

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 8 juillet 2021

NOTE
d'appui scientifique et technique
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à la viabilité dans l'air et la dose infectante du virus SARS-COV-2

L'Anses a été saisie le 3 février 2021 par la Direction générale de la prévention des risques et la Direction générale de la santé pour une demande d'avis relatif aux risques associés à la dissémination de bioaérosols dans des milieux confinés et à forte densité d'occupation. La réalisation de l'appui scientifique et technique suivant vise à répondre au point 1) de la saisine (cf courrier en annexe 2) :

« 1) Faire un état des connaissances disponibles sur la viabilité du virus SARS-COV-2 dans l'air, notamment dans des espaces clos, et son pouvoir infectant »

SOMMAIRE

<i>SOMMAIRE</i>	2
1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE	3
1.1. Contexte	3
1.2. Objet de la demande :	5
2. ORGANISATION DES TRAVAUX	5
3. ANALYSE ET CONCLUSIONS	8
3.1. Généralités sur la biologie et la physiopathologie du SARS-COV-2	8
3.1.1. Le virus SARS-CoV-2	8
3.1.2. L'infection par le virus SARS-CoV-2	8
3.1.3. La physiopathologie de la Covid-19	10
3.2. Principales indications sur la transmission par inhalation de particules virales dans les aérosols	11
3.3. Investigations sur la viabilité et le pouvoir infectant du virus SARS-CoV-2 dans l'évaluation du risque de transmission par voie aérienne dans les espaces clos	17
3.3.1. Généralités sur la viabilité et le pouvoir infectant des virus	17
3.3.2. Viabilité et pouvoir infectant du virus SARS-CoV-2 dans les modèles d'estimation du risque d'infection par voie aérosols dans les espaces clos	19
a) Introduction sur les modèles d'estimation du risque d'infection par voie aérosols dans les espaces clos	19
b) Paramètres épidémiques	27
c) Paramètres de viabilité du virus	35
d) Paramètres de charge virale	41
e) Paramètres de dose infectante	46
3.4. Relation entre dose infectante et pathologie	51
3.5. Synthèse et Conclusions	55
3.5.1. Etat des connaissances sur la transmission par inhalation de particules virales dans les aérosols, et sur la contribution de cette voie au risque d'infection	55
Observations	55
Conclusions	57
3.5.2. Évaluation quantitative du risque de transmission lié à l'exposition aux aérosols	58
• Outils de quantification du risque de transmission lié à l'exposition aux micro-gouttelettes dans les aérosols	58
Observations	58
Conclusions	59
Compléments critiques	60
• Viabilité du virus dans l'air intérieur	61
• Dose infectante et charge virale	62
Observations	62
Conclusions	63
Compléments critiques	64
• Observations issues des résultats de modèles de risque de transmission par voie aérosols du SARS-CoV-2	67
3.5.3. Relation entre dose infectante et pathologie	68
Observations	68
Conclusions	70
3.5.4. Axes pour la recherche	71
3.5.5. Rappel des recommandations institutionnelles pour la maîtrise de la transmission aérosol	72
<i>Annexe 1 : Lettre de saisine</i>	74
<i>Annexe 2 : Intervenants</i>	76
<i>Annexe 3 : Recherche bibliographique</i>	77
<i>Annexe 4 : Glossaire</i>	78
<i>Annexe 5 : Tableaux des paramètres spécifiques au virus dans les modèles de transmission aérosol</i>	79
BIBLIOGRAPHIE	87
MOTS-CLÉS	100
CITATION SUGGÉRÉE	101

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE

1.1. Contexte

En janvier 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a identifié un nouveau virus émergent, suite à la remontée de cas groupés de pneumopathies apparus en décembre 2019 dans la ville de Wuhan (région du Hubei), en Chine. Il s'agit d'un coronavirus, officiellement désigné par l'OMS coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère ou SARS-CoV-2, responsable de la maladie COVID-19 (Coronavirus disease).

Le 30 janvier 2020, au vu de son ampleur, l'OMS a déclaré que cette épidémie constituait une Urgence de Santé Publique de Portée Internationale (USPPI).

Depuis le 14 mars 2020, la France est en stade 3 de l'épidémie d'infection à SARS-CoV-2, c'est à dire que le virus circule de façon active sur tout le territoire.

En France, au 19 juin 2021, 5 755 596 cas ont été confirmés, 110 753 décès ont été recensés et 31 757 287 personnes ont reçu au moins une dose de vaccin au 18 juin 2021 (SantePubliqueFrance 2021).

Le SARS-CoV-2 est un virus qui se transmet majoritairement de personne à personne, le risque d'infection étant augmenté lorsque la personne contagieuse et la personne susceptible sont physiquement proches à une distance inférieure au seuil recommandé de 2 mètres (OMS 2020, CDC 2020). La transmission peut intervenir à travers le contact direct avec un individu infecté, la transmission par gouttelettes et aérosols à courte distance¹, la transmission par aérosols à longue distance², et le contact indirect avec une surface contaminée (fomite). Cette transmission est véhiculée par le biais des sécrétions infectées telles que la salive et les sécrétions respiratoires composées de gouttelettes expulsées par la bouche et le nez lorsqu'un individu infecté tousse, éternue, parle, crie ou chante. Dans ces circonstances, les gouttelettes respiratoires incluant le virus peuvent atteindre les muqueuses buccale, nasale et oculaire, ou être inhalées, et entraîner une infection. Une transmission par contact indirect impliquant le contact entre un individu susceptible et un objet ou une surface contaminée (fomite) est également possible compte tenu des contaminations environnementales documentées dans de nombreux rapports et de la probabilité d'infection en touchant ces surfaces puis en touchant les yeux, le nez ou la bouche avant le nettoyage des mains (OMS

¹ Par simplification, la transmission par gouttelettes et aérosols à courte distance peut se référer à une distance maximale de 2 mètres depuis l'individu contaminé, en référence aux conventions actuelles du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et du Centers for Disease Control and Prevention (CDC). L'ECDC définit comme « *un fort risque d'exposition (contacts proches)* » « *une personne ayant eu un contact en face-à-face avec un cas de COVID-19 à moins de deux mètres pendant plus de 15 minutes* ». Le CDC définit comme un cas contact un individu qui a été en contact étroit (inférieur ou égal à 6 pieds [1,8 m] pendant 15 minutes ou plus). Ces conventions supposent un dépôt au sol des grosses gouttelettes excrétées dans les 2 mètres depuis l'individu contaminé. Ceci est effectivement observé pour les plus grosses gouttelettes de l'ordre du millimètre, les autres gouttelettes pouvant être observées à une distance plus importante (6-8 m pour individu toussant ou éternuant d'après Bourouiba, L. (2016). "IMAGES IN CLINICAL MEDICINE. A Sneeze." *N Engl J Med* **375**(8): e15, Bourouiba, L. (2020). "Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19." *Jama* **323**(18): 1837-1838.).

² Par simplification et en cohérence avec la notion de courte distance susmentionnée, la transmission par aérosols à longue distance peut se référer à une distance minimale de 2 mètres depuis l'individu contaminé.

2020). Concernant la transmission par aérosols du virus, les « gouttelettes » respiratoires (1 µm à 1 mm), qui se déposent par gravité sur les surfaces à proximité immédiate, sont distinguées des « aérosols » respiratoires qui sont des suspensions de plus fines particules (quelques nanomètres à 100 µm) dans l'air. En réalité, il existe un continuum entre gouttelettes et aérosols qui limite la portée de la distinction entre ces deux modes de vectorisation du virus. A des fins de simplification, dans le présent avis centré sur le risque de transmission par bioaérosols, on parlera invariablement d'« aérosols » (qui sont des « microgouttelettes aéroportées »). La transmission par microgouttelettes respiratoires dans les aérosols est possible dans les milieux de soins où certaines interventions médicales produisant des aérosols sont pratiquées (OMS 2020, Dewitte, Pairon et al. 2021). Dans les espaces intérieurs fréquentés par la population générale, l'importance de considérer/quantifier ce mode de transmission et son implication potentielle dans le contrôle de l'épidémie, a émergé depuis avril 2020 sous l'impulsion de collectifs spécialisés dans la physique des bioaérosols (Morawska and Milton 2020, Morawska, Tang et al. 2020, Greenhalgh, Jimenez et al. 2021). L'importance relative de ce mode de transmission, en particulier concernant les expositions longue distance (supérieures à 2 mètres) et les expositions dans les espaces ventilés, ne fait pas pour le moment l'objet de consensus dans la communauté scientifique compte tenu des éléments de preuve de nature parcellaire, rétrospective et/ou théorique et compte tenu de l'absence de données expérimentales chez l'humain en lien avec les règles éthiques de la recherche biomédicale (Klompas, Baker, et Rhee 2020). Plus généralement, quel que soit le virus respiratoire, très peu d'études expérimentales sur la transmission humaine ou d'études épidémiologiques ont évalué l'importance relative des différents modes de transmission au sein d'une même étude (Leung 2021). On peut noter néanmoins des données issues d'études sur des modèles animaux qui permettent de maîtriser la voie et la dose d'exposition au virus. La voie aérosols a ainsi été confirmée. La nébulisation du virus chez les modèles de primates non-humains est également utilisée avec succès pour mimer une exposition à des particules aérosolisées.

Le croisement de plusieurs arguments empiriques apportés dans la littérature amène un nombre croissant de scientifiques à plaider en faveur de l'importance, voire du rôle majeur en fonction des circonstances, de la transmission par des microgouttelettes respiratoires dans les aérosols en espaces intérieurs, dans la diffusion de la COVID-19 (Ma, Qi et al. 2020, Morawska and Milton 2020, Morawska, Tang et al. 2020, Bazant and Bush 2021, Greenhalgh, Jimenez et al. 2021, Leung 2021, Sawano, Takeshita et al. 2021).

De manière alternative, l'importance relative des modes de transmission dans différentes situations peut être évaluée en utilisant des modèles et simulations mécanistiques ainsi que des inférences de probabilité d'infection, par exemple basés sur des événements épidémiques suffisamment documentés (Azimi, Keshavarz et al. 2021). En décrivant l'émission et l'efficacité de transfert du virus à chaque étape de la voie de transmission, couplé à un modèle dose-réponse faisant référence à la dose minimale nécessaire à l'initiation de l'infection, la probabilité d'infection relative à chaque mode de transmission peut être estimée, permettant ainsi d'identifier la part de chacun des modes de transmission en fonction de différents contextes ou scénarios.

Cependant, un des défis propres à ce type d'approche est de caractériser aussi précisément que possible les paramètres d'entrée du modèle alors même que les données disponibles pour ces paramètres peuvent être difficilement extrapolables à différentes situations, ou affectées par de fortes incertitudes. À ce titre, l'identification de la dose minimale requise pour que le

virus induise une infection (dose minimale infectante) est un paramètre particulièrement incertain et sensible (OMS 2020, Ho 2021). D'autres paramètres, tels que la viabilité du virus dans l'air, mesurée en condition expérimentale et variable en fonction des conditions environnementales (température, humidité, UV), peuvent par ailleurs poser question en terme de validité externe par rapport aux situations modélisées (Ram et al. 2021).

1.2. Objet de la demande :

Dans ce contexte, la pandémie de COVID-19 incite plus particulièrement à progresser en matière d'évaluation des risques liés à des agents biologiques qui sont présents dans l'air pour renforcer la prévention. Après avoir envisagé une auto-saisine à ce sujet, l'Anses a été saisie par la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) afin d'expertiser le phénomène de transmission pour la population fréquentant des lieux publics à forte densité de fréquentation (établissements recevant du public ERP / transports publics). Conformément au contrat d'expertise, les premiers travaux engagés visent à faire « un état des connaissances disponibles sur la viabilité du virus SARS-CoV-2 dans l'air, notamment dans des espaces clos, et sur son pouvoir infectant » (point 1. du courrier de saisine en Annexe 1 de la présente note). Les points 2) et 3) de la demande seront travaillés ultérieurement à la lumière des résultats obtenus sur le point 1), des résultats d'éventuelles nouvelles études sur le sujet et de l'éventuelle évolution des besoins.

2. ORGANISATION DES TRAVAUX

L'Anses a confié l'instruction du premier point de la saisine à un groupe d'expertise collective en urgence (GECU Air et Covid) (cf. Annexe 2). Le comité d'experts spécialisé « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » (CES Air) est par ailleurs tenu informé des travaux conduits par le GECU.

Ce GECU a été constitué après nomination d'experts indépendants et aux compétences complémentaires sur la thématique.

Les travaux du groupe constituent une synthèse rapide de la littérature scientifique s'appuyant sur :

- une recherche bibliographique réalisée dans les bases de données Scopus, Medline et MedRxiv par l'intermédiaire d'algorithmes de recherche élaborés à partir de mots clés (cf. Annexe 3),
- une recherche et collecte bibliographique manuelle et itérative à partir des références disponibles dans les études scientifiques, rapports et articles de presse spécialisée déjà identifiés,
- et des articles identifiés par les membres du GECU.

Au total, quatre-cent-soixante-quatre références entraînent dans le périmètre du sujet traité sur la base d'un tri de la coordination scientifique de l'Anses à partir de la lecture du titre et du résumé des articles issus des recherches bibliographiques, complété par les articles identifiés par le GECU. Cette liste a été ensuite répartie dans 8 grands domaines sur une plateforme documentaire interne au GECU (n=nombre de références) :

1. Analyse rétrospective d'évènements de propagation ou contamination (n=50)
2. Viabilité et/ou infectiosité à partir de prélèvements in situ (n=48)
3. Transmission et infectiosité en condition expérimentale chez l'animal, dose infectante et charge virale (n=63)
4. Viabilité et/ou infectiosité en condition expérimentale (n=62)
5. Estimation ou simulation de la probabilité d'infection par modélisation mathématique (n=118)
6. Épidémiologie du virus en lien avec la température, l'humidité et les UV (n=20)
7. Paramètres épidémiologiques de l'épidémie en France (n=1)
8. Principales revues de la littérature sur la transmission par inhalation de particules virales dans les aérosols, sur la dose infectante et la relation dose-réponse, et principales études de modélisation du risque de transmission par inhalation de particules virales dans les aérosols (n=26)

En raison du délai imparti, les informations mobilisées ont été priorisées et centrées sur les principales revues de la littérature sur la transmission par inhalation de particules virales dans les aérosols, sur la dose infectante et la relation dose-réponse, et sur les principales études de modélisation du risque de transmission par inhalation de particules virales dans les aérosols (ressources documentaires du domaine n°8), complétées au besoin par les informations apportées dans les études originales (ressources documentaires des domaines n°1 à n°7).

L'Anses n'a pas conduit de revue systématique de la littérature scientifique sur le sujet, un tel exercice ne pouvant être conduit dans un délai court.

Conformément au contrat d'expertise établi, les travaux consistent à fournir un appui scientifique et technique visant à :

- a) Faire un état des connaissances disponibles sur la viabilité du virus SARS-CoV-2 dans l'air, notamment dans des espaces clos, et sur son pouvoir infectant

↳ Méthode : synthèse de la littérature scientifique disponible

- b) Faire un état des connaissances disponibles sur la relation entre la dose infectante du virus SARS-CoV-2 et la pathologie

↳ Méthode : synthèse de la littérature scientifique disponible

- c) Dresser des recommandations relatives à la viabilité du virus et à la dose infectante pour les modèles d'estimation du risque de transmission par voie aérienne de la COVID-19 dans les espaces clos, et identifier des axes de recherche.

Compte tenu de ces axes de travail et d'une première extraction des paramètres utilisés dans les modèles d'estimation du risque de transmission par voie aérienne de la COVID-19, le GECU a structuré l'instruction des travaux comme suit :

- Résumer la biologie et physiopathologie du SARS-CoV-2 (chapitre 3.1) ;
- Résumer les principales indications de la littérature sur la transmission par inhalation de particules virales dans les aérosols (chapitre 3.2) ;
- Réaliser une analyse critique des données spécifiques au virus qui sont utilisées dans les modèles d'estimation du risque de transmission par voie aérienne du SARS-CoV-2 dans les espaces clos, comprenant les données de viabilité, de dose infectante, de charge virale et des données épidémiques (taux de reproduction, prévalence, etc.) (chapitre 3.3) ;

- Résumer les principales indications sur la relation entre la dose infectante du virus SARS-CoV-2 et la pathologie (induction, sévérité), en lien avec des modes d'administration/de prélèvement supposés pertinents par rapport à l'exposition aux particules virales dans les aérosols : oculaires, intranasales, intratrachéales, aérosols, oropharyngée, etc. (chapitre 3.4) ;
- Dresser une synthèse et des conclusions à partir des trois points précédents :
 - o sur la transmission par inhalation de particules fines virales dans les aérosols et sa contribution au risque d'infection en environnement intérieur (chapitre 3.5.1),
 - o sur les outils existants d'estimation du risque de transmission par voie aérienne du SARS-CoV-2 dans les espaces clos et sur les paramètres de viabilité du virus dans l'air et de dose infectante (chapitre 3.5.2),
 - o sur la relation entre dose infectante et pathologie (chapitre 3.5.3),
 - o en termes d'axes de recherche (chapitre 3.5.4),
 - o en termes de recommandations institutionnelles pour la maîtrise de la transmission aérosol (chapitre 3.5.5).

Cette structure est déclinée dans les chapitres suivants de la présente note.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise - prescriptions générales de compétence pour une expertise (NF X 50-110, 2003) ».

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'agence (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

3.1. Généralités sur la biologie et la physiopathologie du SARS-CoV-2

3.1.1. Le virus SARS-CoV-2

Le virus SARS-CoV-2 (acronyme anglais de severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) est le virus responsable de la pathologie infectieuse respiratoire COVID-19 (pour CoronaVirus Disease 2019). Il appartient au genre betacoronavirus sous genre sarbécovirus qui regroupe entre autres les SARS-CoV-1 et MERS-CoV. La découverte de ce nouveau coronavirus SARS-CoV a été annoncée officiellement le 9 janvier 2020 par les autorités sanitaires chinoises et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) suite à l'émergence de l'épidémie de COVID-19 dans la ville de Wuhan (province de Hubei, Chine) en décembre 2019. Depuis son émergence, le SARS-CoV-2 a fait l'objet de mutations qui ont émergé fin 2020 par rapport à la souche Wuhan 1 séquencée en janvier 2020. Les variants désignés à ce jour comme « préoccupants » VOC (acronyme anglais de variants of concern), car pouvant être associés à une augmentation de la transmissibilité, de la gravité de l'infection ou encore à un échappement immunitaire, sont les variants 20I/501Y.V1 (B.1.1.7, Alpha), 20H/501Y.V2 (B.1.351, Beta), 20J/501Y.V3 (P.1, Gamma), 20I/484K ou 484Q (B.1.1.7 + E484K/Q) et 21A/478K (B.1.617.2, Delta) (SantePubliqueFrance 2021b).

Le génome du SARS-CoV-2 est constitué d'une molécule d'ARN monocaténaire de polarité positive. Ce virus appartenant au groupe IV de la classification de Baltimore est un virus enveloppé par une double couche lipidique dans laquelle sont insérés trois types de protéines de structure : les protéines de membrane (protéines M), les protéines d'enveloppe (protéines E), et les péplomères aussi appelés spicules (protéines S) (Bar-On, Flamholz et al. 2020, Kim, Lee et al. 2020, Yao, Song et al. 2020). Quarante-huit spicules sont en moyenne dénombrés à la surface de l'enveloppe (Yao, Song et al. 2020). L'ARN viral long d'environ 30 kilobases est protégé par une capsid structurée par l'assemblage de protéines de nucléocapside (protéines N). Il encode au moins 29 protéines dont deux grandes polyprotéines (pp1a et pp1b) clivées en 16 protéines non structurales, et les protéines de structures M, E, S et N via la transcription en ARN sous-génomiques. Les particules virales mesurent en moyenne ~85 nm de diamètre (Yao, Song et al. 2020).

3.1.2. L'infection par le virus SARS-CoV-2

Pour infecter la cellule cible, la protéine S se lie au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (récepteur ACE2) présent à la surface de la cellule par son domaine de liaison RBD (Receptor Binding Domain). Après fixation de la protéine S sur le récepteur ACE2, la protéine S va être clivée par la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2), et subir de nombreux changements conformationnels permettant soit la fusion à la membrane cellulaire directement, soit la fusion à une membrane endosomale après internalisation du virion. La fusion membranaire libère la nucléocapside dans le cytosol où le gène réplicase (orf1a et orf1b) de l'ARN viral est traduit en polyprotéines pp1a et pp1ab. La protéolyse de pp1a et pp1ab produit les 16 protéines non structurales formant le complexe de transcription et de réplication. Ce complexe permet de répliquer l'ARN génomique et de synthétiser les protéines

structurales qui sont ensuite assemblées en nouvelles particules virales (Bonny, Maillard et al. 2020).

Le SARS-CoV-2 peut infecter un large éventail de cellules, notamment les cellules épithéliales respiratoires et intestinales, les macrophages alvéolaires, les cardiocytes, les cellules sustentaculaires olfactives, les cellules des voies biliaires et les cellules testiculaires de Sertoli (Osuchowski, Winkler et al. 2021). La transmissibilité relativement étendue de personne à personne du SARS-CoV-2 est probablement à relier à une réplication virale active dans les voies respiratoires supérieures dans les phases pré-symptomatique et symptomatique (Basu 2021, Osuchowski, Winkler et al. 2021). Le SARS-CoV-2 envahit en particulier les cellules ciliées de l'épithélium superficiel de la cavité nasale. L'expression de la protéine ACE2 y est en effet élevée, soutenant une infection initialement localisée à cet endroit par le SARS-CoV-2 (Singh, Bansal et al. 2020, Sungnak, Huang et al. 2020). La façon dont le SARS-CoV-2 se diffuse dans les voies respiratoires inférieures n'est pas clarifiée. Deux théories prédominent : premièrement, la (micro-)aspiration des particules du SARS-CoV-2 provoque la propagation du virus, de l'oropharynx aux poumons ; et deuxièmement, les micro-gouttelettes ($\leq 5 \mu\text{m}$ environ) en suspension dans l'air sont transportées directement dans les voies respiratoires inférieures par le flux d'air, sans être retenues dans les voies aériennes supérieures, entraînant la mise en contact direct du virus avec les pneumocytes exprimant également les récepteurs ACE2 et les protéases TMPRSS2 (Bourgonje, Abdulle et al. 2020, Zuo, Uspal et al. 2020, Osuchowski, Winkler et al. 2021). Il est à noter que l'implication d'autres récepteurs (par exemple, la neuropiline 1) agissant comme cofacteurs de l'entrée cellulaire et du tropisme du SARS-CoV-2 a été suggérée (Osuchowski, Winkler et al. 2021). Bien que le SARS-CoV-2 cible principalement les cellules épithéliales respiratoires, d'autres épithéliums comme l'épithélium intestinal peuvent également être infectés, avec une réplication active et une production *de novo* de virus infectieux. Le rôle de la réplication entérique dans la COVID-19 n'est pas entièrement compris, mais il a été suggéré qu'elle pouvait exacerber la réponse inflammatoire (Osuchowski, Winkler et al. 2021).

En résumé, à un stade précoce de l'infection, le SARS-CoV-2 infecte les cellules épithéliales du tractus respiratoire, ainsi que les pneumocytes alvéolaires de type I et II, et possiblement aussi les cellules endothéliales pulmonaires.

L'infection des cellules génère plusieurs signaux reconnus par différents récepteurs PRR (Pattern Recognition Receptors) liant l'ARN viral ou des protéines de surface virales. Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription, entraînant la sécrétion de multiples cytokines (dont TNF- α , IL-1, IL-6) et chimiokines pro-inflammatoires, et l'attraction de cellules inflammatoires et d'interférons. Les réponses des interférons de type I et III et l'axe IL-1-IL6 sont en particulier considérées comme des voies de signalisation biologiquement pertinentes dans l'infection par le SARS-COV-2. La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, et permet notamment d'inhiber la réplication virale et de protéger les cellules non-infectées. Une réponse retardée ou dysrégulée des interférons de type I est associée à des cas de COVID-19 sévères. Une stratégie d'échappement de la réponse immunitaire par le virus consiste à coder des protéines virales supprimant l'expression des interférons antiviraux de type I et de type III par arrêt de la machinerie traductionnelle. La sécrétion de chimiokines et cytokines est responsable d'une attraction des cellules mononucléées (monocytes, macrophages, lymphocytes T) et des polynucléaires neutrophiles sur le site de l'infection. Les macrophages, ainsi que les lymphocytes T, les monocytes et les

neutrophiles recrutés libèrent à leur tour des molécules de signalisation inflammatoires. La reconnaissance des antigènes viraux par les cellules présentatrices d'antigènes entraîne une activation lymphocytaire T, NK et B, déclenchant une réponse T et NK antivirale, une réponse B mémoire et une production d'anticorps spécifiques et neutralisants. La réponse humorale au SARS-CoV-2 apparaît être proportionnelle à la gravité de la COVID-19 (Osuchowski, Winkler et al. 2021).

3.1.3. La physiopathologie de la Covid-19

Avec la progression de la maladie au niveau pulmonaire, le symptôme principal de la pneumonie COVID-19 est l'hypoxémie. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer l'hypoxie, notamment les effets spécifiques au SARS-CoV-2 sur la chimiosensibilité des récepteurs d'oxygène, la capacité de diffusion réduite et la perte de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique (Osuchowski, Winkler et al. 2021). Une altération de la mécanique pulmonaire, due à un œdème progressif lié à une inflammation soutenue, un collapsus alvéolaire, une atélectasie et une fibrose, altèrent davantage la fonction pulmonaire globale, entraînant une hypoxie tissulaire progressive. Les autres caractéristiques de la COVID-19 sévère sont l'inflammation endothéliale, la néovascularisation et les événements thrombotiques.

En termes de mécanisme moléculaire de la progression de la maladie au niveau pulmonaire jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), les kallibréines plasmatiques et tissulaires libèrent des peptides vasoactifs appelés kinines qui activent les récepteurs de kinine sur l'endothélium pulmonaire, ce qui à son tour entraîne une relaxation des muscles lisses vasculaires et une perméabilité vasculaire accrue (Osuchowski, Winkler et al. 2021). Ce processus est contrôlé par le récepteur ACE2. Sans ACE2 bloquant les ligands du récepteur B₁ des kinines, les poumons sont sujets à des fuites vasculaires, à un œdème et à l'activation en aval de la coagulation. La dysrégulation des cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-1, IL-6) et la libération et la signalisation de NO (monoxyde d'azote) contribuent à ces processus. En conséquence, un œdème pulmonaire remplit les espaces alvéolaires, suivi de la formation d'une membrane hyaline, compatible avec l'initiation d'un SDRA. Une coagulation anormale entraîne fréquemment la formation de microthrombi et de consécutives séquelles thrombotiques.

L'infection par le SARS-CoV-2 ne se limite pas aux poumons ; les troubles vasculaires sont souvent systémiques et se caractérisent par une vasodysrégulation généralisée, notamment une stase, des altérations de la barrière endothéliale et du contrôle de la perméabilité endothéliale, des membranes cellulaires altérées, une inflammation de l'endothélium, et un état prothrombotique actif des cellules endothéliales (Osuchowski, Winkler et al. 2021). Les particules virales intracellulaires en sont le facteur causal probable. Elles sont localisées dans les poumons, le cerveau, le cœur, les reins, les intestins et le foie. Notamment, la COVID-19 a de multiples manifestations cliniques extra-pulmonaires qui sont susceptibles d'être liées à une pathologie vasculaire répandue associée à la COVID-19. Certaines de ces manifestations sont communes à tous les états pathologiques critiques (ex : dysfonctionnement rénal) ou rappellent les complications d'autres pneumonies virales (ex : séquelles neurologiques) et sont également fréquemment observées chez les patients atteints de grippe et gravement malades. Cependant, une endothélite pulmonaire et systémique importante représente une caractéristique qui distingue la COVID-19.

En résumé, le SARS-CoV-2 partage les caractéristiques des sous-espèces de coronavirus faiblement et hautement pathogènes : après avoir infecté les voies respiratoires supérieures, il est capable de se propager par la suite aux voies respiratoires inférieures. Cette dualité, accompagnée de la capacité de transmission virale pendant la période d'incubation, apparaît comme un avantage évolutif et une caractéristique unique de ce nouveau coronavirus pathogène. Deuxièmement, l'infection endothéliale et épithéliale semble prédominer, plutôt qu'une infection centrée sur les alvéoles. La rupture de la barrière épithélio-endothéliale alvéolaire est au cœur du développement de la pneumonie sévère et du SDRA. Par rapport à la grippe et au SRAS, l'implication de plusieurs organes et les événements thromboemboliques sont plus fréquents dans la COVID-19, ce qui implique que le SARS-CoV-2 est un virus endothéliophile.

3.2. Principales indications sur la transmission par inhalation de particules virales dans les aérosols

Il est généralement admis que la transmission des virus respiratoires (Figure 1) se fait soit par :

- gouttelettes émises du malade vers les voies respiratoires, la bouche ou les yeux d'une personne ;
- contact direct entre l'individu contaminé et l'individu susceptible ;
- contact avec des surfaces contaminées par des gouttelettes, en lien surtout avec le manuportage aux yeux, au nez ou à la bouche avant le nettoyage des mains ;
- micro-gouttelettes aéroportées ou aérosols qui sont plus petit(e)s, peuvent voyager dans l'air sur des distances et des durées relativement importantes en fonction des conditions aérauliques et environnementales (plusieurs mètres).

L'objectif ici est d'étudier les arguments relatifs à la transmission par aérosols et d'étudier la possibilité d'estimer sa part dans la transmission du SARS-CoV-2.

La transmission par voie aérienne est définie comme la propagation d'un agent infectieux par la dissémination d'aérosols qui restent infectieux lorsqu'ils sont en suspension dans l'air, dans l'espace et dans le temps (OMS 2020). De nombreuses études considèrent que les aérosols ont une taille inférieure à 5 μm . Dans les faits, comme expliqué dans la récente revue de Tang (Tang, Bahnfleth et al. 2021b) il s'agirait d'une confusion avec la taille maximale des particules pour atteindre les alvéoles pulmonaires. Il est plutôt considéré que la taille maximale d'une particule pour être aérosolisée serait d'environ 100 μm . La persistance de l'aérosol dépend des conditions aérauliques et environnementales (température, humidité, UV). Les aérosols sont générés lors de toux et d'éternuements mais aussi tout simplement par la parole et la respiration. Le risque de ré-aérosolisation à partir des surfaces (poussières contaminées) et de la chasse des toilettes, même s'il n'est pas formellement avéré, peut être supposé.

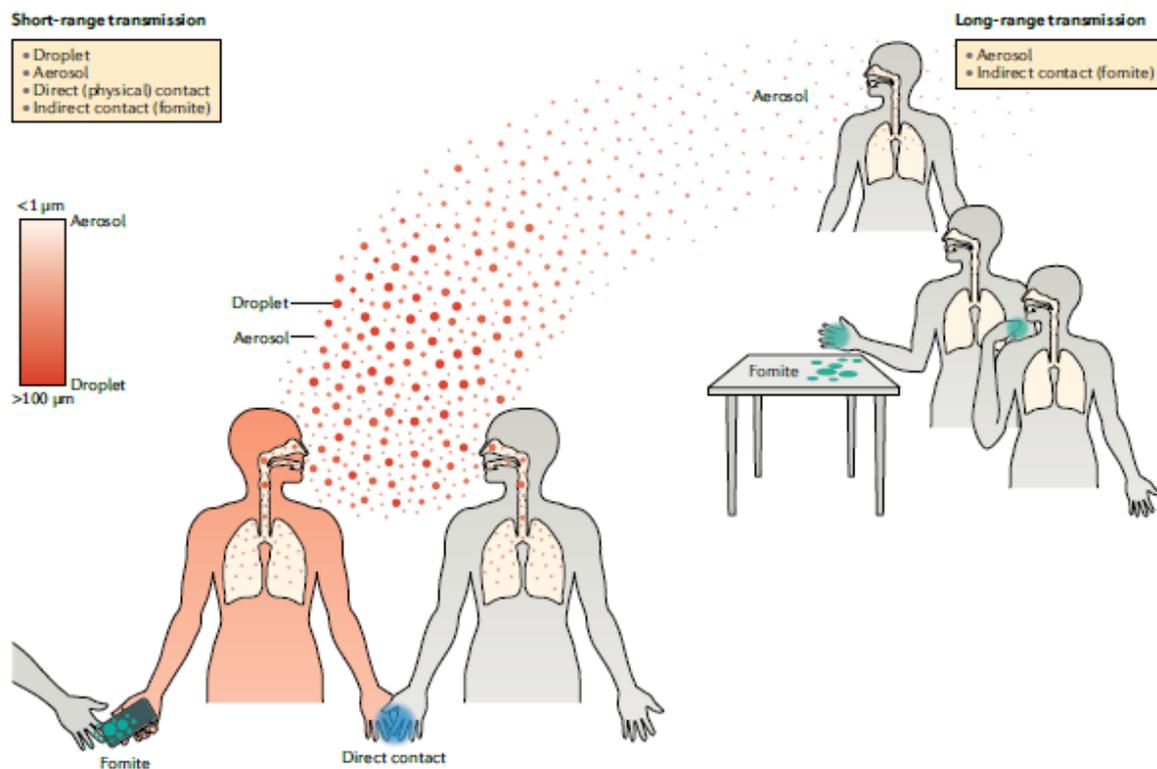


Figure 1 : Voies de transmission courte distance et longue distance des virus respiratoires (Leung 2021)

La revue de la littérature réalisée par le GECU montre plusieurs arguments en faveur d'une transmission possible du SARS-CoV-2 par inhalation d'aérosols chargés de particules infectieuses. Les principaux sont tirés de l'article de Greenhalg et collègues publié en 2021 (Greenhalg, Jimenez et al. 2021), complétés par certains arguments apportés par d'autres références.

1. La première étude qui a suggéré la transmission par voie aérosol des coronavirus est parue à la suite de l'épidémie de SARS-CoV en 2003. L'étude d'un cluster de 187 cas dans la résidence Amoy Gardens à Hong Kong (Yu, Li et al. 2004) a montré que la seule hypothèse plausible pour expliquer ce nombre de cas si élevé concentré sur un bâtiment était la contamination par voie aérosol à partir d'un retour d'air du système d'évacuation des eaux usées qui était déficient. Les contaminations par contact proche de personne à personne, et par les surfaces communes touchées (rambardes, boutons d'ascenseur) ne peuvent à elles seules expliquer l'ampleur de l'épidémie, d'autant plus que le personnel d'entretien, en contact proche avec les résidents, n'a pas été malade.
2. Plusieurs études ont montré que certains individus (qualifiés de super excréteurs) sont à l'origine d'événements de contaminations importants par SARS-CoV-2. Ainsi, Endo et al. estiment que 10% des cas index sont à l'origine de 80% des cas secondaires (Endo, Abbott et al. 2020). Des analyses détaillées des comportements et interactions humains, de la taille des salles, de la ventilation et d'autres variables dans des concerts, des bateaux de croisières, des abattoirs, des maisons de retraite ou des établissements pénitentiaires, entre autres, ont révélé une transmission à longue distance.

