévères [64]. Ces délais sont retrouvés par d'autres [60]. Cependant, Xu et al. ont montré à partir d'un groupe de patients de Wuhan ayant transmis la maladie à un groupe d'une autre région qui lui-même a transmis la maladie à un troisième groupe qu'il existait une diminution de l'intensité et de la durée d'expression de l'ARN ce qui pourrait être l'indice d'un phénomène épuisable : l'ARN n'était plus détectable dans les prélèvements du troisième groupe après 7 jours du début des symptômes [60].

Quoi qu'il en soit, aux mêmes outils utilisés pour la grippe, les mêmes questions se posent pour le SARS-CoV2 : détecter de l'ARN viral est-il synonyme de contagiosité ? Si l'ARN viral est détectable dans les sécrétions respiratoires et les selles après la maladie clinique pendant plus d'un mois, le virus « vivant » n'a pas pu être détecté par culture après la 3^e semaine : les résultats de la RT-PCR restaient positifs 6 à 8 jours après la perte de transmissibilité [65]. He et al., à partir de modèle de contagiosité de la grippe et du SARS-CoV1 et en utilisant les données de prélèvements oropharyngés de 77 patients COVID+, ont estimé le pic de contagiosité 2 jours avant et 1 jour après le début des symptômes alors que l'ARN viral est détectable jusqu'au 21^e jours après le début des symptômes [66]. La production expérimentale de gouttelette < 5 μm contenant du SARS-CoV2 montrait la présence d'un virus viable dans l'aérosol pendant 3 h à une température de 21–23 °C et dans une atmosphère à 40 % d'humidité [11]. La demie-vie du SARS-CoV2 était estimée à 1 h dans l'air, < à 1 h sur le cuivre, 3,8 h sur le carton et 5,6 et 6,8 h sur l'acier inoxydable et le plastique [11].

Enfin si les modes de contaminations entre VI et SARS-CoV2 sont similaires, toutes ces données permettent de comprendre certaines particularités et similitudes de l'expression clinique des deux virus. Les pneumopathies sont communes, mais pour les patients COVID+, contrairement à la grippe, les manifestations rhinologiques inflammatoires (congestion, obstruction nasale et rhinorrhée) sont rares [67]. Par contre, les deux virus sont capables de provoquer une anosmie et une agueusie, mais le premier rarement avec des signes inflammatoires rhinologiques associés, lentement et faiblement réversible, le second fréquemment, avec peu ou pas de signe inflammatoire rhinologique, mais une récupération olfactive plus rapide entre 7 et 10 jours [67,68]. Pour la grippe, l'acide sialique est exprimé à la surface des cellules épithéliales ciliées [10]. Pour les SARS-CoV2, l'ACE2 et la TRMPSS2 sont exprimées dans la muqueuse nasale et la muqueuse olfactive [5–7]. Cependant, les mécanismes provoquant la perte fonctionnelle ne doivent pas être similaire, car sur une population de 262 patients ayant des symptômes grippaux, 70 % des patients COVID+ (40 cas) ont manifesté des pertes olfactives contre 17 % des patients COVID– (35 cas) [69]. Ces résultats ont été confirmés par d'autres [68]. Les patients COVID+ avec troubles olfactifs étaient significativement plus jeunes que ceux n'en ayant pas [68].

4. Conclusion

Des gouttelettes sont émises lors de tous les phénomènes expiratoires chez les sujets sains et malades avec de grandes disparités selon les individus et peu entre ces deux états. Les gouttelettes d'aérosols < 5 μm semblent les plus problématiques parce qu'elles restent en suspension. Cependant, elles ne contiennent pas toutes de l'ARN viral. Si l'ARN est détectable autour des patients, sur les

surfaces et dans l'air ambiant, cela ne préjuge pas de la viabilité du virus et de la possibilité de transmettre ou pas la maladie. Beaucoup de similitudes existent entre le VI et le SARS-CoV2 à ce sujet. Enfin, si des gouttelettes sont inhalées, la dose minimale infectieuse doit être atteinte. Elle n'est pas connue pour le SARS-CoV2 et il est probable que le temps de contact reste un facteur déterminant.

