

Transmission aérienne du SARS-CoV-2 ? Mise à jour des connaissances, Avril 2021

Auteurs : Yolène Carré, Sara Romano-Bertrand, Ludwig-Serge Aho Glélé, Didier Lepelletier, pour le Conseil Scientifique de la SF2H

INTRODUCTION

Depuis le [Bulletin SF2H n°130](#) et [sa mise à jour en septembre 2020](#), de nouveaux articles ont suscité de nombreux débats et inquiétudes. La pandémie de COVID-19 a généré une littérature scientifique très dense en un temps record. Sosnowski précise ainsi qu'« *une grande quantité de données sur ce sujet a été collectée et publiée en 2020, aboutissant à une sorte de chaos de l'information créé par un mélange de conclusions essentielles avec des conclusions sans importance, voire fausses.* » (1)

Il nous a semblé nécessaire de refaire un point sur la littérature récente afin de se questionner à nouveau sur la transmission respiratoire par aérosols du SARS-CoV-2 et sur les mesures de prévention et contrôle de l'infection qu'il convient de respecter pour se protéger d'une contamination en milieux de soins.

METHODE

Une revue de la littérature a été réalisée, à partir de la base de données Pubmed, car le risque qu'une publication scientifique menée sur le SARS-CoV-2 n'y soit pas référencée est faible. Nous choisissons d'exclure les articles ayant pour objectif principal les soins à risque d'aérosolisation, les mesures à mettre en place pour ce type de soin ayant déjà été publiées par différentes sociétés savantes ou instances nationales et la littérature internationale (2,3).

L'équation de recherche bibliographique utilisée est la suivante : "COVID" AND "airborne" NOT ("aerosol-generating" OR "AGP" OR "vaccine" OR "public"), avec les filtres *Full text, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, Date : sept 2020 – avril 2021*.

RESULTATS

Nous avons obtenu 73 références. Après exclusion des articles antérieurs à septembre 2020 et de ceux ne traitant pas de la transmission par voie aérienne du SARS-CoV-2, 14 références ont été retenues. Deux autres références de la veille bibliographique SF2H ont également été incluses (4,5).

Les articles peuvent être classés en quatre thématiques : transmission aérienne du SARS-CoV-2, dichotomie air/gouttelette, rôle des fines particules, masque chirurgical versus FFP2/N95.

TRANSMISSION AERIENNE DU SARS-CoV-2

➤ En septembre 2020, Fennely publie un avis sur les aérosols générés par les personnes atteintes d'infections respiratoires (6). L'auteur suggère un risque de transmission par voie aérienne du SARS-CoV-2 sur la base de plusieurs études ayant mis en évidence le virus dans l'environnement :

- Deux études datent de 2005 et traitent du SARS (7,8).
- Une autre étude cherchant à démontrer la vitalité du virus par culture cellulaire, ayant mis en évidence la présence de virus compétent pour la réplication dans 2 des 163 échantillons collectés (9).
- Une étude expérimentale et non directement transposable au milieu de soin (10).
- Cinq études reposant sur des détections de l'ARN viral, attestant que le virus est, ou a été présent dans l'environnement, mais ne confirmant pas sa vitalité ni son infectiosité (11–15).

Commentaire : La littérature de l'argumentaire de cet avis, n'apporte pas d'éléments virologiques confirmant la transmission par voie aérienne du SARS-CoV-2.

➤ Sosnowski *et al.* publient en mars 2021 (pré-print) une revue dans laquelle le rôle des aérosols dans la transmission du coronavirus SRAS-CoV-2 est discuté du point de vue biophysique (1). Les auteurs nous rappellent en premier lieu les propriétés physiques et biochimiques des coronavirus (CoV dans l'article) : virus enveloppés d'une taille de 120 à 160 nm contenant un grand génome d'ARN simple brin de polarité positive. Les coronavirus ont une structure externe différente de celle des autres virus enveloppés connus (par exemple, la grippe) en raison de la présence de glycoprotéines Spike qui forment une sorte de couronne sur la membrane virale. La fusion du virus avec une cellule hôte dépend du pH et diffère d'un virus à l'autre. Les auteurs rappellent que l'enveloppe virale peut résister à l'environnement acide de l'estomac et à l'action des enzymes biliaires et lytiques, ce qui permet aux CoV de conserver leur bioactivité dans le tractus gastro-intestinal et induire des symptômes gastro-intestinaux. Les CoV infectent principalement les cellules épithéliales des voies respiratoires et gastro-intestinales mais il a été détecté dans le sang, les poumons, le foie et les reins et les sécrétions (selles et urine).

Les auteurs expliquent que le système respiratoire fonctionne comme un filtre séquentiel : les voies respiratoires inférieures ne peuvent être atteintes que par des particules qui pénètrent avec succès à travers les niveaux antérieurs (naso-oro-pharynx et trachée). Le flux d'aérosols pendant l'inhalation

n'est pas stable, le profil de débit commence et se termine avec une valeur nulle et atteint le maximum (PIFR - débit inspiratoire de pointe) approximativement au milieu de la phase d'inhalation (cf figure 1). L'expiration en respiration normale est moins symétrique et plus longue que l'inhalation.

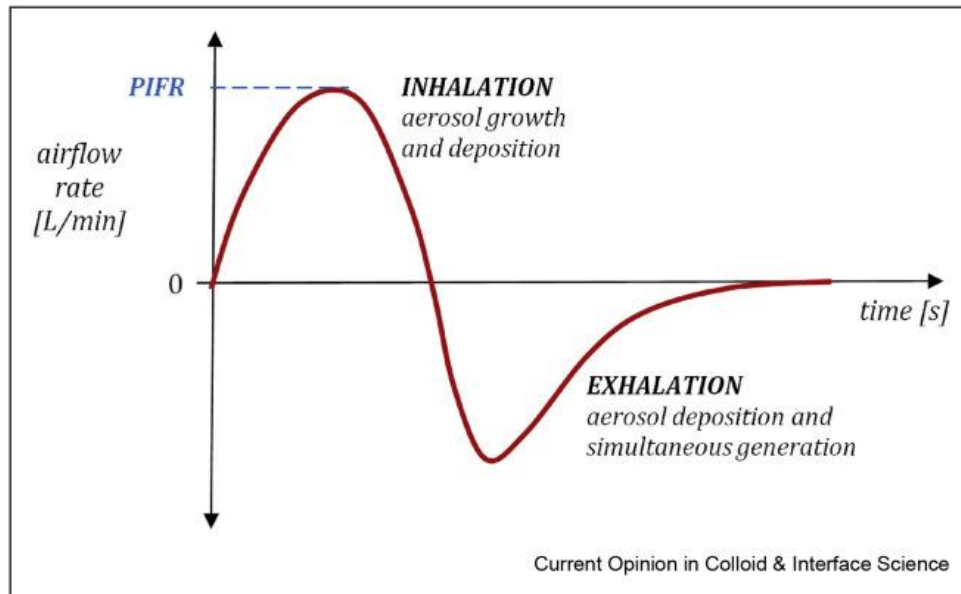


Figure 1 La dynamique typique du flux d'air et le comportement des aérosols pendant chaque phase de la respiration (*The typical airflow dynamics and aerosol behavior during each phase of breathing - Sosnowski et al. (1)*)