Deux premières études sont particulièrement citées et font consensus pour expliciter cette hypothèse. La première relate un cas groupé de COVID-19 dans un restaurant à partir d'un cas index et des cas contacts situés à la même table mais aussi au niveau des tables

adjacentes suggérant une contamination par aérosol favorisée par la climatisation du restaurant (Lu, Gu et al. 2020). La deuxième a analysé une épidémie impliquant deux groupes de voyageurs transportés par deux bus séparés (Shen, Li et al. 2021). Alors qu'aucune transmission ne s'est produite parmi les 60 personnes dans le bus 1, 23 passagers sur 68 du bus 2 ont été infectés, dont certains étaient assis à une distance de 5 m du cas index. Sept autres participants qui ne voyageaient pas dans les bus ont été infectés mais ont déclaré avoir été en contact étroit avec le cas index à l'extérieur. Comme la proximité de la source n'était pas corrélée avec le risque d'infection dans le bus, mais que les sièges près des fenêtres et des portes semblaient être protecteurs, les auteurs ont émis l'hypothèse que le caractère fermé du volume d'air associé à une recirculation de l'air dans l'habitacle expliquaient la transmission par voie aérienne. Il faut préciser que les passagers ne portaient pas de masque. La modélisation effectuée par Birnir (Birnir 2020) montre comment une personne infectée exhale des aérosols chargés en particules virales, comment ces aérosols s'accumulent dans les espaces clos et comment ils sont dispersés par les systèmes de ventilation.

Autre exemple, au cours d'une chorale réunissant 61 personnes, une personne présentait des symptômes de rhume (Miller, Nazaroff et al. 2021). Cette personne a été diagnostiquée positive à la COVID-19 et dans les jours suivant l'événement, 52 cas ont été déclarés dont 33 confirmés et 19 probables au vu des symptômes, y compris des cas secondaires. L'analyse rétrospective de cet événement a supposé négligeable la contamination par les surfaces et, comme il y avait un espace vide de trois mètres devant le cas index, a privilégié la transmission par aérosol. La ventilation et la pratique du chant sans masque ont pu favoriser la transmission.

A bord du paquebot Diamond Princess, 712 des 3711 passagers et membres d'équipage ont été infectés lors de la croisière. Azimi et ses collègues ont modélisé la contamination et estimé que la transmission était médiée à 35% par gouttelettes, 35% par aérosols et 30% par contact avec des surfaces contaminées (Azimi, Keshavarz et al. 2021).

Ces exemples sont cohérents avec une propagation aérienne du SARS-CoV-2, cette propagation ne pouvant être expliquée par la simple transmission par des gouttelettes ou des surfaces (Lewis 2021). L'incidence élevée de ces événements suggère fortement un rôle important de la transmission par aérosol.

3. La transmission du virus entre personnes en quarantaine dans des chambres d'hôtel adjacentes a été signalée (Eichler, Thornley et al. 2021). Même si une transmission par contact ne peut être exclue, l'étude suggère une diffusion par le système de climatisation de l'hôtel.
4. La transmission asymptomatique ou présymptomatique du SARS-CoV-2 par des personnes qui ne toussent pas et n'éternuent pas a été démontrée. Elle est susceptible de représenter au moins un tiers, voire jusqu'à 59 %, de toutes les transmissions (Johansson, Quandelacy et al. 2021). Ceci est en faveur d'un mode de transmission essentiellement aérien. D'autre part des mesures directes montrent que la simple parole produit des milliers de particules d'aérosols et peu de grosses gouttelettes (Chen, Zhang et al. 2020). Là encore, on ne peut toutefois exclure un rôle des autres voies que la transmission par inhalation d'aérosols
5. La transmission du SARS-CoV-2 est plus élevée à l'intérieur qu'à l'extérieur (Bulfone, Malekinejad et al. 2021). Chang, Pierson et al. (2021) ont étudié les déplacements de 100 millions de personnes sur deux mois aux Etats-Unis à partir de données de mobilité issues

de la téléphonie mobile et selon leur modèle, 90 % des infections étaient associés à des lieux clos comme les restaurants, cafés et salles de sport, alors qu'ils ne représentaient que 10% des déplacements (Chang, Pierson et al. 2021). L'étude de l'Institut Pasteur Comcor a analysé plus de 10 000 contacts uniques extra-domiciliaires à l'origine d'une infection et montré que ce contact a eu lieu à l'intérieur, fenêtres fermées dans 80% des cas, à l'intérieur fenêtres ouvertes dans 15% des cas, et à l'extérieur dans 5% des cas (Galmiche, Charmet et al. 2021). Les repas, aussi bien en milieu privé que professionnel, sont les circonstances les plus fréquemment rapportées à l'origine de ces transmissions. C'est également dans ces circonstances que les personnes ne portent pas de masque.

6. Des infections nosocomiales ont été documentées dans des établissements de santé alors que des précautions strictes ont été prises en regard des risques de transmission par contact et gouttelettes, incluant notamment l'utilisation de dispositifs médicaux conçus pour protéger contre l'exposition aux gouttelettes mais pas aux aérosols (Klompas, Baker et al. 2021). En effet, il a été montré que des personnels de santé portant le masque chirurgical et n'ayant pas été exposés à des gestes connus pour produire des aérosols potentiellement riches en virus ont été contaminés (Nguyen, Drew et al. 2020) (Goldberg, Levinsky et al. 2021). Ceci étant, une transmission par les autres activités du personnel (domicile, loisirs) ne peut être exclue.
7. Des particules infectieuses viables ont été détectées dans l'air de chambres occupées par des patients COVID-19 en l'absence d'actes de soins générant des aérosols (Lednicky, Lauzard et al. 2020) et dans les échantillons d'air provenant de la voiture d'une personne infectée (Lednicky, Lauzardo et al. 2021).
8. Une étude réalisée en condition expérimentale au laboratoire a démontré la viabilité du SARS-CoV-2 sous forme aérosolisée similaire à celle du SARS-CoV (Van Doremalen, Bushmaker et al. 2020).
9. Le génome du SARS-CoV-2 a été détecté dans des filtres de centrales de traitement d'air et des conduits d'aération de bâtiments dans des hôpitaux où se trouvaient des patients atteints de la COVID-19 (Nissen, Krambrich et al. 2020).
10. Du matériel génétique de SARS-CoV-2 (et d'autres coronavirus HCoV-OC43, HCoV-NL63 et HCoV-HKU1) a été récupéré dans la phase aérosol d'air humain exhalé (Ma, Qi et al. 2020, Leung 2021, Sawano, Takeshita et al. 2021, Williams, Pan et al. 2021).
11. Une étude impliquant des furets infectés et non infectés, placés dans des cages séparées mais communicantes par un conduit d'air ont montré une transmission du SARS-CoV-2 qui ne peut s'expliquer que par voie aérosols (Kutter, de Meulder et al. 2021).
12. Il n'y a pas d'étude connue qui réfute totalement la possibilité d'une transmission par aérosols.
13. Les mesures mises en place pour limiter la propagation par les surfaces (usage de solutions hydroalcooliques), et par les gouttelettes (distanciation physique) n'ont pas permis d'éviter complètement les contaminations, et des travaux ont suggéré une efficacité accrue des mesures de contrôle de l'épidémie prises pour le port du masque par rapport au confinement ou à la distanciation physique (Stutt, Retkute et al. 2020, Zhang, Li et al. 2020).

Chaque argument pris isolément est opposable et ne peut donc constituer une preuve à part entière d'une transmission par aérosols de la COVID-19. En effet, le risque et les voies de transmission de personne à personne d'une pathologie infectieuse sont intrinsèquement complexes car conditionnés par plusieurs facteurs biologiques, comportementaux et

environnementaux, notamment : la proximité de l'individu contagieux, la contagiosité de l'individu, la durée cumulée d'exposition durant la période de contagiosité, les gestes barrières, l'âge et les comorbidités de l'individu susceptible, l'aéraulique et le renouvellement d'air à l'intérieur des espaces, la température et l'humidité ambiante.

La difficulté est accentuée lorsqu'il s'agit de démontrer une transmission par aérosols compte tenu des difficultés de détection et de réplication du virus à partir d'échantillons d'air. La culture cellulaire à partir de ce type d'échantillons est notamment rendue difficile par les outils de collecte ne préservant pas toujours l'intégrité virale, et la charge virale infectieuse est par ailleurs souvent faible dans l'air pour infecter des cellules en culture (Verreault, Moineau et al. 2008). Ceci étant, la présence du virus dans les aérosols est largement objectivée par la détection par RT-PCR avec des concentrations documentées allant jusqu'à 10 000 copies d'ARN par m³ d'air (de façon générale, autour de 1000) (Heneghan, Spencer et al. 2021). En considérant une correspondance de l'ordre de 1400 copies d'ARN pour une particule infectieuse proposée dans la littérature, cela pourrait expliquer la faible chance de détecter des particules infectieuses avec un système de collecte dont l'efficacité est loin de 100% (Verreault, Moineau et al. 2008).

A notre connaissance, la seule preuve univoque de pathologie infectieuse d'origine humaine naturellement transmise par aérosol provient de l'expérimentation de William Wells, Richard Riley, et Cretyl Mills dans les années 50, qui a requis plusieurs années d'exposition continue de larges effectifs de cochons d'Inde dans un local clinique occupé par des patients avec une tuberculose active (Roy and Milton 2004).

Toutefois, ces arguments, considérés dans leur ensemble, convergent clairement en faveur d'une transmission possible de la COVID-19 par inhalation d'aérosols chargés de particules infectieuses.

La quantification de la contribution des différentes voies de transmission du SARS-COV-2 reste à ce jour rarement documentée, sinon circonscrite à des contextes précis difficilement généralisables (une seule étude identifiée dans le pool d'études collectées, l'étude mécanistique de Azimi, Keshavarz et al. (2021)). D'après des résultats à confirmer de travaux de modélisation du risque de transmission par voie aérosols réalisés à partir d'épisodes épidémiques, la transmissibilité du SARS-COV-2 via l'air serait inférieure à celle de la rougeole, mais supérieure à celle de la tuberculose et de la grippe qui sont des pathogènes reconnus comme transmissibles par aérosols (Peng, Bahnfleth et al. 2021). Plus généralement, quel que soit le virus respiratoire, très peu d'études expérimentales sur la transmission humaine ou d'études épidémiologiques ont évalué l'importance relative des différents modes de transmission au sein d'une même étude (Leung 2021). La preuve de transmission par contact direct entre individus (hébergement commun) et indirect (souillure et gouttelettes aérosols) a été montrée chez le furet sans décrire la taille des gouttelettes respiratoires responsables de la transmission (Richard, Kok et al. 2020).

Ceci étant, les quatre voies de contamination (contact direct, transmission courte distance par gouttelettes et aérosols, transmission longue distance par aérosols, et contact indirect avec une surface contaminée) peuvent coexister, et les contributions relatives de chaque voie peuvent varier en fonction des circonstances du contact.

Plutôt que de chercher à déterminer la véracité ou la contribution d'une transmission aérosols, Roy and Milton (2004) ont proposé de classer la transmission aérosols des pathologies infectieuses comme « obligatoire », « préférentielle » ou « opportuniste » en se basant sur la

capacité de l'agent infectieux à être transmis et à induire la pathologie par voie aérosols et par les autres voies (Tableau 1).

Tableau 1 : Classement de la transmission aérosols des pathologies infectieuses (Roy and Milton 2004, Butler 2020)

Transmission aérosols classée :	Signification	
obligatoire	Infection qui, en conditions naturelles, est initiée uniquement par des aérosols déposés dans le poumon distal Ex : tuberculose	Agents qui doivent systématiquement être disséminés au sein des cellules pulmonaires de l'hôte pour causer une véritable pathologie Ex : variole, rougeole
préférentielle	Infection causée par des agents qui peuvent naturellement initier une infection par plusieurs voies mais avec une transmission prédominante par des aérosols déposés dans le poumon distal ; avec ces agents, une infection initiée par d'autres voies modifie généralement la pathologie Ex : variole, anthrax	
opportuniste	Infections qui causent naturellement la pathologie par d'autres voies (ex : tractus gastro-intestinal) mais qui peuvent également initier l'infection par le poumon distal et peuvent utiliser la voie aérosols comme moyen efficace de propagation dans des environnements favorables. Ex : SARS-CoV (épidémie du complexe d'appartements Amoy Gardens en 2003)	

L'infection du tractus respiratoire naso-pharyngé est proposée comme une voie d'entrée principale du SARS-CoV-2 (Basu 2021), en particulier la cavité nasale compte tenu de l'expression élevée dans l'épithélium nasal des récepteurs et protéases membranaires responsables de la fixation, de l'activation et de la pénétration du virus dans la cellule hôte (récepteurs ACE2 et protéases membranaires TMPRSS2) (Singh, Bansal et al. 2020, Sungnak, Huang et al. 2020). En contraste, l'infection tuberculeuse est initiée essentiellement par aérosols déposés dans le poumon distal, conférant à la tuberculose le caractère de pathologie à « transmission aérosols obligatoire ».

Le virus SARS-CoV-2 peut toutefois rejoindre plus ou moins directement le poumon distal. À partir de la cavité nasale, une fois implanté dans le mucus sécrété par des cellules de l'épithélium nasal, il peut en effet être transporté vers la gorge, puis la trachée, les poumons ou l'œsophage, et les organes plus profonds. De plus, les particules fines ($\leq 5\mu\text{m}$) peuvent aussi se déposer directement dans le poumon sans être retenues au niveau des voies aériennes supérieures, entraînant la mise en contact direct du virus avec les pneumocytes exprimant également les récepteurs ACE2 et TMPRSS2 (Bourgonje, Abdulle et al. 2020, Zuo, Uspal et al. 2020).

En considérant l'ensemble des arguments susmentionnés (à partir de p.12) convergeant vers une transmission possible par aérosols, la contagiosité élevée du SARS-CoV-2 en comparaison du SARS-CoV (dont la transmission aérosols est « au moins opportuniste » selon Roy and Milton (2004), ainsi que les réponses inflammatoires et lésions pulmonaires

exacerbées lors d'exposition par aérosols (nébulisation) par rapport à des expositions par instillation intranasale et intra-trachéale chez des primates non humains (résultats d'une prépublication à confirmer, cf chapitre 3.4 p.54), la transmission par voie aérosols du SARS-CoV-2 peut être considérée comme au moins opportuniste selon le classement proposé par Roy and Milton (2004).

Il peut être établi que dans un environnement clos mal aéré et/ou ventilé, avec présence d'un ou plusieurs individus contaminés, la quantité de particules virales s'accumule dans l'air jusqu'à atteindre des concentrations suffisantes pour infecter un individu susceptible, avec une probabilité majorée par l'absence de port du masque, des durées prolongées de fréquentation, des activités physiques ou vocales soutenues, et en présence d'individus super-excréteurs.

3.3. Investigations sur la viabilité et le pouvoir infectant du virus SARS-CoV-2 dans l'évaluation du risque de transmission par voie aérienne dans les espaces clos

3.3.1. Généralités sur la viabilité et le pouvoir infectant des virus

Les agents pathogènes responsables de maladies telles que la grippe, la tuberculose, la rougeole ou le SARS peuvent être transportés par les microgouttelettes respiratoires (Buonanno, Stabile et al. 2020). Les virus ont été directement mis en évidence dans l'air expiré des patients et peuvent se maintenir en suspension dans l'air pendant une période plus ou moins longue selon les contextes environnementaux. L'aptitude du virus à maintenir son pouvoir infectieux, c'est-à-dire sa capacité à infecter de nouvelles cellules, dans le milieu aérien, est ce qui définit sa viabilité et ce qu'on appelle la persistance virale. Elle constitue un paramètre déterminant dans la survenue des infections transmises par voie respiratoire. C'est la raison pour laquelle les données sur la viabilité de ces agents constituent un élément fondamental dans l'évaluation de risque et le développement de modèles prédictifs de transmission / d'infection.

La viabilité est le plus souvent évaluée en condition expérimentale à partir de l'évolution dans le temps de la quantité de virus infectieux, évaluée soit en mesurant la dose infectieuse médiane en culture tissulaire (TCID₅₀), soit le nombre de plages de lyse formées après infection de cellules permissives (PFU), par unité de volume d'air (Van Doremalen, Bushmaker et al. 2013, Fears, Klimstra et al. 2020, Schuit, Ratnesar-Shumate et al. 2020, Van Doremalen, Bushmaker et al. 2020). Elle peut aussi être évaluée par des tests de réplication cellulaire à partir de prélèvements d'air in situ (Lednicky, Lauzard et al. 2020, Santarpia, Rivera et al. 2020). Les données de cinétique obtenues en conditions expérimentales permettent d'en déduire la demi-vie du virus (temps nécessaire pour que le virus perde la moitié de son pouvoir infectieux) ou d'autres paramètres cinétiques de dénaturation et d'inactivation.

Concernant les virus respiratoires, les études montrent que leur viabilité peut être affectée par des facteurs environnementaux tels que la température de l'air, le taux d'humidité relative ou absolue, les rayonnements ultraviolets, le caractère enveloppé ou non du virus, les composés qui l'accompagnent lors de l'excrétion (ex. salive et mucus) (Weber and Stilianakis 2008, Tang 2009).

Les études sur la viabilité du SARS-CoV-2 dans l'air s'appuient essentiellement sur des techniques d'aérobiologie expérimentale permettant de générer artificiellement des aérosols viraux, de les maintenir en suspension dans l'air - afin d'étudier la viabilité à un instant donné

ou son évolution au cours du temps (cinétique de décroissance) - et de les collecter pour analyse. Les valeurs, qualité et validité des données de viabilité, qui constituent un des enjeux pour l'évaluation du risque de transmission par inhalation de microgouttelettes, sont examinées au chapitre 3.3.2 suivant.

L'évaluation du risque requiert également d'estimer la probabilité d'infection en lien avec l'inhalation d'une dose virale qui correspond à une quantité de virions inhalée par un individu sur la durée d'exposition. L'hypothèse la plus simple, la plus fréquente et admise à ce jour considère que chaque virion a une action indépendante des autres, ce qui suppose qu'un unique virion peut entraîner une infection (Poydenot F. 2021). La probabilité d'infection en fonction de la dose inhalée $p(d)$ est caractérisée par la loi de Poisson qui donne $p(d) = 1 - e^{-d/q}$ où d est la quantité de virions inhalée et $1/q$ est l'inverse de la dose infectante. Aussi, q correspond à une quantité de virions inhalée pour laquelle la probabilité d'infection dans la population est de 63 % suivant cette loi de Poisson³. $1/q$ est appelé un quantum d'infection et peut s'exprimer en nombre d'unités génomiques. La dose d inhalée est couramment exprimée directement en « quanta » qui correspond à une unité pratique pour une quantité de virions.

Le taux d'émission de quanta dans l'air intérieur (nombre de quanta par heure) peut être estimé à partir des données épidémiologiques (ex : taux d'attaque, nombres d'individus contaminés, susceptibles et immunisés) et environnementales (ex : volume de dilution dans l'air, ventilation) issues de l'analyse rétrospective de foyers de contamination, notamment des événements de super-propagation.

Ce taux peut également être estimé à partir de la dose infectieuse mesurée en expérimentation animale ou en expérimentation in vitro (ID50, TCID50, PFU) combinée à une estimation de la charge virale exhalée dans le temps.

Les taux d'émission de quanta ainsi modélisés permettent de quantifier la dose infectante pour divers foyers de contamination et événements de super-propagation observés en population. Ces taux sont également utilisés pour des simulations prédictives de l'influence de divers paramètres (ex : port du masque, ventilation, durée et taux de fréquentation) sur la probabilité d'infection à partir d'un unique individu contagieux. Autrement, un nombre ou une proportion initiale de sujets contagieux est également pris en compte à partir d'une donnée de prévalence de cas infectés.

Ces estimations font intervenir des modèles d'estimation du risque d'infection par voie aérienne dans les espaces clos. Les principaux modèles existants sont décrits au chapitre 3.3.2 suivant, accompagné d'un examen critique des paramètres de dose infectieuse, de charge virale, de viabilité du virus dans l'air et des paramètres épidémiologiques.

3 En effet, si la quantité inhalée est égale à la dose infectante $d=q$, $p(d) = 1 - 1/e^1 = 63 \%$.

3.3.2. Viabilité et pouvoir infectant du virus SARS-CoV-2 dans les modèles d'estimation du risque d'infection par voie aérosols dans les espaces clos

a) Introduction sur les modèles d'estimation du risque d'infection par voie aérosols dans les espaces clos

Les caractéristiques de modèles existants pour quantifier la probabilité de transmission par inhalation de micro-gouttelettes aérosols sont présentées dans le Tableau 2. Ce tableau ne constitue pas une liste exhaustive des modèles mais une présentation des principaux types de modèles récemment publiés dans le contexte de la COVID-19.

La modélisation de la dispersion dans les aérosols du virus repose généralement sur l'hypothèse de diffusion immédiate et homogène des virions excrétés dans le volume de la (ou des) pièce(s), et où chaque virion est supposé indépendant des autres (modèles well-mixed) (Bazant et Bush 2021, Peng et al. 2021, Poydenot F. 2021). Ce type de modèle est admis pour calculer statistiquement une estimation moyenne du risque en lien avec la concentration de virus dans l'air ambiant de l'espace clos. Il n'intègre pas des expositions directes au flux d'air exhalé par l'individu contaminé et est donc plus adapté à des situations de port de masque par l'individu exhalant le virus. D'autres modèles plus complexes incluent des calculs de dynamique des fluides (modèles computational fluid dynamics - CFD) destinés à une meilleure caractérisation et compréhension phénoménologique de la dynamique spatio-temporelle des gouttelettes exhalées (Ho 2021).

La modélisation de la probabilité d'infection repose très fréquemment sur le modèle dose-réponse de Wells-Riley (Wells 1955, Riley, Murphy et al. 1978) revisité par la suite (Gammaitoni et Nucci 1997, Bazant MZ et JWM 2020, Peng et al. 2021, Buonanno, Stabile, et Morawska 2020, Poydenot F. 2021). Ce modèle a été antérieurement utilisé pour estimer le risque d'infection à des pathologies induites par d'autres pathogènes respiratoires (ex : grippe, SRAS, tuberculose, infection à rhinovirus) dans différents micro-environnements intérieurs tels que des habitacles d'avion, des voitures et des hôpitaux. Il est largement employé, dans des applications en ingénierie de terrain ou dans des domaines plus académiques de la recherche. En effet, ces modèles mécanistiques permettent une quantification de la probabilité d'infecter des individus susceptibles pour différents types d'espaces publics clos (ex : écoles, commerce) et selon différents scénarios (ex : port du masque, taux et durée d'occupation, taux de renouvellement d'air en lien, niveau en CO₂, activité de vocalisation). Ces modèles sont sensibles à l'incertitude associée aux paramètres difficilement mesurables. Par ailleurs, les voies de transmission autres que celle par inhalation de microgouttelettes sont en pratique négligées, empêchant une évaluation exhaustive du risque de transmission. Cette limite peut toutefois être levée à la condition que les modèles soient utilisés pour estimer la probabilité d'infection à partir de scénarios (situation d'estimation prédictive) ou d'épisodes de super-propagation (situation d'estimation rétrospective) suffisamment documentés pour exclure raisonnablement ces autres voies de transmission.

Un autre type de modèle de la probabilité d'infection, tel que celui développé à partir des données de l'épidémie sur le bateau de croisière Diamond Princess (Azimi et al. 2021), a permis de générer une matrice de solutions pour des variables de transmission épidémiques et mécanistiques inconnues ou incertaines à partir d'une gamme d'hypothèses (21 600 scénarios). Cette approche par chaînes de Markov repose sur un traitement stochastique des différentes voies de transmission en champs proche (gouttelettes + aérosols), longue-distance (aérosols) et par les fomites pour estimer leurs contributions respectives dans la probabilité du

risque d'infection. Ce type de modèle n'est par nature pas adapté à des situations autres que l'évènement épidémique à partir duquel il est construit. De plus, les lois de distribution des valeurs retenues sont elles-mêmes incertaines.

Les travaux et développements revisitant le modèle dose-réponse de Wells-Riley (Wells 1955, Riley, Murphy et al. 1978), stimulées par la pandémie de la COVID-19, ont permis de générer un nombre conséquent d'estimations de risque d'infection par voie aérosols dans les espaces clos, selon différentes configurations de ces espaces (type d'espace clos, volume de la pièce, taux de renouvellement d'air ou concentration en CO₂ dans l'air intérieur), d'émission (port du masque, activité vocale, évènement de superpropagation), d'occupation (taux et/ou la durée d'occupation de l'espace intérieur, activité physique). Considérés dans leur ensemble, les résultats de ces travaux, pour beaucoup en prépublication, sont à confirmer. Toutefois, les observations suivantes peuvent être relevées :

- Les risques d'infection modélisés peuvent être significativement réduits par le port du masque, la baisse du taux d'occupation, la baisse de la durée d'occupation, l'augmentation du renouvellement d'air et la suppression des activités physiques et/ou vocales soutenues (Peng, Bahnfleth et al. 2021).
- Dans de nombreuses situations, l'utilisation de mesures de protection combinées est nécessaire, tandis qu'une mesure unique, comme porter le masque, peut être insuffisante pour réduire significativement le risque (Peng, Bahnfleth et al. 2021).
- Des combinaisons de certaines ou de toutes les mesures de protection (port du masque, aération/ventilation, taux d'occupation, durée d'occupation, activité physique, activité vocale) pourraient permettre d'éviter des épidémies compte tenu des nombres attendus de cas secondaires largement inférieurs à 1 en présence d'un individu contagieux pour ces scénarios (Peng, Bahnfleth et al. 2021).
- Réduire le taux d'occupation, bien que sans impact sur le taux d'attaque, a le double bénéfice de réduire la probabilité de présence de personnes infectées et de réduire le nombre de cas secondaires en cas d'épidémie (Peng, Bahnfleth et al. 2021), et permet aussi de réduire les autres voies de transmission en lien avec l'augmentation des distances entre les personnes.
- Pour un volume de classe d'école typique, en l'absence de port du masque, des conditions habituelles de renouvellement d'air (concentration en CO₂ dans l'air intérieur ~1000 ppm en moyenne sur un mois) ou même des conditions améliorées par la ventilation (standards ANSI/ASHRAE 62.1 ~6.3 L.s⁻¹.p⁻¹) pourraient ne pas suffire à contrôler la circulation du virus (nombre de reproduction prédit > 1) (Mikszewski et al. 2021, Poydenot F. 2021).

Les modèles incluent d'une part des paramètres respiratoires et physiologiques (ex : volume d'air exhalé, fréquence respiratoire, concentration en nombre de gouttelettes respiratoires, volume/diamètre d'une gouttelette, taux d'inhalation en fonction du niveau d'activité etc.). D'autre part, ils incluent des paramètres spécifiques au virus (ex : charge virale dans l'air exhalé, dans des prélèvements oro/naso-pharyngés ou dans le sputum⁴, viabilité du virus dans

⁴ Le sputum est un mucus qui est expectoré à partir des voies respiratoires basses (trachée et bronches).

l'air, prévalence de cas infectés) et permettent le calcul de taux d'émission de quanta⁵ dans l'air intérieur. Compte tenu des incertitudes sur ces paramètres spécifiques au virus, et en vue d'implémenter rigoureusement les modèles de transmission par inhalation de bioaérosols ou d'interpréter avec discernement leurs résultats, ces paramètres sont examinés dans les chapitres suivants afin notamment de pouvoir tirer des conclusions sur :

- les paramètres épidémiologiques (ex : taux d'attaque, prévalence) les plus appropriés à la situation française (chapitre b)),
- la qualité et la validité des données sur la viabilité du virus (chapitre c)),
- la qualité des données sur la charge virale (chapitre d)),
- et la qualité des données sur la dose infectieuse et en conséquence sur le taux d'émission de quanta (quanta/h) (chapitre e))

5 Quantité q de virions pour laquelle la probabilité d'infection est de 63 %, d'après la loi de Poisson caractérisant la probabilité d'infection $p(d) = 1 - e^{-d/q}$.

Tableau 2 : Caractéristiques des principaux modèles identifiés d'estimation de la probabilité de transmission du SARS-CoV-2 par inhalation de microgouttelettes dans les aérosols dans les espaces clos

Référence	Objectif	Modèle de dispersion du virus dans l'air de l'espace clos Well-mixed / CFD	Modèle d'infectiosité	Type d'approche Déterministe / Probabiliste	Élément de validation des paramètres de sortie du modèle d'infectiosité	Principales limites/incertitudes du modèle d'infectiosité	Principaux avantages applicatifs du modèle
(Bazant MZ and JWM 2020)	Déduire une valeur guide correspondant à une limite haute de la durée d'exposition cumulée (produit du nombre d'occupants par la durée de fréquentation de l'espace clos) + risque additionnel associé au jet respiratoire	Well-mixed	Modèle fondateur : Wells-Riley (Wells 1955, Riley, Murphy et al. 1978) Cadre mathématique similaire à (Buonanno, Stabile et al. 2020). $\beta_a(t) = Q_b s_r \int_0^\infty C(r, t) p_m(r) c_i(r) dr$ $\beta_a(t)$: nombre moyen de transmissions par unité de temps, par individu infecté et par individu susceptible Q_b : volume d'air exhalé par unité de temps s_r : facteur de transmissibilité (ou susceptibilité) relative pour recalibrer $\beta_a(t)$ pour différentes sous-populations ou souches virales $C_i(r)$: quanta infectieux par pathogène en fonction du rayon de la gouttelette $C(r, t)$: Concentration du pathogène en fonction du rayon r de la gouttelette au temps t $p_m(r)$: facteur de pénétration du masque en fonction du rayon r de la gouttelette.	Déterministe	Dose infectieuse estimée ~ 10 virions en aérosol soit une infectiosité supérieure d'un ordre de grandeur par rapport au SARS-CoV, « en cohérence avec le statut pandémique atteint avec le SARS-CoV-2 »	Rôle des autres voies de transmission négligée. Suppose la même probabilité d'être infecté quelle que soit la position et l'éloignement (supposés fixes) de l'individu infecté par rapport aux individus susceptibles. Hypothèse de mélange homogène dans le volume de la pièce ne rend pas compte des expositions directes au flux d'air exhalé (moins problématique avec port de masque) Données de viabilité issues de conditions expérimentales à T=23,2±2°C et RH=65% (aux valeurs hautes et basse de RH, le taux d'inactivation est plus faible du fait de l'exposition moindre des virions aux sels et solutés des gouttelettes respiratoires) Estimation approximative et surestimée de la concentration de quanta infectieux exhalés sous forme aérosol à partir des événements de super-propagation, ne concerne que le variant commun (étalonnée à partir de l'évènement de super-propagation de la Skagit Valley Chorale, individus âgés). Distribution des quanta en fonction de la taille des gouttelettes incertaine. Infectiosité des nouveaux variants non prise en compte (ex : variant B.1.1.7. plus contagieux)	Permet des évaluations quantitatives simples du risque dans divers contextes

Référence	Objectif	Modèle de dispersion du virus dans l'air de l'espace clos Well-mixed / CFD	Modèle d'infectiosité	Type d'approche Déterministe / Probabiliste	Élément de validation des paramètres de sortie du modèle d'infectiosité	Principales limites/incertitudes du modèle d'infectiosité	Principaux avantages applicatifs du modèle
(Peng, Bahnfleth et al. 2021) (prépublication)	Déduire deux paramètres de risque pour comparer le risque relatif de différentes situations Explorer les tendances des infections observées lors d'épidémies COVID-19 et autres pathologies en fonction de ces paramètres.	Well-mixed	Modèle fondateur : Wells-Riley (Wells 1955, Riley, Murphy et al. 1978) $N_{si} = P N_{sus} \sim n N_{sus}$ $n = r_{ss} E_p f_e f_i B D / (V \lambda)$ N_{si} : Nombre d'infections secondaires P : probabilité d'infection N_{sus} : Nombre d'individus susceptibles n : dose en quanta infectieux inhalés par chaque individu susceptible $P \sim n$ pour valeurs de n faible (développement limité) r_{ss} : coefficient correctif appliqué aux événements trop courts pour atteindre l'état d'équilibre, corrige la déviation de la concentration en quanta moyennée sur l'évènement à partir de celle à l'équilibre f_i : efficacité de pénétration des microgouttelettes à travers les masques ou protection du visage pour l'inalation f_e : efficacité de pénétration des microgouttelettes à travers les masques ou protection du visage pour l'exhalation E_p : taux d'émission des quanta dans l'air intérieur à partir d'un individu infecté (quanta / h, estimé à partir d'évènements de superpropagation) B : débit respiratoire des individus susceptibles V : volume de l'espace clos D : durée d'exposition λ : taux d'élimination des quanta décomposé en taux d'élimination par la ventilation x taux d'élimination par les dispositifs de traitement de l'air x décroissance de la viabilité virale x déposition des gouttelettes sur les surfaces	Déterministe	Corrélation ($r^2=0,9$) entre les taux d'attaque estimés par le modèle et ceux observés lors des événements de superpropagation analysés, après ajustement sur le paramètre E_p0 (taux d'émission des quanta par la respiration) E_p0 obtenu par cet ajustement (18,6 quanta/h) supérieur à celui suggéré par Buonanno, Morawska et al. (2020), Buonanno, Stabile et al. (2020) (2 quanta/h) mais dans l'intervalle des incertitudes.	Rôle des autres voies de transmission négligée. Suppose la même probabilité d'être infecté quelle que soit la position et l'éloignement (supposés fixes) de l'individu infecté par rapport aux individus susceptibles. Hypothèse de mélange homogène dans le volume de la pièce ne rend pas compte des expositions directes au flux d'air exhalé (moins problématique avec port de masque) L'analyse des événements de superpropagation en fonction des paramètres du modèle développé suppose que le mode de transmission lors de ces événements était exclusivement par voie aérosol et engendrés par une seule personne infectée (dernier point considéré applicable par les auteurs). Distribution des quanta en fonction de la taille des gouttelettes négligée. Infectiosité des nouveaux variants non prise en compte (ex : variant B.1.1.7. plus contagieux)	Permet des évaluations quantitatives simples du risque dans divers contextes Indicateur de risque simple à appliquer (intègre le nombre de personnes, la durée d'exposition et le volume de l'espace intérieur)