Cette mise au point doit permettre à l'ORL d'apprécier la situation dans les contextes professionnels qu'il rencontre et donner les explications au grand public pour comprendre et justifier les mesures nécessaires à appliquer avec discernement.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis* 2005;5:718–25.
- [2] Zambon MC, Stockton JD, Clewley JP, et al. Contribution of influenza and respiratory syncytial virus to community cases of influenza-like illness: an observational study. *Lancet* 2001;358:1410–6.
- [3] Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536–44 [Article sous presse].
- [4] Song W, Gui M, Wang X, et al. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathog* 2018;14:e1007236.
- [5] Olender T, Keydar I, Pinto JM, et al. The human olfactory transcriptome. *BMC Genomics* 2016;17:619.
- [6] Hoffman M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV2 cell entry depends on ACE2 and TRPMSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:1–10 [Article sous presse].
- [7] Butowt R, Bilinska K. SARS-CoV-2: olfaction, brain infection, and the urgent need for clinical samples allowing earlier virus detection. *ACS Chem Neurosci* 2020, <http://dx.doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00172> [Article sous presse].
- [8] Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020;12:8 [Article sous presse].
- [9] Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet* 2018;391:1285–300.
- [10] Shim JM, Kim J, Tenson T, et al. Influenza virus infection, interferon response, viral counter-response, and apoptosis. *Viruses* 2017;9:223 [Pii: E223].
- [11] 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;382:1564–7 [Article sous presse].
- [12] 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;191:1472–7.
- [13] Chowell G, Abdirizak F, Lee S, et al. Transmission characteristics of MERS and SARS in the healthcare setting: a comparative study. *BMC Med* 2015;13:210.
- [14] Xie X, Li Y, Sun HQ, et al. Expiratory droplets due to talking and coughing. *J R Soc Interface* 2009;6:703–14.
- [15] Tang JW, Nicolle AD, Klettner CA, et al. Airflow dynamics of human jets: sneezing and breathing – potential sources of infectious aerosols. *PLoS One* 2013;8:e59970.
- [16] Crouzy B, Stella M, Konzelmann T, et al. All-optical automatic pollen identification: towards an operational system. *Atmospheric Environment* 2016;140:2020–212.
- [17] Zhang Y, Shang Y, Inthavong K, et al. Computational investigation of dust mite allergens in a realistic human nasal cavity. *Inhal Toxicol* 2019;31:224–35.
- [18] Lapuerta M, Armas O, Gomez A. Diesel particle size distribution estimation from digital image analysis. *Aerosol Sci Tech* 2003;37:369–81.
- [19] Ezz WN, Mazaheri M, Robinson P, et al. Ultrafine Particles from Traffic Emissions and Children's Health (UPTeCH) in Brisbane, Queensland (Australia): study design and implementation. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:1687–702.
- [20] Lindsley WG, Blachere FM, Davis KA, et al. Distribution of airborne influenza virus and respiratory syncytial virus in an urgent care medical clinic. *Clin Infect Dis* 2010;50:693–8.
- [21] Lindsley WG, Pearce TA, Hudnall JB, et al. Quantity and size distribution of cough-generated aerosol particles produced by influenza patients during and after illness. *J Occup Environ Hyg* 2012;9:443–9.
- [22] Yamamoto N, Bibby K, Qian J, et al. Particle-size distributions and seasonal diversity of allergenic and pathogenic fungi in outdoor air. *ISME J* 2012;6:1801–11.
- [23] Ribeiro H, Guimarães F, Duque L, et al. Characterisation of particulate matter on airborne pollen grains. *Environ Pollut* 2015;206:7–16.
- [24] Petrova VN, Russel CA. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nat Rev Microbiol* 2018;16:47–60.
- [25] Ouyang Y, Yin Z, Li Y, et al. Associations among air pollutants, grass pollens, and daily number of grass pollen allergen-positive patients: a longitudinal study from 2012 to 2016. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:1297–303.
- [26] International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP Publ* 1994;66:1–3.
- [27] Liu L, Li Y, Nielsen PV, et al. Short-range airborne transmission of expiratory droplets between two people. *Indoor Air* 2017;27:452–62.
- [28] Nicas M, Nazaroff WW, Hubbard A. Toward understanding the risk of secondary airborne infection: emission of respirable pathogens. *J Occup Environ Hyg* 2005;2:143–54.
- [29] Inthavong K, Ge QJ, Li XD, et al. Detailed predictions of particle aspiration affected by respiratory inhalation and airflow. *Atmospheric Env* 2012;62:107–17.
- [30] Wang SM, Inthavong K, Wen J, et al. Comparison of micron- and nanoparticle deposition patterns in a realistic human nasal cavity. *Respir Physiol Neurobiol* 2009;166:142–51.
- [31] Shang Y, Dong J, Inthavong K, et al. Comparative numerical modeling of inhaled micron-sized particle deposition in human and rat nasal cavities. *Inhal Toxicol* 2015;27:694–705.
- [32] 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;17:211–25.
- [33] Chao CYH, Wan MP, Morawska L, et al. Characterization of expiration air jets and droplet size distributions immediately at the mouth opening. *J Aerosol Sci* 2009;40:122–33.
- [34] Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, et al. Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. *Sci Rep* 2019;9:2348.
- [35] Nishimura H, Sakata S, Kaga A. A new methodology for studying dynamics of aerosol particles in sneeze and cough using a digital high-vision, high-speed video system and vector analyses. *PLoS One* 2013;8:e80244.
- [36] Mortazavy Beni H, Hassani K, Khorramyemehr S. In silico investigation of sneezing in a full real human upper airway using computational fluid dynamics method. *Comput Methods Programs Biomed* 2019;177:203–9.
- [37] Garcia G, Schroeter JD, Kimbell JS. Olfactory deposition of inhaled nanoparticles in humans. *Inhal Toxicol* 2015;27:394–403.
- [38] Schroeter JD, Tewksbury EW, Wong BA, et al. Experimental measurements and computational predictions of regional particle deposition in a sectional nasal model. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2015;28:20–9.
- [39] Schroeter JD, Kimbell JS, Asgharian B. Analysis of particle deposition in the turbinate and olfactory regions using a human nasal computational fluid dynamics model. *J Aerosol Med* 2006;19:301–13.
- [40] Leung NHL, Zhou J, Chu DKW, et al. Quantification of influenza virus RNA in aerosols in patient rooms. *PLoS ONE* 2016;11:e0148669.
- [41] de Gabory L, Reville N, Baux Y, et al. Numerical simulation of two consecutive nasal respiratory cycles: toward a better understanding of nasal physiology. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:676–85.
- [42] Dong J, Shang Y, Tian L, et al. Ultrafine particle deposition in a realistic human airway at multiple inhalation scenarios. *Int J Numer Method Biomed Eng* 2019;35:e3215.
- [43] Dautzenberg B, Becquemin MH, Chaumazeau JP, et al. Bonnes pratiques de l'aérosolthérapie par nébulisations. *Rev Mal Respir* 2007;24:751–7.
- [44] Corcoran TE, Niven R, Verret W, et al. Lung deposition and pharmacokinetics of nebulized cyclosporine in lung transplant patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014;27:178–84.
- [45] Konda A, Prakash A, Moss GA, et al. Aerosol filtration efficiency of common fabrics used in respiratory cloth masks. *ACS Nano* 2020, <http://dx.doi.org/10.1021/acsnano.0c03252> [Article sous presse].
- [46] Woon Fong Leung W, Sun Q. Electrostatic charged nanofiber filter for filtering airborne novel coronavirus (COVID-19) and nano-aerosols. *Sep Purif Technol* 2020;116886, <http://dx.doi.org/10.1016/j.seppur.2020.116886> [Article sous presse].
- [47] Lindsley WG, Noti JD, Blachere FM, et al. Viable influenza A virus in airborne particles from human coughs. *J Occup Environ Hyg* 2015;12:107–13.
- [48] Galton J, Tovey ER, McLaws ML, et al. Respiratory virus RNA is detectable in airborne and droplet particles. *J Med Virol* 2013;85:2151–9.
- [49] Milton DK, Fabian MP, Cowling BJ, et al. Influenza virus aerosols in human exhaled breath: particle size, culturability, and effect of surgical masks. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003205.
- [50] Tsang TK, Fang VJ, Chan K-H, et al. Individual correlates of infectivity of influenza A virus infections in households. *PLoS ONE* 2016;11:e0154418.
- [51] Tsang TK, Cowling BJ, Fang VJ, et al. Influenza A virus shedding and infectivity in households. *J Infect Dis* 2015;212:1420–8.
- [52] Alford RH, Kasel JA, Gerone PJ, et al. Human influenza resulting from aerosol inhalation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966;122:800–4.
- [53] Douglas RG. Influenza in man. In: Kilbourne ED, editor. *The influenza viruses and influenza*. New York: Academic Press; 1975. p. 375–447.
- [54] Hatagishi E, Okamoto M, Ohmiya S, et al. Establishment and clinical applications of a portable system for capturing influenza viruses released through coughing. *PLoS One* 2014;9:e103560.
- [55] Lindsley WG, Blachere FM, Beezhold DH, et al. Viable influenza A virus in airborne particles expelled during coughs versus exhalations. *Influenza Other Respir Viruses* 2016;10:404–13.
- [56] Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, et al. Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26, <http://dx.doi.org/10.3201/eid2607.200885> [Article sous presse].