Les auteurs expliquent en détail la pénétration des particules dans le système respiratoire selon leur taille : « Par conséquent, la majorité des particules supérieures à $5 \mu\text{m}$ sont effectivement éliminées du flux d'air déjà dans le nez / la bouche / la gorge (c'est-à-dire les voies respiratoires supérieures), de sorte qu'elles sont absentes dans l'aérosol qui pénètre dans l'arbre bronchique. Après avoir traversé les voies respiratoires supérieures et la trachée, l'aérosol décélère dans les bronches en raison de l'augmentation de la section transversale totale des voies respiratoires. Le dépôt inertiel devient sans importance dans cette région pour deux raisons : le débit d'air inférieur et le manque de particules lourdes (grosses) déjà éliminées dans les voies respiratoires supérieures. Au lieu de cela, la sédimentation gravitationnelle commence à dominer pour les particules de 1 à $5 \mu\text{m}$ de taille. La sédimentation est ici plus efficace également en raison de l'augmentation du temps de séjour des particules dans les bronches et de la réduction progressive de leur diamètre (chemin de sédimentation plus court). En conséquence, seul un nombre limité de particules inférieures à $\sim 3 \mu\text{m}$ peut atteindre les alvéoles pulmonaires et s'y déposer. Les plus petites particules inférieures au micromètre subissent un mouvement brownien qui augmente leur dépôt dans la région pulmonaire. Ceci est également possible en raison des vitesses d'air très lentes (le flux rampant) et de la courte distance par rapport à la surface de dépôt, puisque la taille moyenne des alvéoles est de $\sim 200 \mu\text{m}$. Les particules qui ne sont pas déposées pendant l'inhalation peuvent être capturées dans le système respiratoire également

pendant l'expiration et il a été démontré qu'un changement rapide de la direction du flux d'air (de l'inhalation à l'expiration) intensifie le dépôt de particules ultrafines. Les particules de taille comprise entre 1 et 5 µm qui traversent les voies respiratoires supérieures ont une forte probabilité de dépôt dans l'arbre bronchique et les alvéoles. C'est pourquoi ils sont très préoccupants à la fois en toxicologie par inhalation et en aérosol-thérapie. Les particules ultrafines, inférieures à 100 nm (nanoparticules), ont également une probabilité de dépôt élevée dans ces régions. [...] Dans les voies respiratoires bronchiques, cette couche est formée de mucus, tandis que dans la zone pulmonaire (alvéoles), le liquide contient le surfactant pulmonaire). [...] Il est connu que les composants du surfactant pulmonaire, principalement des protéines spécifiques des surfactants, ont des fonctions antimicrobiennes et antifongiques, et ils se sont également avérés présenter une activité antivirale. Ceci a permis d'émettre une hypothèse sur un rôle possible du surfactant dans la protection contre le SRAS-CoV-2 qui était basée sur les effets néfastes observés provoqués par d'autres tensioactifs actifs sur les virus enveloppés ».

Les auteurs proposent également un tableau récapitulatif de la composition des aérosols exhalés dans différents contextes (Annexe 1).

Commentaire : Cet article est très instructif pour comprendre le mécanisme de transmission par voie respiratoire et appréhender la confusion induite par la définition du risque sur la seule base de la taille des particules.

➤ En avril 2021, Cheng *et al.* publient un retour d'expérience concernant un cluster impliquant 9 soignants et 12 patients d'un service de médecine palliative d'un hôpital de Hong Kong (4). Le cas index est une patiente de 91 ans prise en charge en chambre à 4 lits. Les cas sont définis comme étant tout patient ou soignant positif au SARS-CoV-2 et ayant été présent dans la même unité que la patiente index dans les 14 jours précédant et suivant son identification. L'enquête épidémiologique environnementale met en évidence une proportion plus importante d'ARN du SARS-CoV-2 au niveau des grilles d'aération situées à plus de 2m du patient ainsi que sur les surfaces proches du patient (respectivement : 36.4%, 8/22, vs 3.4%, 1/29, $p=0.003$). Les auteurs concluent à une possible contamination par voie aérienne et suggèrent la nécessité d'une réflexion sur la conception des systèmes d'aération.

Commentaires :

- Seul l'ARN du SARS-CoV-2 a été mis en évidence, traduisant ainsi la présence du virus à un moment donné, sans que sa viabilité n'ait été recherchée. De plus, les grilles d'aération étant moins régulièrement entretenues que l'environnement proche du patient, la présence d'ARN viral y est potentiellement plus facilement retrouvée.
- L'enquête est uniquement environnementale. Les pratiques de soin, la compliance au port d'EPI, les interactions entre patients ne sont pas questionnées. La difficulté d'application des mesures dans une chambre à 4 lits n'est pas non plus évaluée. Nous savons que la mise en place des

mesures barrières auprès des populations âgées est compliquée notamment dans les contextes de démence. Ce point n'est pas exploré mais aurait été intéressant aux vues de la moyenne d'âge des patients du service (âge médian de 84 ans [20-92]). A l'issue de l'enquête, le taux d'attaque est de 15% pour les patients (12 cas chez 78 patients) et de 8,1% pour les soignants (7 cas pour 86 soignants). Par comparaison, dans la littérature le taux d'attaque du virus de la grippe (qui se transmet par voie gouttelette) s'étend de 1% à 38% (5).

Point clés de ce chapitre : Un nombre limité de particules virales du SARS-CoV-2 peuvent théoriquement atteindre les voies respiratoires inférieures où elles seront opposées aux défenses de l'organisme que constitue le surfactant pulmonaire. La survie du SARS-CoV-2 dans l'environnement de soins (hors contexte expérimental) n'est pas démontrée à ce jour. Enfin, dans un contexte de cluster, les différents modes de transmission ne sont pas discutés, rendant hasardeuse la conclusion d'une transmission par voie aérienne prédominante.

DICHOTOMIE AIR/GOUTTELETTE

➤ Ather *et al.* décrivent en mars 2021 les mécanismes des infections aéroportées (16). Les auteurs présentent une liste d'agents pathogènes à transmission par voie aérienne incluant le virus de la grippe et les rhinovirus (responsables des rhumes) au même titre que les micro-organismes responsables de la Tuberculose et de l'Aspergillose. Ils ajoutent à la liste le SARS-CoV-2 en précisant qu'il s'agit à ce jour d'une supposition et font référence au travail de Morawska (17).

Ils relèvent que la **transmission par voie aérienne** est influencée par plusieurs facteurs :

- La température, certains virus tel que celui de la grippe se transmettant plus facilement lors de température basse.
- Le taux d'ensoleillement, les pays/régions ayant un ensoleillement quotidien moyen à plus élevé étant moins sujets à la transmission aérienne.
- L'humidité, qui lorsqu'elle est élevée protège les virus contre la destruction par la lumière UV, la vapeur d'eau formant une barrière protectrice autour des noyaux de gouttelettes.
- La ventilation, les courants d'air augmentant la distance parcourue par les particules infectieuses en suspension dans l'air.

A ces facteurs s'ajoutent également les conditions de vie des populations (urbain/rural, densité de population...). Les auteurs précisent que chaque pathogène possède son propre ensemble de conditions environnementales idéales à leur transmission aérienne et doit donc être étudié spécifiquement.

Commentaire : Cet article non spécifique au SARS-CoV-2, met en avant la singularité du mode de transmission des agents infectieux responsables d'infections aéroportées.