Référence	Objectif	Modèle de dispersion du virus dans l'air de l'espace clos Well-mixed / CFD	Modèle d'infectiosité	Type d'approche Déterministe / Probabiliste	Élément de validation des paramètres de sortie du modèle d'infectiosité	Principales limites/incertitudes du modèle d'infectiosité	Principaux avantages applicatifs du modèle
(Poydenot F. 2021) (prépublication)	Identifier les mécanismes dominants de réduction du risque dans les espaces publics, et quantifier la réduction du risque de transmission en utilisant la concentration en CO2	Well-mixed	Modèle fondateur : Wells-Riley (Wells 1955, Riley, Murphy et al. 1978) $R = \left(1 - \frac{1}{N}\right) (1 - P) \frac{(C) - C_e}{C_a} \lambda^2 q \bar{a} \bar{D}_m T$ <p>R : Risque correspondant au nombre moyen d'individus infectés sur le nombre moyen d'individus déjà infectés (correspond à une estimation prédictive du taux de reproduction épidémique) N : Nombre d'individus fréquentant l'espace P : Prévalence de l'épidémie C : Concentration de CO2 dans l'air intérieur Ce : Concentration de CO2 dans l'air extérieur Ca : Concentration de CO2 dans l'air exhalé λ : Facteur de filtration lié au port du masque q : Taux d'inhalation (produit de la fréquence respiratoire et du volume tidal) a : Inverse de la dose infectieuse (quanta) Dm : Charge virale (en unités génomiques) T : Durée moyenne de contagiosité</p>	Déterministe	Non renseigné	Rôle des autres voies de transmission négligée. Suppose la même probabilité d'être infecté quelle que soit la position et l'éloignement (supposés fixes) de l'individu infecté par rapport aux individus susceptibles. Hypothèse de mélange homogène dans le volume de la pièce ne rend pas compte des expositions directes au flux d'air exhalé (moins problématique avec port de masque) L'analyse des événements de superpropagation en fonction des paramètres du modèle développé suppose que le mode de transmission lors de ces événements était exclusivement par voie aérosol. Distribution des quanta en fonction de la taille des gouttelettes négligée.	Indicateur de risque simple à appliquer sous réserve de données de concentration en CO2 Indicateur de risque simple à interpréter (estimation prédictive du taux de reproduction épidémique)
(Azimi, Keshavarz et al. 2021)	Evaluer la contribution des différentes voies de transmission lors de l'épidémie intervenue sur le bateau de croisière Diamond Princess	Well-mixed	Modèle fondateur : Wells-Riley (Wells 1955, Riley, Murphy et al. 1978) Approche par chaînes de Markov $P_{infection} = \frac{\text{Number of infected cases}}{\text{Number of susceptibles}} = 1 - \exp[-(\alpha_{URT} \times N_{URT} + \alpha_{LRT} \times N_{LRT})]$ <p>P_{infection} : Probabilité d'infection N_{LRT} : nombre de copies d'ARN viables du SARS-CoV-2 dans les voies respiratoires basses d'un individu susceptible</p>	Probabiliste	Non renseigné	Suppose la même probabilité d'être infecté quelle que soit la position et l'éloignement (supposés fixes) de l'individu infecté par rapport aux individus susceptibles. Hypothèse de mélange homogène dans le volume de la pièce ne rend pas compte des expositions directes au flux d'air exhalé (moins problématique avec port de masque)	Evaluation de la contribution des différentes voies de transmission Génère une matrice de solutions pour des variables de transmission épidémiques et

Référence	Objectif	Modèle de dispersion du virus dans l'air de l'espace clos Well-mixed / CFD	Modèle d'infectiosité	Type d'approche Déterministe / Probabiliste	Élément de validation des paramètres de sortie du modèle d'infectiosité	Principales limites/incertitudes du modèle d'infectiosité	Principaux avantages applicatifs du modèle
			<p>N_{URT} : nombre de copies d'ARN viables du SARS-CoV-2 dans les voies respiratoires hautes d'un individu susceptible $\alpha_{L,RT}$: coefficient d'infectiosité dans les voies respiratoires basses α_{URT} : coefficient d'infectiosité dans les voies respiratoires hautes</p> $C_{infection, k,r,p} = \sum_{l=1}^{D_p} \left(\frac{N_{infected,r,l}}{N_{infected,total,p}} \times \frac{1 - \exp(-N_{virus,k,r,l} \times \alpha_k)}{\sum_{k,j} [1 - \exp(-N_{virus,k,r,l} \times \alpha_k)]} \right)$ <p>$C_{infection, k,r,p}$: contribution à l'infection associée à un mode de transmission k dans un microenvironnement sur une période de simulation p D_p : nombre de jours de simulation $N_{infected,r,l}$: nombre de cas infectés dans le micro-environnement r le jour l $N_{infected,total,p}$: nombre total de cas infectés durant la période de simulation p $N_{virus,k,r,l}$: nombre de copies d'ARN du SARS-CoV-2 qui atteignent les voies respiratoires via une mode de transmission k dans un micro-environnement r le jour l α_k : infectiosité du SARS-CoV-2 pour la région cible des voies respiratoires (cad voies respiratoires basses pour l'inhalation et voies respiratoires hautes pour la déposition et les fomites)</p>			<p>Modèle par nature pas adapté à des situations autres que l'évènement épidémique sur lequel il est construit.</p> <p>Lois de distribution des valeurs retenues pour des variables incertaines sont elles-mêmes forcément incertaines.</p>	mécanismes inconnus ou incertains.
(Ho 2021)	Simuler les concentrations spatiotemporelles du virus en aérosol et quantifier le risque en fonction de la distance, de la durée d'exposition, des conditions environnementales	CFD	<p>Modèle adapté de (Sze To G. N. 2008)</p> $H(x, t) = 1 - \exp\left(-r\beta \frac{c}{\rho_{mucoas}} p \int_0^t \rho_{vapor}(x, t) f(t) dt\right)$ <p>$P_t(x, t)$: Probabilité d'infection r : probabilité qu'un unique pathogène cause une infection (probabilité d'infection / dose de pathogène déposé) = ln(2) / ID50 β : fraction de dépôt pulmonaire du pathogène (dose pathogène déposé/dose pathogène inhalé)</p>	Probabiliste	Non renseigné	<p>Rôle des autres voies de transmission négligées.</p> <p>Masse de vapeur d'eau expulsée durant une toux, utilisé comme proxy de la concentration en pathogènes expulsés, renvoie à une estimation très élevée de cette concentration (6 fois plus élevée)</p> <p>Individus susceptibles non simulés (exhalation/inhalation)</p> <p>Individus supposés fixes</p> <p>Conditions ambiantes : T=20°C et RH=50%, absence de flux d'air externe</p>	Prend en compte l'incertitude (distributions) sur les données d'infectiosité, la fraction de dépôt pulmonaire, la charge virale et d'autres paramètres du

Référence	Objectif	Modèle de dispersion du virus dans l'air de l'espace clos Well-mixed / CFD	Modèle d'infectiosité	Type d'approche Déterministe / Probabiliste	Élément de validation des paramètres de sortie du modèle d'infectiosité	Principales limites/incertitudes du modèle d'infectiosité	Principaux avantages applicatifs du modèle
	s (ex : flux d'air, ventilation) et du port du masque		c : charge virale (TCID 50 /mL fluide respiratoire) pmucus : densité du fluide respiratoire (kg/m ³ or g/mL) p : taux d'inhalation (L/min) pvapor : densité de vapeur d'eau exhalée (kg/m ³ or g/L) x : distance (m) t : durée (s ou min) f(t) : fonction de viabilité ou du taux de dégradation du pathogène dans l'aérosol (-)			Utilisation de la dose infectante ID50 du virus influenza en aérosol ($\leq 3\mu\text{m}$) Intervalle modeste de la distribution de charges virales (10^5 - 10^6 TCID50/mL) Données de viabilité issues de conditions expérimentales à $T=23,2\pm 2^\circ\text{C}$ et $\text{RH}=65\%$ (aux valeurs hautes et basse de RH, le taux de désactivation est plus faible du fait de l'exposition moindre des virions aux sels et solutés des gouttelettes respiratoires) Dynamique des gouttelettes et évaporation négligés. Distribution des quanta en fonction de la taille des gouttelettes négligée. Infectiosité des nouveaux variants non prise en compte (ex : variant B.1.1.7. plus contagieux)	modèle d'infectiosité NB : Paramètre le plus sensible : charge virale (ainsi que concentration en pathogènes et infectiosité)

b) Paramètres épidémiques

1. Typologie des paramètres et sources de données

Les nombreuses quantités qui permettent de décrire l'épidémiologie d'une maladie infectieuse peuvent être catégorisées selon qu'elles relèvent des **propriétés intrinsèques**, propres à la maladie infectieuse, ou de la **dynamique effective** de l'épidémie.

- Par propriétés intrinsèques nous désignons les **paramètres clés** qui caractérisent l'histoire naturelle de la maladie ainsi que sa contagiosité, permettant ainsi d'appréhender son potentiel impact respectivement individuel et populationnel. Pour peu qu'il s'agisse de la même souche, ces propriétés sont considérées relativement homogènes dans le temps et l'espace : elles sont vues comme génériques et transposables à un grand nombre de situations. À ce titre, elles jouent un rôle central et déterminant dans les diverses modélisations de la COVID-19, qu'il s'agisse de son épidémiologie ou du risque de transmission. La létalité (c'est-à-dire la probabilité de décès si infecté) et le nombre de reproduction de base (soit le nombre moyen d'infectés secondaires par cas au début de l'épidémie) en sont deux exemples emblématiques.
- La dynamique effective quant à elle correspond aux nombreux **indicateurs** régulièrement actualisés et utilisés dans le suivi de l'épidémie. Contrairement aux propriétés, ils ne quantifient pas une propension de survenue d'événements pour un individu, mais la réalisation de ces derniers dans une population caractérisée. Ils dépendent du déroulé exact de l'épidémie, et peuvent donc s'écarter d'une tendance attendue. Il s'agit par exemple du taux d'incidence (nombre de nouveaux cas détectés relativement au nombre d'habitants, pour une période donnée dans une zone donnée) et de la mortalité hospitalière cumulée. Ces quantités peuvent être éventuellement stratifiées en âge, sexe, division administrative voire variant. Elles jouent un rôle circonstanciel et plus marginal dans la modélisation du risque de transmission.

En effet, les indicateurs peuvent être produits par tout réseau d'**épidémiosurveillance** capable de détecter la maladie au sein de la population, par **agrégation** du nombre de cas recensés quotidiennement, ou par reconstruction de l'épidémie via une modélisation basée sur ces derniers. Toutefois, les travaux scientifiques de quantification du risque de transmission par voie aérienne ne peuvent reposer sur ces données car la propagation du SARS-CoV-2 en population générale, y compris à l'échelle d'une commune, résulte d'un très grand nombre d'événements de transmission dont les circonstances sont très diversifiées (le nombre d'individus présents, leur activité, la proportion d'infectés parmi eux, la durée d'exposition, la typologie/ le volume des espaces intérieurs, la ventilation dans ces espaces, le respect des gestes barrières) et généralement inconnues (avec le biais fréquent dit d'exposition multiple : plusieurs événements étant compatibles avec l'historique des personnes infectées). Ainsi, ces études de quantification du risque de transmission par voie aérienne se tournent naturellement vers un même **corpus limité d'événements de transmissions survenus sur une courte durée** (essentiellement en Asie et aux États-Unis dans les premiers mois de l'année 2020 (Prentiss et al., 2020) dont la **qualité de documentation et les analyses successives ont permis de caractériser avec précision**

leur épidémiologie, et en particulier déterminer le nombre exact d'infections survenues au cours de l'événement.

La dépendance de la calibration à un nombre restreint de circonstances de transmissions suffisamment documentées est à rapprocher de l'estimation des propriétés, lesquelles reposent sur l'analyse statistique de **données individuelles** issues d'**enquêtes épidémiologiques de terrain** d'un sous-échantillon de la population caractérisée de façon exhaustive (dates d'exposition, suivi des contacts, devenir clinique). Ces jeux de données (majoritairement issus des pays asiatiques (Alene et al., 2021)) sont indispensables à l'inférence des distributions de la période d'incubation, de l'intervalle sériel et du temps de génération, distributions sur lesquelles reposent le calcul des cruciaux nombres de reproduction (ces notions sont détaillées ci-après). Selon le choix des distributions voire d'une combinaison ad hoc, parmi celles disponibles au moment de leur rédaction, les travaux de modélisation peuvent donc présenter des paramétrages et des inférences légèrement différentes, sans que ces écarts soient de nature à remettre en question la congruence des études.

Sont détaillés par la suite les différents paramètres intrinsèques puis ceux relevant de la dynamique effective impliqués dans la modélisation du risque de transmission du SARS-CoV-2 par voie aérienne, en discutant leurs limites et leur transposition au contexte français.

2. Les déterminants de la contagiosité individuelle au cours du temps

Certains travaux s'appuient sur l'analyse rétrospective de séries temporelles d'incidence (nouveaux cas de COVID-19 détectés sur plusieurs jours) afin d'en inférer les paramètres liés au risque de transmission. C'est le cas de l'étude d'Azimi et al. 2021 (Azimi et al., 2021), une modélisation détaillée de l'épidémie survenue à bord du bateau de croisière Diamond Princess (Mizumoto et al., 2020), et de Poydenot et al. 2021 (Poydenot et al., s. d.), qui applique leur modèle générique aux séries du Diamond Princess, du porte-avion Charles de Gaulle (Communiqué_Publication des conclusions des enquêtes sur la contamination au COVID-19 au sein du groupe aéronaval s. d.) ainsi qu'aux incidences quotidiennes nationales stratifiées par âge au Royaume Uni. Ces séries d'incidence résultant de plusieurs chaînes de transmissions déroulées sur plusieurs jours, ce type d'analyse requiert un paramétrage fin de la contagiosité de chaque infecté au cours du temps, dont nous faisons ci-après quelques rappels.

Rappelons que trois points de vue peuvent être adoptés pour la caractérisation individuelle de la COVID-19 : le point de vue **clinique** (nature et temporalité des symptômes), le point de vue **épidémiologique** (contagiosité au cours du temps) et **diagnostique** (positivité de différents tests). Une représentation probabiliste (voir références des quantifications dans la légende) de ces trois historiques est donnée en Figure 2, dont seuls les deux premiers sont en pratique utilisés dans les modélisations actuelles.

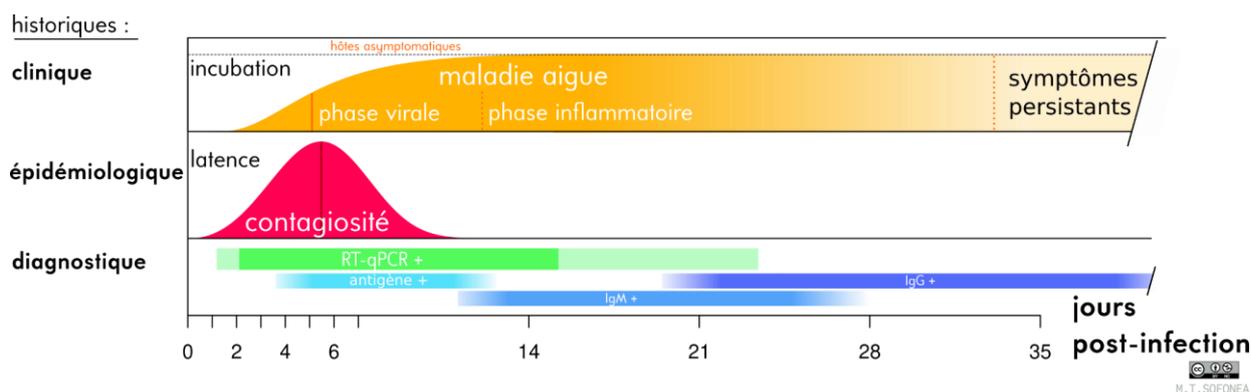


Figure 2 : Historique semi-quantitatif clinique, épidémiologique et diagnostique de la COVID-19

1) Clinique : la fonction de répartition de la **période d'incubation** (temps écoulé entre l'infection et l'apparition des premiers symptômes) est issue de (McAloon, Collins et al. 2020) (la barre verticale représente la médiane), le découpage des phases cliniques est abordé dans (Bouadma, Lescure et al. 2020, Polak, Van Gool et al. 2020, Nalbandian, Sehgal et al. 2021) et positionné relativement à la période d'incubation médiane. La **fraction asymptomatique** est celle estimée par (Byambasuren, Cardona et al. 2020). **2) Épidémiologique** : La **contagiosité** est donnée par la densité de probabilité du **temps de génération**, dont les paramètres ont été estimés par Ferretti, Ledda et al. (2020) (la barre verticale représente la médiane de cette distribution). Le délai séparant l'infection du début de la contagiosité est appelé **latence**. **3) Diagnostique** : La cinétique de positivité des tests nasopharyngés par RT-qPCR est inférée par Hellewell, Russell et al. (2021) (plus de 50 % des cas sont positifs dans la bande verte centrale, plus de 5 % dans les bandes vert clair périphériques). Les positivités des tests antigéniques et sérologiques (immunoglobulines (Ig) M et G) sont uniquement qualitatives, d'après Mercer and Salit (2021).

Il est important de noter que :

- certains individus infectés par le SARS-CoV-2 ne déclarent pas de symptômes (14 à 20 % selon Byambasuren, Cardona et al. (2020),
- le délai écoulé entre la contamination et l'éventuelle apparition des symptômes est très variable d'un individu à l'autre : environ 95 % des périodes d'incubation sont comprises entre 2 et 14 jours (médiane à 5,1) d'après McAloon, Collins et al. (2020),
- la contagiosité d'un individu infecté (qu'il soit symptomatique ou non) n'est pas binaire mais varie au cours du temps, avec un pic autour du 6^{ème} jour de l'infection en moyenne selon Ferretti, Ledda et al. (2020).

Ainsi, un contact entre une personne dite sensible (c'est-à-dire non immunisée vis-à-vis de l'infection par le SARS-CoV-2) et une personne infectée présente une plus forte probabilité de transmission du virus si cette dernière en est à son 5^{ème} jour d'infection plutôt qu'au premier. Ainsi qu'illustré par la Figure 3, on appelle le temps de génération le délai qui sépare deux contaminations le long d'une chaîne de transmission. Il s'agit donc du temps caractéristique

du cycle de vie du virus : le délai nécessaire pour se transmettre d'un hôte à l'autre. La donnée du temps de génération est donc indispensable pour caler dans le temps le rythme de l'épidémie. Dans le cas d'une maladie respiratoire virale à transmission interhumaine, comme la COVID-19, cette donnée n'est toutefois pas directement mesurable, mais requiert le proxy de l'**intervalle sériel** (délai qui sépare l'apparition des symptômes dans une chaîne de transmission, ce qui est plus facilement estimable) avec qui il partage la même moyenne mais dont la variance est plus importante (Britton and Scalia Tomba 2019) (voir Figure 3). C'est pourquoi dans la littérature, le temps de génération et intervalle sériel (à condition qu'il soit borné aux valeurs positives) sont souvent employés l'un pour l'autre.

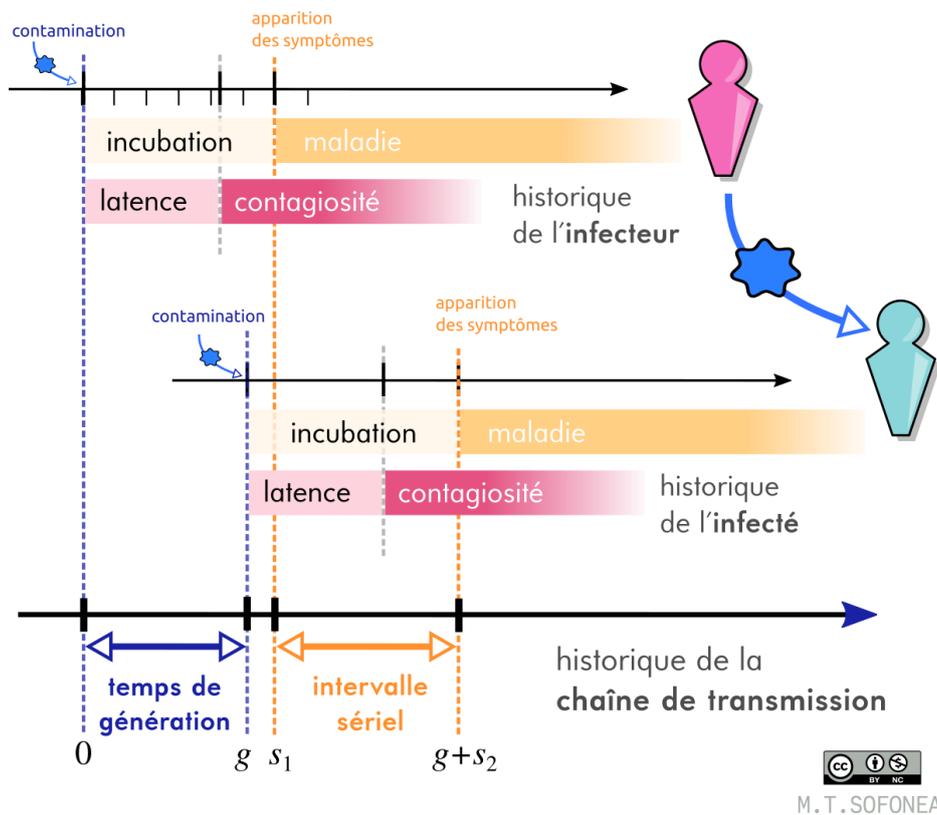


Figure 3 : Temps de génération et intervalle sériel

Une **chaîne de transmission** est une succession de contaminations entre individus. Deux individus consécutifs dans la chaîne forment une **paire infecteur - infecté**. Ici, nous faisons l'hypothèse que les deux individus présenteront des symptômes de la COVID-19 et convenons que le temps 0 correspond à celui de la contamination de l'infecteur. Alors le temps $g > 0$ où ce dernier contamine l'infecté correspond au temps de génération, c'est-à-dire le délai inter-contaminations. Par ailleurs, le temps s_1 d'apparition des symptômes chez l'infecteur est égal à sa période d'incubation (noter ici que $s_1 > g$ ce qui signe une transmission pré-symptomatique, comme 44 % des cas d'après (He, Lau et al. 2020)). De même, une durée s_2 correspondant à la période d'incubation de l'infecté qui s'écoule entre la contamination de ce dernier (en g) et l'apparition de ces symptômes, qui est donc datée en $g + s_2$. La durée qui sépare l'apparition des symptômes entre l'infecteur et son infecté vaut alors $w = g + s_2 - s_1$ et se nomme l'intervalle sériel. Quand bien même une paire infecteur - infecté serait correctement identifiée dans une chaîne de transmission, le temps de contaminations (0 et g) sont généralement inconnus. En revanche, les dates d'apparition des symptômes (s_1 et $g + s_2$), lorsque ceux-ci se déclarent, sont plus aisément rapportés. Étant donné que la moyenne d'une somme égale la somme des moyennes, l'intervalle sériel moyen égale le temps de génération moyen, c'est-à-dire $m(w) = m(g)$ (car l'on peut supposer que $m(s_1) = m(s_2)$). En revanche, alors que le temps de génération g est nécessairement positif (un infecteur ne peut transmettre le virus avant d'avoir été soi-même contaminé), il peut arriver que w soit occasionnellement négatif (si l'incubation de l'infecteur est très longue alors que la latence de ce dernier et l'incubation de l'infecté sont courtes). Ceci explique en particulier pourquoi les distributions de l'intervalle sériel sont plus dispersées que celles du temps de génération.

En analyse et modélisation épidémiologiques, le temps de génération est fondamental puisqu'il permet de relier une série d'incidence (nouveaux cas détectés par jour) au nombre de reproduction (nombre moyen d'infectés secondaires par cas, noté R) -- dans le cas déterministe, cette relation porte le nom d'équation d'Euler-Lotka (voir par ex. l'équation (20) de (Poydenot F. 2021)). En pratique, pour une même série d'incidence, le nombre de reproduction estimé est alors plus élevé si le temps de génération est plus long. Dans la littérature, on notera par exemple que le temps de génération moyen inféré par (Ferretti, Ledda et al. 2020) est de 5,5 jours (écart-type d'1,8) et que la méta-analyse effectuée par (Alene, Yismaw et al. 2021) indique un intervalle sériel moyen de 5,2 jours (avec un intervalle de confiance de la moyenne à 95 % de [4,9 ; 5,5]). Ces valeurs ont été calculées à partir de données de paires de transmissions identifiées dans leur immense majorité entre Janvier et Mars 2020 dans les pays asiatiques. À notre connaissance, seule la pré-publication de (Paireau, Mailles et al. 2020) estime l'intervalle sériel en France (en moyenne 5,1 (IQR⁶ = 2-8) et 6,8 (IQR = 3-8) jours respectivement sur les paires identifiées par le contact tracing ou les paires étudiées rétrospectivement), ces données portant sur la période allant du 24 janvier 2020 au 30 mars 2020. À titre complémentaire, nous avons étudié des données agrégées fournies par Santé Publique France à partir d'une extraction de ContactCovid entre août 2020 et avril 2021 et calculé un intervalle sériel moyen brut de 4,9 jours et 3,6 jours (écart-type de 3,6) après correction pour les valeurs incompatibles avec la littérature. Dans tous les cas, ces estimations peuvent être biaisées par les mesures de dépistage, traçage et isolement (connues pour raccourcir l'intervalle sériel (Ali, Wang et al. 2020) dont l'intensité a pu varier au cours du temps).

Si le temps de génération et l'intervalle sériel permettent de distribuer la contagiosité d'un individu infecté au cours du temps, ce sont les **nombre dit de reproduction** R qui en quantifient l'intensité totale. Au début de l'épidémie, en absence d'immunité (naturelle ou vaccinale) et de mesures de prévention sanitaire (gestes barrières, distanciation sociale, confinements), le nombre moyen d'infectés secondaires par cas est appelé nombre de reproduction de base et noté R_0 . D'après une méta-analyse des estimations réalisées sur les données chinoises, le R_0 de la souche de SARS-CoV-2 identifiée à Wuhan était de 3,3 (intervalle de confiance à 95 % de [2,8 ; 3,8]). Cette valeur est cohérente avec les estimations de l'épidémie française, entre 2,9 et 3,2 (Di Domenico, Pullano et al. 2020, Salje, Tran Kiem et al. 2020, Sofonea, Reyné et al. 2021).

Il convient cependant de garder en tête que ces estimations précoces du R_0 sont peu pertinentes dans le contexte actuel de quantification du risque de transmission du SARS-CoV-2 par voie aérienne à plusieurs titres :

- Même au début de l'épidémie, certaines personnes infectées ne transmettent le virus à aucune autre personne (extinction de la chaîne), tandis que d'autres peuvent le transmettre à plusieurs dizaines, parfois même au cours d'un même événement (dit de **super-propagation**) (Lakdawala and Menachery 2021) . Plus généralement, il a été estimé que 80 % des contaminations sont causées par seulement 10 % des personnes infectées (Endo, Abbott et al. 2020), traduisant une forte hétérogénéité inter-

⁶ IQR : intervalle interquartile

individuelle de transmission sans qu'il soit pour l'heure possible d'en caractériser tous les déterminants.

- Les mesures non pharmaceutiques d'une part (gestes barrières, dont port du masque, distanciation physique, confinement et couvre-feu), et l'immunité collective (qu'elle soit par infection naturelle ou vaccinale) d'autre part, font baisser le nombre moyen de contaminations secondaires, ce qui conduit à un nombre de reproduction dit effectif, bien inférieur à 3 (cf. ci-après). Toutefois la quantification précise de l'impact de ces aspects sur les événements de super-propagation demeure une voie de recherche.
- Enfin, le virus circulant actuellement n'est plus génétiquement identique à celui pour lequel les mesures de R_0 ont été effectuées et, compte tenu du point précédent, il n'est plus possible d'estimer qu'indirectement le potentiel de contagiosité, objectivement accru, de ces nouvelles souches. La transmission du variant actuellement majoritaire en France, B.1.1.7 ou Alpha, a ainsi été estimée sur des données britanniques être 1,4 à 2,3 fois supérieure à celle de la souche historique (Davies, Abbott et al. 2021). Des études quantifient ce facteur en France entre 1,4 et 1,7 (Gaynard, Bosetti et al. 2021, Roquebert, Haim-Boukobza et al. 2021). Quant aux variants P.1/ ou Gamma et B.1.617.2 ou Delta, leur facteur de sur contagiosité a été estimé respectivement sur des données brésiliennes et britanniques de 1,7 à 2,4 (Faria, Mellan et al. 2021) pour le premier et 2,3 pour le second (SPI-M-O 2021) (estimation en accord avec une prépublication réalisée sur des données françaises (Alizon, Haim-Boukobza et al. 2021)).

Les valeurs des paramètres intrinsèques associés à une meilleure reproduction de la série de cas par le modèle simulé d'Azimi et al. 2020 interpellent alors que la période d'incubation correspondante y est presque deux fois plus longue que celle de la méta-analyse effectuée par (McAloon, Collins et al. 2020) (moyenne de 10,9 vs. 5,8 -- après correction du jour de délai de détection). Si la période infectieuse subclinique (durée entre le début de la contagiosité et l'apparition des symptômes) est compatible avec la littérature (1 % seulement des transmissions ont lieu 5 jours avant l'apparition de symptômes d'après (He, Lau et al. 2020), il en résulte une période de latence relativement longue de 6,7 jours, un délai écoulé depuis le début de l'infection au bout duquel environ 3/4 des transmissions ont déjà eu lieu selon (Ferretti, Ledda et al. 2020). Pris isolément, cet écart devrait conduire à une surestimation de la contagiosité mais plusieurs spécificités de la modélisation d'Azimi et al. 2020 rendent délicate la correction des résultats dans un contexte plus général : les infectés sont considérés non contagieux jusqu'à la fin de leur durée latence (supposée identique pour tous) et présentent le même degré de contagiosité jusqu'au lendemain de l'apparition des symptômes, au-delà duquel il devient nul par quarantaine.

Au contraire, le profil de contagiosité intervient explicitement dans (Poydenot F. 2021). Bien qu'ils ne l'appellent pas ainsi, la fonction h introduite pour relier la charge virale à l'âge de l'infection peut être vue comme la distribution du temps de génération (au facteur $1/T$ près, avec T la durée de contagiosité) mais sa caractérisation venant de données virologiques et non épidémiologiques, elle peut conduire à une légère surestimation du nombre de reproduction des exemples analysés et donc du taux d'émission virale inféré comparativement à une approche épidémiologique populationnelle (entre 13 à 30 % dans le cas du porte-avion

Charles de Gaulle par exemple, selon si l'on remplace h/T par le temps de génération de (Ferretti, Ledda et al. 2020) ou l'intervalle sériel de (Nishiura, Linton et al. 2020) par exemple). Dans leur ensemble, les valeurs des taux de croissance épidémiques, nombres de reproduction et gain de transmissibilité des variants mentionnés dans cette étude sont cohérents avec la littérature la plus récente.

On notera que les modèles recensés n'utilisent pas l'histoire diagnostique de la COVID-19 (3^{ème} ligne de la Figure 2), un élément qu'il serait toutefois pertinent d'intégrer dans un contexte de reprise progressive des grands événements, afin d'estimer l'effet de diminution du risque par la mise en place de tests de dépistage rapides par exemple.

3. Les descripteurs de la dynamique effective

Dans leur grande majorité, les travaux relatifs à la modélisation du risque de transmission du SARS-CoV-2 par voie aérienne s'appuient sur le bilan épidémique d'événements de transmission circonscrits dans le temps. Pour être pertinent dans un cadre d'inférence, ces événements doivent avoir au préalable fait l'objet d'une documentation détaillée par une ou plusieurs publications primaires, scientifiques ou d'agence sanitaire, résultant d'enquêtes épidémiologiques de terrain ayant permis :

1. de caractériser précisément les **circonstances** de l'événement (durée, localisation, nature de l'activité, nombre de personnes présentes, conditions de ventilation),
2. de déterminer précisément le **ratio d'attaque secondaire** relatif à l'événement, c'est-à-dire la proportion de personnes ayant pris part à l'événement et effectivement infectées au cours de celui-ci,
3. et de supposer une influence négligeable des voies de transmission autres qu'aérienne sur le ratio d'attaque secondaire, si ces voies ne sont intégrées à la modélisation du risque de transmission du SARS-CoV-2.

Un nombre limité d'exemples sont ainsi disponibles dans la littérature, tels que ceux traités par (Prentiss, Chu et al. 2020).

Les valeurs des paramètres de la dynamique épidémiologique réalisée dans ces contextes sont directement issues des publications de référence sur ces événements, comme par exemple la chorale de Skagit Valley (état de Washington, États-Unis) en mars 2020 (Hamner, Dubbel et al. 2020, Miller, Nazaroff et al. 2021). Mais il convient de noter que de par le grand nombre d'infectés secondaires en l'espace de quelques heures, ces événements relèvent de la **super-propagation** (Lakdawala and Menachery 2021) et ne sont a priori pas considérés comme représentatifs de la circulation du SARS-CoV-2 en population générale. Le risque de transmission par voie aérienne à partir de ces exemples s'en retrouve donc nécessairement surestimé (Bazant and Bush 2021) mais seulement d'un facteur 3 au plus selon (Poydenot F. 2021) s'appuyant sur le trajet en bus de Ningbo (Chine) en janvier 2020.

Si des événements de super-propagation ont bien pu avoir lieu en France, leur description ne fait pas partie du corpus d'exemples des travaux de modélisation du risque de transmission du SARS-CoV-2 par voie aérienne. Des enquêtes épidémiologiques de terrain prospectives et des événements-tests (comme les concerts-tests) pourraient permettre de donner des éléments de réponse quantitatifs propres. Dans l'attente, une initiative de premier intérêt

consisterait à extraire du signal contenant dans les variations du nombre de reproduction temporel R_t (dont l'estimation nationale au cours du temps est donné en Figure 4, préalablement corrigé pour les effets variants, vaccins et météorologiques, l'impact des mesures sanitaires régulant des activités relativement stéréotypées et potentiellement vectrices de transmissions (à l'exemple de (Poydenot F. 2021) sur les écoles britanniques).

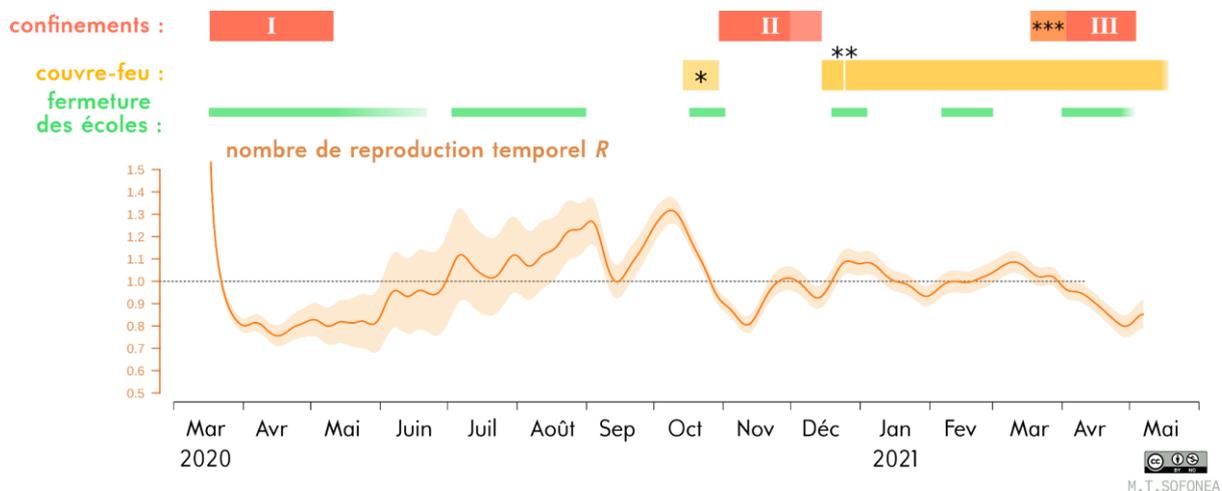


Figure 4 : Nombre de reproduction temporel en France métropolitaine au cours du temps

La courbe orange représente la moyenne lissée du nombre de reproduction temporel calculé selon la méthode de (Wallinga and Teunis 2004) implémentée selon (Obadia, Haneef et al. 2012), à partir des données nationales d'hospitalisations quotidiennes pour COVID-19 (fournies par Santé Publique France) et avancées de 14 jours pour tenir compte du délai moyen entre la contamination et l'hospitalisation (voir (Sofonea et al., 2021) pour son inférence). L'aire orange représente l'intervalle de confiance à 95 % de la moyenne estimée. La ligne en pointillée correspond au seuil $R = 1$ en deçà duquel l'épidémie est en régression. À titre indicatif, des éléments de contexte sont indiqués au-dessus : les confinements, les principaux couvre-feux (* : territorialisé, ** : réveillon de Noël, *** : régionalisé le week-end) ainsi que la fermeture des écoles.