- [57] Liu Y, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2) [Article sous presse].
- [58] Yu F, Yan L, Wang N, et al. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients. *Clin Infect Dis* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa345> [pii: ciaa345. Article sous presse].
- [59] To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1) [pii: S1473-3099(20)30196-1. Article sous presse].
- [60] Xu T, Chen C, Zhu Z, et al. Clinical features and dynamics of viral load in imported and non-imported patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.022> [pii: S1201-9712(20)30141-7. Article sous presse].
- [61] Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. The persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease survivors. *Chinese Med J* 2020, <http://dx.doi.org/10.1097/CM9.0000000000000774> [Article sous presse].
- [62] Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, et al. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *J Infect* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.005> [pii: S0163-4453(20)30213-9. Article sous presse].
- [63] Wang X, Tan Li, Wang X, et al. Comparison of nasopharyngeal and oropharyngeal swabs for SARS-CoV-2 detection in 353 patients received tests with both specimens simultaneously. *Int J Infect Dis* 2020;94:107–9 [Article sous presse].
- [64] Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020;369:m1443, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1443> [Article sous presse].
- [65] Chan KH, Poon LL, Cheng VC, et al. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. *Emerg Infect Dis* 2004;10:294–9.
- [66] He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5> [Article sous presse].
- [67] Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa330> [pii: ciaa330. Article sous presse].
- [68] Beltrán-Corbellini Á, Chico-García JL, Martínez-Poles J, et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicenter PCR-based case-control study. *Eur J Neurol* 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/ene.14273> [Article sous presse].
- [69] Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, et al. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/alr.22579> [Article sous presse].