➤ En Avril 2021 Tang *et al.* parlent d'une « confusion » dans la terminologie du mode de transmission par voie aérienne et proposent d'explorer plusieurs dogmes (18). Ils publient un tableau récapitulatif des différentes interprétations des termes transmission par voie aérienne, aérosol, gouttelette, *Droplet nuclei*, particules. Il est intéressant de constater la grande disparité des définitions comme illustré dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Différence de signification des éléments de terminologie relatifs à l'aéroportage, selon les cliniciens, les spécialistes en aérosols et le grand public (*Differences between clinicians, aerosol scientists and the general public in understanding of airborne terminology – Tang et al. (18)*)

Term	Clinicians	Aerosol scientists	General public
Airborne	Long-distance transmission, such as measles; requires an N95/FFP2/FFP3 respirator (or equivalent) for infection control	Anything in the air	Anything in the air
Aerosol	Particle <5 µm that mediates airborne transmission; produced during aerosol-generating procedures and also requires an N95 respirator	Collection of solid or liquid particles of any size suspended in a gas	Hair spray and other personal/cleaning products
Droplet	Particle >5 µm that falls rapidly to the ground within a distance of 1–2 m from source; requires a surgical mask for infection control	Liquid particle	What comes out of an eyedropper
Droplet nuclei	Residue of a droplet that has evaporated to <5 µm; synonymous with 'aerosol'	A related term, 'cloud condensation nuclei', refers to small particles on to which water condenses to form cloud droplets	Never heard of!
Particle	Virion	Tiny solid or liquid 'blob' in the air	Like soot or ash

Les auteurs évoquent un dogme concernant les aérosols : « *Les aérosols sont des gouttelettes d'un diamètre inférieur ou égal à 5 µm* » issu d'une définition historiquement incorrecte et reprise par l'OMS. Le diamètre des gouttelettes respiratoires (émises par la parole, la toux, les éternuements et même la respiration) couvre en réalité un spectre allant de < 1 µm à > 100 µm. Les plus petites gouttelettes sèchent rapidement jusqu'à atteindre 20 à 40% de leur diamètre d'origine, laissant des résidus appelés « noyaux de gouttelettes » que la plupart des cliniciens pensent être synonymes d'« aérosols ». Les auteurs actent qu'un seuil de taille plus rationnel pour distinguer les gouttelettes des aérosols, en termes de comportement physique et de voie d'exposition, est de 100 µm. Ils clarifient en précisant que :

- les gouttelettes sont des particules qui tombent au sol (ou sur toute surface, y compris les surfaces verticales) sous l'influence de la gravité et / ou de l'élan de l'air expiré d'une personne infectée

- les aérosols sont des particules qui restent en suspension en raison de la taille et / ou des conditions environnementales.

Commentaire : Cet article met en avant les confusions et incompréhensions entre les cliniciens et scientifiques spécialisés en aérodynamique, et qui s'étend au grand public : la définition même des notions aérosol, transmission aéroportée, particules... Eléments de compréhension essentiels pour clarifier les messages et mésinformations.

Point clés de ce chapitre : Les différentes définitions disponibles des termes « aérosol » et « aérosolisation » génèrent de nombreuses confusions. Un aérosol étant composé de particules de différentes tailles qui interagissent et évoluent en fonction de nombreux facteurs environnementaux. Ces facteurs environnementaux conditionnent spécifiquement le risque de transmission des agents pathogènes présents dans les aérosols, et ne sont pas transposables entre pathogènes différents.

ROLE DES FINES PARTICULES (eg. *Particulate matter, PM*)

➤ Chatkin *et al.* publient en septembre 2020 une revue narrative visant à évaluer l'impact du tabac, de la pollution et des conditions environnementales sur la pandémie de COVID-19 (19). Les auteurs rappellent que la pollution de l'air est bien reconnue comme une cause d'inflammation systémique prolongée affectant le système immunitaire inné, en particulier dans les voies respiratoires. Ces mécanismes pourraient au moins partiellement expliquer le nombre important de cas de COVID-19, avec des taux de létalité plus élevés dans les régions où les taux de pollution environnementale sont élevés. Les auteurs supposent que la chute des taux de pollution atmosphérique dans certaines villes et régions liée au confinement et/ou éloignement social a pu influencer la diminution de la gravité de l'épidémie.

Commentaire : L'argumentaire de cette revue littéraire inclus peu d'études spécifiques au COVID, et celles présentées ne tiennent pas compte des autres facteurs ayant pu influencer l'incidence des cas de COVID (démographie, système de santé et accès aux soins, politique d'enrayement de l'épidémie...).

➤ Farhangrazi *et al.* publient en septembre 2020 un avis concernant le lien entre PM et augmentation du risque de transmission du SARS-CoV-2 (20). La cible de liaison du SARS-CoV-2 est le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), exprimée par les cellules épithéliales pulmonaires des voies respiratoires inférieures. Lors de l'inhalation les virus liés aux particules de taille supérieure à 5 µm se déposent principalement dans les voies respiratoires supérieures en raison d'une plus grande inertie. Cependant, le fait que les PM puissent servir de transporteur au

virus augmenterait la persistance virale dans les voies respiratoires supérieures. Les auteurs supposent que même si certains virus liés aux PM restaient intacts et infectieux, leur titre viral serait très bas. Le risque d'infection virale serait majoré en cas d'irritation et d'ulcération de l'épithélium nasal, notamment chez les individus où la clairance mucociliaire est réduite (tabac, asthme, SDRA). Enfin, les auteurs expliquent que les particules en suspension dans l'air étant généralement de nature complexe et composite, leur compactage peuvent générer des particules plus fines. Ainsi, des particules < 5 µm pourraient selon leurs formes et leurs densités, se diffuser dans les bronches primaires, secondaires et terminales et ainsi atteindre les alvéoles par sédimentation.

Commentaire : Pour leur travail Farhangrazi *et al.* ont choisi de spéculer sur le rôle supplémentaire des particulaires en suspension dans le risque de transmission du SARS-CoV-2. Les conclusions des auteurs sont donc à confirmer.

➤ Domingo *et al.* publient également en septembre 2020 une revue visant à évaluer la relation potentielle entre les concentrations de polluants atmosphériques sur la transmission aérienne du SARS-CoV-2 et la gravité du COVID-19 chez les patients infectés (21).

Les auteurs concluent que résultats de la plupart des études examinées suggèrent que l'exposition chronique à certains polluants atmosphériques conduit à des formes plus graves et mortelles de COVID-19 et retarde / complique le rétablissement des patients atteints de cette maladie.

Commentaire : Cette synthèse d'études écologiques, comme les travaux de Chatkin *et al.* cités précédemment, n'aborde pas forcément les autres facteurs ayant pu influencer l'incidence d'infections à SARS-CoV-2.

➤ Carraturo *et al.* en octobre 2020 s'intéressent à la persistance du SARS-CoV-2 dans l'environnement (22). Les auteurs précisent bien que l'exposition prolongée à des sources environnementales contaminées peut générer des risques accrus de transmission virale, cependant la dissémination aérienne du COVID-19 exploitant les particules n'est pas une voie de transmission majeure.

Commentaire : La réflexion des auteurs est basée sur les études expérimentales environnementales disponibles, non spécifiques au SARS-CoV-2 mais apportant un éclairage sur le comportement possible du virus.

➤ Copat *et al.* publient en décembre 2020 une revue afin de fournir un état de l'art actualisé des récentes études épidémiologiques traitant de la compréhension du rôle de la pollution atmosphérique, en particulier les PM_{2,5}, PM₁₀ et NO₂, dans la propagation du SARS-CoV-2 et la létalité du COVID-19 (23). Les auteurs utilisent la méthode PRISMA et choisissent comme critères d'inclusion toutes les études épidémiologiques disponibles visant à identifier toute association

temporelle et spatiale entre les cas et / ou décès de COVID-19 déclarés et les données de pollution atmosphérique liées aux PM_{2,5}, PM₁₀ et NO₂, excluant ainsi toute lettre, avis, commentaires, articles critiques ou non pertinents. Ils retiennent finalement 15 articles. Les auteurs concluent que la littérature met en évidence la contribution importante de l'exposition chronique à la pollution atmosphérique sur la propagation et la létalité du COVID-19. Les auteurs postulent que les disparités de résultats entre les pays peuvent être liées aux stratégies de confinement, au stade de l'infection, aux caractéristiques topographiques, sociodémographiques et socio-économiques, au niveau de pollution atmosphérique et aux facteurs météorologiques.