L'application Rt2 en propose son estimation quotidienne : <https://cloudapps.france-bioinformatique.fr/covid19-rt2/>.

Si certains modèles supposent l'existence d'un unique cas contagieux lors d'un événement, d'autres prennent explicitement en compte dans leur formalisme la proportion de personnes contagieuses parmi celles présentes, p.ex. (Poydenot F. 2021). Cette précision est importante dans un contexte d'applicabilité du modèle puisque le risque infectieux dépend de la situation épidémique du moment -- dans le contexte de réouverture et reprise progressive de certains rassemblements concomitant à une circulation virale encore non négligeable, il est crucial d'intégrer la **prévalence** dans l'évaluation du risque de transmission d'un événement donné. La prévalence étant la proportion de personnes infectées à un moment donné dans la population, elle ne dépend pas que de l'incidence (nouveaux cas, qui ne sont que partiellement détectés au passage) mais aussi de la durée de contagiosité. Son estimation requiert ainsi la reconstruction de la trajectoire épidémique via un modèle. La Figure 5 montre ainsi que la prévalence en France au moment des "vagues" était comprise entre 0,5 et 2 %, mais qu'elle était divisée d'un facteur 10 en dehors (été 2020).

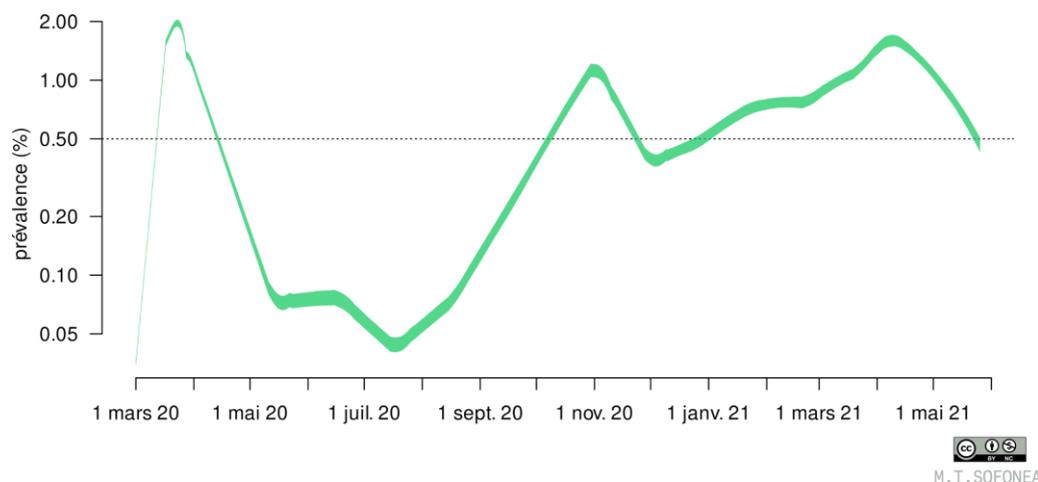


Figure 5 : Prévalence estimée du COVID-19 en France métropolitaine au cours du temps

Pour chaque jour depuis mars 2020, ce graphique indique la fréquence (en ordonnée logarithmique et en pourcentage) des individus infectés par le COVID-19 et potentiellement contagieux ce jour-là (en abscisse). L'estimation repose sur les données hospitalières fournies par Santé Publique France et sur la méthode détaillée dans (Sofonea et al., 2021) (l'épaisseur de la courbe contient 95% des valeurs estimées par le modèle. La ligne en pointillé représente une prévalence de 0,5%, qui sépare arbitrairement les périodes de circulation intense ("vagues" et "plateau haut") des périodes de moindre risque épidémique (essentiellement l'été 2020, et depuis mi-mai 2021).

c) Paramètres de viabilité du virus

La mise en exergue du rôle des gouttelettes/aérosols respiratoires dans la propagation du SARS-CoV-2 a amené certaines équipes à s'intéresser à la survie du virus dans l'air. Ces rares études conduites depuis le début de la pandémie mettent en œuvre l'aérosolisation artificielle du virus dans différentes conditions expérimentales.

L'étude cinétique menée par Van Doremalen, Bushmaker et al. (2020) a ainsi montré que le SARS-CoV-2 pouvait persister dans l'air jusqu'à 3 heures dans une ambiance à 65% d'humidité relative (HR), à 21-23°C, représentative d'une condition intérieure d'hiver, voire de mi-saison en Europe. Les auteurs ont estimé un temps de demi-vie de 1,1 heure, soit une diminution de 63% de la charge en virus infectieux par heure, similaire à celle du SARS-CoV, et une réduction jusqu'à $1 \log^7$ au bout de 3 heures du titre viral exprimé en TCID₅₀/mL.

Fears et al. (Fears, Klimstra et al. 2020) vont jusqu'à observer un maintien de la viabilité du virus dans l'air jusqu'à 16h pour des conditions environnementales proches. La principale différence dans ces deux études réside dans les méthodes employées pour la collecte de l'aérosol viral, l'étude de van Doremalen et al. (Van Doremalen, Bushmaker et al. 2020) utilisant l'impaction sur filtre en gélatine, tandis que celle de Fears et al. met en œuvre l'impaction en milieu liquide.

Smither et al. (Smither, Eastaugh et al. 2020) ont étudié la viabilité du variant anglais en considérant l'effet de l'hygrométrie et le milieu de suspension à partir duquel est généré l'aérosol chargé en virus. Leurs résultats montrent une diminution de 50% de la charge virale infectieuse entre 30 min à presque 3 heures suivant les conditions expérimentales. Les auteurs observent pour le variant anglais des résultats concordants avec ceux de van Doremalen (Van Doremalen, Bushmaker et al. 2020) sur le variant Washington (demi-vie de

⁷ Par simplification d'écriture dans la présente note, « log » correspond au logarithme décimal \log_{10} . 1 log équivaut à 10^1 soit 10 copies d'ARN.

1,25 h vs 1,1 h) pour des conditions expérimentales similaires. Par ailleurs, ils notent un effet de l'hygrométrie sur la viabilité de la souche, modulé suivant le milieu à partir duquel le virus est généré. Ainsi, la mise en aérosol du virus à partir d'une salive reconstituée inverse les tendances jusque-là rapportées et s'accompagne d'une inactivation plus importante dans des ambiances d'hygrométrie moyenne (taux de décroissance de 2,27% par minute à 40-60% HR vs 0,40% par minute à 68-88% HR). Des résultats similaires ont déjà été rapportés pour d'autres virus enveloppés suggérant un effet concomitant du stress lié à la déshydratation et la concentration de sels autour de l'enveloppe lipidique des virus respiratoires. Ces résultats mettent en avant la prudence nécessaire quant à l'extrapolation de données expérimentales à la modélisation de situations *in vivo* dans le cadre d'une analyse des risques. Ils militent pour l'utilisation de données obtenues dans des conditions expérimentales les plus représentatives en regard notamment des conditions d'émission virale.

Cet effet de la température et de l'humidité ambiantes est également observé dans le cadre de travaux s'intéressant à la persistance du SARS-CoV-2 sur les surfaces, ces travaux étant plus nombreux et déclinés sur une plus large gamme de conditions environnementales, et sur d'autres virus respiratoires enveloppés. Là encore, le virus survit plus longtemps aux faibles températures. L'effet de l'humidité apparaît plus complexe, avec des travaux qui font état d'une meilleure survie du virus aux humidités relatives (HR) extrêmes (<40 % et >85 %) (Lin and Marr 2020, Morris, Yinda Kwe Claude et al. 2020). Plusieurs études associent l'effet de l'humidité sur la cinétique d'évaporation des gouttelettes respiratoires composées d'eau et de solutés (électrolytes dont NaCl, protéines, surfactants et autres) à un rôle dans la modulation de la survie du virus. Avec l'évaporation rapide (dès les premières secondes), un modèle de virus gp340 est graduellement inactivé par la dessiccation et par la concentration augmentée des solutés incluant des sels et des protéines nocives pour le virus (Malamud, Abrams et al. 2011). Lorsque l'HR est faible (<40 %), malgré l'évaporation rapide, le virus persiste plus longtemps. Ceci pourrait s'expliquer par la cristallisation des solutés qui perdraient ainsi leurs effets nocifs sur le virus (Vejerano and Marr 2018), ainsi que par la stabilisation des gouttelettes à une taille finie et comportant encore de l'eau du fait de la concentration des solutés ((Mikhailov, Vlasenko et al. 2004) cité dans (Poydenot F. 2021)). Lorsque l'HR est élevée (>85 %), l'évaporation est lente, d'où une dessiccation lente et une augmentation lente de la concentration en solutés nocifs pour le virus.

Deux autres études ont évalué la viabilité du SARS-CoV-2 en considérant l'effet potentiel des rayonnements. La première, celle de Schuit et al (Schuit, Ratnesar-Shumate et al. 2020), a montré qu'en présence d'un rayonnement ultraviolet similaire à celui de la lumière naturelle du soleil en été, le taux de décroissance du SARS-CoV-2 aérosolisé à partir d'un substitut salivaire correspondait à une perte de 90% de la quantité de virus infectieux au bout de 8 min ($0,306 \pm 0,097 \text{ min}^{-1}$). Dans le cas d'un ensoleillement représentatif en début d'automne ou fin d'hiver, une décroissance similaire est observée en moins de 20 minutes ($0,121 \pm 0,017 \text{ min}^{-1}$) et au bout de 286 min en l'absence de lumière ($0,008 \pm 0,011 \text{ min}^{-1}$). L'effet des rayonnements cumulé à celui de la matrice d'aérosolisation se révèle significativement délétère par rapport à l'effet de l'humidité relative.

Dabisch et al. (Dabisch, Schuit et al. 2021) ont observé les mêmes tendances, avec une diminution de 90% de la quantité de virus viables en moins de 5 min pour un ensoleillement élevé, et après 2 h en l'absence d'ensoleillement. Ils convergent aussi vers un effet mineur de l'humidité (relative ou absolue) en regard de l'impact de la lumière ou de la température.

Depuis l'apparition de la COVID-19, plusieurs équipes ont cherché à estimer le risque d'infection au SARS-CoV-2 dans les environnements intérieurs (Buonanno, Morawska et al. 2020, Dai and Zhao 2020, Sun and Zhai 2020, Gao, Li et al. 2021) en adaptant le modèle Wells-Riley (Wells 1955, Riley, Murphy et al. 1978), classiquement utilisé pour la prédiction du risque d'infection des maladies infectieuses comme la grippe saisonnière, la rougeole, la tuberculose, les infections à SARS (Liao, Chang et al. 2005, Noakes, Beggs et al. 2006, Smieszek 2009, Beggs, Shepherd et al. 2010, Chen and Liao 2010, Smieszek, Lazzari et al. 2019). Si dans de nombreux cas, le paramètre de viabilité est négligé, certains auteurs l'ont intégré pour la prédiction de la probabilité d'infection au SARS-CoV-2 (Buonanno, Morawska et al. 2020, Prentiss, Chu et al. 2020, Bazant and Bush 2021, Kolinski and Schneider 2021, Peng, Bahnfleth et al. 2021). La plupart ont considéré la viabilité documentée à partir des travaux de van Doremalen et al., traduite sous forme d'une constante d'inactivation. Bazant et al. ont également utilisé les données de Fears et al (Fears, Klimstra et al. 2020). Bien que les données sur la viabilité du SARS-CoV-2 soient très peu nombreuses, celles issues des travaux expérimentaux soulignent que le potentiel de transmission du SARS-CoV-2 par l'air est très dépendant des conditions environnementales et des modalités d'expérimentation, du fait des incidences sur sa viabilité. L'utilisation de telles données pour prédire le risque de transmission / d'infection est donc empreinte d'incertitudes, ce qui nécessite la conduite d'études supplémentaires pour, d'une part, mieux cerner les plages de viabilité du SARS-CoV-2 dans des conditions représentatives de celles des environnements intérieurs et de l'émission « réelle » des virus par des individus infectés (charge virale émise, matrice d'excrétion), et d'autre part, renforcer la robustesse des données expérimentales en limitant les biais induits par les moyens de mise en œuvre expérimentale en aérobiologie.

Des études sur l'inactivation d'autres virus enveloppés, tels que le virus de la grippe ont notamment mis en exergue des résultats contradictoires quant à l'effet de l'humidité relative et de la température.

La production expérimentale de bioaérosols, les méthodologies de prélèvement et de dénombrement sont autant de paramètres qui conditionnent la qualité des données sur leur comportement (Chang, Grinshpun et al. 1995). L'utilisation de générateurs d'aérosols biologiques limitant au maximum le stress lié à l'action mécanique de l'air sous pression dans la plupart des nébuliseurs est classiquement recherchée dans ce type d'expérimentations. Il est également documenté que les particules virales peuvent être inactivées au cours du processus d'échantillonnage de l'air (Pan, Lednicky et al. 2019). Cette problématique explique notamment la difficulté de rechercher des virus viables dans des environnements in situ. Des études mettent en avant l'intérêt d'échantillonneurs basés sur un mécanisme de condensation de la vapeur d'eau pour la préservation de la viabilité des particules virales (Lednicky, Pan et al. 2016, Pan, Bonny et al. 2017).

En conclusion, d'une manière générale, les études d'aérobiologie expérimentale générant artificiellement des aérosols viraux sont essentielles à l'analyse comparative des effets des paramètres biotiques et physico-chimiques sur la viabilité du virus dans l'air. Néanmoins, l'exploitation des données de viabilité en valeur absolue, telle que pratiquée dans des modèles sur le risque de transmission par aérosols, reste délicate du fait des biais qui peuvent être induits par l'approche expérimentale. Le stress lié notamment aux étapes de génération et lors de la collecte peut contribuer à une mésestimation de la survie d'un virus en phase aérosol et

le choix de techniques pour limiter ces contributions est nécessaire dans ce type d'études (Haddrell and Thomas 2017).

Aspects complémentaires relevés sur la viabilité du SARS-CoV-2 dans les échantillons de surfaces :

Dans le cas du SARS-CoV-2, l'hypothèse de transmission par les surfaces puis par l'air a été appuyée par des études expérimentales démontrant le maintien de la viabilité du virus dans ces deux environnements. Van Doremalen, Bushmaker et al. (2020) ont notamment relevé que le SARS-CoV-2, issu d'isolats provenant d'échantillons respiratoires d'un patient, pouvait persister plusieurs jours suivant le type de surfaces sur laquelle il était déposé, à l'instar d'autres coronavirus humains (Kampf, Todt et al. 2020). D'autres travaux ont aussi montré que la viabilité du SARS-COV-2 sur la peau et les surfaces inertes est efficacement réduite par les désinfectants chimiques communément disponibles sur le marché (Gerlach, Wolff et al. 2020, Kratzel, Todt et al. 2020). Elle est de même efficacement réduite par l'irradiation des UV-C (segment du spectre UV utilisé dans la désinfection) (Biasin, Bianco et al. 2021), et par celle des UV-A et UV-B (lumière du soleil) (Schuit, Ratnesar-Shumate et al. 2020).

Référence	Virus étudié	Génération de l'aérosol	Suspension virale	Conditions environnementales	Collecte et analyse de l'aérosol	Résultat sur la viabilité
Van Doremalen et al. (2020)	HCoV-19 (Variant Washington)	Collison 3-jet ; d < 5 µm	10 ^{5.25} TCID ₅₀ /mL	Tambour de Goldberg ; Durée : 3h ; 65% HR ; 21-23°C.	Impaction sur filtre de gélatine de 47 mm (Sartorius) ; TCID ₅₀ sur cellules Vero E6.	Réduction de 90% du titre infectieux au bout de 3 h. (10 ^{3.5} à 10 ^{2.7} TCID ₅₀ / L _{air}).
Fears et al. (2020)	SARS-CoV-2	Collison 3-jet ; D _{ae} median massique 1-3 µm	NR	Tambour de Goldberg Durée : 16h ; 53 HR % (± 11%) ; 23°C (± 2°C) ;	Impinger (AGI)-4 SKC Biosampler (SKC Inc.) PFU	Maintien de la viabilité sur 16 h (2.10 ¹ à 10 ² PFU/L _{air}).
Smither et al. (2020)	SARS-CoV-2 (Variant anglais)	Collison 3-jet ; D _{ae} 1-3 µm	10 ⁶ TCID ₅₀ /mL Milieu culture tissulaire ou Salive reconstituée	Tambour de Goldberg ; Durée : 90 min ; 40-60% HR et 68-88% HR ; 19-22°C.	Midget impinger (4L/min, 1 min, 3 ml de TCM). TCID ₅₀ sur cellules Vero C1008	Aérosolisation à partir TCM : 0,91% min ⁻¹ (40-60% HR) ; 1,59% min ⁻¹ (68-88% HR). Aérosolisation à partir d'un milieu salivaire : 2,27% min ⁻¹ (40-60% HR) et 0,40% min ⁻¹ (68-88% HR).
Schuit et al. (2020)	SARS-CoV-2 (Variant Washington)	Atomiseur pneumatique ; MMAD 2 µm	Milieu culture tissulaire ou salive reconstituée	Tambour de Goldberg (16L et 208L) ; HR 20%, 37%, 45%, 53%, 70%, 20,1°C (± 0.3). Obscurité, ensoleillement moyen, ensoleillement intense.	Collecte sur filtre de gélatine de 25 mm (Porte-filtre Delri) ; Echantillonnage de 20 à 60 s ; TCID ₅₀ sur cellules Vero E6.	Aérosolisation à partir TCM : 0,013 ± 0.012 par min (obscurité) ; 0,169 ± 0.062 par min (ensoleillement moyen) ; 0,182 ± 0.041 par min (ensoleillement intense) Aérosolisation à partir d'un milieu salivaire : 0,008 ± 0,011 par min (obscurité) ; 0,121 ± 0.017 par min (ensoleillement moyen) ; 0,306 ± 0.097 par min (ensoleillement intense)
Dabisch et al. (2021).	SARS-CoV-2 (Variant Washington)	Génération d'aérosols de MMAD 2 µm à partir d'un	Suspension dans salive reconstituée.	Tambour rotatif de 16L ;	Collecte sur filtre de gélatine ; TCID ₅₀ (Vero Cells).	En présence d'une lumière solaire intense, réduction de la charge virale infectieuse de 90% en 4,7 min (40°C et 20% HR) et 10,9 min (10°C et 20% HR).

Référence	Virus étudié	Génération de l'aérosol	Suspension virale	Conditions environnementales	Collecte et analyse de l'aérosol	Résultat sur la viabilité
		<p>système d'atomisation (200 ml/min de suspension virale nébulisée).</p>		<p>Durée : 20 min (avec rayonnements) ; 60 min (Obscurité). HR 20% à 70% ; T° de 10 à 40°C, Niveaux d'ensoleillement simulés : obscurité jusqu'à 1,9 W / m2 UVB intégré).</p>		<p>En présence d'une lumière de faible intensité, réduction de la charge virale infectieuse de 90% en 11,5 min (30°C et 45% HR) et 19,5 min (10°C et 45% HR). A l'obscurité, réduction de la charge virale infectieuse de 90% en 35 min (30°C et 70% HR) ; 58 min (40°C et 20% HR) et 2 h pour toutes les autres conditions.</p>

d) Paramètres de charge virale

Généralités sur la charge virale

Les taux d'émission de quanta dans l'air (cf définition de quanta p.18) peuvent être calculés à partir de l'estimation prédictive de la charge virale infectieuse expulsée par un individu contaminé, en couplant le nombre de copies d'ARN au nombre de particules infectieuses par copies d'ARN. En pratique, les modèles estiment :

- le nombre de copies d'ARN de la charge virale à partir des mesures de Ct⁸ de l'ARN viral dans les prélèvements respiratoires, nasopharyngés (de loin le plus fréquemment) ou de l'air exhalé, plus rarement mesuré,
- le nombre de virus viables parmi les copies d'ARN (estimé par la TCID50 ou par le nombre de PFU en culture cellulaire), variable selon les conditions expérimentales, les variants, les individus et les phases cliniques de la maladie,
- le nombre de virions infectant – exprimé en quanta/h ou en quanta /m³ - parmi les virus viables (estimé par l'ID50).

L'obtention du nombre de quanta passe donc par plusieurs étapes :

- la transformation des Ct de la charge virale du prélèvement en copies d'ARN à partir de prélèvements nasopharyngés ou de prélèvements exhalés,
- puis le calcul du nombre de particules infectieuses par copie d'ARN à partir de ratios copies d'ARN/PFU (ou TCID50) et éventuellement à partir de l'ID50 estimée, issus des études expérimentales d'infectiosité.

Il existe des facteurs de variation à chaque étape :

- Extrapolation du nombre de copies d'ARN exhalé à partir du nombre de copies d'ARN dans le prélèvement naso-pharyngé ou directement dans l'air exhalé,
- Méthode de quantification en ARN de l'air exhalé,
- Conditions de prélèvement, de préparation et de conservation pour la mesures des TCID50 ou PFU parmi les copies d'ARN,
- Mesures des doses infectantes, avec des variations de 2 Log selon les conditions expérimentales (de 1/10 à 1/1000).

En pratique, l'isolement viral en culture cellulaire et surtout le titrage des prélèvements est difficile. Les conditions utilisées varient grandement et influencent également énormément les chances de réussite (passages à l'aveugle, ...). La grande variabilité et hétérogénéité des résultats de charge virale est explicitée par Dahdouh, Lázaro-Perona et al. (2021) :

1. S'il est vrai que les Ct sont liés à la quantité initiale de matrice dans la réaction, il ne s'agit pas d'une relation linéaire et l'utilisation des valeurs brutes de Ct sous-estime la dispersion des mesures.
2. La plupart des tests qPCR de diagnostic du SARS-CoV-2 sont effectués sur des suspensions provenant d'écouvillons naso-pharyngés, qui sont des échantillons de surface et présentent une variabilité intrinsèque qui dépend de l'opérateur, de la

⁸ Les techniques analytiques de RT-PCR permettent, pour certaines, de rendre un résultat numérique semi-quantitatif appelé Ct (*cycle threshold*) permettant d'estimer approximativement la charge virale. Cette valeur est généralement comprise entre 10 et 45 et est inversement proportionnelle à la charge virale : plus la valeur de Ct est élevée, plus la charge virale est faible.

tolérance des patients, et du kit utilisé (variations très importantes *in vitro* entre écouvillons coton ou viscoses, par exemple).

3. Le concept même de charge virale est douteux en l'absence d'une unité de volume de référence. Une normalisation par rapport à cette référence serait nécessaire.
4. Les différents systèmes d'extraction et d'amplification des acides nucléiques utilisés sont des sources de variabilité supplémentaires.

Par ailleurs, l'infection produit une proportion variable de virions non viables (particules défectives) en fonction des conditions d'infection, jouant grandement sur le rapport entre quantité d'ARN viral et particules infectieuses. Ce phénomène est bien connu en laboratoire (et a priori transposable à l'infection naturelle chez l'homme).

Enfin, La transformation des Ct du prélèvement en copies d'ARN pour estimer la charge virale néglige un aspect important : les tests de quantification par RT-PCR ne distinguent pas l'ARN formé après répllication de celui produit après transcription (Michalakis, Sofonea et al. 2021). Aussi la quantification des particules virales déduite de cette quantification des ARNs peut être biaisée.

Les aspects lié au calcul du nombre de particules infectieuses par copie d'ARN à partir de ratios copies d'ARN/PFU (ou TCID50) sont traités par la suite (à partir de p.47).

Les parties suivantes décrivent les principaux résultats d'études disponibles sur la charge virale mesurée dans les prélèvements naso-pharyngés et les prélèvements d'air exhalé.

Prélèvements naso-pharyngés

La charge virale varie dans le temps et déterminer sa cinétique est utile lorsqu'il s'agit d'estimer le taux d'émission de quanta dans l'air intérieur, notamment pour la caractériser en phase présymptomatique ou au pic d'émission de la charge virale. Mesurée à partir de prélèvements naso-pharyngés, elle augmente rapidement dans les 3 à 4 jours précédant l'apparition des symptômes et atteint son maximum le jour précédant les symptômes ou le jour d'apparition des symptômes selon les études (Jang, Rhee et al. 2021, Jones, Biele et al. 2021, Néant, Lingas et al. 2021).

Pour la cinétique, Néant 2021 a fait une prédiction de pic à J-1 de l'apparition des symptômes avec un modèle cinétique à partir de patients hospitalisés en moyenne 7 jours après l'apparition des symptômes (cohorte Française de 555 patients hospitalisés). L'étude de Jang et al 2021 porte sur un effectif plus faible (n=54) mais présente l'avantage d'avoir enrôlé des individus a(pré)-symptomatiques en plus d'individus symptomatiques (n=12 individus testés positifs avant que les symptômes apparaissent). Ils observent un pic le jour d'apparition des symptômes. Jones et al 2021 ont fait des analyses à partir de résultats de prélèvements positifs chez 25 381 patients en Allemagne, dont 6 110 pré-symptomatiques, asymptomatiques, et modérément symptomatiques (PAMS), 9 519 hospitalisés, et 1 533 infections dues au variant britannique (B.1.1.7). Ils suggèrent un pic un à trois jours avant l'apparition des symptômes.

Les valeurs moyennes étaient de 6,39 Log copies d'ARN/mL, plus élevée d'environ 1 Log/mL (valeur moyenne, 6,9 vs 6,0 Log/mL) chez des patients avec des infections asymptomatiques que chez les patients avec une atteinte sévère amenant à l'hospitalisation (Jones, Biele et al. 2021, Néant, Lingas et al. 2021), peut-être en raison d'une détection plus précoce, plus proche du pic d'excrétion virale chez les pré-symptomatiques, asymptomatiques et moyennement symptomatiques (Jones, Biele et al. 2021).

Dans la revue systématique de Cevik, Tate et al. (2021), 12 études ont rapporté des dynamiques de charge virale ou des durées d'excrétion virale chez les personnes atteintes d'une infection asymptomatique par le SARS-CoV-2 ; deux ont démontré des charges virales plus faibles chez les individus asymptomatiques que chez les individus symptomatiques et quatre ont trouvé des charges virales initiales similaires. Cependant, Van Vinh Chau, Lam et al. (2020) ont rapporté une charge virale significativement plus faible au cours du suivi des individus asymptomatiques en comparaison des individus symptomatiques.

Les valeurs maximales peuvent dépasser 11 Log/mL (Néant, Lingas et al. 2021). Elles diminuent ensuite jusqu'à un niveau très faible 13 à 16 jours après l'apparition des symptômes (Jang, Rhee et al. 2021).

Il existe peu de données disponibles qui corrélient la charge virale en copies d'ARN dans un prélèvement naso-pharyngé avec la détection d'une culture positive. Wolfel indique, chez un nombre indéterminé de patients, que la culture n'était jamais positive si la charge était inférieure à 6 Log/mL. Chez 35 patients, dont 32 avec une forme mineure, Perera, Tso et al. (2020) ne retrouvait pas de culture positive pour des charges < 5.0 Log/mL. Des cultures positives étaient retrouvées dans 1 échantillon sur 7 pour des charges comprises entre 5,0 et 6,0 Log/mL, dans 3/11 pour des charges entre 6,0 et 7,0 Log/mL et dans 12/17 pour des charges de 7,0-9,5 Log/mL. Aucune culture positive n'était retrouvée au-delà du 8^{ème} jour des symptômes, ce que confirmait la revue systématique de Cevik, et al. (2021).

Tout récemment, Jones (Jones, Biele et al. 2021) a combiné dans un modèle bayésien des données de culture avec les données de prélèvements positifs réalisés à Berlin et ses alentours sur 25 381 sujets, dont 6 110 sujets pré-symptomatiques, asymptomatiques, et modérément symptomatiques, 9 519 sujets hospitalisés et 9 752 sujets n'appartenant à aucune de ces deux catégories. Le pourcentage de culture positive était plus élevé dans les formes mineures ou asymptomatiques (44%) que chez les patients hospitalisés (32%). Pour les 8,8% de sujets avec une charge > 9,0 Log/mL (le plus souvent des sujets avec formes mineures ou asymptomatiques au moment de la détection), classés comme hautement infectieux, la probabilité estimée de culture positive était comprise entre ~92 % et 100 %. Dans la population globale, la probabilité de cultiver les virus passait de 74 % au pic, à 52 % à J5 et 29 % à J10.

L'étude de van Kampen, van de Vijver et al. (2021) a évalué la positivité de la culture virale chez 123 patients hospitalisés pour COVID, dont 89 étaient en réanimation : 23 patients avaient une culture positive sur 62 prélèvements. La culture pouvait être positive jusqu'à 15 jours après le début des symptômes sur les prélèvements au niveau des voies respiratoires

(comprenant sans doute une majorité de prélèvements profonds), et dans 95% des cas positive quand la charge virale était supérieure à 6,63 Log/mL.

Dans la population des individus contaminés, la charge virale dans le prélèvement naso-pharyngé (NP) et la viabilité des virions apparaissent donc comme hétérogènes, avec un petit groupe (8,8 % des sujets chez Jones et al 2021) dont le potentiel infectieux paraît particulièrement élevé. Ces observations sont cohérentes avec d'autres travaux concluant que 10-15 % des cas index pourraient être responsables de plus de 80 % des transmissions virales (Endo, Abbott et al. 2020, Sun, Wang et al. 2021).

Prélèvements de l'air exhalé

Si la charge virale à partir des prélèvements naso-pharyngés est connue, l'estimation de la charge virale émise dans l'air, ainsi que la distribution de cette charge virale en fonction de la granulométrie des gouttelettes, de la distance par rapport à l'émission, des conditions de température et d'humidité reste incertaine. En effet, la charge virale expulsée est très variable en fonction des individus et est affectée par de nombreux facteurs incluant le stade de l'infection, le niveau d'activité physique, les conditions d'expiration (respiration normale, toux, éternuement), les conditions de vocalisation (parole, cri, chant), et les conditions de prélèvement.

Or la documentation sur la charge virale mesurée directement dans l'air exhalé reste parcellaire et porte sur peu d'individus (Ma, Qi et al. 2020, Ryan, Toomey et al. 2021, Sawano, Takeshita et al. 2021, Williams, Pan et al. 2021, Zhou, Yao et al. 2021), et ce d'autant plus en ce qui concerne les individus présymptomatiques ou asymptomatiques (Ma, Qi et al. 2020, Williams, Pan et al. 2021).

Les connaissances sont donc limitées dans l'air exhalé (et à notre connaissance, quasiment inexistantes à ce jour chez les présymptomatiques et asymptomatiques) et suggèrent toutefois une cinétique similaire à celle mesurée avec les prélèvements naso-pharyngés. Ainsi, chez 12 patients Covid-19 respirant spontanément et sans traitement, Sawano, Takeshita et al. (2021) ont observé une charge virale comprise entre $1,1 \cdot 10^2$ to $2,8 \cdot 10^3$ copies/mL de condensat d'air exhalé (médiane $8,5 \cdot 10^2$ copies/mL) et une diminution exponentielle dans le temps après le début des symptômes (atténuation de la charge virale dès 2 jours après le début de la maladie : 86 % de détection dans les 2 jours, entre 13 % et 33 % du 3^{ème} au 7^{ème} jour, puis plus aucune copie d'ARN détectée après 7 jours). Malheureusement, ces travaux n'incluaient pas de prélèvements dans le nasopharynx, mais les auteurs suggèrent une concentration 100 à 160 fois plus faible dans l'air exhalé des patients Covid-19 respirant spontanément par rapport à des concentrations médianes de 4,9-5,1 Log/mL dans les prélèvements nasopharyngés de patients Covid-19 (données issues de la littérature).

A partir de 52 échantillons d'air exhalé collectés auprès de 49 patients dans deux hôpitaux à Pékin, Ma, Qi et al. (2020) ont estimé une émission dans l'air exhalé de 10^5 (mesure équivalente à la limite de détection) à $2,25 \cdot 10^7$ copies d'ARN/heure pour un débit respiratoire moyen de 12 L/min (avec une charge pouvant atteindre 10^5 - 10^7 copies d'ARN/m³). Les émissions étaient là aussi les plus élevées à la phase initiale des symptômes (jusqu'à 10^5 copies d'ARN/minute), mais le taux de détection d'échantillons positifs était faible (14/52 au

total et 12/44 pour les formes non sévères, soit 27 % dans les deux cas). Ces travaux n'incluaient pas non plus de prélèvements dans le nasopharynx.

Chez des patients respirant spontanément, Leung et Cowling (Leung, Chu et al. 2020) ont mesuré les charges virales dans le nez, la gorge et l'air exhalé (particules de plus et de moins de 5 mm) chez 111 sujets avec des infections à coronavirus non SARS, à virus Influenza et à rhinovirus. Les charges virales médianes étaient plus élevées dans le nez que dans la gorge, que ce soit pour les coronavirus (8,1 vs 3,9 Log/prélèvement), Influenza (6,7 vs 4,0) ou rhinovirus (6,8 vs 3,3). En l'absence de masque chirurgical, 46% des prélèvements d'air étaient positifs pour les particules de moins de 5 mm, avec des concentrations médianes de 0,3 et 0,8 Log/prélèvement (75^{ème} percentile à 3,3, 3,3 et 2,8) pour les trois virus testés. Selon le prélèvement de référence, nasal ou de gorge, le rapport avec l'air exhalé varie de 2,5 Log à plus de 6 Log.

Ces divergences notables de valeurs du rapport charges virales dans les prélèvements nasopharyngés / air exhalé, entre celle rapportée par Sawano sur le SARS-COV-2 et celles documentées sur les autres virus respiratoires enveloppés (Leung, Chu et al. 2020, Leung 2021), illustrent le manque de connaissances disponibles sur l'amplitude de ce rapport. A noter que des cas ont été rapportés de patients Covid-19 convalescents émettant du matériel viral dans l'air exhalé ($\sim 10^5$ copies d'ARN/m³, ~ 1400 copies d'ARN/min) en l'absence de charge virale détectée dans le nasopharynx, la viabilité virale n'étant cependant pas testée (Zhou, Yao et al. 2021).

De nouvelles méthodes sont mises au point pour détecter le SARS-CoV-2 dans l'air exhalé à l'aide de bandelettes d'échantillonnage fixées dans des masques faciaux qui peuvent être facilement retirés et analysés à l'aide de la RT-qPCR (échantillon de masque facial : FMS) (Williams, Pan et al. 2021). Avec ce dispositif, chez 66 patients hospitalisés, 38% étaient positifs au FMS dans les 24 heures suivant une PCR SARS-CoV-2 positive par écouvillonnage nasopharyngé. Les charges virales FMS positives variaient sur cinq ordres de grandeur ($< 10 - 3,3 \times 10^6$ copies du génome/bande) ; 21 (32 %) patients étaient asymptomatiques au moment du prélèvement.

Impact du statut immunitaire

Il est maintenant établi que les patients immunodéprimés présentent des infections à SARS CoV-2 avec des charges virales plus élevées et des excréctions prolongées, avec des cultures virales restant positives plusieurs mois après l'épisode aigu chez les patients avec des immunodépressions sévères (Aydillo, Gonzalez-Reiche et al. 2020, Tarhini, Recoing et al. 2021).

Impact des variants

Concernant les variants, on dispose de données montrant que la charge virale dans les prélèvements naso-pharyngés chez l'homme est plus élevée pour le variant Alpha que pour la souche de référence (Wuhan 1), d'un facteur 2 à 10 environ (Jones, Biele et al. 2021, Sofonea

2021). La durée d'excrétion virale est prolongée, et la probabilité de cultiver le virus serait 2,6 fois plus élevée (50% vs 31%) (Jones, Biele et al. 2021).

Concernant le ratio copies d'ARN

Aucune donnée n'a été identifiée à ce jour permettant de caractériser et comparer la charge dans l'air exhalé et son infectiosité en fonction des différents variants classés préoccupants chez des individus asymptomatiques, peu symptomatiques ou présymptomatiques.

e) Paramètres de dose infectante

La charge virale (copies d'ARN/volume d'air exhalé) ne reflète pas directement la capacité de ces virions à induire une infection. Même si en théorie un seul virion viable pourrait induire une infection chez un individu susceptible (multiplication du virus dans les cellules de l'hôte et échappement au système immunitaire), des données expérimentales et épidémiologiques montrent qu'un nombre minimum de virions pourrait être nécessaire pour déclencher une infection. La virulence intrinsèque du virus, la quantité de virus déposée au niveau de la muqueuse respiratoire, l'efficacité des barrières physiologiques à éliminer le virus (ex : système muco-ciliaire), la sensibilité des cellules au virus (niveau d'expression du récepteur ACE2), la réponse du système immunitaire innée (ex : production d'interférons, activité des macrophages alvéolaires) et la présence éventuelle d'une immunité acquise (issue de la vaccination ou d'une primo-infection précédente), vont déterminer la capacité d'infection d'un certain nombre de virions viables chez un individu.

Par des approches expérimentales, il est possible d'estimer le nombre de particules virales infectieuses dans des liquides contaminés, à partir du calcul du nombre de PFU (nombre d'unités de formation de plaques de lyse représentant le nombre de particules infectieuses dans l'échantillon), de la TCID₅₀ (quantité de virus nécessaire pour induire un effet cytopathogène dans 50 % des puits de cellules infectées) ou de l'AID₅₀ (dose de virus nécessaire pour infecter 50% des animaux exposés dans des études chez l'animal). Des études de dose-réponse chez l'animal vont permettre d'établir un lien entre une dose de particules virales administrées en unités de PFU et la valeur d'AID₅₀, comme cela a été modélisé pour le virus SARS-CoV chez la souris (Watanabe, Bartrand et al. 2010).

L'unité de dose infectieuse choisie par les modèles de prédiction des risques d'infection est le quantum (1 quantum = quantité de virions inhalée nécessaire pour provoquer une infection chez 63 % des individus susceptibles exposés). Le quantum est à l'origine un paramètre calculé à partir du pourcentage de sujets infectés dans des scénarios ou des tests de provocation d'infection par aérosols, en l'absence d'une connaissance exacte du nombre d'agents infectieux dans les aérosols (EA 2016). Il ne représente donc pas uniquement un nombre de particules virales infectieuses présentes dans une sécrétion respiratoire tel que calculé expérimentalement à partir de la valeur de TCID₅₀/mL ou de PFU/mL).

Le **taux d'émission de quanta de la personne contaminée (quanta/h)** est estimé par les modèles en tenant compte de paramètres physiologiques (ex : taux d'exhalation en fonction du niveau d'activité vocale – parler, chanter, crier – ou physique) et de paramètres spécifiques au virus (charge virale dans l'air exhalé, nombre de particules virales infectieuses). La dose

infectante peut également s'exprimer en concentration de quanta par unité de volume d'air (quanta/m³) en tenant compte de la durée cumulée d'exposition et du volume de dilution (ex : volume d'une pièce).

Les modèles d'estimation du risque d'infection utilisent deux approches pour estimer le taux d'émission de quanta.

Dans la première approche, il peut être modélisé à partir de l'analyse rétrospective de foyers de contamination (Prentiss, Chu et al. 2020, Bazant and Bush 2021, Miller, Nazaroff et al. 2021, Peng, Bahnfleth et al. 2021, Poydenot F. 2021), notamment des événements de super-propagation (ex : contamination de la chorale de Skagit Valley). Ces modèles sont décrits au chapitre 3.3.2. Ils utilisent notamment des données populationnelles et/ou épidémiologiques (ex : taux d'attaque, nombres d'individus contaminés, susceptibles et immunisés) et des données environnementales (ex : volume de dilution des virus dans l'air, présence et type de ventilation) propres à ces foyers de contamination. Aussi, ces derniers doivent être suffisamment documentés pour caractériser précisément leurs circonstances (durée, localisation, nature de l'activité, nombre de personnes présentes, conditions de ventilation), le ratio d'attaque et pour supposer une influence négligeable sur le ratio d'attaque des voies de transmission autres que par aérosols (contacts inter-individuels en champs proche, exposition directe au flux d'air exhalé, fomites) (cf p.12). Les taux d'émission de quanta ainsi modélisés sont par nature difficilement transposables à d'autres situations que le foyer de contamination analysé, mais ils permettent de quantifier la dose infectante pour les diverses situations observées en population. Si le patient 0 était un super-excréteur ou s'il était dans un environnement favorisant un phénomène de super-contamination, les valeurs de quanta modélisées à partir de l'évènement ne sont naturellement pas représentatives d'une dose infectante moyenne en population générale (cf p.33). Ces modèles basés sur le bilan épidémique propre à l'évènement analysé permettent toutefois d'estimer l'influence de paramètres de gestion (ventilation, port du masque, ...) sur le taux d'émission de quanta et de calibrer des paramètres de valeur incertaine comme le taux d'émission de quanta justement (Peng, Bahnfleth et al. 2021). Cette approche ne fait ainsi pas nécessairement ou uniquement appel à une estimation de l'infectiosité de la charge virale à partir de données virologiques expérimentales et n'est donc pas ou moins sensible aux incertitudes associées à cette estimation.

Dans la seconde approche, le taux d'émission de quanta est modélisé à partir de l'estimation prédictive de la charge en particules infectieuses expulsées par le patient 0 (Buonanno, Morawska et al. 2020, Buonanno, Stabile et al. 2020, Ho 2021, Poydenot F. 2021). Cette estimation est réalisée à partir de données virologiques. Il s'agit typiquement de données de charge virale en copies d'ARN issues de prélèvements dans les voies nasopharyngées, dans les voies respiratoires plus profondes ou plus rarement dans l'air exhalé. Ces données sont ensuite couplées à des données de viabilité virale obtenues en culture cellulaire (nombre de TCID50 ou nombre de PFU par copie d'ARN) ou chez l'animal *in vivo* (ex : ID50 par TCID50 ou par PFU). Ce couplage va permettre de convertir la charge virale en copies d'ARN présente dans l'aérosol, en charge infectieuse (dose infectante). Dans cette approche, un « quantum » représente donc une dose infectieuse humaine pour 63 % des individus susceptibles exposés par inhalation aux particules virales qui est reliée par approximation à la charge virale expulsée par le patient 0.

Les modèles existant dans la littérature proposent ainsi d'estimer la dose de virus infectieuse pour le SARS-CoV-2 à partir de la charge virale présente dans l'aérosol en utilisant deux paramètres (combinés en un seul facteur pour certaines études, le coefficient d'infectiosité) : le ratio copies ARN/PFU (ou copies ARN/TCID50) et le ratio PFU/quantas (ou TCID50/quantas). Le ratio copies ARN/PFU peut être estimé à partir des études de persistance du virus dans les aérosols (Fears, Klimstra et al. 2020) avec une valeur moyenne de $1.3 \times 10^2 \pm 13$ calculé par (Buonanno, Morawska et al. 2020) ou à partir des études d'infection dans des modèles animaux (Bao, Deng et al. 2020, Yu, Tostanoski et al. 2020) avec des valeurs de $1-1.5 \times 10^3$ citées par Poydenot et al., 2021. Le ratio PFU/quantas est obtenu par Buonanno et al., (Buonanno, Morawska et al. 2020) à partir de l'étude de Watanabe et al. (Watanabe, Bertrand et al. 2010) (valeur moyenne de $2.1 \times 10^2 \pm 21$) qui développe un modèle de dose-réponse pour le SARS-CoV à partir des données expérimentales des études de provocation recueillies dans la littérature précédente. D'autres modèles pour SARS-CoV-2 utilisent le coefficient d'infectiosité du virus de la grippe (Ho 2021). Précisément ce calcul de dose infectante apporte un degré important d'incertitude au modèle car il présume que le SARS-CoV-2 a une dose infectante similaire à celle du SARS-CoV ou à celle du virus de la grippe. Néanmoins, la comparaison entre des valeurs de quantas émis par une personne infectée avec une activité similaire, dans un modèle établi sur des données épidémiologiques de SARS-CoV-2 (Bazant and Bush 2021) par rapport à un modèle qui utilise les valeurs de dose infectieuse pour SARS-CoV (Buonanno, Stabile et al. 2020), suggère que le SARS-CoV-2 aura une capacité d'infection aux alentours de 5 à 10 fois supérieure à celle du SARS-CoV.

Récemment, le modèle de Mikszewski et al. propose un ratio copies d'ARN/quantas pour le SARS-CoV-2 de 1.4×10^{-3} (Mikszewski, Stabile et al. 2021). Cette valeur est estimée à partir d'un modèle de dose réponse thermodynamique qui calcule la probabilité d'infection de l'épithélium respiratoire en fonction de la présence de mucines (Gale 2020). La valeur d'ID50 pour démarrer l'infection est d'environ 500 virions (équivalents à 1-2 PFU). Dans ce calcul, la valeur est très probablement sous-estimée car le modèle considère le virus déjà en contact avec l'épithélium respiratoire sans interaction avec des composantes pouvant atténuer sa infectiosité (ex : mucines) et la viabilité des virions n'est pas prise en compte.

Comme vu précédemment (cf p.41), les données permettant d'estimer la charge virale en copies d'ARN dans l'air exhalé sont encore parcellaires et incertaines. Concernant le ratio copies d'ARN/quantas issu d'études sur culture cellulaire ou tissulaire, celui-ci est très variable selon les conditions expérimentales, les individus et les phases cliniques de la maladie. Les valeurs spécifiques à SARS-CoV-2 connues à ce jour, citées dans des travaux de modélisation du risque de transmission, se situent entre 1 000 et 1 500 copies d'ARN par PFU (Mikszewski et al. 2021, Poydenot F. 2021). Le choix de ces valeurs est toutefois peu étayé, et ces valeurs sont très probablement sous-estimées dans le cas de Mikszewski et al. (2021). De plus, l'infection produit une proportion variable de virions non viables (particules défectives) en fonction des conditions d'infection, jouant grandement sur le rapport entre quantité d'ARN viral et particules infectieuses en condition de laboratoire (ce phénomène est a priori transposable à l'infection naturelle chez l'homme). Aussi, l'utilisation d'une plage beaucoup plus large du ratio copies d'ARN par PFU reflèterait mieux la variabilité de ce ratio engendrée par des conditions expérimentales très hétérogènes (modèles, tissus, conditions, ...) (Bao et al. 2020, Plante et al. 2021, Yu et al. 2020). Des modèles animaux en cours de développement et les données en cours d'analyse devraient permettre une meilleure caractérisation de ce ratio. Concernant le ratio copies d'ARN/quantas à partir de prélèvements chez des patients, celui-ci

est plus difficile à déterminer compte tenu des difficultés de mise en culture des échantillons (sensibilité des cellules, viabilité dans l'échantillon, transport, etc...). La caractérisation de la charge virale infectieuse exhalée venant de données virologiques et non épidémiologiques, peut conduire à une légère sur-estimation du nombre de reproduction des événements analysés et donc des taux d'émission virale inférés (13 % ou 3 % en considérant d'autres intervalles sériels dans le modèle de Poydenot F. (2021) basé sur une fonction cinétique de la charge virale, cf p.32).

Afin d'augmenter le pouvoir prédictif de ces modèles qui reposent sur l'estimation de la dose infectante spécifique au SARS-CoV-2, il sera nécessaire d'effectuer des analyses plus approfondies de la relation dose-réponse issue d'expérimentations réalisées sur des modèles animaux. Par ailleurs, les données issues de modèles expérimentaux d'infection au SARS-CoV-2 présentent quelques limites pour pouvoir extrapoler à une situation d'infection chez l'homme (cf chapitre 3.4). Pour le cas du virus de la grippe, des essais cliniques, basés sur des tests de provocation effectués sous conditions d'exposition contrôlées, ont permis d'obtenir un ratio de 1.4×10^5 entre les copies d'ARN et le quanta infectieux dans l'air exhalé de volontaires infectés (Bueno de Mesquita, Noakes et al. 2020).

Par rapport aux valeurs de quanta préconisées, Prentiss et al., à partir d'un modèle qui utilise des valeurs épidémiologiques de cinq cas de super-propagation décrits dans la littérature et prenant en compte une valeur de charge virale de 10^7 copies/mL (Kleiboeker, Cowden et al. 2020) pour tous ces scénarios, estime des valeurs de quanta entre 62 et 2347 quanta/h (Prentiss, Chu et al. 2020). Ces valeurs de quanta correspondent à une valeur moyenne aux alentours de 461 q/h (intervalle 136-757) et de 10 q/h (intervalle 3-17) pour une activité vocale normale (parler) ou faible (respiration en repos), respectivement. Néanmoins, la charge virale d'une personne infectée peut varier de plusieurs ordres de grandeur (10^5 - 10^{11} copies/mL), et si le patient 0 dans ces scénarios avait eu une charge virale supérieure à celle prise comme référence (10^7 copies/mL), les valeurs de quanta seraient moins importantes. Ces valeurs de quanta estimées par Prentiss sont en accord avec les estimations réalisées dans d'autres modèles. Par exemple, Miller et al. estiment une valeur de quanta de 970 (± 390) q/h pour l'épisode de contamination de la chorale de Skagit ; valeur qui se situe entre celle de la grippe (15-28) et celle de la rougeole (5580) d'après leur modèle (Miller, Nazaroff et al. 2021).

Plusieurs études vont modéliser le taux d'émission de quanta en fonction de l'activité vocale et de l'activité physique de la personne infectée. Bazant et al., à partir d'une étude des cas et en prenant comme quanta de référence 970 q/h de l'étude de Miller, estime dans son modèle des valeurs de quanta pour une activité vocale faible (respiration nasale en repos), moyenne (respiration par la bouche/siffler) ou plus forte (parler fort/chanter) de 1-10 q/h, 5-40 q/h et 100-1000q/h, respectivement (Bazant and Bush 2021). Buonanno et al., avec un modèle prospectif qui considère la charge virale trouvée dans les sécrétions respiratoires de patients et un coefficient d'infectiosité entre 0,01 et 0,1 pour le SARS-CoV (Watanabe, Bartrand et al. 2010), établit des courbes d'estimation du quanta en fonction de la charge virale et du coefficient d'infectiosité, pour chaque activité vocale et sur plusieurs scénarios d'activité physique, qui vont d'un patient hospitalisé (statique) jusqu'à une personne malade avec un exercice physique intense. Le modèle de Buonanno et al. permet d'obtenir plusieurs ordres de grandeur de quanta (10,5-1030 q/h) en fonction de l'activité physique, l'activité vocale et la charge virale considérés. A partir de ce modèle, dans le cas d'un scénario hypothétique d'un malade

asymptomatique (charge virale 10^9 copies/mL, coefficient d'infectiosité moyen de 0,02), en train de parler et avec une activité physique légère, le taux d'émission de cet individu serait estimé à 142 q/h.

Mikszewski et al. avec un coefficient d'infectiosité pour le SARS-CoV-2 de 1.4×10^{-3} , obtiennent un valeur de quanta de 2,6 q/h pour une personne avec une activité vocale et physique légères (debout, parlant) (Mikszewski, Stabile et al. 2021). Cette valeur de quanta est supérieure à celle de la grippe (0,17 q/h) et inférieure à celle de la rougeole (15 q/h).

Cette valeur de 2,6 q/h obtenue par Mikszewski et al. apparaît convergente au taux d'émission moyen de 3 q/h obtenu par Poydenot et al. En considérant une cinétique d'excrétion de la charge virale infectieuse, Poydenot et al. obtiennent alors un taux maximum au pic d'excrétion de l'infection de 16 q/h. Cette valeur apparaît cohérente avec le taux de 18,6 q/h pour une personne au repos et avec une respiration orale (sans vocalisation) obtenu de Peng et al. (2021) par l'ajustement de la corrélation entre les taux d'attaque estimés par leur modèle et ceux observés lors de plusieurs évènements de super-propagation analysés ($r^2=0,9$).

Tous les modèles disponibles aujourd'hui analysent le **taux d'émission de quanta** sur des épisodes épidémiques ou sur des scénarios concernant la souche de référence (Wuhan-1). Des données épidémiologiques suggèrent que les variants B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma) et B.1.617.2 (Delta) sont plus contagieux que la souche de référence. Cette augmentation de la contagiosité peut s'expliquer par une augmentation et une persistance supérieure de la charge virale émise par les personnes malades ou par une réduction de la dose infectieuse nécessaire pour transmettre la maladie en raison d'une meilleure fixation du virus sur son récepteur, comme il a été suggéré pour le variant anglais (Kidd, Richter et al. 2021, Volz, Mishra et al. 2021). Cette possible modification de la dose infectante associée aux variants pourrait être prise en compte dans les modèles qui utilisent des données épidémiologiques à partir des différences entre les taux de reproduction associés à chaque variant (Davies, Abbott et al. 2021, Leung 2021, Poydenot F. 2021). Pour les modèles où la dose infectante est estimée à partir des données d'expérimentation virologique, il serait nécessaire d'établir des modèles de dose réponse expérimentaux pour pouvoir comparer la capacité d'infection associé à chaque variant, afin d'établir un « coefficient variant » dans le modèle comme il a été suggéré (Ho 2021, Peng, Bahnfleth et al. 2021)-

3.4. Relation entre dose infectante et pathologie

Du fait de la gestion en urgence des patients admis pour COVID19 au sein des hôpitaux et de l'absence de protocole consensuel de suivi, les données cliniques, virologiques et immunologiques compilées chez les patients humains infectés par le SARS-COV-2 ne sont pas équivalentes et ne permettent pas de comparer aisément les études entre elles.

Il est aussi impossible de connaître le pic de charge virale ainsi que le temps d'incubation avec précision car la date d'infection n'est pas connue.

Néanmoins, plusieurs études documentent des suivis longitudinaux de charges virales à partir d'écouvillons naso-pharyngés chez des personnes atteintes de la COVID19. Bien que la corrélation entre valeurs maximales de charge virale mesurées et la sévérité de la maladie n'ait pas été prouvée (Chau et al., 2020; Le Borgne et al., 2021; Pujadas et al., 2020), les données suggèrent, à partir d'écouvillons, une persistance plus importante du virus dans le tractus respiratoire chez les patients symptomatiques (Liu et al., 2020). Un seuil de charge virale nasopharyngée supérieur à 10^5 copies d'ARN/mL serait notamment associé à un risque important de mortalité selon Pujadas et al.

Un suivi de charges virales de patients New Yorkais a été réalisé et publié dans Cancer Cell en Octobre 2020. Les auteurs ont observé une mortalité supérieure chez les patients présentant des fortes charges virales qu'ils soient atteints de cancers ou non (Westblade et al., 2020). Par conséquent, il apparaît évident que la mesure des charges virales est, en plus du suivi clinique déployé dans le cadre d'infection respiratoire (oxymétrie, paramètres ventilatoires, température), un paramètre à prendre en considération dans la surveillance des patients hospitalisés (Rao et al., 2020).

L'état clinique des patients était souvent bien documenté. Il ressort que la susceptibilité à l'infection est variable d'un patient à l'autre. Des comorbidités sont désormais décrites et leur présence est associée aux formes les plus sévères de COVID-19 entraînant l'admission en services de soins intensifs et parfois la mortalité. L'âge ressort statistiquement comme un critère prédictif de l'évolution de la maladie. Des anomalies sanguines biochimiques et mesurées à partir de numérations formules sanguines (Hémoglobémie basse, lymphopénie, leucopénie) seraient aussi associées au risque de syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) (Chu et al., 2004). Des défaillances métaboliques ou d'organes tels que le rein, le foie ou le cœur sont décrites comme critiques, en complément d'anomalies dans la mise en place de la réponse immunitaire, dans le pronostic d'évolution de la COVID-19. La description d'un « orage cytokinique » propre aux formes de COVID-19 les plus sévères est publiée chez l'Homme (Hojyo et al., 2020) mais aussi chez le singe vervet âgé après exposition expérimentale au virus (Blair et al., 2021).

Bien que le suivi virologique des patients COVID19 soit un outil de diagnostic et de suivi indispensable, la sévérité de la COVID19 est très hétérogène entre les malades pour une même charge virale. Les patients infectés et asymptomatiques existent et les super-émetteurs ne sont pas toujours les patients aux atteintes les plus sévères (Bae et al., 2021). Ceci est également montré chez les modèles de primates non-humains (PNH) exposés au virus (Edwards et al., 2021).

Le statut clinique ainsi que l'âge de l'hôte sont des éléments cruciaux dans le pronostic de l'évolution de la maladie. La question de l'impact, sur la sévérité de la maladie, de l'inoculum en terme de dose de virus et de voie de contamination reste à explorer. Réduire l'inoculum en

intégrant des mesures collectives (distanciation) ou individuelles (port du masque et lavage des mains) aurait une efficacité non seulement sur le risque de s'infecter mais aussi sur la symptomatologie en réduisant la quantité de virus de l'inoculum (Bielecki et al., 2021).

L'exposition expérimentale de personnes au virus SARS-COV-2 n'a pas été réalisée et soulèverait des considérations éthiques évidentes au regard du risque pour l'individu. En revanche, pour d'autres virus enveloppés respiratoires la relation entre la sévérité de l'infection et la dose l'inoculum viral a été documentée par le biais de personnes volontaires saines exposées par voie intranasale.

Des doses croissantes de virus influenza H1N1 ont été administrées par pulvérisation intranasale jusqu'à l'apparition de symptômes grippaux légers ou modérés par les équipes du National Institutes of Health en 2015. La réplication du virus mesurée dans les écouvillons nasaux est parfaitement corrélée avec la durée et l'intensité des symptômes. De manière intéressante, la réplication du virus est détectée par PCR 12 à 24 heures avant l'apparition des symptômes suggérant un risque de transmission avant l'apparition des signes cliniques. Une des limites de cette étude est qu'une partie des patients possédaient des anticorps neutralisants avant l'exposition. Néanmoins, chez ces patients, seules les doses les plus fortes (10^6 et 10^7 TCID₅₀) ont entraîné la mise en place d'une réponse humorale spécifique mise en évidence par la technique de référence (inhibition de l'hémagglutination). Les auteurs précisent que les individus qui avaient les titres en anticorps les plus élevés avant exposition ont présenté des symptômes moindres que ceux présentant des titres de départ plus faibles ou inexistantes (Memoli et al., 2015). Une étude équivalente a été réalisée avec le virus H3N2 par la même équipe en 2019. Les symptômes étaient plus modérés qu'avec H1N1 même à la plus forte dose d'exposition (10^7 TCID₅₀) mais semblaient également influencés par l'inoculum. La dose d'exposition était elle-même associée à une courbe de charge virale présentant un pic plus élevé (Han et al., 2019).

L'exposition d'individus à des doses comprises entre $10^{2.7}$ et 10^5 PFU de virus respiratoire syncytial a été publiée dans The journal of Immunology en 1971. De la même manière qu'avec le virus de la grippe, la dose de virus à l'origine de l'infection influencerait la symptomatologie qui est associée aux charges virales dans le nez. L'intensité de la réponse humorale étant à nouveau corrélée aux charges virales mesurées (Mills et al., 1971).

L'inoculum à l'origine de l'infection au SARS-COV-2 n'étant jamais caractérisé chez l'Homme, seuls les modèles animaux permettent de contrôler l'exposition au virus. Aussi de manière à explorer l'impact de cet inoculum sur l'évolution de la maladie, il est nécessaire de connaître :

- La quantité de virus viable à l'origine de l'infection,
- La voie d'infection (par souillures manu-portées, intranasale, buccale, oculaire, par microgouttelettes dans les aérosols inhalées),
- Le site anatomique de dépôt et les quantités de virus déposés par organe (nez, trachée, poumons) lorsqu'il s'agit de transmission par aérosols.

L'apport des modèles animaux dans l'exploration de l'impact de la dose d'exposition au SARS-COV-2 sur la sévérité de la maladie prend tout son sens en l'absence d'essai chez l'Homme. Il est cependant essentiel d'avoir un regard critique sur la pertinence de ces modèles. Le niveau d'expression tissulaire du récepteur du virus (Angiotensin-Converting Enzyme 2 : ACE2) et sa proximité phylogénique entre l'espèce animale et l'Homme semble notamment être un élément clef dans la physiopathologie de la COVID-19 (Babadaei et al., 2020; Devaux et al., 2020; Melin et al., 2020; Zuo et al., 2020)

Les souris ne peuvent naturellement pas être infectées par le SARS-COV-2, sans adaptation du virus. Ainsi l'identification du récepteur du virus a entraîné le développement de modèles de souris transgéniques exprimant l'ACE2 humain. Les niveaux d'expression du récepteur ainsi que sa bio-distribution tissulaire sont à l'origine des limites de ce modèle qui n'est pas représentatif de l'Homme et pourraient avoir un impact fort sur la physiopathologie de la COVID-19 (Devaux et al., 2020; Munoz-Fontela, 2020). Les souris transgéniques exprimant l'ACE2 humain sont très sensibles à l'infection et développent une maladie respiratoire sévère avec une forte mortalité. Dans les groupes exposés à de faibles doses, les souris femelles présentent un avantage en termes de survie, puisque 60 % d'entre elles ont survécu à l'infection, alors que toutes les souris mâles ont succombé à la maladie. Les souris mâles qui ont succombé à la maladie présentaient des niveaux plus élevés de transcrits inflammatoires que les souris femelles suggérant une réponse immunitaire exacerbée et délétère chez les mâles (Golden et al., 2020; Kim et al., 2020).

Le furet a permis de prouver la transmission aérienne du SARS-COV-2 de la même manière que le virus de la grippe ou le SARS-COV-1 (Kim et al., 2020; Kutter et al., 2021; Richard et al., 2020). La rapidité de détection ainsi que les concentrations en anticorps circulants mesurés suite à l'infection sont corrélés au pic de charge virale naso-pharyngée. Ceci suggère que la vitesse et l'intensité de la réponse humorale est influencée par le niveau de réplication du virus dans le tractus respiratoire. La limite du modèle furet est la faible réplication du virus dans les voies respiratoires basses.

Le hamster syrien doré est également un modèle animal susceptible au SARS-COV-2 et la symptomatologie est influencée par la dose d'inoculation intranasale (Rosenke et al., 2020). Il a été utilisé, comme le furet, afin de démontrer la transmission par aérosols du virus entre individus hébergés à distance (Sia et al., 2020). La quantité de virus inoculé entraîne des pertes de poids dépendant de la dose sans être associée à des différences de charges virales dans le tractus respiratoire supérieur (extra-thoracique) ni dans le tractus respiratoire inférieur (poumons à J3 et J6 post infection). En revanche, la sévérité des lésions pulmonaires mesurées au scanner thoracique (CT-Scan) puis en histologie après exposition intranasale et oculaire est corrélée à la dose d'exposition entre le groupe inoculé avec une faible dose (10^3 TCID₅₀) et celui inoculé à une dose plus forte (10^5 TCID₅₀) (Imai et al., 2020). Une étude d'efficacité de masques chirurgicaux sur la transmission par aérosols a été mise en œuvre à l'aide de hamsters infectés au SARS-COV-2. Dans cet article, l'utilisation d'un masque chirurgical pour empêcher l'émission de gouttelettes respiratoires exhalées par les hamsters infectés par le SARS-CoV-2 a permis de réduire de manière significative le taux de transmission de 66,7% sans masque à 16,7 % avec masque. Réciproquement, l'utilisation d'un masque chirurgical pour protéger les hamsters naïfs a permis de réduire le taux de transmission à 33,3 %. Les animaux infectés malgré la présence du masque présentent des scores cliniques et des lésions histologiques moindres par rapport à un groupe de hamsters exposés également par voie aérienne mais sans masque. Les auteurs en concluent qu'une réduction de la dose d'exposition, par le masque chirurgical dans ce cas, peut réduire la symptomatologie. La mise en place à 7 jours post-exposition d'une réponse en anticorps neutralisants contre le SARS-COV-2 n'est observée que chez les hamsters exposés expérimentalement (émetteurs) et quelques individus du groupe exposé sans présence de masque, suggérant une fois encore, que la dynamique de réponse immunitaire serait impactée par l'inoculum (Chan, Yuan et al. 2020).

L'effet protecteur du masque, en réduisant la quantité de virus inhalée, est démontré non seulement en comparant le succès ou l'échec de la transmission du SARS-CoV-2, mais aussi la gravité du COVID-19 en cas de transmission réussie (Chan et al., 2020).

La transmission aérienne du SARS-COV-2 se produit par l'intermédiaire de gouttelettes exhalées contenant des quantités de virus viables dont les concentrations évoluent au cours de l'infection et varient d'un individu à l'autre. La taille de ces gouttelettes (comprise entre 100 µm et 0,1 µm) est variable en fonction de comportements respiratoires (respiration nasale ou buccale, toux, éternuements) qui peuvent être modifiés par l'activité physique ou la maladie (Fennelly, 2020). Les vocalisations (parole, chant, cri) ont aussi une influence sur les concentrations en gouttelettes exhalées ainsi que leur taille (Alsved et al., 2020). Les particules de taille supérieure à 5 µm se déposent majoritairement au niveau du tractus respiratoire supérieur par mécanisme d'impaction. La voie aérosol correspond à des particules inhalables et pouvant être transportées dans l'air ou s'accumuler dans un environnement clos. Elles peuvent aussi se déposer directement dans le poumon ($\leq 5\mu\text{m}$) sans être retenues dans les narines.

Par ailleurs, l'exposition du poumon à un bio-aérosol contenant le SARS-COV-2 entraîne la mise en contact direct entre le virus et les pneumocytes et possédant le récepteur ACE2 (Bourgonje, Abdulle et al. 2020, Zuo, Uspal et al. 2020). La surface de contact peut être très importante en comparaison avec l'instillation intra-trachéale qui est soumise au phénomène de gravité (inoculum liquide). La dynamique de mise en place de la réponse immunitaire pourrait aussi être influencée par cette voie d'exposition contrairement à l'infection du tractus respiratoire naso-pharyngé proposée comme voie d'entrée principale du virus (Basu, 2021).

Aussi, maîtriser l'exposition d'animaux susceptibles à l'infection au SARS-COV-2 en générant des particules infectieuses de taille compatible avec des aérosols est réalisé chez le primate non humain (PNH) par des techniques de nébulisation. Ces techniques reproduisent une exposition du tractus respiratoire à des aérosols contrairement à l'instillation nasale et intra-trachéale (technique de référence).

Les modèles de COVID-19 chez le PNH ont été développés chez le macaque rhésus, chez le macaque cynomolgus ainsi que chez le vervet aussi appelé African Green Monkey (AGM).

Des animaux jeunes et âgés (plus de 15 ans) ont été exposés chez ces trois espèces à différentes doses soit par instillation intranasale et intratrachéale (Rockx et al., 2020; Yu et al., 2020) et parfois oculaire (Deng et al., 2020), soit par nébulisation de gouttelettes de tailles respirables (inférieures à 5µm) (Bixler. et al., 2021; Blair et al., 2021; Johnston et al., 2021). Le nombre d'animaux âgés est malheureusement faible. Le suivi des animaux est documenté par des charges virales, des scores cliniques et des lésions observées au scanner thoracique ou en histologie.

Il en ressort que les animaux les plus âgés peuvent faire l'objet de lésions pulmonaires plus sévères que les animaux jeunes chez ces trois espèces quelle que soit la voie d'exposition (Rockx et al., 2020; Yu et al., 2020). Bien que portant sur seulement deux singes AGM âgés, Blair et al. ont observé un SARS avec un profil de production des cytokines circulantes exacerbé par comparaison aux autres modèles .

Comme pour les autres modèles animaux, les PNH jeunes sont cliniquement peu impactés par l'infection et les lésions ne sont pas systématiquement associées à des charges virales fortes lorsque l'exposition est réalisée par instillation.

En revanche, la nébulisation de l'inoculum entraînerait, après exposition de la tête entière à l'aérosol, chez le macaque cynomolgus de la fièvre, une production au jour 2 après l'exposition

de protéine C réactive circulante et des lésions pulmonaires plus étendues et plus sévères qu'avec une exposition par instillation intranasale et intra-trachéale avec des doses dix fois plus fortes ($5,45 \times 10^6$ PFU par instillation vs 5×10^5 PFU par voie aérosol). S'agissant d'un article en pré-publication, ces données sont à confirmer et concernent deux modes d'administration très distincts mais suggèrent à ce stade une plus forte sévérité lorsque les individus sont exposés à des particules fines (Bixler, Stefan et al. 2021).

Les données bibliographiques permettent de conclure que la transmission aérienne est confirmée. Réduire la dose de l'inoculum permettrait de limiter les symptômes de la COVID-19 mais aussi l'intensité et la dynamique de mise en place de la réponse immunitaire en réponse à la réplication du virus dans le tractus respiratoire. L'exposition à des particules fines compatibles avec un dépôt pulmonaire ($\leq 5\mu\text{m}$) pourrait aboutir à des lésions pulmonaires étendues et à une réponse inflammatoire parfois exacerbée. Aussi, le masque chirurgical et la distanciation physique montrent une efficacité en réduisant la transmission mais aussi la dose d'exposition au virus lorsque l'infection se produit. Ce bénéfice pourrait se répercuter par une réduction de la sévérité de la COVID-19. Cette analyse de la littérature scientifique a permis à Karimzadeh et al. d'arriver aux mêmes conclusions (en attente de publication dans *Epidemiology & Infection* ; (Karimzadeh et al., 2021a, 2021b). L'âge et la présence chez l'individu de comorbidités restent cependant les paramètres individuels à considérer dans le pronostic d'évolution de la maladie (Néant et al., 2021).

Des études pourraient être menées pour explorer la relation existant entre la sévérité de la COVID-19 en fonction de la dose inhalée de SARS-COV-2, de la voie d'infection et du statut clinique de l'individu infecté chez le macaque cynomolgus et l'AGM.