Commentaire : La méthodologie de cette revue est claire et reproductible. Les données disponibles sont issues d'études pour certaines non spécifiques au SARS-CoV-2, mais la notion de particules elle-même est questionnée au-delà de la notion de quantité de virus transporté sur les particules. Les auteurs soulignent les limites de leur travail, notamment le fait que les autres facteurs pouvant impacter sur la létalité ou la gravité des infections à SARS-CoV-2 ne soient pas toujours explorés dans les études incluses.

➤ Chen *et al.* publient en janvier 2021 une revue dont l'objectif est d'examiner les caractéristiques des particules d'aérosol émises à partir de sources intérieures, et comment l'exposition aux particules affecte les infections respiratoires humaines et le transport des agents pathogènes en suspension dans l'air (24). Ils mettent en évidence la production de nanoparticules (< 100 nm) par le tabagisme, la cuisson, le nettoyage à l'aspirateur, l'impression laser, les bougies allumées, les bobines anti-moustiques et les encens. Les auteurs suggèrent que l'exposition chronique à ces particules ultrafines pourrait altérer les voies respiratoires humaines du fait d'un stress oxydatif et de la réponse inflammatoire.

Commentaire : Ce travail porte sur les infections respiratoires en général, et est donc non spécifique au SARS-CoV-2, mais ses conclusions sur les conséquences de l'exposition chronique rejoignent les autres études précédemment citées.

➤ En mars 2021, Duval *et al.* proposent une réflexion fondamentale sur les interactions entre le virion du SARS-CoV-2 et les particules présentes dans l'air en transposant les dernières connaissances physico-chimiques de la réactivité des nanoparticules (25). Le terme virion fait référence au stade vecteur de la maladie virale, forme sous laquelle il existe en dehors de la cellule hôte. Le SARS-CoV-2 est lui-même une nanoparticule, avec un rayon compris entre 30 et 70 nm. Les auteurs se concentrent sur les facteurs qui peuvent influencer sa sorption (fixation) sur les particules en suspension dans l'air et la désorption ultérieure des particules inhalées à proximité des récepteurs ACE2 dans la région alvéolaire des poumons.

Après que les virions soient expulsés par l'hôte via des gouttelettes, leurs interactions avec d'autres composants des gouttelettes respiratoires vont influencer la stabilité de la forme infectieuse. De plus, la dose infectieuse du SRAS-CoV-2 n'a pas encore été estimée et dépendra de la réponse immunitaire d'un individu. Les auteurs précisent que les estimations suggèrent que la dose infectieuse pourrait être de l'ordre de 10^2 à 10^3 virions.

Cette réflexion repose sur une infectiosité supposée du virion basée sur travaux expérimentaux de van Doremalen (10) menés dans un tambour de Goldberg. Ce travail met cependant en avant la plausibilité d'un vecteur particulière, les PM_{2,5} pouvant théoriquement servir de navette pour la livraison de SARS-CoV-2 aux récepteurs ACE2 dans les épithéliums pulmonaires.

Commentaire : Cet article apporte des éléments de réflexion essentiels pour comprendre les mécanismes d'infection à SARS-CoV-2, mais sa transposabilité au contexte clinique en terme de risque de transmission est à modérer car cette étude est basée sur des données expérimentales.

Point clés de ce chapitre : Les PM_{2,5} peuvent servir de vecteur pour les virions du SARS-CoV-2 et faciliter sa dissémination dans un périmètre plus large et/ou son introduction au niveau des voies aériennes inférieures. Cependant, la durée de vie du SARS-CoV-2 et donc son infectiosité n'est à ce jour pas connue hors contexte expérimental. La susceptibilité de l'hôte est un facteur important, avec un risque plus élevé de contamination ou de forme grave chez les personnes ayant notamment des facteurs de risques locaux (clairance muco-ciliaire) ou généraux (diabète, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique...)

MASQUE CHIRURGICAL versus FFP2/N95

➤ En Octobre 2020 Violante *et al.* publient une revue de la littérature incluant les études originales, ou les revues, visant à comparer l'efficacité des masques chirurgicaux par rapport aux N95/FFP dans la prévention des infections transmises par gouttelettes / infections aéroportées chez l'homme (26). Les revues expérimentales ont été exclues lors de la sélection car non transposables en condition réelle et ne répondant donc pas à leur questionnement. La méthodologie de sélection des articles est décrite de façon très précise et garantit la reproductibilité. Sept revues de la littérature ont été incluses. Les auteurs relèvent plusieurs points :

- La majorité des revues systématiques précédemment rapportées ne fournissent pas de preuves claires que les N95/FFP2 soient plus efficaces que les masques chirurgicaux pour prévenir les infections respiratoires, et en particulier les infections respiratoires virales, chez les professionnels de santé. Les auteurs précisent « *Cette conclusion semble se fonder sur les meilleures preuves scientifiques disponibles à ce jour, même si elle va à l'encontre de la « sagesse conventionnelle » actuelle* ».

- Une source d'incertitude concerne le temps réel pendant lequel chaque participant à l'étude a porté le dispositif qui lui a été attribué (point non vérifié dans la méthodologie des études revues). Les auteurs précisent que le port d'un N95/FFP2 est plus gênant et difficile à respecter. Le masque chirurgical est plus susceptible d'être porté en continu pendant toute la période au cours de laquelle des contacts à risque peuvent survenir. La supériorité supposée des N95/FFP2 par rapport aux masques chirurgicaux pour la protection contre les infections aéropartées est basée sur le fait que les premiers sont testés pour leur capacité à filtrer les aérosols plus petits que les aérosols avec lesquels les masques chirurgicaux sont testés (0,6 contre 3 μm , en accord avec les normes EN149 et 14683). Mais cela ne tient pas compte du fait que les microorganismes émis par la respiration ou par la voix des personnes infectées sont effectivement logés dans des particules liquides qui ont un diamètre typique bien supérieur à celui d'un virus, jusqu'à 500 μm . Cette nuance expliquerait pourquoi, dans les études cliniques comparant les N95/FFP et les masques chirurgicaux, les premiers n'ont pas montré une capacité supérieure à prévenir les infections virales aéropartées que les seconds.

Les auteurs concluent : « *Par conséquent, si (sur la base de considérations théoriques sur les caractéristiques de protection de l'appareil), l'utilisation de respirateurs à masque filtrant pour protéger les travailleurs de la santé contre le risque d'infections aéropartées est considérée comme préférable, il semble souhaitable que l'utilisation de tels appareils soit préférée pour les opérations à un risque plus élevé d'expositions (qui ont généralement une durée réduite) en raison du plus grand travail respiratoire que l'utilisation des respirateurs N95 / FFP2 implique, par rapport à l'utilisation de masques chirurgicaux.* »

Commentaire : La méthodologie de cette revue est intéressante car les auteurs ont exclu les études expérimentales, leur permettant une réflexion sur des données dans un contexte de soin. Les forces et faiblesses de chaque dispositif liées à l'utilisation sur le terrain (confort, nécessité de fit check/ajustement...) sont évoquées par les auteurs et éclairent sur les résultats obtenus.

➤ En novembre 2020, Xu *et al.* proposent un bilan de l'état des connaissances sur les différentes caractéristiques de filtration des masques (27).

Les auteurs précisent que les capacités de filtration des appareils de protection respiratoire peuvent être affectées par des facteurs intrinsèques (propriétés géométriques, densité de charge électrostatique et composition chimique du milieu fibreux), et extrinsèques (débit d'inhalation, humidité et durée de stockage).

Commentaire : Cette revue synthétise les caractéristiques physiques des masques, et éclaire sur leur fonctionnement théorique.

➤ Tabatabaeizadeh *et al.* publient en janvier 2021 une méta-analyse (méthode PRISMA) sur la transmission aérienne du SARS-CoV-2 et l'intérêt du masque (28). Les études ont été incluses dans cette méta-analyse si le RR (IC à 95%) pour l'association de l'utilisation du masque avec la COVID-19 pouvait être obtenu. Le risque de biais des études a été évalué par l'échelle Newcastle – Ottawa. A l'issue de la sélection 4 articles ont été inclus (sur 7688 références obtenues avec les équations de recherche initiales).

Les 4 articles retenus ont montré que l'utilisation d'un masque facial était liée à une diminution du risque d'infection par le SARS-CoV-2 avec une association statistiquement significative (RR combiné 0,12 ; IC 95% [0,06, 0,27] (P <0,001)). L'hétérogénéité des études était minimale (I² = 43,3% et P = 0,152).

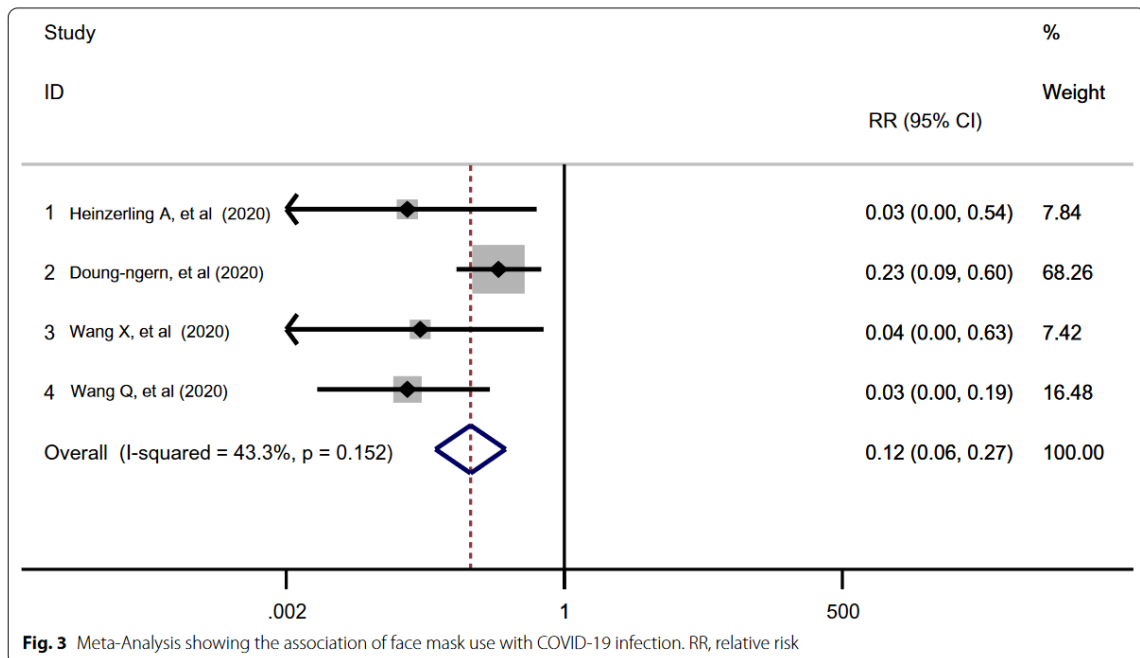


Figure 2 : Méta-analyse montrant l'association de l'utilisation d'un masque facial avec une infection au COVID-19. RR, risque relatif
(*Meta-Analysis showing the association of face mask use with COVID-19 infection. RR, relative risk - Tabatabaeizadeh et al. (28)*)

Tableau 3 : Études montrant l'association entre l'utilisation d'un masque et l'infection COVID-19 (*Studies showing the association of face mask use with COVID-19 infection - Tabatabaeizadeh et al. (28)*)

Study (year)	Country	Sample size (n)	Main findings	RR (95% CI)
Heinzerling et al. [19]	USA	37	A strong association of proximity of the exposed individual without face mask with the risk of infection	0.03 (0.002–0.54)
Doung-ngern et al. [18]	Thailand	1716	All time wearing face masks associated with lower risk of SARS-CoV-2 infection compared to individuals who do not wearing face masks	0.23 (0.09–0.6)
Wang et al. [21]	China	493	Precise occupational protection is necessary for fighting COVID-19	0.04 (0.002–0.63)
Wang et al. [20]	China	5442	Inadequate protection leads to higher risk of infection in medical staff members	0.03 (0.004–0.19)

RR relative risk

Commentaires :

La méta-analyse repose sur plusieurs hypothèses de distribution des paramètres, au sein des études et entre les études, qui sont parfois cachées.

La réalisation d'une méta-analyse avec peu d'études, comme c'est le cas dans celle de Tabatabaeizadeh *et al.*, peut aboutir à des résultats fortement biaisés. Par exemple, l'estimation de l'hétérogénéité entre les études est difficile dans ce cas, et une estimation inexacte de ladite hétérogénéité peut conduire à des intervalles de confiance trop étroits.

Différentes approches (fréquentistes et surtout bayésiennes) ont été proposées pour éviter les conclusions fallacieuses.

Les données fournies par Tabatabaeizadeh *et al.*, ne permettent pas une re-analyse de leur méta-analyse, en utilisant plusieurs modèles pour tester la robustesse de leurs résultats.

➤ En Mars 2021 Leung *et al.* nous proposent une revue des connaissances actuelles sur les différents modes de transmission des virus respiratoires (5). Les auteurs rappellent l'importance d'une réflexion globale plutôt que spécifique à un seul mode de transmission ainsi que la difficulté de la dichotomie Air versus gouttelette, de nombreux paramètres pouvant entrer en jeu. Les virus respiratoires peuvent être transmis via les sécrétions respiratoires sur plusieurs voies indépendamment et simultanément. L'article présente plusieurs schémas illustrant les déterminants viraux et environnementaux de la survie et de la transmission du SARS-CoV-2, les déterminants de la susceptibilité de l'hôte (Annexe 2).

L'article présente un tableau récapitulatif des transmissibilités, des modes de transmission et mesures spécifiques liées à la transmission des virus respiratoires courants chez l'homme (virus influenza, adénovirus humain, coronavirus humain, virus de la rougeole, virus parainfluenza, virus respiratoire syncytial, virus de la varicelle) (Annexe 3). On constate que seuls les virus de la varicelle et de la rougeole relèvent des précautions complémentaires air bien que des preuves de transmission par aérosol existent pour l'ensemble des virus présentés. Cette particularité est liée au fait que contrairement aux autres, ces deux virus n'ont pas ou très peu de preuve de transmission via les autres modes : contact et gouttelettes.

Commentaire : Cet article non spécifique au SARS-CoV-2 reprend largement les différents éléments en jeu dans la transmission des infections respiratoires.