L'exposition à des doses identiques du virus d'individus jeunes et âgés ou immunodéficients pourrait être réalisée par instillation intranasale et par nébulisation de particules aérosols compatible avec un dépôt majoritairement pulmonaire ($\leq 5\mu\text{m}$). La concentration en gouttelettes étant maîtrisée dans une chambre d'inhalation à l'aide d'outils de métrologie, l'apport du renouvellement d'air sur le risque d'infection pourrait être exploré.

De manière complémentaire, des doses croissantes de virus pourraient aussi être administrées afin d'étudier l'impact de l'inoculum sur la sévérité comme cela a pu être mené chez l'AGM exposé au MERS-CoV (Totura et al., 2020). Un suivi clinique quotidien et une caractérisation des lésions pulmonaires au CT-scan permettraient de documenter l'atteinte des individus. Il serait également très pertinent de faire un suivi longitudinal de la réponse immunitaire et cytokinique post-infection de manière à explorer l'impact de l'inoculum sur leur dynamique et leur intensité.

3.5. Synthèse et Conclusions

3.5.1. Etat des connaissances sur la transmission par inhalation de particules virales dans les aérosols, et sur la contribution de cette voie au risque d'infection

Observations

En préambule, le GECU observe que :

- Le SARS-CoV-2 est un virus respiratoire qui se transmet majoritairement de personne à personne, le risque d'infection étant augmenté lorsque la personne

contagieuse et la personne susceptible sont physiquement proches à une distance inférieure au seuil recommandé de 2 mètres⁹.

- La transmission peut intervenir à travers le contact direct avec un individu infecté, la transmission par gouttelettes et aérosols à courte distance¹⁰, la transmission par aérosols à longue distance¹¹, et le contact indirect avec une surface contaminée (fomite). Cette transmission est véhiculée par le biais des sécrétions infectées telles que la salive et les sécrétions respiratoires composées de gouttelettes qui sont expulsées par la bouche et le nez lorsqu'un individu infecté tousse, éternue, parle, crie ou chante. Dans ces circonstances, les gouttelettes respiratoires incluant le virus peuvent atteindre les muqueuses buccale, nasale et oculaire, ou être inhalées.
- Les « gouttelettes » respiratoires (1 µm à 1 mm), qui se déposent par gravité sur les surfaces à courte distance, sont distinguées des « aérosols » respiratoires¹², qui sont des suspensions de plus fines particules (quelques nanomètres à 100 µm) dans l'air, bien qu'il existe en réalité un continuum entre gouttelettes et aérosols qui limite la portée de la distinction entre ces deux modes de vectorisation du virus. En particulier, dans la gamme de 1 à 100 µm, les gouttelettes peuvent avoir des comportements relevant d'un mode et/ou d'un autre en fonction des conditions.
- Les micro-gouttelettes dans les aérosols, plus fines (quelques nanomètres à 100 µm), peuvent être transportées dans l'air sur des distances de plusieurs mètres¹³ et persister en suspension sur des durées (plusieurs minutes et indéfiniment pour les plus fines après évaporation dans un environnement clos avec un air stagnant¹⁴) relativement importantes.
- Différents arguments sont avancés dans la littérature scientifique, et pour l'essentiel rapportés dans la présente note, pour plaider en faveur de l'importance, voire du rôle majeur en fonction des circonstances, de la transmission par des microgouttelettes respiratoires aérosols en espaces intérieurs, dans la diffusion de la COVID-19.
- Le risque et les voies de transmission de personne à personne d'une pathologie infectieuse sont intrinsèquement complexes car conditionnés par plusieurs facteurs

9 https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/affiche_gestes_barriere.pdf

¹⁰ Par simplification, la transmission par gouttelettes et aérosols à courte distance peut se référer à une distance maximale de 2 mètres depuis l'individu contaminé, en référence aux conventions actuelles du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et du Centers for Disease Control and Prevention (CDC). L'ECDC définit comme « *un fort risque d'exposition (contacts proches)* » « *une personne ayant eu un contact en face-à-face avec un cas de COVID-19 à moins de deux mètres pendant plus de 15 minutes* ». Le CDC définit comme un cas contact « un individu qui a été en contact étroit (inférieur ou égal à 6 pieds [1,8 m] pendant 15 minutes ou plus). Ces conventions supposent un dépôt au sol des grosses gouttelettes excrétées dans les 2 mètres depuis l'individu contaminé. Ceci est effectivement observé pour les plus grosses gouttelettes de l'ordre du millimètre, les autres gouttelettes pouvant être observées à une distance plus importante (6-8 m pour individu toussant ou éternuant d'après Bourouiba et al. 2016 & 2020).

¹¹ Par simplification et en cohérence avec la notion de courte distance susmentionnée, la transmission par aérosols à longue distance peut se référer à une distance minimale de 2 mètres depuis l'individu contaminé.

¹² « Aérosols » = « microgouttelettes aéroportées »

¹³ (Jones et al. 2020)

¹⁴ (Stadnytskyi et al. 2020)

biologiques, comportementaux et environnementaux, notamment : la proximité de l'individu contagieux, le niveau de contagiosité de l'individu, la durée cumulée d'exposition durant la période de contagiosité, les gestes barrières, l'âge et les comorbidités de l'individu susceptible, les flux d'air, la température et l'humidité ambiante.

- La seule preuve univoque de pathologie infectieuse d'origine humaine naturellement transmise par aérosol, identifiée dans la littérature disponible, provient de l'expérimentation de William Wells, Richard Riley, et Cretyl Mills dans les années 50, dans un local clinique occupé par des patients avec une tuberculose active (Roy et Milton 2004).

Conclusions

Après examen de ces informations apportées dans la littérature scientifique disponible, le GECU en conclut que :

- **Les arguments pris dans leur ensemble sont clairement en faveur d'une transmission possible de la COVID-19 par des aérosols chargés de particules infectieuses.**
- Aucun des arguments pris isolément ne constitue une preuve d'un rôle prépondérant de la transmission par les aérosols de la COVID-19 dans la population générale.
- **La quantification de la contribution des différentes voies de transmission du SARS-COV-2 reste à ce jour rarement documentée, sinon circonscrite à des évènements dits de superpropagation non représentatifs de la circulation du SARS-COV-2 en population générale**, tels que l'épidémie survenue à bord du bateau de croisière Diamond Princess.
- Plus généralement, quel que soit le virus respiratoire, très peu d'études expérimentales sur la transmission humaine ou d'études épidémiologiques ont réussi à évaluer l'importance relative des différents modes de transmission au sein d'une même étude.
- Bien que l'on ne dispose pas de données cliniques ou épidémiologiques permettant de déterminer la part respective **des quatre voies de transmission** (contact direct, transmission par gouttelettes et aérosols à courte distance, transmission aérosols à longue distance, contact indirect avec des surfaces contaminées), **celles-ci co-existent et les contributions relatives de chaque voie peuvent varier en fonction des circonstances du contact.**
- **En alternative à la détermination de la véracité ou de la contribution de la voie de transmission par aérosols, cette voie peut être considérée comme au moins opportuniste pour le SARS-CoV-2**, selon un classement en trois catégories des pathologies transmissibles par aérosols (Roy et Milton 2004) : « transmission obligatoire » (ex : tuberculose), « transmission préférentielle » (ex : variole) et « transmission opportuniste » (ex : SARS-CoV). A noter que ce classement est fondé sur des critères principalement physiopathologiques et non épidémiques.
- **Il peut être établi que dans un environnement clos et mal aéré et/ou ventilé, avec présence d'un ou plusieurs individus contaminés, la quantité de**

particules virales infectieuses va s'accumuler dans l'air jusqu'à atteindre des concentrations suffisantes pour permettre la contamination d'un individu susceptible, ce d'autant plus en présence d'une fréquentation élevée limitant la distance physique entre les individus, **en l'absence de port de masque, pour des durées prolongées de fréquentation, pour des activités physiques ou vocales soutenues, et en présence d'individus superexcréteurs. Ces circonstances sont par ailleurs également favorables à d'autres modes de transmission, par contact ou grosses gouttelettes.**

- Les données expérimentales disponibles chez l'animal et à confirmer, incluant des primates non humains, suggèrent que réduire la dose d'exposition aux micro-gouttelettes dans les aérosols pourrait limiter la sévérité de la COVID-19.

3.5.2. Évaluation quantitative du risque de transmission lié à l'exposition aux aérosols

- Outils de quantification du risque de transmission lié à l'exposition aux micro-gouttelettes dans les aérosols

Observations

En préambule, le GECU observe que :

- A ce jour, le risque de transmission par voie aérosols en population générale ne peut être quantifié par une investigation épidémiologique car la propagation du SARS-CoV-2 en population générale résulte d'un très grand nombre d'événements de transmission dont les circonstances sont très diversifiées (le nombre d'individus présents, leur activité, la proportion d'infectés parmi eux, la contagiosité des cas index, la durée de fréquentation, le volume de dilution dans l'air, la ventilation, le respect des gestes barrières) et généralement inconnues (avec le biais fréquent dit d'exposition multiple : plusieurs événements étant compatibles avec l'historique des personnes infectées).
- Ainsi, les études de quantification du risque se tournent naturellement vers un même corpus limité d'événements de transmission survenus sur une courte durée dont la qualité de documentation et les analyses successives ont permis de caractériser avec précision leur épidémiologie, les conditions environnementales et en particulier de déterminer le nombre exact d'infections survenues au cours de l'événement (ex : restaurant de Guangzhou, chorale de Skagit Valley, croisière sur le bateau Diamond Princess, trajet en bus de Ningbo).
- Ces études de quantification développent différents modèles mécanistiques et simulations publiés ou en prépublication¹⁵ et sont très fréquemment fondés sur une même fonction dose-réponse¹⁶ de prédiction du risque d'infection.
- Cette fonction dose-réponse a été antérieurement utilisée pour d'autres pathologies infectieuses respiratoires (ex : grippe saisonnière, SRAS, tuberculose, infections à rhinovirus, rougeole) et appliquée à différents micro-environnements intérieurs tels

15 (Azimi et al. 2021, Bazant et Bush 2021, Buonanno, Stabile, et Morawska 2020, Peng et al. 2021, Poydenot F. 2021, Prentiss, Chu, et Berggren 2020)

16 (Riley, Murphy, et Riley 1978)

que des habitacles d'avion, de voitures et des établissements hospitaliers. Elle suit une loi de Poisson, reliant la dose infectieuse exprimée en nombre de quanta¹⁷ à la probabilité d'infection. Cette loi statistique suppose que les virions agissent de manière indépendante et qu'un virion seul est susceptible d'entraîner une infection (i.e. pas de coopération virale nécessaire à l'infection). Cette hypothèse est à ce jour biologiquement admise.

- La plupart des études de quantification du risque s'intéressant à la transmission par aérosols admettent l'hypothèse d'une diffusion homogène des virions excrétés dans le volume d'air et n'intègrent de fait pas les expositions directes au flux d'air exhalé et chargé en virions (contrairement à d'autres modèles incluant des calculs de dynamique des fluides).
- Ces modèles ont permis d'estimer la probabilité d'infection d'individus susceptibles à partir d'évènements épidémiques documentés intervenus dans des espaces clos (ex : bateau de croisière, restaurant, commerce). Ils ont permis l'étude de l'influence de différents paramètres ou l'effet de la mise en œuvre de différentes mesures barrières sur le nombre d'infections secondaires : paramètres liés à l'émission (activité vocale, port du masque), paramètres liés à la dilution de la charge virale (concentration en CO₂ dans l'air intérieur, traceur de la ventilation), paramètres liés à l'exposition (taux et durée d'occupation).
- Fondés sur le même modèle dose-réponse, des simulateurs paramétriques de prédiction du risque sont mis à disposition en ligne¹⁸ pour un déploiement plus largement vers des applications prédictives du risque en ingénierie de terrain ou dans des domaines appliqués de la recherche. Ce modèle dose-réponse est également utilisé pour des applications de téléphonie mobile de notification du risque de transmission¹⁹.

Conclusions

Après examen des informations apportées sur ces modèles dans la littérature scientifique disponible, le GECU conclut que :

- Ces modèles contribuent à une meilleure compréhension du rôle de la transmission par voie aérosols dans les contextes des évènements épidémiques étudiés.
- Ces modèles permettent de relier le taux de reproduction associé à ces évènements à des paramètres influant l'exposition et pouvant constituer des indicateurs de gestion (port du masque, taux de renouvellement d'air ou concentration en CO₂ dans l'air intérieur, taux et durée d'occupation, activité vocale, activité physique). Ils constituent ainsi un outil de choix pour l'évaluation de ces indicateurs fondée sur un objectif de contrôle de l'épidémie spécifique à différents micro-environnements intérieurs.

17 La probabilité d'infection en fonction de la dose inhalée $P(d)$ est caractérisée par la loi de Poisson qui donne $P(d) = 1 - e^{-d/q}$ où d est la quantité de virions inhalée et $1/q$ est l'inverse de la dose infectante. Aussi, q correspond à une quantité de virions inhalée pour laquelle la probabilité d'infection dans la population est de 63 % suivant cette loi de Poisson. $1/q$ est appelé un quantum d'infection et peut s'exprimer en nombre d'unités génomiques. La dose d inhalée est couramment exprimée directement en « quanta » qui correspond à une unité pratique pour une quantité de virions.

18 (Lelieveld et al. 2020, Jimenez 2020)

19 Wilson, A. M., N. Aviles, J. I. Petrie, P. I. Beamer, Z. Szabo, M. Xie, J. McIllece, Y. Chen, Y.-J. Son, S. Halai, T. White, K. C. Ernst and J. Masel (2021). "Quantifying SARS-CoV-2 Infection Risk Within the Google/Apple Exposure Notification Framework to Inform Quarantine Recommendations." Risk Analysis **n/a**(n/a).

Compléments critiques

Toutefois, le GECU souligne les points de vigilance suivants pour une interprétation/utilisation rigoureuse de ces modèles :

- **De par le grand nombre d'infectés secondaires en l'espace de quelques heures, les événements à la base de ces modèles relèvent de la super-propagation et ne sont pas représentatifs de la circulation du SARS-CoV-2 en population générale.** Le risque de transmission par voie aérosols en population générale, lorsqu'il est calculé avec les taux d'émission de quanta modélisé à partir de ces événements, s'en retrouve donc nécessairement surestimé. Cette surestimation serait par exemple d'un facteur trois au plus selon Poydenot F. (2021) s'appuyant sur l'analyse de l'évènement épidémique du trajet en bus de Ningbo (Chine) en janvier 2020.
- Le risque modélisé à partir d'évènements intervenus durant les premiers mois de la pandémie, impliquant donc la souche Wuhan-1 uniquement (et non ses variants successifs) et une faible immunité collective (naturelle et vaccinale), **n'est pas représentatif de la circulation actuelle du virus.** Cette limite peut être levée par des facteurs de pondération intégrant des paramètres épidémiques contextuels, tels que des facteurs de surcontagiosité des variants ou d'immunité collective.
- **Les voies de transmission autres que celle par aérosols sont en pratique négligées, empêchant une évaluation exhaustive du risque de transmission. Pour l'estimation du risque de transmission aérosol à partir de l'analyse rétrospective de foyers de contamination ou d'évènements de superpropagation, cette limite peut néanmoins être levée à la condition que la documentation de ces foyers ou événements soit suffisamment précise pour exclure raisonnablement ces autres voies de transmission.**
- La modélisation de la transmission du SARS-CoV-2 relève de l'intrication de plusieurs processus et présente de nombreux degrés de libertés dont la paramétrisation peut varier en certitude. **Ces éléments doivent conduire à considérer avec prudence ces modélisations, en l'absence d'analyse de sensibilité ou d'expression quantitative de la variabilité et de l'incertitude sur les résultats.**
- Les modèles recensés n'utilisent pas l'histoire diagnostique (ex : cinétique de positivité des tests nasopharyngés par RT-qPCR et des tests antigéniques) de la COVID-19 en lien avec l'histoire clinique, un élément qu'il serait toutefois pertinent d'intégrer dans un contexte de reprise progressive des grands événements, afin d'estimer l'effet de diminution du risque par la mise en place de tests de dépistage rapide par exemple.
- Certains paramètres spécifiques au virus sont encore peu documentés car difficilement mesurables (charge virale dans les gouttelettes respiratoires expulsées, viabilité du virus dans l'air, dose infectieuse) ou non généralisables à la circulation du virus en population générale lorsqu'ils sont circonscrits à des événements de superpropagation (paramètres épidémiques).

- Viabilité du virus dans l'air intérieur

Considérant les informations apportées dans la littérature scientifique examinée, le GECU en conclut que :

- Les études qui mettent en œuvre l'aérosolisation artificielle du virus dans différentes conditions expérimentales sont rares.
- Si, d'une manière générale, ces études sont intéressantes pour l'analyse comparative des effets associés à des paramètres biotiques et physico-chimiques, l'exploitation des données de viabilité en valeur absolue reste délicate, du fait des biais qui peuvent être induits par l'approche expérimentale.
- Les deux études cinétiques²⁰ menées dans des conditions expérimentales similaires observent des résultats concordants. Van Doremalen et al. (2020) ont ainsi montré que **le SARS-CoV-2 peut persister dans l'air jusqu'à 3 heures dans une ambiance à 65% HR, à 21-23°C, représentative d'une condition intérieure d'hiver, voire de mi-saison. Les auteurs ont estimé un temps de demi-vie de 1,1 heures, soit une diminution de 63% de la charge en virus infectieux par heure, similaire à celle du SARS-CoV, et une réduction jusqu'à 1 log²¹ au bout de 3 heures.** Une autre étude²² va jusqu'à observer un maintien de la viabilité du virus maximale dans l'air jusqu'à 16h pour des conditions environnementales proches, mais avec un dispositif d'impaction en milieu liquide différent de l'impaction sur filtre en gélatine de van Doremalen et al. (2020).
- **La mise en aérosol du virus à partir d'une salive reconstituée inverse les tendances jusque-là rapportées et s'accompagne d'une inactivation plus importante** à des ambiances d'hygrométrie moyenne (taux de décroissance de 2,27% par minute à 40-60% HR vs 0,40% par minute à 68-88% HR)²³. Des résultats similaires ont déjà été rapportés sur d'autres virus enveloppés suggérant un effet concomitant du stress lié à la déshydratation et la concentration de sels autour de l'enveloppe lipidique des virus respiratoires.
- **A l'inverse, le virus persiste plus longtemps aux faibles températures et aux humidités relatives (HR) extrêmes (<40 % et >85 %)**, ces observations étant cependant basées sur des échantillons de surface et non des aérosols²⁴. L'HR contrôle en effet la cinétique d'évaporation des gouttelettes respiratoires composées d'eau et de solutés (électrolytes dont NaCl, protéines, surfactants et autres), cette cinétique pouvant jouer un rôle important dans la modulation de la survie du virus. Avec l'évaporation rapide (dès la première seconde), le virus est graduellement inactivé par la dessiccation et probablement par la concentration augmentée des solutés incluant des sels et des protéines nocives pour le virus²⁵.

20 (Smither *et al.* 2020, Van Doremalen *et al.* 2020)

21 Par simplification d'écriture dans la présente note, « log » correspond au logarithme décimal log₁₀. 1 log équivaut à 10¹ soit 10 copies d'ARN.

22 (Fears *et al.* 2020)

23 (Smither *et al.* 2020)

24 (Lin et Marr 2020, Morris *et al.* 2020)

25 (Malamud *et al.* 2011)

- L'effet de l'humidité (relative ou absolue) est mineur en regard de l'impact de la lumière du soleil (rayonnement UV) ou de la température²⁶. Une perte de 90% de virus infectieux aérosolisé à partir d'un substitut salivaire est observé au bout de 8 min, 20 min et 286 min pour un rayonnement UV similaire à celui de la lumière naturelle du soleil en été, en début d'automne ou fin d'hiver, et en l'absence de lumière respectivement²⁷, ce résultat étant concordant entre les deux études disponibles²⁸.
- **Ces résultats mettent en avant la prudence nécessaire quant à l'extrapolation de données expérimentales à la modélisation de situations in vivo dans le cadre d'une analyse des risques. Ils militent pour l'utilisation de données obtenues dans des conditions expérimentales les plus représentatives en regard notamment des conditions d'émission virale.**
- **Dans de nombreux modèles de transmission du risque d'infection au SARS-CoV-2 en environnements intérieurs, le paramètre de viabilité est négligé.** La plupart des autres modèles ont considéré la viabilité documentée à partir des travaux de Van Doremalen et al. (2020), un modèle incluant également les données de Fears et al. (2020).
- **La possible inactivation des particules virales au cours du processus d'échantillonnage de l'air²⁹ explique notamment la difficulté de rechercher des virus viables dans des environnements in situ.** Des études et travaux de recherche et développement mettent en avant l'intérêt d'échantillonneurs basés sur des mécanismes de condensation de la vapeur d'eau³⁰ ou des mécanismes électrostatiques pour la préservation de la viabilité des particules virales.
 - Dose infectante et charge virale

Observations

En préambule, le GECU observe que :

- L'unité de dose infectieuse choisie par les modèles de prédiction des risques d'infection est le quantum (1 quantum = quantité de virions inhalée nécessaire pour provoquer une infection chez 63 % des individus susceptibles exposés, cf p.59). La quantification contextuelle de la dose infectieuse peut être relative à son émission (taux d'émission en quanta par unité de temps) ou à sa concentration (quanta par unité de volume d'air).
- Les modèles de risque d'infection utilisent deux approches distinctes pour estimer le taux d'émission de quanta :
 - La première approche, qui est celle originelle du concept de quantum introduit par (Wells 1955), se fonde sur l'analyse rétrospective de foyers de

26 (Dabisch *et al.* 2021, Schuit *et al.* 2020)

27 (Schuit *et al.* 2020)

28 (Dabisch *et al.* 2021, Schuit *et al.* 2020)

29 (Pan *et al.*, 2019)

30 (Lednicky *et al.*, 2016, Pan *et al.*, 2017)

contamination suffisamment documentés³¹, notamment des événements de super-propagation (ex : contamination de la chorale de Skagit Valley). Cette approche utilise ainsi des données épidémiologiques (ex : taux d'attaque, nombres d'individus contaminés, susceptibles) et des données environnementales (ex : volume de dilution des virus dans l'air, présence et type de ventilation) propres à ces foyers de contamination pour calculer le taux d'émission de quanta correspondant.

- La seconde approche est complètement différente dans son concept même³². Elle se fonde sur l'estimation prédictive de la charge en particules infectieuses expulsées par le « patient 0³³ » à partir de données virologiques. Il s'agit typiquement de données de charge virale en copies d'ARN issues de prélèvements dans les voies nasopharyngées, dans les voies respiratoires plus profondes ou plus rarement dans l'air exhalé. Ces données sont ensuite couplées à des données de viabilité virale obtenues en culture cellulaire (nombre de TCID50 ou nombre de PFU par copie d'ARN), et parfois à des données d'infectiosité obtenues chez l'animal in vivo (ex : ID50 par TCID50 ou par PFU). Ceci permet d'estimer le nombre de virus viables ou infectants parmi les copies d'ARN, et ainsi de déterminer le taux d'émission de « quanta » (en « quanta »/h ou en « quanta »/m³) parmi les virus viables. Dans cette approche, un « quantum » représente donc une dose infectieuse humaine pour 63 % des individus susceptibles exposés par inhalation aux particules virales qui est reliée par approximation à la charge virale expulsée par le patient 0³⁴.

Conclusions

Après examen des informations apportées sur la dose infectante dans la littérature scientifique disponible, le GECU conclut que :

- **Les reprises et développements de différentes approches revisitant le modèle dose-réponse de Wells (1955), stimulés par la pandémie de la COVID-19, ont permis de générer un nombre conséquent d'estimations du nombre de quanta émis dans l'air intérieur, selon différentes configurations : type d'espace clos, ventilation (taux de renouvellement d'air ou concentration en CO₂ dans l'air intérieur), volume de la pièce, port du masque, activité physique, activité vocale, taux et/ou la durée d'occupation de l'espace intérieur et événement de superpropagation.**
- **Considérés dans leur ensemble, les résultats de ces travaux, pour beaucoup en prépublication, sont à confirmer. Toutefois, ils suggèrent chez une personne a-, pré- ou peu symptomatique (sans activité physique et vocale soutenue) un taux moyen d'émission de quanta dans l'air intérieur se situant**

31 (Bazant et Bush 2021, Miller *et al.* 2021, Peng *et al.* 2021, Poydenot F. 2021, Prentiss, Chu, et Berggren 2020)

32 Ces différences sont bien explicitées dans Nardell (2016).

33 (Buonanno, Morawska, et Stabile 2020, Buonanno, Stabile, et Morawska 2020, Poydenot F. 2021)

34 (Mikszewski *et al.* 2021)

typiquement autour de 3 quanta/h pour la souche de référence (Wuhan-1) d'après les résultats convergents obtenus par Poydenot F. (2021) (3 quanta/h) et Mikszewski et al. (2021) (2,6 quanta/h). **Le taux maximum au pic d'excrétion de l'infection se situerait autour de 16 q/h** d'après Poydenot F. (2021), ce qui apparaît cohérent avec le taux de 18,6 q/h pour une personne au repos et avec une respiration orale (sans vocalisation) obtenu de Peng et al. (2021) par l'ajustement de la corrélation entre les taux d'attaque estimés par leur modèle et ceux observés lors de plusieurs évènements de superpropagation analysés ($r^2=0,9$).

- **Ces valeurs de taux de quanta doivent être multipliées par un facteur de surcontagiosité compris entre 1,4 à 2,3 pour le variant B.1.1.7 ou Alpha³⁵ (des études quantifient ce facteur en France entre 1,4 et 1,7³⁶), entre 1,7 à 2,4 le variant P.1 ou Gamma³⁷, et de 2,3 pour le variant B.1.617.2 ou Delta³⁸.** Ces facteurs sont obtenus à partir de données épidémiologiques en population générale. Ils sont sujets à un effet confondant induit par le potentiel échappement immunitaire, les données disponibles ne permettant pas de mesurer leur surcontagiosité intrinsèque.
- **Les simulations indiquent que les taux d'émission de quanta pour le SARS-CoV-2 sont supérieurs à ceux de la grippe et du SARS-CoV et inférieurs à celui de la rougeole, suggérant que le SARS-CoV-2 a une contagiosité par voie aérosols élevée en comparaison de la grippe et du SARS-CoV et plus faible en comparaison de la rougeole³⁹.**

Compléments critiques

Toutefois, le GECU souligne les points de vigilance suivants pour une interprétation ou une implémentation rigoureuse de la charge virale et de la dose infectante dans ces modèles :

- **Les résultats de ces travaux pour la plupart en prépublication sont à confirmer.**
- **Le nombre réel de particules infectieuses inhalées entraînant une infection soutenue chez l'humain n'est jamais connu⁴⁰.**
- **Les taux d'émission de quanta modélisés à partir de l'analyse rétrospective d'évènements de superpropagation s'appuient sur le bilan épidémique de ces évènements de transmission circonscrits dans le temps. Pour être pertinent dans un cadre d'inférence, ces évènements doivent avoir au préalable fait l'objet d'une documentation détaillée par une ou plusieurs publications**

35 (Davies *et al.*, 2021)

36 (Gaymard *et al.*, 2021 ; Roquebert *et al.*, 2021)

37 (Faria *et al.*, 2021)

38 (SPI-M-O 2021)

39 (Mikszewski *et al.* 2021, Peng *et al.* 2021)

40 (Nardell 2016)

primaires, scientifique ou d'agence sanitaire, résultant d'enquêtes épidémiologiques de terrain ayant permis :

- de caractériser précisément les circonstances de l'événement (durée, localisation, nature de l'activité, nombre de personnes présentes, conditions de ventilation),
 - de déterminer précisément le ratio d'attaque secondaire relatif à l'événement, c'est-à-dire la proportion de personnes ayant pris part à l'événement et effectivement infectées au cours de celui-ci,
 - et de supposer une influence négligeable des voies de transmission autres que aérienne sur le ratio d'attaque secondaire, si ces voies ne sont pas intégrées à la modélisation du risque de transmission du SARS-CoV-2.
- Les taux ainsi calculés représentent une dose infectante propre à ces événements (supérieure à 1000 q/h pour certains événements), plus élevée que la dose infectante liée à la circulation du virus dans la population générale compte tenu de l'environnement et/ou de la présence de super-excréteurs favorisant le phénomène de superpropagation. Ils sont pour la plupart modélisés à partir d'événements impliquant la souche Wuhan-1 uniquement (et non ses variants successifs) et une faible immunité collective (naturelle et vaccinale), ce qui peut nécessiter des pondérations à partir des paramètres épidémiques contextuels.
- **Les taux d'émission de « quanta » modélisés à partir de l'estimation prédictive de la charge virale infectieuse expulsée** impliquent :
- la transformation des Ct de la charge virale du prélèvement en copies d'ARN à partir de prélèvements nasopharyngés ou de prélèvements exhalés,
 - puis le calcul du nombre de particules infectieuses par copie d'ARN à partir de ratios copies d'ARN/PFU(ou TCID50) et éventuellement à partir de l'ID50 estimée, issus des études expérimentales d'infectiosité.
- **Concernant la mesure de la charge virale dans l'air exhalé, la documentation reste parcellaire et porte sur peu d'individus⁴¹. Les connaissances sont limitées, et quasiment inexistantes à ce jour chez les présymptomatiques et asymptomatiques.** Aussi, son estimation reste incertaine, de même que : le rapport des charges entre air exhalé et nasopharynx, la distribution de cette charge virale en fonction de la granulométrie des gouttelettes, l'influence de la distance par rapport à l'émission, et l'influence des conditions de température et d'humidité.
- Les données montrent des charges plus faibles dans l'air exhalé, avec un rapport entre air exhalé et nasopharynx extrêmement variable se situant entre 2 log à plus de 6 log. Toutefois, **les données suggèrent une cinétique similaire à celle mesurée avec les prélèvements nasopharyngés. Aucune donnée n'a été identifiée à ce jour permettant de caractériser et comparer la charge dans l'air exhalé et son infectiosité en fonction des différents variants chez des individus asymptomatiques, paucisymptomatiques ou présymptomatiques.**
- **Concernant l'évaluation indirecte de la charge exhalée à partir de prélèvements nasopharyngés, la charge dans ces prélèvements est beaucoup plus documentée que pour l'air exhalé, y compris chez les a- et pré-symptomatiques⁴². Sa cinétique montrant un pic de contagiosité autour**

41 (Ryan et al. 2021, Ma et al. 2020, Zhou et al. 2021, Sawano et al. 2021)

42 (Jang et al. 2021, Jones et al. 2021, Néant et al. 2021)

du 6^{ème} jour en moyenne⁴³ après infection est utile pour estimer le taux d'émission de quanta dans l'air intérieur. À noter que la probabilité d'isolement du virus en culture cellulaire est très variable entre 6 et 9 log de copies d'ARN/mL, proche du nul en dessous de 5 log/mL, et proche de 100 % pour un petit groupe de sujets (8-9 %⁴⁴) avec une charge supérieure à 9 log de copies d'ARN/mL.

- Ces données masquent toutefois d'autres formes de variabilité⁴⁵ : 1. La dispersion du nombre de copies d'ARN est sous-estimée par l'utilisation de valeurs brutes de Ct. 2. Les tests RT-qPCR de diagnostic du SRAS-CoV-2 effectués sur des suspensions provenant d'écouillons nasopharyngés présentent une variabilité intrinsèque qui dépend de l'opérateur, de la tolérance des patients, et du kit utilisé. 3. Il existe différents systèmes d'extraction et d'amplification des acides nucléiques. 4. Il n'existe pas d'unité de volume de référence associée au concept de « charge virale » (une normalisation par rapport à cette référence serait nécessaire).
- Par ailleurs, la transformation des Ct du prélèvement en copies d'ARN pour estimer la charge virale néglige un aspect important : les tests de quantification par RT-PCR ne distinguent pas l'ARN formé après répllication de celui produit après transcription⁴⁶. Aussi la quantification des particules virales déduite de cette quantification des ARNs peut être biaisée.
- La transformation des Ct du prélèvement en copies d'ARN pour estimer la charge virale néglige un aspect important : les tests de quantification par RT-PCR ne distinguent pas l'ARN formé après répllication de celui produit après transcription (Michalakis, Sofonea et al. 2021). Aussi la quantification des particules virales déduite de cette quantification des ARNs peut être biaisée
- La charge virale dans les prélèvements naso-pharyngés chez l'homme est plus élevée pour le variant Alpha que pour la souche de référence (Wuhan 1), elle serait augmentée d'un facteur 2 à 10 environ^{47,48}. La durée d'excrétion virale est prolongée, et la probabilité de cultiver le virus serait 2,6 fois plus élevée (50% vs 31%)⁴⁹.
- **Concernant le ratio copies d'ARN/quanta issu d'études sur culture cellulaire ou tissulaire, celui-ci est aussi très variable selon les conditions expérimentales, les variants, les individus et les phases cliniques de la maladie. Les valeurs spécifiques à SARS-CoV-2 connues à ce jour, citées**

43 (Ferretti *et al.* 2020)

44 (Jones *et al.* 2021)

45 (Dahdouh *et al.* 2021)

46 Michalakis, Y., M. T. Sofonea, S. Alizon and I. G. Bravo (2021). "SARS-CoV-2 viral RNA levels are not "viral load"." [OSF Preprints](#).

47 Jones, T. C., G. Biele, B. Mühlemann, T. Veith, J. Schneider, J. Beheim-Schwarzbach, T. Bleicker, J. Tesch, M. L. Schmidt, L. E. Sander, F. Kurth, P. Menzel, R. Schwarzer, M. Zuchowski, J. Hofmann, A. Krumbholz, A. Stein, A. Edelmann, V. M. Corman and C. Drosten (2021). "Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course." [Science](#): eabi5273, Sofonea, M. T. (2021). Différence de charge virale dans les prélèvements naso-pharyngés entre le variant Alpha et la souche de référence Wuhan 1.

48 Sofonea, M. T. (2021). Différence de charge virale dans les prélèvements naso-pharyngés entre le variant Alpha et la souche de référence Wuhan 1.

49 (Jones *et al.* 2021)

dans des travaux de modélisation du risque de transmission, se situent entre 1000 et 1500 copies d'ARN par PFU (Mikszewski et al. 2021, Poydenot F. 2021). Le choix de ces valeurs est toutefois peu étayé, et ces valeurs sont très probablement sous-estimées dans le cas de Mikszewski et al. (2021)⁵⁰. De plus, l'infection produit une proportion variable de virions non viables (particules défectives) en fonction des conditions d'infection, jouant grandement sur le rapport entre quantité d'ARN viral et particules infectieuses en condition de laboratoire (ce phénomène est a priori transposable à l'infection naturelle chez l'homme). Aussi, **l'utilisation d'une plage beaucoup plus large du ratio copies d'ARN par PFU reflèterait mieux la variabilité de ce ratio engendrée par des conditions expérimentales très hétérogènes (modèles, tissus, conditions, ...)**⁵¹. Des modèles animaux en cours de développement et les données en cours d'analyse devraient permettre une meilleure caractérisation de ce ratio.

- Concernant le ratio copies d'ARN/quanta à partir de prélèvements chez des patients, celui-ci est plus difficile à déterminer compte tenu des difficultés de mise en culture des échantillons (sensibilité des cellules, viabilité dans l'échantillon, transport, etc...).
- Compte tenu des cinq points susmentionnés, **le GECU invite à la prudence quant à la possibilité à ce jour de corrélérer les quantité d'ARN viral à un titre viral infectieux pour le SARS-CoV-2 afin de prédire la charge virale infectieuse expulsée.**
- **Comparaison des taux d'émission de « quanta » modélisés à partir de l'estimation prédictive de la charge virale infectieuse expulsée avec ceux issus d'évènements de superpropagation :**
 - Cette caractérisation de la charge virale infectieuse exhalée venant de données virologiques et non épidémiologiques, peut conduire à une légère sur-estimation du nombre de reproduction des évènements analysés et donc des taux d'émission virale inférés (13 % ou 30% en considérant d'autres intervalles sériels dans le modèle de Poydenot F. (2021) basé sur une fonction cinétique de la charge virale)
 - **Observations issues des résultats de modèles de risque de transmission par voie aérosols du SARS-CoV-2**

Après examen des résultats apportés par les modèles de risque de transmission par voie aérosols du SARS-CoV-2 identifiés dans la littérature scientifique disponible, le GECU relève que :

- Les risques d'infection modélisés sont significativement réduits par le port du masque, la réduction du taux d'occupation, la réduction de la durée d'occupation,

50 La valeur est très probablement sous-estimée car le modèle dose-réponse sur lequel s'appuient les auteurs considère le virus déjà en contact avec l'épithélium respiratoire sans interaction avec des composantes pouvant atténuer sa infectiosité (ex : mucines) et la viabilité des virions n'est pas prise en compte.

51 (Bao *et al.* 2020, Plante *et al.* 2021, Yu *et al.* 2020)

l'augmentation de la ventilation et la suppression des activités physiques et/ou vocales soutenues⁵².

- Dans de nombreuses situations, l'utilisation de mesures de protection combinées est nécessaire, tandis qu'une mesure unique, comme porter le masque, peut être insuffisante pour réduire le risque à des niveaux suffisamment faibles⁵³.
- Des combinaisons de certaines ou de toutes les mesures de protection (port du masque, aération/ventilation, taux d'occupation, durée d'occupation, activité physique, activité vocale) pourraient permettre d'éviter des épidémies compte tenu des nombres attendus de cas secondaires largement inférieurs à 1 en présence d'un individu contagieux pour ces scénarios⁵⁴.
- Réduire le taux d'occupation, bien que sans impact sur le taux d'attaque, a le triple bénéfice de réduire la probabilité de présence de personnes infectées et de réduire le nombre de cas secondaires en cas d'épidémie⁵⁵, et permet aussi de réduire les autres voies de transmission en lien avec l'augmentation des distances entre les personnes.
- Pour un volume de classe d'école primaire typique, des conditions habituelles de renouvellement d'air (concentration en CO₂ dans l'air intérieur ~1000 ppm en moyenne sur un mois) ou même des conditions améliorées par une ventilation (standards ANSI/ASHRAE 62.1 ~6.3 L.s-1.p-1) pourraient ne pas suffire à contrôler la circulation du virus (nombre de reproduction prédit > 1)⁵⁶. Il faut préciser que cette étude a été réalisée en absence de port de masque.
- Ces résultats issus de travaux pour la plupart en prépublication sont à confirmer.

3.5.3.Relation entre dose infectante et pathologie

Observations

En préambule, le GECU relève que :

- Il n'existe pas de données expérimentales ou épidémiologiques chez l'humain permettant de caractériser la relation entre la dose infectante par inhalation de particules virales et l'induction ou la sévérité de la COVID-19. L'inoculum à l'origine de l'infection au SARS-CoV-2 n'est en effet jamais mesuré chez l'humain, et l'expérimentation clinique n'apparaît pas éthiquement envisageable.

52 (Peng et al. 2021)

53 (Peng et al. 2021)

54 (Peng et al. 2021)

55 (Peng et al. 2021)

56 (Mikszewski et al. 2021, Poydenot F. 2021)

- En l'absence de données fondamentales chez l'humain, l'apport des modèles animaux est indispensable dans l'exploration de cette relation, en s'assurant de leur pertinence pour une extrapolation inter- et intra-espèces. Le niveau d'expression tissulaire du récepteur ACE2 du virus et la proximité phylogénique entre l'espèce animale et l'humain sont notamment des éléments clés dans la physiopathologie de la COVID-19.
- L'infection du tractus respiratoire naso-pharyngé est proposée comme une voie d'entrée principale du SARS-CoV-2 (Basu 2021), en particulier la cavité nasale compte tenu de l'expression élevée dans l'épithélium nasal des récepteurs et protéases membranaires responsables de la fixation, activation et pénétration du virus dans la cellule hôte (récepteurs ACE2 et protéases membranaires TMPRSS2) (Singh, Bansal et al. 2020, Sungnak, Huang et al. 2020, Osuchowski, Winkler et al. 2021).

Le virus SARS-CoV-2 peut toutefois rejoindre le poumon distal. La façon dont le SARS-CoV-2 se diffuse dans les voies respiratoires inférieures n'est pas clarifiée. Deux théories prédominent : premièrement, la (micro-) aspiration des particules du SARS-CoV-2 provoque la propagation de l'oropharynx aux poumons ; et deuxièmement, les micro-gouttelettes ($\leq 5 \mu\text{m}$ environ) en suspension dans l'air sont transportées directement dans les voies respiratoires inférieures par le flux d'air, sans être retenues dans les voies aériennes supérieures, entraînant la mise en contact direct du virus avec les pneumocytes exprimant également les récepteurs ACE2 et TMPRSS2 (Bourgonje, Abdulle et al. 2020, Zuo, Uspal et al. 2020, Osuchowski, Winkler et al. 2021).

- Le modèle furet a permis de prouver la transmission aérienne du SARS-CoV-2 de la même manière que le virus de la grippe ou le SARS-COV (Kim et al., 2020; Kutter et al., 2021; Richard et al., 2020).
- La quantité de virus inoculé entraîne des pertes de poids dépendant de la dose sans être associée à des différences de charges virales dans le tractus respiratoire supérieur (extra-thoracique) ni dans le tractus respiratoire inférieur (poumons à J3 et J6 post infection) chez le hamster syrien doré. La sévérité des lésions pulmonaires mesurées au scanner thoracique (CT-Scan) puis en histologie après exposition intranasale et oculaire est corrélée à la dose d'exposition entre le groupe inoculé avec une faible dose (10^3 TCID₅₀) et celui inoculé à une dose plus forte (10^5 TCID₅₀) (Imai et al., 2020).
- Une étude d'efficacité de masques chirurgicaux sur la transmission par aérosols a été mise en œuvre à l'aide de hamsters infectés au SARS-CoV-2. Les animaux infectés malgré la présence du masque présentent des scores cliniques et des lésions histologiques moindres par rapport à un groupe de hamsters exposés également par voie aérienne mais sans masques. La mise en place à 7 jours post-exposition d'une réponse en anticorps neutralisants contre le SARS-COV-2 est observée chez quelques hamsters du groupe sans masque exposés, contrairement

au groupe avec masque, suggérant une fois encore, que la dynamique de réponse immunitaire serait impactée par la dose de l'inoculum (Chan et al., 2020).

- Les modèles de COVID-19 chez le primate non humain ont été développés chez le macaque rhésus, chez le macaque cynomolgus ainsi que chez le vervet aussi appelé African Green Monkey (AGM). L'exposition contrôlée des animaux susceptibles à l'infection au SARS-CoV-2 est générée par des techniques de nébulisation. Ces techniques reproduisent une exposition du tractus respiratoire à des aérosols composés de particules infectieuses. La nébulisation de l'inoculum entraînerait chez le macaque cynomolgus, après exposition de la tête entière à l'aérosol, de la fièvre, une production au jour 2 après l'exposition de protéine C réactive circulante et des lésions pulmonaires plus étendues et plus sévères qu'avec une exposition par instillation intranasale et intra-trachéale avec des doses dix fois plus fortes ($5,45 \times 10^6$ PFU par instillation vs 5×10^5 PFU par voie aérosol). S'agissant d'un article en pré-publication, ces données sont à confirmer et concernent deux modes d'administration très distincts mais suggèrent à ce stade une plus forte sévérité lorsque les individus sont exposés à des particules fines (Bixler. et al., 2021).

Conclusions

Considérant les informations apportées dans la littérature scientifique examinée, le GECU en conclut que :

- **Les données expérimentales chez l'animal permettent de conclure que la transmission aérienne est confirmée.**
- Bien que l'infection du tractus respiratoire naso-pharyngé, et en particulier des cavités nasales, soit proposée comme une voie d'entrée principale du virus, le dépôt des particules fines ($\leq 5 \mu\text{m}$) inhalées directement dans le poumon peut induire une surface de contact très importante entre le virus et les pneumocytes exprimant également les récepteurs ACE2 et TMPRSS2.
- **Réduire la dose de l'inoculum permettrait de limiter les symptômes de la COVID-19 mais aussi l'intensité et la dynamique de la réponse immunitaire en réponse à la réplication du virus dans le tractus respiratoire.** L'exposition à des particules fines compatibles avec un dépôt pulmonaire ($\leq 5 \mu\text{m}$) pourrait aboutir à des lésions pulmonaires étendues et à une réponse inflammatoire parfois exacerbée.
- **L'effet protecteur du masque chirurgical, en réduisant la quantité de virus inhalée, est démontré en condition expérimentale chez le hamster, non seulement en comparant le succès ou l'échec de la transmission du SARS-**

CoV-2, mais aussi en étudiant la gravité du COVID-19 en cas de transmission réussie (Chan et al., 2020)⁵⁷.

- Aussi, le masque et la distanciation physique, dont l'efficacité sur la réduction de la transmission est déjà démontrée, peut aussi réduire la dose d'exposition au virus lorsque l'infection se produit. Ce bénéfice pourrait se répercuter par une réduction de la sévérité de la COVID-19. Cette conclusion est convergente avec celle d'une analyse de la littérature scientifique (en attente de publication dans *Epidemiology & Infection* ; (Karimzadeh et al., 2021a, 2021b) et celle d'une étude épidémiologique prospective d'un cluster épidémique chez 508 militaires suisse ⁵⁸
- La relation quantitative entre la sévérité de la COVID-19 et la dose inhalée reste à explorer, de même que l'influence de paramètres individuels tels que l'âge et la présence de comorbidités et la contribution relative des différentes voies d'exposition.

3.5.4. Axes pour la recherche

En préambule, le GCU rappelle qu'idéalement les parts respectives des différentes voies de transmission nécessiteraient d'être quantifiées.

Afin de mieux caractériser la transmission par voie aérosol et de disposer de données plus robustes pour quantifier cette transmission, en particulier pour les espaces clos recevant du public, les axes de recherche suivants, sans prétendre à leur exhaustivité, sont jugés d'intérêt par le GECU :

- Déterminer la viabilité dans l'air du SARS-CoV-2 dans différentes conditions représentatives de celles des environnements intérieurs et de l'émission « réelle » des virus par des individus infectés (charge virale émise, matrice d'excrétion, conditions environnementales de température, d'hygrométrie, d'empoussièrement),
- Consolider les données expérimentales en limitant les biais induits par les moyens de mise en œuvre expérimentale en aérobiologie. En effet, la production expérimentale de bioaérosols (nébuliseurs), les méthodologies de prélèvement (biocollecteurs liquides, à condensation, filtres de gélatine, électrostatiques) et de dénombrement (culture cellulaire) sont autant de conditions affectant la qualité des données et les résultats sur le comportement des bioaérosols,
- Acquérir, partager et centraliser les données de contamination environnementale in situ et les données sur les éventuels clusters recensés dans des environnements intérieurs recevant du public où les conditions de port de masque, de ventilation, d'occupation, d'activité physique, d'activité vocale et les sources de contamination sont favorables au risque de transmission par voie aérosols (restaurants, bars, discothèques, night-clubs, salles de sport, salles de danse, salles de chant, toilettes publiques,...) accompagnées des données contextuelles (lieu, date, volume de l'espace intérieur, ventilation,

⁵⁷ NB : En conditions réelles, l'efficacité du port du masque est atténuée par un mésusage ou un mauvais ajustement au visage. visage (Chan et al., 2020).

⁵⁸ (Bielecki *et al.* 2021)

- température, hygrométrie, nombre de personnes présentes, nombre de personnes contaminées, nombre de personnes infectées, ...),
- Déterminer le titre infectieux des sécrétions respiratoires (PFU ou TCID50) en fonction de l'évolution de la maladie, du statut immunitaire, de l'âge et des comorbidités de l'individu infecté,
 - Développer les connaissances sur la charge virale dans l'air exhalé en fonction de l'historique de la maladie, sur son infectiosité, et sur la distribution de la charge infectieuse en fonction de la granulométrie des gouttelettes dans l'air. Explorer le devenir de la charge infectieuse dans l'air.
 - Utiliser les modèles animaux pour explorer l'induction et la sévérité de la COVID-19 en fonction de la dose inhalée de SARS-COV-2, de la voie d'infection et du statut clinique de l'individu infecté, chez le macaque cynomolgus et l'African Green Monkey, par exemple.

3.5.5. Rappel des recommandations institutionnelles pour la maîtrise de la transmission aérosol

La caractérisation de la contribution de la voie aérosol reste une voie de recherche pour optimiser l'allocation des mesures de prévention selon les situations. Il est toutefois clairement établi que le risque de transmission par cette voie est le plus élevé en espace clos peu ou pas ventilé avec des rassemblements prolongés de personnes et en l'absence de port de masque.

Afin de réduire le risque d'infection virale, le GECU rappelle donc la nécessité :

- d'être particulièrement vigilant dans les environnements intérieurs où les conditions du port de masque, de la ventilation et/ou d'occupation sont dégradées et/ou où des activités physiques et/ou vocales soutenues sont pratiquées,
- d'appliquer les mesures barrières, de dépistage et d'isolement : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/je limite la transmission du virus en adoptant la bonne conduite a tenir.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/je_limite_la_transmission_du_virus_en_adoptant_la_bonne_conduite_a_tenir.pdf)

La vaccination vient compléter ces mesures de contrôle qui doivent être, pour le moment, poursuivies même chez les personnes vaccinées selon le site vaccination-info-service régulièrement mis à jour : <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/COVID-19>.

En matière de ventilation et de dispositifs de traitement de l'air, le GECU rappelle les avis formulés par le Haut Conseil de Santé Publique, régulièrement mis à jour sur le site <https://www.hcsp.fr> :

- Avis relatif à l'adaptation des mesures d'aération, de ventilation et de mesure du dioxyde de carbone (CO₂) dans les établissements recevant du public (ERP) pour maîtriser la transmission du SARS-CoV-2 du 28 avril 2021, complète les avis précédents du HCSP relatifs à la transmission du virus SARS-CoV-2 par aérosols et aux mesures barrières individuelles et collectives au sein des différents ERP en fonction de l'évolution de la pandémie (notamment l'avis relatif à l'actualisation des connaissances scientifiques sur la

transmission du virus SARS-CoV-2 par aérosols et des recommandations sanitaires du 23 juillet 2020).

- Avis relatif au recours à des unités mobiles de purification de l'air dans le cadre de la maîtrise de la diffusion du SARS-CoV-2 dans les espaces clos des 14 et 21 mai 2021 (qui décrit les conditions et les modalités de mise en oeuvre de tels dispositifs).

En matière de dispositifs de ventilation, de chauffage et de climatisation dans des locaux tertiaires ou industriels, le GECU rappelle les recommandations formulées par l'INRS dans sa fiche pratique de sécurité ED 149 : <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%20149>

Dr Roger GENET

ANNEXE 1 : LETTRE DE SAISINE



Ministère de la Transition
Ecologique

Direction générale de la prévention des risques

Ministère des Solidarités
et de la Santé

Direction générale de la santé

Paris, le

Le Directeur général de la prévention des risques
Le Directeur général de la santé

à

Monsieur le Directeur général
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de
l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)

Objet : Risques associés à la dissémination de bioaérosols dans des milieux confinés et à forte densité d'occupation

S'il existe un cadre méthodologique bien établi pour évaluer les risques sanitaires induits par des expositions aux agents chimiques atmosphériques en vue de les prévenir ou les limiter, celui pour l'évaluation des risques sanitaires liés à des agents biologiques présents dans l'air (ou bioaérosols) notamment des enceintes ferroviaires souterraines est plus lacunaire.

La pandémie de COVID-19 que nous connaissons actuellement incite plus particulièrement à progresser en matière d'évaluation des risques liés à des agents biologiques qui sont présents dans l'air pour renforcer la prévention. En effet, au vu des données de la littérature qui s'accumulent depuis le début de cette épidémie mondiale, il apparaît désormais établi que la propagation du SARS-CoV-2 dans l'air, et en particulier dans les espaces intérieurs, joue un rôle épidémique. A cet égard, et au-delà des transferts bien identifiés du virus par des gouttelettes, les scientifiques travaillent à caractériser les conditions et le rôle de la transmission par des aérosols, qui peuvent rester en suspension dans l'air sur une certaine durée.

Le phénomène de transmission serait à expertiser pour la population fréquentant des lieux publics à forte densité de fréquentation (établissements recevant du public ERP / transports publics dont les transports souterrains). Il s'agira de se consacrer en premier lieu à l'aérosol contenant le SARS-CoV-2, en parallèle d'autres travaux plus larges à caractère méthodologique que vous pourrez engager afin d'évaluer plus largement le rôle de ces lieux dans la propagation d'agents biologiques pathogènes et les moyens de la limiter.

Nous vous demandons d'apporter votre expertise et vos recommandations sur les questions suivantes :

- 1) Faire un état des connaissances disponibles sur la viabilité du virus SARS-CoV-2 dans l'air, notamment dans des espaces clos, et son pouvoir infectant ;
- 2) Faire un état des connaissances disponibles, par type d'ERP, sur les conditions de transmission du virus SARS-CoV-2 via l'air en environnement intérieur et sur l'influence de différents paramètres (ventilation, taux d'occupation/fréquentation, pollution notamment présence de particules en suspension dans l'air de différentes tailles, port du masque, modalités de nettoyage voire de désinfection des surfaces...) ;
- 3) Proposer un/des outil(s) d'estimation du risque de transmission du SARS-CoV-2 qui se retrouve dans l'air d'espaces clos publics, et hiérarchiser les mesures de prévention permettant de le diminuer.

L'expertise s'attachera à investiguer ces points, dans un premier temps pour le cas des transports collectifs publics (incluant les transports ferroviaires en souterrain). Dans un second temps, les autres types d'espaces intérieurs fréquentés par du public seront investigués, en particulier ceux suffisamment documentés et *a priori* les plus à risque compte tenu de la forte densité de fréquentation et de la durée d'exposition. Les établissements hospitaliers et de soins seront exclus du champ de l'expertise.

Ces travaux pourront notamment s'appuyer sur des échanges avec des équipes spécialisées dans les modélisations épidémiologiques, des consultations ou des collaborations avec des spécialistes du domaine de la pollution de l'air intérieur et de l'aéraulique en environnement intérieur, l'accès à des données de surveillance des clusters tel que le système MONIC de Santé Publique France, ainsi que des auditions ou consultations de représentants de différents types d'ERP.

Compte tenu de l'urgence associée à la situation actuelle, votre réponse à la présente demande est attendue dans les meilleurs délais.

Le Directeur général
de la prévention des risques



Cédric BOURILLET

Le Directeur général
de la santé



Pr. Jérôme SALOMON

ANNEXE 2 : INTERVENANTS

Présentation des intervenants

PREAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, intuitu personae, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE D'EXPERTISE COLLECTIVE EN URGENCE (GECU)

Président

M. Pierre LE CANN – Enseignant chercheur - École des Hautes Études en Santé Publique (EHESP), Laboratoire d'Etude et de Recherche en Environnement et Santé (LERES), Institut de recherche en santé, environnement et travail (Irset) UMR Inserm 1085

Membres

M. Christophe BATEJAT - Responsable adjoint de la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence, Institut Pasteur

M. Benoît DELACHE – Ingénieur de recherche - Commissariat à l'énergie atomique (CEA)

M. Ignacio GARCIA-VERDUGO - Enseignant chercheur - INSERM UMR1152

Mme Thi Lan HA - Responsable Projet Viroses et Bâtiments à la Direction Santé Confort - Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB)

Mme India LECLERCQ - Enseignant-chercheur, Université de Paris - Unité Environnement et Risques Infectieux, Institut Pasteur

M. Jean-Christophe LUCET – Médecin PU-PH dans l'équipe de prévention du risque infectieux – Groupe Hospitalier Bichat, IAME, UMR 1137, équipe DeSCID Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité

M. Mircea T. SOFONEA – Maître de conférences en épidémiologie et évolution des maladies infectieuses - UMR MIVEGEC, Université de Montpellier, CNRS, IRD

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

M. Matteo REDAELLI - Coordinateur d'expertise scientifique - Unité Évaluation des risques liés à l'air – Anses

Mme Alice TRUFFAULT – Coordinatrice d'expertise scientifique - Unité Évaluation des risques liés à l'air – Anses

Contribution scientifique

M. Matteo REDAELLI - Coordinateur d'expertise scientifique - Unité Évaluation des risques liés à l'air – Anses

Mme Alice TRUFFAULT – Coordinatrice d'expertise - Unité Évaluation des risques liés à l'air – Anses

Mme Valérie PERNELET-JOLY - Cheffe d'unité - Unité Évaluation des risques liés à l'air - Anses

ANNEXE 3 : RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Le GECU s'est appuyé sur une recherche bibliographique dans les bases de données Scopus et Medline par l'intermédiaire d'algorithmes de recherche élaborés par thèmes.

Requêtes bibliographiques

- Recherche et collecte bibliographique manuelle et itérative à partir des références disponibles dans les études scientifiques, rapports et articles de presse spécialisée déjà identifiés (snow bowling).
- Recherche et collecte bibliographique sur les moteurs de recherche Pubmed et Scopus :
 - Recherche de références dans la bibliographie d'études identifiées et jugées pertinentes sur le sujet
 - Recherche medline 02042020 : (SARS-COV-2[Title/Abstract] AND aerosol*[Title/Abstract])
 - Recherche medline 02042020 : (SARS-COV[Title/Abstract] AND aerosol*[Title/Abstract])
 - Recherche medline 22/07/20 : (((("sars cov"[Title/Abstract]) OR ("sars-cov"[Text Word])) OR ("covid"[Title/Abstract]) OR (covid*[Text Word])) AND (((("aerosol"[Title/Abstract]) OR (aerosol*[Text Word])) OR ("air pollut"[Title/Abstract]) OR ("air pollut*[Text Word])) OR ("air quality"[Title/Abstract]) OR ("air quality*[Text Word])) OR ("air contamina"[Title/Abstract]) OR ("air contamina*[Text Word])) AND (("2020/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))
 - https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/rss/search/16eWR_JeA5g8z7mK9w7_aMktsrl3qeSzzlOdElyXU_-3mr8Z5Ca/?limit=15&utm_campaign=pubmed-2&fc=20200722061049
 - Recherche medline 29/03/21 : (((("sars cov"[Title/Abstract]) OR ("sars-cov"[Text Word])) OR ("covid"[Title/Abstract]) OR (covid*[Text Word])) AND (((("inhalation"[Title/Abstract]) OR (inhalation[Text Word])) OR ("inhalation dose"[Title/Abstract]) OR ("inhalation dose*[Text Word])) NOT ("air quality"[Title/Abstract]) NOT ("air quality*[Text Word]) NOT ("air contamina"[Title/Abstract]) NOT ("air contamina*[Text Word])) AND (("2020/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))
 - Recherche medline 10/04/21 : (((infective dose[Title/Abstract]) OR (infectious dose[Title/Abstract])) AND (((sars) OR (covid)) OR (coronavir*))) AND (("2020"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))
 - Recherche Scopus 02042020 (TITLE-ABS-KEY (sars-cov-2) AND TITLE-ABS-KEY (aerosol*))
 - Recherche Scopus 02042020 (TITLE-ABS-KEY (sars-cov*) AND TITLE-ABS-KEY (aerosol*))
 - Recherche scopus 22/07/20 : ((TITLE-ABS-KEY ("sars cov*") OR TITLE-ABS-KEY (sars-cov*) OR TITLE-ABS-KEY (covid*))) AND ((TITLE-ABS-KEY (aerosol*) OR TITLE-ABS-KEY ("air pollut*") OR TITLE-ABS-KEY ("air contamina*") OR TITLE-ABS-KEY ("air quality")))
 - <https://syndic8.scopus.com/getMessage?registrationId=EHC GFJJGEH CGEHCHGHEGEOEIFIELEQKIGPEHFLJKD>
- Recherche et collecte bibliographique sur le moteur de recherche MedRxiv :
 - 080420 (title (sars OR covid) AND title/abstract (pollution OR air) date (01/01/20 to present))
 - 220720 (title (sars OR covid) AND title/abstract (aerosol) date (01/01/20 to present))

ANNEXE 4 : GLOSSAIRE

Ci-dessous un glossaire explicitant des termes mentionnés dans le rapport :

- **Charge virale** : quantité de particules virales présentes dans un échantillon.
- **Ct** (Cycle Threshold) : nombre de cycles d'amplification d'une PCR (Polymérase Chain Reaction) nécessaires pour atteindre une valeur seuil qui permet de déclarer un échantillon positif à un virus. Si l'échantillon d'origine contient une forte charge virale, il suffira d'un petit nombre de cycles pour atteindre le seuil : le Ct sera petit. A l'inverse, une faible charge virale exigera un grand nombre de cycles : le Ct sera élevé.
- **Demie-vie** : temps nécessaire pour que le virus perde la moitié de son activité
- **Dose infectante** : quantité de particules virales absorbées à partir de laquelle l'infection est observée chez le patient
- **ID50** : dose infectieuse de micro-organismes qui rendra malade 50% des individus exposés.
- **Individu susceptible** : membre d'une population qui n'a pas été exposé à la souche d'une maladie ni à un vaccin contre celle-ci et n'a donc pas développé d'immunité ou dont le système immunitaire est affaibli. Cet individu risque d'être infecté par une maladie (CDC 2016).
- **Microgouttelettes respiratoires dans les aérosols** : suspensions de fines particules (quelques nanomètres à 100 µm) dans l'air issues des voies respiratoires. Par simplification, le terme « aérosols » est également utilisé.
- **PFU** (plaque-forming unit) : nombre d'unités de formation de plaques de lyse sur un tapis cellulaire rapporté au volume de l'échantillon (PFU/mL). Une plaque de lyse est une zone de cellules infectées et lysées entourée de cellules non infectées. Le résultat représente le nombre de particules infectieuses dans l'échantillon en se basant sur l'hypothèse que chaque plaque formée est représentative d'une particule virale infectieuse.
- **Quanta** : le nombre de quanta q correspond à une quantité de virions inhalée pour laquelle la probabilité d'infection dans la population est de 63 % suivant la loi de Poisson $p(d) = 1 - e^{-d/q}$ où d est la quantité de virions inhalée et $1/q$ est l'inverse de la dose infectante. $1/q$ est appelé un quantum d'infection et peut s'exprimer en nombre d'unités génomiques.
- **TCID50** (Median Tissue Culture Infectious Dose) : quantité de virus nécessaire pour produire un effet cytopathique chez 50% des cellules en culture inoculées ou pour tuer 50% des hôtes infectés. 1 unité de TCID50/mL \sim 0,69 PFU/mL
- **Taux d'attaque** : proportion de cas d'une maladie sur la proportion de personnes exposées à un risque reconnu sur une période courte
- **Taux de reproduction effectif** : nombre moyen de cas secondaires provoqués par une seule personne infectée au cours de sa période contagieuse en période épidémique
- **Viabilité virale** : aptitude du virus à survivre qui varie en fonction de la température de l'air, du degré d'humidité, de l'irradiation ultraviolette (UV), de traitements chimiques et selon le type de surface sur lequel il se dépose.

ANNEXE 5 : TABLEAUX DES PARAMETRES SPECIFIQUES AU VIRUS DANS LES MODELES DE TRANSMISSION AEROSOL

Tableau 3 : Exemples de paramètres épidémiques

Article source	Paramètres	Valeurs	Commentaires	Source (référence et/ou « hypothèse scénario »)
(Azimi, Keshavarz et al. 2021)	Période d'incubation effective	11.9 ± 1.3		Hypothèse scénario
	Période infectieuse subclinique effective	4.2 ± 1.1		Hypothèse scénario
(Bazant and Bush 2021)	Nombre moyen de reproduction	3.9 ± 0.9	Pour le cas index	Hypothèse scénario
		3,3	Estimé pour l'épidémie de Wuhan	(Liu, Gayle et al. 2020)
3		Bateau Diamond Princess	Hypothèse scénario	
2,6		Porte avion français Charles de Gaulle	Hypothèse scénario	
(Poydenot F. 2021)	Nombre de reproduction en fonction des souches	1,7	Ecoles britanniques	Hypothèse scénario
		1,5x celles des souches sauvage	Souche mutante B.1.1.7	Hypothèse scénario
		2x celles des souches sauvages	Souche mutantes P.1	Hypothèse scénario
		2x celles des souches sauvages	Souche mutante B.1.617	Hypothèse scénario

(Azimi, Keshavarz et al. 2021)	<p>Nombre ou proportion initiale de sujets contagieux (prévalence de cas infectés sur la zone géographique d'étude)</p>	712 des 3711 passagers et membres de l'équipage (19% de la communauté)	57 autres passagers qui ont été testés positifs dans les jours qui ont suivi leur départ du navire et leur retour dans leur pays d'origine L'épidémie a été attribuée à un unique passager	(Moriarty, Plucinski et al. 2020)
(Bazant and Bush 2021)		53 des 61 participants ont été infectés	Répétition de 2,5 heures de la chorale Skagit Valley Chorale qui s'est déroulée dans l'État de Washington Vraisemblablement les infectés n'étaient pas tous à moins de 1,5 m de l'individu initialement infecté	(Miller, Nazaroff et al. 2021)
		23 des 68 passagers ont été infectés	Voyage de deux heures en bus à Ningbo, en Chine	(Shen, Li et al. 2021)
(Buonanno, Stabile et al. 2020)		23 des 68 passagers ont été infectés	Voyage de deux heures en bus à Ningbo, en Chine	(Shen, Li et al. 2021)
		1 passager a infecté 23 autres passagers sur les 67 au total	Voyage en Bus en Chine – Janvier 2020 Durée : 100minutes A/R	(Shen, Li et al. 2021)
		32 ont été confirmés positifs et 20 ont été suspectés positifs sur 61 chanteurs Taux d'attaque varie de 53 à 87 %	Chorale d'église de l'État de Washington – Mars 2020 Durée : 2,5h Eglise de ~200 m ²	(Hamner, Dubbel et al. 2020) (Miller, Nazaroff et al. 2021)
(Prentiss, Chu et al. 2020)		94 des 216 employés travaillant sur le même étage	Centre d'appels coréen – Mars 2020 Etage de 1000m ² 89 positifs se trouvaient d'un seul côté de l'étage mesurant plus de 400 m ²	(Park, Kim et al. 2020)

		57 confirmés/217 exposés → taux d'attaque de 26 %	Cours de danse coréen – Février 2020 Durée des cours : 50min salle de ~60 m ² ~ 650 pieds carrés (séparation de l'instructeur par plus de 2 m)	(Jang, Han et al. 2020)
		1 patient index 1^{er} trajet : 7 des 48 passagers infectés 2^{ème} trajet : 2 des 12 passagers infectés	Trajets de 2 bus en Chine – Janvier 2020 Durée des trajets : 2,5h 1^{er} trajet : grand bus avec des patients infectés situés à plus de 4,5m du patient index 2^{ème} trajet : bus plus petit	(Luo, Lei et al. 2020)
(Poydenot F. 2021)	Taux de croissance de l'épidémie	0,24 jour-1	Bateau Diamond Princess	Hypothèse scénario

Tableau 4 : Exemples de paramètres de viabilité

Article sources	Paramètres (traduit de l'article source)	Valeurs	Commentaires	Source (référence et/ou « hypothèse scénario »)
(Buonanno, Stabile et al. 2020)	Inactivation virale	0,63 h ⁻¹		(Van Doremalen, Bushmaker et al. 2020)
(Prentiss, Chu et al. 2020)		0,62 h ⁻¹	Moyenne des valeurs de 2 articles	Moyenne des valeurs de ces deux articles : (Van Doremalen, Bushmaker et al. 2020) (Fears, Klimstra et al. 2020)
(Bazant and Bush 2021)		$\lambda_v = 0 \text{ h}^{-1}$ [aucune désactivation en 16 h à 22,1 °C] $\lambda_v = 0,63 \text{ h}^{-1}$ [correspondant à une demi-vie de 1,1 h à 23,2 °C]		(2020 (Miller, Nazaroff et al. 2021)
(Buonanno, Stabile et al. 2020)	Demi-vie du virus	1,1 h	Le virus est capable de rester viable dans l'air jusqu'à 3h après aérosolisation	(Van Doremalen, Bushmaker et al. 2020)
(Bazant and Bush 2021)		1,1 h		(2020 (Miller, Nazaroff et al. 2021)
(Kolinski and Schneider 2021)		1 h		(Van Doremalen, Bushmaker et al. 2020)
(Peng and Jimenez 2021)		1,1 h		
(Poydenot F. 2021)		1 h		
(Ho 2021)	Viabilité du virus maximale une fois aérosolisée	10 % à t0	La viabilité du SARS-CoV-2 tombe à ~2 % après ~2 - 3 h L'expression de la viabilité du SARS-CoV-2 aérosolisé (TCID50/L d'air) en fonction du temps, t (heures), utilisée dans cette étude : $f(t) = 0,0897e^{-0,599t}$	(Van Doremalen, Bushmaker et al. 2020)

Tableau 5 : Exemples de paramètres de charge virale

Article sources	Paramètres	Valeurs	Commentaires	Source (référence et/ou « hypothèse scénario »)
(Azimi, Keshavarz et al. 2021)	Scénarios d'émission asymptomatique/symptomatique	0.78 ± 0.23		Hypothèse scénario
	Proportion de copies d'ARN du SRAS-CoV-2 émises sous forme d'aérosols inhalables (A) par rapport aux grosses gouttelettes (D)	A/D = 1.3 ± 0.9		Hypothèse scénario
(Buonanno, Stabile et al. 2020)	Charge virale dans le sputum (copies d'ARN par mL) ou dans l'air exhalé	Maximum : 10 ¹¹ copies mL ⁻¹ cv comprise entre 10 ⁸ & 10 ⁹ copies d'ARN mL ⁻¹ dans les premiers jours	variables chez le même patient au cours de la maladie	(Rothe, Schunk et al. 2020) (Pan, Zhang et al. 2020) (To, Tsang et al. 2020) (Wölfel, Corman et al. 2020)
(Ho 2021)		7,99×10 ⁴ et 7,52×10 ⁵ copies d'ARN/mL	Valeurs médianes de la charge virale du SRAS-CoV-2 à partir d'échantillons de gorge et d'expectorations	(Zou, Ruan et al. 2020)
		641 à 1,34×10 ¹¹ copies/mL	Maximum observé	
		Moyenne : 7×10 ⁶ copies/mL Maximale : 2,35×10 ⁹ copies/mL	Charges virales moyennes et maximales du SRAS-CoV-2 dans les expectorations	(Wölfel, Corman et al. 2020)
(Prentiss, Chu et al. 2020)	Moyenne : 10 ⁶ -10 ⁷ copies/mL Valeurs hautes : 10 ⁹ -10 ¹¹ GU/m ³	des charges virales exceptionnellement élevées ne sont pas nécessaires pour induire un événement de super propagation ρ =107 copies/mL correspond approximativement à la densité virale moyenne dans la fenêtre de ~1 jour autour du pic.	(Miller, Nazaroff et al. 2021) (Bazant MZ and JWM 2020) (Wölfel, Corman et al. 2020) (Kleiboeker, Cowden et al. 2020)	