➤ En Avril 2021 Tang *et al.* évoquent également dans leur article deux dogmes concernant les masques :

- « *S'il est en suspension dans l'air, les masques chirurgicaux (ou les revêtements faciaux en tissu) ne fonctionneront pas* » (18). Les auteurs précisent que ce dogme part du principe « binaire simplifié à l'extrême » que les masques fonctionnent (complètement) ou ne fonctionnent pas (du tout) contre les virus dans les particules respiratoires. Or la réalité est

plus subtile. Les masques chirurgicaux peuvent contenir, et donc réduire, jusqu'à 3 à 4 fois, la dissémination des virus excrétés par un porteur infecté (environ 67 à 75%), voire 100% dans le cas des coronavirus saisonniers, réduisant ainsi le risque d'exposition des personnes à proximité. Les auteurs précisent que la capacité de filtration des masques chirurgicaux de l'ordre du micron est souvent « considérable », même si elle varie selon le fabricant. Ainsi, ils protègent le porteur en réduisant de 6 fois en moyenne l'exposition aux gouttelettes et aux aérosols provenant d'individus infectés (de 1,1 à 55 fois). Les masques N95 / FFP2 possèdent de meilleures capacités de filtration à condition d'être testés de manière appropriée pour éviter les fuites d'aérosols dans la zone de respiration.

- *"Le virus ne mesure que 100 nm (0,1 µm), donc les filtres et les masques ne fonctionneront pas"*. Les auteurs évoquent deux points de confusion pour ce dogme.
 - Les filtres ne sont pas un simple « tamis », ils éliminent physiquement les particules du flux d'air en utilisant une combinaison d'impaction, d'interception, de diffusion et des forces électrostatiques, générant un « piège à collision dynamique ». L'efficacité de filtration minimale se produit généralement pour des particules d'environ 0,3 µm de diamètre.
 - Les virus ne sont généralement pas « nus ». Ils sont expulsés de l'hôte dans des gouttelettes contenant de l'eau, du sel, des protéines et d'autres composants des sécrétions respiratoires. Les gouttelettes salivaires et muqueuses sont beaucoup plus grosses que le virus, et c'est la taille globale qui détermine la façon dont les gouttelettes et les aérosols se déplacent et sont capturés par les fibres du masque et du filtre.

Commentaire : Les auteurs s'attaquent à plusieurs mythes et éclairent sur la confusion liée à certaines définitions. Cependant, la méthodologie de recherche et les critères de choix des références retenues pour alimenter leur réflexion sur chaque mythe ne sont pas décrits.

Point clés de ce chapitre

En conclusion, les preuves scientifiques actuellement disponibles suggèrent que les masques chirurgicaux et les N95/FFP2 confèrent un degré équivalent de protection contre les infections virales en suspension dans l'air. Ce point peut s'expliquer de plusieurs façons notamment par le meilleur confort des masques chirurgicaux permettant un port continu. Bien que le virion du SARS-CoV-2 soit une nanoparticule, il peut être intégré à une gouttelette le rendant plus volumineux et l'empêchant d'atteindre de façon systématique les voies aériennes supérieures.

CONCLUSION

L'une des principales voies d'infection au COVID-19 est la transmission du virus SARS-CoV-2 sous forme d'aérosol qui peut pénétrer directement à la surface du système respiratoire par inhalation. La notion d'aérosol est à comprendre dans le sens d'un nuage de particules solides et liquides de différentes tailles. De nombreux facteurs entrent en jeu pour entraîner un risque de transmission d'infections virales, parmi lesquels des facteurs environnementaux (humidité, température, pH, flux d'air, UV) et la susceptibilité de l'hôte.

A l'international, le CDC et l'OMS (29,30) restent sur leur positionnement d'octobre 2020 précisant que le mode de transmission principal est de type gouttelette lors de contacts plutôt proches, le risque de transmission par voie aérienne ne survenant que dans certaines circonstances particulières :

- Espaces fermés dans lesquels une personne infectieuse a exposé des personnes susceptibles ;
- Exposition prolongée à des particules respiratoires, souvent générées par un effort expiratoire (par exemple, des cris, des chants, de l'exercice physique) qui ont augmenté la concentration de gouttelettes respiratoires en suspension ;
- Ventilation ou traitement de l'air inadéquats qui a permis une accumulation de petites gouttelettes et particules respiratoires en suspension.

Ces situations particulières, à haute densité virale, sont plus fréquentes en communautaire qu'en établissement de santé où les soignants sont vigilants dans la mise en œuvre des recommandations de prévention de la transmission du SARS-CoV-2 (précautions gouttelette et contact, avec port systématique du masque limitant l'exposition, l'aération des locaux...). De plus, beaucoup de services de soin sont équipés d'un système de ventilation ou d'une centrale de traitement d'air, adaptés au niveau de risque des différentes activités de soin du secteur concerné et permettant par la même occasion de limiter le risque d'accumulation de petites gouttelettes. Il est cependant possible de se questionner sur un risque plus fréquent de transmission par voie aérienne en communautaire, dans les espaces clos non ou mal ventilés, et où les situations de haute densité virale favorables à ce mode de transmission sont plus fréquentes (31).

Les preuves scientifiques actuellement disponibles suggèrent que les masques chirurgicaux et N95/FFP2 confèrent un degré équivalent de protection contre les infections virales en suspension dans l'air, hors situations de soins et gestes à risque de génération d'aérosols. En effet, bien que possédant une meilleure capacité de filtration théorique, en pratique le port de N95/FFP est beaucoup plus contraignant. De plus, beaucoup d'établissements de santé possèdent un nombre

limité de modèles de masques FFP (32), ne permettant pas à tous les soignants de disposer d'un masque FFP adapté à leur morphologie de visage.

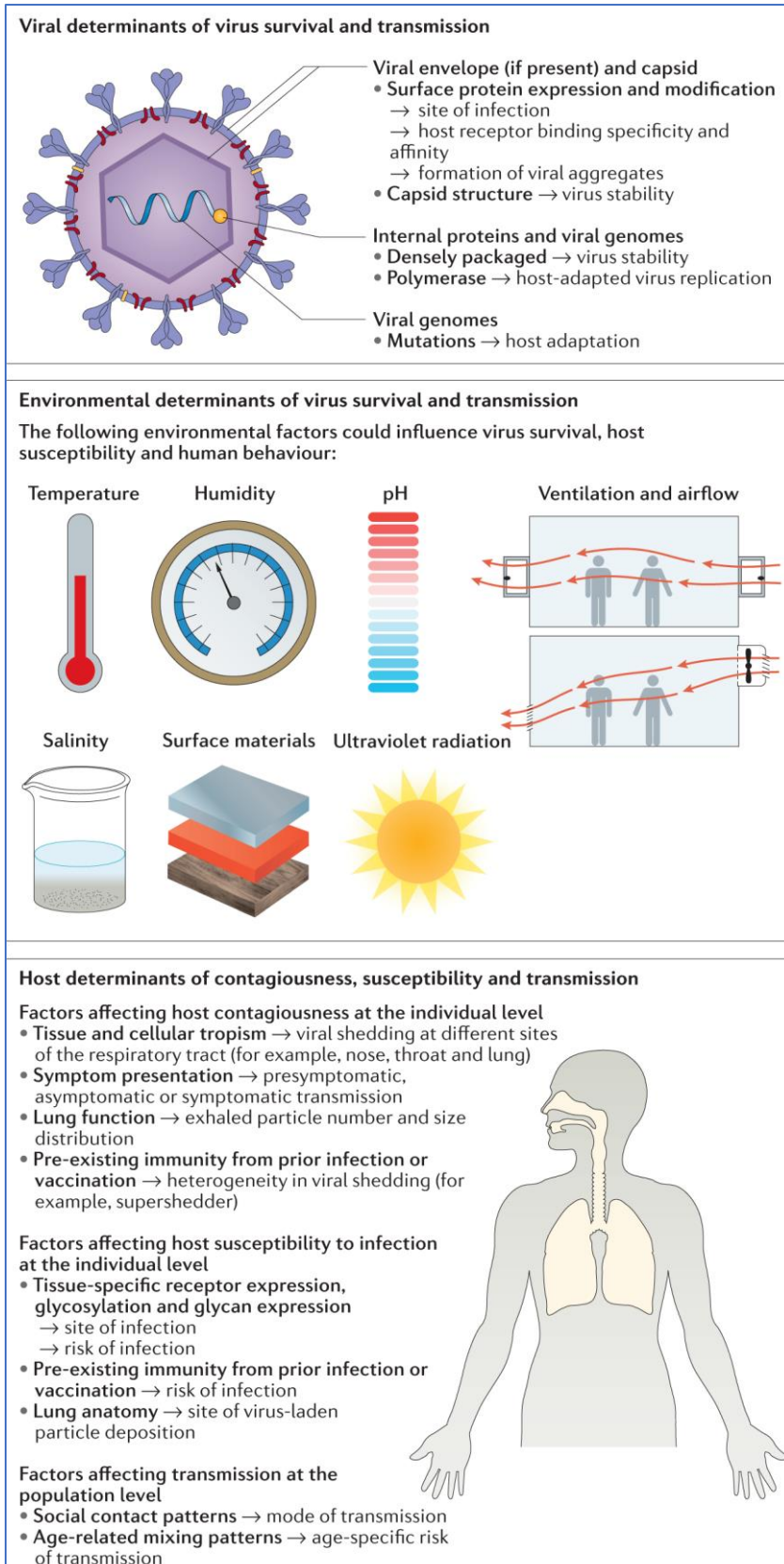
Avec la pandémie, les structures de soin n'ont pas systématiquement le contrôle sur les références et la mise à disposition pour chaque soignant d'un masque FFP, adapté et testé pour la morphologie de son visage, est compliquée à mettre en œuvre. De plus, le virus est certes une nanoparticule, mais lors de l'émission par le porteur, il est mêlé aux gouttelettes et autres particules en suspension. Ces différents éléments peuvent expliquer les résultats présentés concernant l'équivalence de protection entre les N95/FFP et les masques chirurgicaux. Enfin, le mode de transmission du SARS-CoV-2 n'est pas limité à la voie respiratoire mais peut également comprendre les voies par contact et oculaire et il convient d'en tenir compte dans les réflexions (33,34).

Ainsi, à la lumière des publications récentes, il n'y a pas à ce jour d'éléments en faveur d'une modification des recommandations de la SF2H en vigueur pour la prévention de la transmission du SARS-CoV-2.

ANNEXE 1 : Taille des particules d'aérosol expirées dans des conditions respiratoires variables chez des patients sains et infectés (*Particle size of exhaled aerosol under variable breathing conditions by healthy and infected patients - Sosnowski et al. (1)*)

Breathing maneuver	Particle size	Other essential data and remarks	Ref.
Mouth breathing, nose breathing, coughing, talking	The majority of particles are below 0.6 μm	Concentration of droplets $\leq 1 \mu\text{m}$: - up to $\sim 180 \text{ dm}^{-3}$ for coughing - up to $\sim 30 \text{ dm}^{-3}$ for mouth breathing and talking - up to 11 dm^{-3} for nose breathing Concentration of droplets $> 1 \mu\text{m}$: - up to 35 dm^{-3} for coughing - up to 6 dm^{-3} for mouth breathing - up to $\sim 4.5 \text{ dm}^{-3}$ for talking - up to $\sim 1.5 \text{ dm}^{-3}$ for nose breathing	[34]
Breathing with different intensity and breath holding	Modal value of droplet diameter $\sim 1 \mu\text{m}$	Reduction of the number of exhaled droplets by breath holding suggests that they are formed in bronchioles during inhalation (they sediment in the alveoli during breath holding)	[44]
Breathing, vocalization, speech, cough	The majority of droplets are $< 0.8 \mu\text{m}$ for all activities	Total droplet concentration: - breathing: 100 dm^{-3} - sustained vocalization and cough: 1100 dm^{-3} Unimodal size distribution ($\sim 0.8 \mu\text{m}$) for breathing, bimodal for vocalization (modes ~ 0.8 and $1.8 \mu\text{m}$), trimodal for speech (~ 0.8 , 1.8 and $3.5\text{-}5 \mu\text{m}$)	[38]
Speaking, coughing	Median diameter (count): $13.5 \mu\text{m}$ cough $16.5 \mu\text{m}$ speech	Droplet size distribution measured with interferometric Mie imaging Droplet concentration: - Speech: $4\text{-}220 \text{ dm}^{-3}$ - Cough: $2400\text{-}5200 \text{ dm}^{-3}$ (i.e. up to 2000 droplet per cough) Droplet velocity: - 3.9 m/s for speaking - 11.7 m/s for coughing	[45]
Speaking, coughing	Droplet size range: $10\text{-}100 \mu\text{m}$	Measuring method: solid impaction and microscopy. The majority of droplets were $35\text{-}50 \mu\text{m}$ for speaking, and $35\text{-}100 \mu\text{m}$ for coughing	[40]
Sneezing	Droplet size range $20\text{-}1000 \mu\text{m}$ (volume-based droplet size distribution)	Unimodal or bimodal size distribution with volumetric mode diameter equal: $360 \mu\text{m}$ (unimodal) 72 and $386 \mu\text{m}$ (bi-modal)	[41]
Breathing, speech, sustained vocalization, coughing	Droplets in the size range of $0.1\text{-}1000 \mu\text{m}$	Generation of droplets in lower respiratory tract (bronchial fluid film burst), larynx (voicing/coughing) and oral cavity (speech and coughing) results in trimodal droplet size distribution. Mode diameters: - for speech: $1.6, 2.5, 145 \mu\text{m}$ - for cough: $1.6, 1.7$ and $123 \mu\text{m}$	[46]
Cough of patients with influenza: active and recovered	Droplet size range $0.35\text{-}10 \mu\text{m}$, the majority $< 3 \mu\text{m}$ (63% in the respirable size fraction) count median diameter: $0.63 \mu\text{m}$	Number of droplets: $900\text{-}300\,000$ droplets per cough (active or recovered patients)	[47]
Oral and nasal breathing of various dynamics, speech with various loudness	97% droplets $< 1 \mu\text{m}$		[48]
Speech	Droplet size range: $0.05\text{-}10 \mu\text{m}$; geometric mean diameter (number-based) $\sim 1 \mu\text{m}$, regardless of voice amplitude	The number of emitted droplets increases with speech loudness from $< 100 \text{ dm}^{-3}$ up to 300 dm^{-3} Vocalization activates laryngeal particle generation	[39]
Cough and cough with covering (hand, tissue, surgical mask)	The majority of droplets $< 0.5 \mu\text{m}$	Droplet concentration: up to 300 dm^{-3} No essential filtration effect of submicrometer particles by covering of mouth with hand, sleeve, tissue or surgical mask	[49]
Breathing by patients infected with human rhinovirus (HRV)	80% of exhaled droplets in $0.3\text{-}0.5 \mu\text{m}$ diameter range	Droplet concentration: up to 7200 dm^{-3} for exhalation with tidal volume. No HRV detected in collected breath samples	[50]

Annexe 2 : Déterminants viraux, environnementaux et hôtes de la transmission du virus respiratoire. Les facteurs viraux, environnementaux et hôtes influent sur le succès de la transmission en régissant l'infektivité du virus respiratoire, la contagiosité de la personne infectée, le stress environnemental sur le virus, qui affecte sa persistance et sa survie pendant la transmission, et la sensibilité de la personne exposée. (*Viral, environmental and host determinants of respiratory virus transmission. Virus, environmental and host factors influence whether a successful transmission occurs by governing the infectivity of the respiratory virus, the contagiousness of the infected person, the environmental stress on the virus, which affects its persistence and survival during transmission, and the susceptibility of the exposed person - Leung et al. (5)*)



Transmissibility and transmission	HCoV	IV	MeV	PIV	RSV	HMPV	VZV	RhV	HAdV ^a
<i>Evidence for aerosol transmission^{c,e}</i>									
Infectious virus survival in experimentally generated aerosols	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-	✓
Virus genetic material recovered in aerosols in human exhaled breath ^f	✓	✓	-	✓	✓	✓	-	✓	-
Infectious virus recovered in aerosols in human exhaled breath	-	✓	-	-	-	-	-	-	-
Virus genetic material recovered in aerosols in the air	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓
Infectious virus recovered in aerosols in the air	✓	✓	-	-	✓	-	-	-	-
Infection initiated via exposure to infectious virus in aerosols demonstrated in volunteer studies	-	✓	-	-	-	-	-	✓	✓
Transmission of laboratory-confirmed infection via aerosols demonstrated in observational studies	✓	✓	✓	-	-	-	✓	-	-
Transmission of laboratory-confirmed infection via aerosols demonstrated in volunteer studies	-	-	✓	-	-	-	✓	✓	-
<i>Transmission-based precautions in health-care settings^g</i>									
Contact precautions ^h	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y
Droplet precautions	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y
Airborne precautions	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N

HAdV, human adenovirus; HCoV, human coronavirus; HMPV, human metapneumovirus; MeV, measles virus; N, not recommended; PIV, parainfluenza virus; RhV, rhinovirus; RSV, respiratory syncytial virus; SAR, secondary attack rate; VZV, varicella zoster virus; Y, recommended; ✓, evidence identified; (✓), evidence identified only in particles with aerodynamic diameter between 5 and 100 μ m (applicable to droplet transmission only); -, evidence not found

BIBLIOGRAPHIE

1. Sosnowski TR. Inhaled aerosols: their role in COVID-19 transmission including biophysical interactions in the lungs. *Curr Opin Colloid Interface Sci.* 2021 Mar 24;101451.
2. Harding H, Broom A, Broom J. Aerosol-generating procedures and infective risk to healthcare workers from SARS-CoV-2: the limits of the evidence. *J Hosp Infect.* 2020 Aug;105(4):717–25.
3. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PloS One.* 2012;7(4):e35797.
4. Cheng VC-C, Fung KS-C, Siu GK-H, Wong S-C, Cheng LS-K, Wong M-S, et al. Nosocomial outbreak of COVID-19 by possible airborne transmission leading to a superspreading event. *Clin Infect Dis.* 2021 Apr 14;ciab313.
5. Leung NHL. Transmissibility and transmission of respiratory viruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2021 Mar 22 [cited 2021 Apr 19]; Available from: <http://www.nature.com/articles/s41579-021-00535-6>
6. Fennelly KP. Particle sizes of infectious aerosols: implications for infection control. *Lancet Respir Med.* 2020 Sep;8(9):914–24.
7. Galvani AP, May RM. Dimensions of superspreading. *Nature.* 2005 Nov;438(7066):293–5.
8. Lloyd-Smith JO, Schreiber SJ, Kopp PE, Getz WM. Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. *Nature.* 2005 Nov;438(7066):355–9.
9. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, Morwitzer MJ, Creager HM, Santarpia GW, et al. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. *Sci Rep.* 2020 Dec;10(1):12732.
10. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020 Apr 16;382(16):1564–7.
11. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature.* 2020 Jun;582(7813):557–60.
12. Guo Z-D, Wang Z-Y, Zhang S-F, Li X, Li L, Li C, et al. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jul;26(7):1583–91.
13. Cheng VC-C, Wong S-C, Chan VW-M, So SY-C, Chen JH-K, Yip CC-Y, et al. Air and environmental sampling for SARS-CoV-2 around hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020 Nov;41(11):1258–65.
14. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, 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 Apr 28;323(16):1610.
15. Faridi S, Niazi S, Sadeghi K, Naddafi K, Yavarian J, Shamsipour M, et al. A field indoor air measurement of SARS-CoV-2 in the patient rooms of the largest hospital in Iran. *Sci Total Environ.* 2020 Jul;725:138401.
16. Ather B, Mirza TM, Edemekong PF. Airborne Precautions. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Apr 16]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531468/>
17. Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environ Int.* 2020 Jun;139:105730.

18. Tang JW, Bahnfleth WP, Bluyssen PM, Buonanno G, Jimenez JL, Kurnitski J, et al. Dismantling myths on the airborne transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Hosp Infect.* 2021 Apr;110:89–96.
19. Chatkin JM, Godoy I. Are smoking, environmental pollution, and weather conditions risk factors for COVID-19? *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia.* 2020;46(5):e20200183.
20. Farhangrazi ZS, Sancini G, Hunter AC, Moghimi SM. Airborne Particulate Matter and SARS-CoV-2 Partnership: Virus Hitchhiking, Stabilization and Immune Cell Targeting - A Hypothesis. *Front Immunol.* 2020;11:579352.
21. Domingo JL, Marquès M, Rovira J. Influence of airborne transmission of SARS-CoV-2 on COVID-19 pandemic. A review. *Environ Res.* 2020 Sep;188:109861.
22. Carraturo F, Del Giudice C, Morelli M, Cerullo V, Libralato G, Galdiero E, et al. Persistence of SARS-CoV-2 in the environment and COVID-19 transmission risk from environmental matrices and surfaces. *Environ Pollut Barking Essex 1987.* 2020 Oct;265(Pt B):115010.
23. Copat C, Cristaldi A, Fiore M, Grasso A, Zuccarello P, Signorelli SS, et al. The role of air pollution (PM and NO₂) in COVID-19 spread and lethality: A systematic review. *Environ Res.* 2020 Dec;191:110129.
24. Chen B, Jia P, Han J. Role of indoor aerosols for COVID-19 viral transmission: a review. *Environ Chem Lett.* 2021 Jan 13;1–18.
25. Duval JFL, van Leeuwen HP, Norde W, Town RM. Chemodynamic features of nanoparticles: Application to understanding the dynamic life cycle of SARS-CoV-2 in aerosols and aqueous biointerfacial zones. *Adv Colloid Interface Sci.* 2021 Mar 4;290:102400.
26. Violante T, Violante FS. Surgical masks vs respirators for the protection against coronavirus infection: state of the art. *Med Lav.* 2020 Oct 31;111(5):365–71.
27. Xu J, Xiao X, Zhang W, Xu R, Kim SC, Cui Y, et al. Air-Filtering Masks for Respiratory Protection from PM_{2.5} and Pandemic Pathogens. *One Earth Camb Mass.* 2020 Nov 20;3(5):574–89.
28. Tabatabaeizadeh S-A. Airborne transmission of COVID-19 and the role of face mask to prevent it: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2021 Jan 2;26(1):1.
29. Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted? [Internet]. [cited 2021 Apr 21]. Available from: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>
30. Science Brief: SARS-CoV-2 and Potential Airborne Transmission | CDC [Internet]. [cited 2021 Apr 21]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-sars-cov-2.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fmore%2Fscientific-brief-sars-cov-2.html
31. Allen JG, Ibrahim AM. Indoor Air Changes and Potential Implications for SARS-CoV-2 Transmission. *JAMA.* 2021 Apr 16;
32. Pellissier G, LOLOM I, BALTU I, SIMON L, LEROY M-G, BAYEUX-DUNGLAS MC. Appareils de protection respiratoire utilisés dans les établissements de santé français dans le cadre des précautions “air” en 2018 [Internet]. INRS; 2020. Available from: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TF%20278>
33. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2021 Apr 21]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/surface-transmission.html>
34. Birgand G, Kerneis S, Lucet J-C. *Épidémiologie ; Transmission.* 2021;8.