Article sources	Paramètres	Valeurs	Commentaires	Source (référence et/ou « hypothèse scénario »)
(Bazant and Bush 2021)		10 ⁸ à 10 ¹¹ GU/m ³	Comme les charges virales sont de 20 à 50 % plus élevées dans les expectorations que dans les prélèvements de gorge, les aérosols les plus infectieux sont susceptibles de contenir cv 10 ⁹ copies d'ARN par millilitre.	(Wölfel, Corman et al. 2020) (Pan, Zhang et al. 2020) (To, Tsang et al. 2020)
(Poydenot F. 2021)		10 ⁸ GU/m ³	Pour les souches sauvages	(Jang, Rhee et al. 2021)
		2x 10 ⁸ GU/m ³	Souche mutante B.1.1.7	(Wölfel, Corman et al. 2020)
		comprise entre 10 ⁵ et 2 10 ⁷ GU/m ³		Hypothèse scénario
(Kolinski and Schneider 2021)	Taux d'excrétion des virions par aerosol par une personne infectée	32 600 virions/heure	Peut varier en fonction de l'activité rapportée - par exemple, le chant ou l'exercice physique peuvent augmenter la valeur	(Leung, Chu et al. 2020)
(Poydenot F. 2021)	Taux d'émission virale du SARS-CoV-2 dans l'air exhalé	Varie de 0,1 à 20 quanta/h		Hypothèse scénario
	Emission virale totale	400 quanta soit 16 quanta/heure au maximum	Bateau Diamond Princess	Hypothèse scénario
		460 quanta soit 18 quanta/heure au maximum	Porte avion francais Charles de Gaulle	Hypothèse scénario
		230 quanta soit 9 quanta/ heure	Ecoles britanniques	Hypothèse scénario
		40 quanta/ heure	Restaurant mal ventilé de Guangzhou	Hypothèse scénario
	45 quanta / heure	Bus touristique de Ningho	Hypothèse scénario	

Tableau 6 : Exemples de paramètres de dose infectante

Article sources	Paramètres	Valeurs	Commentaires	Source (référence et/ou « hypothèse scénario »)
(Buonanno, Stabile et al. 2020)	Ratio entre le quantum infectieux et la dose infectieuse exprimée en copies d'ARN virales	0,01-0,1		(Watanabe, Bartrand et al. 2010)
(Ho 2021)	Taux d'infectivité	0,23 à 1 Moyenne : 0,385	Infection par TCID50 (=dose infectieuse médiane en culture cellulaire)	(Pantelic, Sze-To et al. 2009)
	Fraction de depot du pathogène dans les poumons	varie de 0,26 - 0,86 Moyenne : 0,56	pour des particules de taille comprise entre ~0,2 et 5 µm chez 67 sujets âgés de 7 à 70 ans.	(Rissler, Gudmundsson et al. 2017)
(Prentiss, Chu et al. 2020)	N0 : Nombre de virions nécessaire pour induire une infection	322-2 012 copies virales		Hypothèse scénario Résultat proche de cet article : (Yang, Elankumaran et al. 2011)
	Ratio entre le quantum infectieux et le risque infectieux	30,8%	Si le taux de quanta d'étalonnage correspond à une densité virale de 10 ⁷ copies/mL, et que le risque d'infection pour une personne présentant cette densité virale est de 33 %, on calcule que le risque à l'échelle de la population est de 30,8 %.	Hypothèse scénario (Kleiboeker, Cowden et al. 2020)
	Libération quanta par heure en fonction des différentes activités	Parler : de 136 à 757 ~460 N0 par heure de virus aérosolisé		Hypothèse scénario

Article sources	Paramètres	Valeurs	Commentaires	Source (référence et/ou « hypothèse scénario »)
		Respiration normale : de 3 à 17 ~10 N0 par heure		Hypothèse scénario
		Chorale : 970 quanta/heure		(Miller, Nazaroff et al. 2021)
(Bazant and Bush 2021)	Transmissibilité relative ou concentration maximale de quanta d'infection COVID-19 dans l'air expiré d'une personne infectée , pour diverses activités respiratoires	970 quanta/m3	Pour du chant (cf etude retrospective de la chorale)	(Miller, Nazaroff et al. 2021)
		72 quanta/m3	Parole niveau intermédiaire	(Asadi, Wexler et al. 2020)
		30 quanta/m3	Niveau de respiration normal	Hypothèse scénario
		90 quanta/m3	Niveau attendu dans un bus rempli (cf etude retrospective)	Hypothèse scénario
		30 quanta/m3	Au bord du Diamond Princess	Hypothèse scénario
(Kolinski and Schneider 2021)	Nombre de particules virales auxquelles l'occupant d'une pièce est exposé (Nexp)	50	N exp est donnée par l'intégrale temporelle de la fréquence respiratoire de l'occupant d'une pièce, Q_{-} , comme suit $N_{exp} = R0T \int C(t)Q_{-} dt$, où Q_{-} est la fréquence respiratoire	Hypothèse scénario
(Peng, Bahnfleth et al. 2021)	Taux d'excretion des quanta d'une personne infectieuse au repos et ne respirant que par voie orale (pas de vocalisation) = E_{p0}	18,6 quanta h-1	Très variable dans la population, et variable dans le temps pendant la période d'infectiosité → peut également augmenter en raison de nouveaux variants du virus, comme le variant COVID-19 B1.1.7 en supposant que la contagiosité accrue soit due à une émission virale plus importante ou à une dose infectieuse réduite (les deux augmentant le taux d'émission de quanta) Le taux d'excrétion E_p est ensuite exprimé par le produit $E_{p0} \times rE$ où rE est un coefficient d'augmentation du taux de quanta excrété par rapport à E_{p0} pour un certain niveau de vocalisation et d'activité physique	E_{p0} obtenu par ajustement entre les taux d'attaque estimés par le modèle et ceux observés lors des événements de superpropagation analysés ($r^2=0,9$)
(Poydenot F. 2021)	Temps de contagiosité	5,7 jours	Pour la souche de référence Wuhan-1	(Jang, Rhee et al. 2021)
	Quantile infectieux, défini sur une population	$5 \cdot 10^5$ GU		Hypothèse scénario

BIBLIOGRAPHIE

- Alene, M., L. Yismaw, M. A. Assemie, D. B. Ketema, W. Gietaneh and T. Y. Birhan (2021). "Serial interval and incubation period of COVID-19: a systematic review and meta-analysis." *BMC Infect Dis* 21(1): 257.
- Ali, S. T., L. Wang, E. H. Y. Lau, X. K. Xu, Z. Du, Y. Wu, G. M. Leung and B. J. Cowling (2020). "Serial interval of SARS-CoV-2 was shortened over time by nonpharmaceutical interventions." *Science* 369(6507): 1106-1109.
- Alizon, S., S. Haim-Boukobza, V. Foulongne, L. Verdurme, S. Trombert-Paolantoni, E. Lecorche, B. Roquebert and M. T. Sofonea (2021). "Rapid spread of the SARS-CoV-2 δ variant in the area of Paris (France) in June 2021." *medRxiv*: 2021.2006.2016.21259052.
- Asadi, S., A. S. Wexler, C. D. Cappa, S. Barreda, N. M. Bouvier and W. D. Ristenpart (2020). "Effect of voicing and articulation manner on aerosol particle emission during human speech." *PLoS One* 15(1): e0227699.
- Aydillo, T., A. S. Gonzalez-Reiche, S. Aslam, A. van de Guchte, Z. Khan, A. Obla, J. Dutta, H. van Bakel, J. Aberg, A. Garcia-Sastre, G. Shah, T. Hohl, G. Papanicolaou, M. A. Perales, K. Sepkowitz, N. E. Babady and M. Kamboj (2020). "Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer." *N Engl J Med* 383(26): 2586-2588.
- Azimi, P., Z. Keshavarz, J. G. Cedeno Laurent, B. Stephens and J. G. Allen (2021). "Mechanistic transmission modeling of COVID-19 on the Diamond Princess cruise ship demonstrates the importance of aerosol transmission." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 118(8).
- Bao, L., W. Deng, B. Huang, H. Gao, J. Liu, L. Ren, Q. Wei, P. Yu, Y. Xu, F. Qi, Y. Qu, F. Li, Q. Lv, W. Wang, J. Xue, S. Gong, M. Liu, G. Wang, S. Wang, Z. Song, L. Zhao, P. Liu, L. Zhao, F. Ye, H. Wang, W. Zhou, N. Zhu, W. Zhen, H. Yu, X. Zhang, L. Guo, L. Chen, C. Wang, Y. Wang, X. Wang, Y. Xiao, Q. Sun, H. Liu, F. Zhu, C. Ma, L. Yan, M. Yang, J. Han, W. Xu, W. Tan, X. Peng, Q. Jin, G. Wu and C. Qin (2020). "The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice." *Nature* 583(7818): 830-833.
- Bar-On, Y. M., A. Flamholz, R. Phillips and R. Milo (2020). "SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers." *eLife* 9: e57309.
- Basu, S. (2021). "Computational characterization of inhaled droplet transport to the nasopharynx." *Sci Rep* 11(1): 6652.
- Bazant MZ and B. JWM (2020). "Beyond Six Feet: A Guideline to Limit Indoor Airborne Transmission of COVID-19."
- Bazant, M. Z. and J. W. M. Bush (2021). "A guideline to limit indoor airborne transmission of COVID-19." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 118(17): e2018995118.
- Beggs, C. B., S. J. Shepherd and K. G. Kerr (2010). "Potential for airborne transmission of infection in the waiting areas of healthcare premises: stochastic analysis using a Monte Carlo model." *BMC Infect Dis* 10: 247.
- Biasin, M., A. Bianco, G. Pareschi, A. Cavalleri, C. Cavatorta, C. Fenizia, P. Galli, L. Lessio, M. Lualdi, E. Tombetti, A. Ambrosi, E. M. A. Redaelli, I. Saulle, D. Trabattoni, A. Zanutta and M. Clerici (2021). "UV-C irradiation is highly effective in inactivating SARS-CoV-2 replication." *Sci Rep* 11(1): 6260.

- Birnir, B. (2020). Ventilation and the SARS-CoV-2 Coronavirus Analysis of outbreaks in a restaurant and on a bus in China, and at a Call Center in South Korea.
- Bixler, S. L., C. P. Stefan, A. Jay, F. Rossi, K. M. Ricks, C. J. Shoemaker, A. M. Moreau, X. Zeng, J. W. Hooper, D. Dyer, O. Frick, J. W. Koehler, B. Kearney, N. DiPinto, J. Liu, S. Tostenson, T. L. Clements, J. M. Smith, J. A. Johnson, K. Berrier, H. Esham, K. L. Delp, S. R. Coyne, H. Bloomfield, P. Kuehnert, K. Akers, K. Gibson, T. D. Minogue, A. Nalca and M. L. M. Pitt (2021). "Aerosol Exposure of Cynomolgus Macaques to SARS-CoV-2 Results in More Severe Pathology than Existing Models." *bioRxiv*: 2021.2004.2027.441510.
- Bonny, V., A. Maillard, C. Mousseaux, L. Plaçais and Q. Richier (2020). "COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease." *La Revue de medecine interne* 41(6): 375-389.
- Bouadma, L., F. X. Lescure, J. C. Lucet, Y. Yazdanpanah and J. F. Timsit (2020). "Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists." *Intensive Care Med* 46(4): 579-582.
- Bourgonje, A. R., A. E. Abdulle, W. Timens, J. L. Hillebrands, G. J. Navis, S. J. Gordijn, M. C. Bolling, G. Dijkstra, A. A. Voors, A. D. Osterhaus, P. H. van der Voort, D. J. Mulder and H. van Goor (2020). "Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19)." *J Pathol* 251(3): 228-248.
- Bourouiba, L. (2016). "IMAGES IN CLINICAL MEDICINE. A Sneeze." *N Engl J Med* 375(8): e15.
- Bourouiba, L. (2020). "Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19." *Jama* 323(18): 1837-1838.
- Britton, T. and G. Scalia Tomba (2019). "Estimation in emerging epidemics: biases and remedies." *J R Soc Interface* 16(150): 20180670.
- Bueno de Mesquita, P. J., C. J. Noakes and D. K. Milton (2020). "Quantitative aerobiologic analysis of an influenza human challenge-transmission trial." *Indoor Air* 30(6): 1189-1198.
- Bulfone, T. C., M. Malekinejad, G. W. Rutherford and N. Razani (2021). "Outdoor Transmission of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review." *The Journal of infectious diseases* 223(4): 550-561.
- Buonanno, G., L. Morawska and L. Stabile (2020). "Quantitative assessment of the risk of airborne transmission of SARS-CoV-2 infection: Prospective and retrospective applications." *Environment International* 145.
- Buonanno, G., L. Stabile and L. Morawska (2020). "Estimation of airborne viral emission: Quanta emission rate of SARS-CoV-2 for infection risk assessment." *Environ Int* 141: 105794.
- Butler, J. C. (2020). Importance of Understanding The Role of Airborne Transmission in COVID-19. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: A Virtual Workshop from the Environmental Health Matters Initiative, Centers for Disease Control and Prevention, Deputy Director for Infectious Diseases.
- Byambasuren, O., M. Cardona, K. Bell, J. Clark, M.-L. McLaws and P. Glasziou (2020). "Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: Systematic review and meta-analysis." *Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada* 5(4): 223-234.
- CDC. (2016). "How Infections Spread." from <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/spread/index.html>.

- Cevik, M., M. Tate, O. Lloyd, A. E. Maraolo, J. Schafers and A. Ho (2021). "SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis." *The Lancet Microbe* 2(1): e13-e22.
- Chan, J. F.-W., S. Yuan, A. J. Zhang, V. K.-M. Poon, C. C.-S. Chan, A. C.-Y. Lee, Z. Fan, C. Li, R. Liang, J. Cao, K. Tang, C. Luo, V. C.-C. Cheng, J.-P. Cai, H. Chu, K.-H. Chan, K. K.-W. To, S. Sridhar and K.-Y. Yuen (2020). "Surgical Mask Partition Reduces the Risk of Noncontact Transmission in a Golden Syrian Hamster Model for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." *Clinical Infectious Diseases* 71(16): 2139-2149.
- Chang, C. W., S. A. Grinshpun, K. Willeke, J. M. Macher, J. Donnelly, S. Clark and A. Juozaitis (1995). "Factors affecting microbiological colony count accuracy for bioaerosol sampling and analysis." *Am Ind Hyg Assoc J* 56(10): 979-986.
- Chang, S., E. Pierson, P. W. Koh, J. Gerardin, B. Redbird, D. Grusky and J. Leskovec (2021). "Mobility network models of COVID-19 explain inequities and inform reopening." *Nature* 589(7840): 82-87.
- Chen, S. C. and C. M. Liao (2010). "Probabilistic indoor transmission modeling for influenza (sub)type viruses." *J Infect* 60(1): 26-35.
- Chen, W., N. Zhang, J. Wei, H. L. Yen and Y. Li (2020). "Short-range airborne route dominates exposure of respiratory infection during close contact." *Building and Environment* 176.
- COVID-19, C. s. (2021). "Les variants B.1.617 dits "Indiens"." from https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_conseil_scientifique_24_mai_2021.pdf.
- Dabisch, P., M. Schuit, A. Herzog, K. Beck, S. Wood, M. Krause, D. Miller, W. Weaver, D. Freeburger, I. Hooper, B. Green, G. Williams, B. Holland, J. Bohannon, V. Wahl, J. Yolitz, M. Hevey and S. Ratnesar-Shumate (2021). "The influence of temperature, humidity, and simulated sunlight on the infectivity of SARS-CoV-2 in aerosols." *Aerosol Science and Technology* 55(2): 142-153.
- Dahdouh, E., F. Lázaro-Perona, M. P. Romero-Gómez, J. Mingorance and J. García-Rodríguez (2021). "Ct values from SARS-CoV-2 diagnostic PCR assays should not be used as direct estimates of viral load." *Journal of Infection* 82(3): 414-451.
- Dai, H. and B. Zhao (2020). "Association of the infection probability of COVID-19 with ventilation rates in confined spaces." *Build Simul*: 1-7.
- Davies, N. G., S. Abbott, R. C. Barnard, C. I. Jarvis, A. J. Kucharski, J. D. Munday, C. A. B. Pearson, T. W. Russell, D. C. Tully, A. D. Washburne, T. Wenseleers, A. Gimma, W. Waites, K. L. M. Wong, K. van Zandvoort, J. D. Silverman, K. Diaz-Ordaz, R. Keogh, R. M. Eggo, S. Funk, M. Jit, K. E. Atkins and W. J. Edmunds (2021). "Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England." *Science* 372(6538).
- Dewitte, J. D., J. C. Pairon and t. Conseil scientifique de la Société française de médecine du (2021). "Air transmission of SARV-Cov2 and use masks for healthcare workers. Letter form French Occupational Health Society." *Archives Des Maladies Professionnelles et De L'Environnement* 82(1): 3-5.
- Di Domenico, L., G. Pullano, C. E. Sabbatini, P. Y. Boëlle and V. Colizza (2020). "Impact of lockdown on COVID-19 epidemic in Île-de-France and possible exit strategies." *BMC Med* 18(1): 240.
- EA, N. (2016). "Wells Revisited: Infectious Particles vs. Quanta of Mycobacterium tuberculosis Infection—Don't Get Them Confused."

- Eichler, N., C. Thornley, T. Swadi, T. Devine, C. McElroy, J. Sherwood, C. Brunton, F. Williamson, J. Freeman, S. Berger, X. Ren, M. Storey, J. de Ligt and J. Geoghegan (2021). "Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 during Border Quarantine and Air Travel, New Zealand (Aotearoa)." *Emerging Infectious Disease journal* 27(5): 1274.
- Endo, A., S. Abbott, A. J. Kucharski and S. Funk (2020). "Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China." *Wellcome Open Res* 5: 67.
- Faria, N. R., T. A. Mellan, C. Whittaker, I. M. Claro, D. D. S. Candido, S. Mishra, M. A. E. Crispim, F. C. S. Sales, I. Hawryluk, J. T. McCrone, R. J. G. Hulswit, L. A. M. Franco, M. S. Ramundo, J. G. de Jesus, P. S. Andrade, T. M. Coletti, G. M. Ferreira, C. A. M. Silva, E. R. Manuli, R. H. M. Pereira, P. S. Peixoto, M. U. G. Kraemer, N. Gaburo, Jr., C. D. C. Camilo, H. Hoeltgebaum, W. M. Souza, E. C. Rocha, L. M. de Souza, M. C. de Pinho, L. J. T. Araujo, F. S. V. Malta, A. B. de Lima, J. D. P. Silva, D. A. G. Zauli, A. C. S. Ferreira, R. P. Schnekenberg, D. J. Laydon, P. G. T. Walker, H. M. Schlüter, A. L. P. Dos Santos, M. S. Vidal, V. S. Del Caro, R. M. F. Filho, H. M. Dos Santos, R. S. Aguiar, J. L. Proença-Modena, B. Nelson, J. A. Hay, M. Monod, X. Miscouridou, H. Coupland, R. Sonabend, M. Vollmer, A. Gandy, C. A. Prete, Jr., V. H. Nascimento, M. A. Suchard, T. A. Bowden, S. L. K. Pond, C. H. Wu, O. Ratmann, N. M. Ferguson, C. Dye, N. J. Loman, P. Lemey, A. Rambaut, N. A. Fraiji, M. Carvalho, O. G. Pybus, S. Flaxman, S. Bhatt and E. C. Sabino (2021). "Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil." *Science* 372(6544): 815-821.
- Fears, A. C., W. B. Klimstra, P. Duprex, A. Hartman, S. C. Weaver, K. C. Plante, D. Mirchandani, J. A. Plante, P. V. Aguilar, D. Fernández, A. Nalca, A. Totura, D. Dyer, B. Kearney, M. Lackemeyer, J. K. Bohannon, R. Johnson, R. F. Garry, D. S. Reed and C. J. Roy (2020). "Comparative dynamic aerosol efficiencies of three emergent coronaviruses and the unusual persistence of SARS-CoV-2 in aerosol suspensions." *medRxiv*.
- Fears, A. C., W. B. Klimstra, P. Duprex, A. Hartman, S. C. Weaver, K. S. Plante, D. Mirchandani, J. A. Plante, P. V. Aguilar, D. Fernández, A. Nalca, A. Totura, D. Dyer, B. Kearney, M. Lackemeyer, J. K. Bohannon, R. Johnson, R. F. Garry, D. S. Reed and C. J. Roy (2020). "Persistence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Aerosol Suspensions." *Emerging infectious diseases* 26(9).
- Ferretti, L., A. Ledda, C. Wymant, L. Zhao, V. Ledda, L. Abeler-Dörner, M. Kendall, A. Nurtay, H.-Y. Cheng, T.-C. Ng, H.-H. Lin, R. Hinch, J. Masel, A. M. Kilpatrick and C. Fraser (2020). "The timing of COVID-19 transmission." *medRxiv*: 2020.2009.2004.20188516.
- Gale, P. (2020). "Thermodynamic equilibrium dose-response models for MERS-CoV infection reveal a potential protective role of human lung mucus but not for SARS-CoV-2." *Microb Risk Anal* 16: 100140.
- Galmiche, S., T. Charmet, L. Schaeffer, J. Paireau, R. Grant, O. Chény, C. Von Platen, A. Maurizot, C. Blanc, A. Dinis, S. Martin, F. Omar, C. David, A. Septfons, S. Cauchemez, F. Carrat, A. Mailles, D. Levy-Bruhl and A. Fontanet (2021). "Exposures associated with SARS-CoV-2 infection in France: A nationwide online case-control study." *Lancet Reg Health Eur* 7: 100148.
- Gao, C. X., Y. Li, J. Wei, S. Cotton, M. Hamilton, L. Wang and B. J. Cowling (2021). "Multi-route respiratory infection: When a transmission route may dominate." *Sci Total Environ* 752: 141856.

- Gaymard, A., P. Bosetti, A. Feri, G. Destras, V. Enouf, A. Andronico, S. Burrel, S. Behillil, C. Sauvage, A. Bal, F. Morfin, S. Van Der Werf, L. Josset, F. Blanquart, B. Coignard, S. Cauchemez and B. Lina (2021). "Early assessment of diffusion and possible expansion of SARS-CoV-2 Lineage 20I/501Y.V1 (B.1.1.7, variant of concern 202012/01) in France, January to March 2021." *Euro Surveill* 26(9).
- Gerlach, M., S. Wolff, S. Ludwig, W. Schäfer, B. Keiner, N. J. Roth and E. Widmer (2020). "Rapid SARS-CoV-2 inactivation by commonly available chemicals on inanimate surfaces." *The Journal of hospital infection* 106(3): 633-634.
- Goldberg, L., Y. Levinsky, N. Marcus, V. Hoffer, M. Gafner, S. Hadas, S. Kraus, M. Mor and O. Scheuerman (2021). "SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Workers Despite the Use of Surgical Masks and Physical Distancing-the Role of Airborne Transmission." *Open Forum Infect Dis* 8(3): ofab036.
- Greenhalgh, T., J. L. Jimenez, K. A. Prather, Z. Tufekci, D. Fisman and R. Schooley (2021). "Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2." *Lancet*.
- Haddrell, A. E. and R. J. Thomas (2017). "Aerobiology: Experimental Considerations, Observations, and Future Tools." *Appl Environ Microbiol* 83(17).
- Hamner, L., P. Dubbel, I. Capron, A. Ross, A. Jordan, J. Lee, J. Lynn, A. Ball, S. Narwal, S. Russell, D. Patrick and H. Leibrand (2020). "High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice - Skagit County, Washington, March 2020." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69(19): 606-610.
- He, X., E. H. Y. Lau, P. Wu, X. Deng, J. Wang, X. Hao, Y. C. Lau, J. Y. Wong, Y. Guan, X. Tan, X. Mo, Y. Chen, B. Liao, W. Chen, F. Hu, Q. Zhang, M. Zhong, Y. Wu, L. Zhao, F. Zhang, B. J. Cowling, F. Li and G. M. Leung (2020). "Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19." *Nat Med* 26(5): 672-675.
- Hellewell, J., T. W. Russell, R. Beale, G. Kelly, C. Houlihan, E. Nastouli and A. J. Kucharski (2021). "Estimating the effectiveness of routine asymptomatic PCR testing at different frequencies for the detection of SARS-CoV-2 infections." *BMC Med* 19(1): 106.
- Heneghan, C., E. Spencer, J. Brassey, A. Plüddemann, I. Onakpoya, D. H. Evans, J. Conly and T. Jefferson (2021). "SARS-CoV-2 and the role of airborne transmission: a systematic review." *F1000Research* 10: 232-232.
- Ho, C. (2021). "Modeling airborne pathogen transport and transmission risks of SARS-CoV-2." *Appl Math Model* 95: 297-319.
- Ji, L., P. Maohua; and L. J (2016). "Highly efficient collection of infectious pandemic influenza H1N1 virus (2009) through laminar-flow water based condensation.".
- Jang, S., J. Y. Rhee, Y. M. Wi and B. K. Jung (2021). "Viral kinetics of SARS-CoV-2 over the preclinical, clinical, and postclinical period." *Int J Infect Dis* 102: 561-565.
- Jang, S., S. H. Han and J.-Y. Rhee (2020). "Cluster of Coronavirus Disease Associated with Fitness Dance Classes, South Korea." *Emerging Infectious Disease journal* 26(8): 1917.
- Johansson, M. A., T. M. Quandelacy, S. Kada, P. V. Prasad, M. Steele, J. T. Brooks, R. B. Slayton, M. Biggerstaff and J. C. Butler (2021). "SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms." *JAMA Netw Open* 4(1): e2035057.
- Jones, T. C., G. Biele, B. Mühlemann, T. Veith, J. Schneider, J. Beheim-Schwarzbach, T. Bleicker, J. Tesch, M. L. Schmidt, L. E. Sander, F. Kurth, P. Menzel, R. Schwarzer, M. Zuchowski, J. Hofmann, A. Krumbholz, A. Stein, A. Edelmann, V. M. Corman and C. Drosten

(2021). "Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course." *Science: eabi5273*.

Kampf, G., D. Todt, S. Pfaender and E. Steinmann (2020). "Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents." *J Hosp Infect* 104(3): 246-251.

Kidd, M., A. Richter, A. Best, N. Cumley, J. Mirza, B. Percival, M. Mayhew, O. Megram, F. Ashford, T. White, E. Moles-Garcia, L. Crawford, A. Bosworth, S. F. Atabani, T. Plant and A. McNally (2021). "S-Variant SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 Is Associated With Significantly Higher Viral Load in Samples Tested by TaqPath Polymerase Chain Reaction." *J Infect Dis* 223(10): 1666-1670.

Kim, D., J.-Y. Lee, J.-S. Yang, J. W. Kim, V. N. Kim and H. Chang (2020). "The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome." *Cell* 181(4): 914-921.e910.

Kleiboeker, S., S. Cowden, J. Grantham, J. Nutt, A. Tyler, A. Berg and M. Altrich (2020). "SARS-CoV-2 viral load assessment in respiratory samples." *J Clin Virol* 129: 104439.

Klompas, M., M. A. Baker, C. Rhee, R. Tucker, K. Fiumara, D. Griesbach, C. Bennett-Rizzo, H. Salmasian, R. Wang, N. Wheeler, G. R. Gallagher, A. S. Lang, T. Fink, S. Baez, S. Smole, L. Madoff, E. Goralnick, A. Resnick, M. Pearson, K. Britton, J. Sinclair and C. A. Morris (2021). "A SARS-CoV-2 Cluster in an Acute Care Hospital." *Ann Intern Med* 174(6): 794-802.

Kolinski, J. M. and T. M. Schneider (2021). "Superspreading events suggest aerosol transmission of SARS-CoV-2 by accumulation in enclosed spaces." *Phys Rev E* 103(3-1): 033109.

Kratzel, A., D. Todt, P. V'Kovski, S. Steiner, M. Gultom, T. T. N. Thao, N. Ebert, M. Holwerda, J. Steinmann, D. Niemeyer, R. Dijkman, G. Kampf, C. Drosten, E. Steinmann, V. Thiel and S. Pfaender (2020). "Inactivation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 by WHO-Recommended Hand Rub Formulations and Alcohols." *Emerg Infect Dis* 26(7): 1592-1595.

Kutter, J. S., D. de Meulder, T. M. Bestebroer, P. Lexmond, A. Mulders, M. Richard, R. A. M. Fouchier and S. Herfst (2021). "SARS-CoV and SARS-CoV-2 are transmitted through the air between ferrets over more than one meter distance." *Nature Communications* 12(1).

Lakdawala, S. S. and V. D. Menachery (2021). "Catch me if you can: superspreading of COVID-19." *Trends Microbiol*.

Lednicky, J. A., M. Lauzard, Z. H. Fan, A. Jutla, T. B. Tilly, M. Gangwar, M. Usmani, S. N. Shankar, K. Mohamed, A. Eiguren-Fernandez, C. J. Stephenson, M. M. Alam, M. A. Elbadry, J. C. Loeb, K. Subramaniam, T. B. Waltzek, K. Cherabuddi, J. G. Morris, Jr. and C. Y. Wu (2020). "Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients." *International Journal of Infectious Diseases* 100: 476-482.

Lednicky, J. A., M. Lauzardo, M. M. Alam, M. A. Elbadry, C. J. Stephenson, J. C. Gibson and J. G. Morris, Jr. (2021). "Isolation of SARS-CoV-2 from the air in a car driven by a COVID patient with mild illness." *Int J Infect Dis* 108: 212-216.

Lednicky, J., M. Pan, J. Loeb, H. Hsieh, A. Eiguren-Fernandez, S. Hering, Z. H. Fan and C.-Y. Wu (2016). "Highly efficient collection of infectious pandemic influenza H1N1 virus (2009) through laminar-flow water based condensation." *Aerosol Science and Technology* 50(7): i-iv.

Lennon, N. J., M. Mina, H. L. Rehm, D. T. Hung, S. Smole, A. E. Woolley, E. Lander and S. Gabriel (2020). "LB-11. Comparison of Viral Loads in Individuals With or Without Symptoms At Time of COVID-19 Testing Among 32,480 Residents and Staff of Nursing Homes and

Assisted Living Facilities in Massachusetts." *Open Forum Infectious Diseases* 7(Supplement_1): S848-S849.

Lescure, F. X., L. Bouadma, D. Nguyen, M. Parisey, P. H. Wicky, S. Behillil, A. Gaymard, M. Bouscambert-Duchamp, F. Donati, Q. Le Hingrat, V. Enouf, N. Houhou-Fidouh, M. Valette, A. Mailles, J. C. Lucet, F. Mentre, X. Duval, D. Descamps, D. Malvy, J. F. Timsit, B. Lina, S. van-der-Werf and Y. Yazdanpanah (2020). "Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series." *Lancet Infect Dis* 20(6): 697-706.

Leung, N. H. L. (2021). "Transmissibility and transmission of respiratory viruses." *Nature Reviews Microbiology*.

Leung, N. H. L., D. K. W. Chu, E. Y. C. Shiu, K. H. Chan, J. J. McDevitt, B. J. P. Hau, H. L. Yen, Y. Li, D. K. M. Ip, J. S. M. Peiris, W. H. Seto, G. M. Leung, D. K. Milton and B. J. Cowling (2020). "Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks." *Nature Medicine* 26(5): 676-680.

Lewis, D. (2021). "Superspreading drives the COVID pandemic - and could help to tame it." *Nature* 590(7847): 544-546.

Liao, C. M., C. F. Chang and H. M. Liang (2005). "A probabilistic transmission dynamic model to assess indoor airborne infection risks." *Risk Anal* 25(5): 1097-1107.

Lin, K. and L. C. Marr (2020). "Humidity-Dependent Decay of Viruses, but Not Bacteria, in Aerosols and Droplets Follows Disinfection Kinetics." *Environmental Science & Technology* 54(2): 1024-1032.

Liu, Y., A. A. Gayle, A. Wilder-Smith and J. Rocklöv (2020). "The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus." *J Travel Med* 27(2).

Lu, J., J. Gu, K. Li, C. Xu, W. Su, Z. Lai, D. Zhou, C. Yu, B. Xu and Z. Yang (2020). "COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020." *Emerg Infect Dis* 26(7): 1628-1631.

Luo, K., Z. Lei, Z. Hai, S. Xiao, J. Rui, H. Yang, X. Jing, H. Wang, Z. Xie, P. Luo, W. Li, Q. Li, H. Tan, Z. Xu, Y. Yang, S. Hu and T. Chen (2020). "Transmission of SARS-CoV-2 in Public Transportation Vehicles: A Case Study in Hunan Province, China." *Open Forum Infect Dis* 7(10): ofaa430.

Ma, J., X. Qi, H. Chen, X. Li, Z. Zhang, H. Wang, L. Sun, L. Zhang, J. Guo, L. Morawska, S. A. Grinshpun, P. Biswas, R. C. Flagan and M. Yao (2020). "Coronavirus Disease 2019 Patients in Earlier Stages Exhaled Millions of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Per Hour." *Clinical Infectious Diseases*.

Malamud, D., W. R. Abrams, C. A. Barber, D. Weissman, M. Rehtanz and E. Golub (2011). "Antiviral activities in human saliva." *Advances in dental research* 23(1): 34-37.

McAloon, C., Á. Collins, K. Hunt, A. Barber, A. W. Byrne, F. Butler, M. Casey, J. Griffin, E. Lane, D. McEvoy, P. Wall, M. Green, L. O'Grady and S. J. More (2020). "Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research." *BMJ Open* 10(8): e039652.

Mercer, T. R. and M. Salit (2021). "Testing at scale during the COVID-19 pandemic." *Nat Rev Genet* 22(7): 415-426.

Michalakis, Y., M. T. Sofonea, S. Alizon and I. G. Bravo (2021). "SARS-CoV-2 viral RNA levels are not "viral load"." *OSF Preprints*.

- Mikhailov, E., S. Vlasenko, R. Niessner and U. Pöschl (2004). "Interaction of aerosol particles composed of protein and salt with water vapor: hygroscopic growth and microstructural rearrangement." *Atmos. Chem. Phys.* 4(2): 323-350.
- Mikszewski, A., L. Stabile, G. Buonanno and L. Morawska (2021). "THE AIRBORNE CONTAGIOUSNESS OF RESPIRATORY VIRUSES: A COMPARATIVE ANALYSIS AND IMPLICATIONS FOR MITIGATION." medRxiv: 2021.2001.2026.21250580.
- Miller, S. L., W. W. Nazaroff, J. L. Jimenez, A. Boerstra, G. Buonanno, S. J. Dancer, J. Kurnitski, L. C. Marr, L. Morawska and C. Noakes (2021). "Transmission of SARS-CoV-2 by inhalation of respiratory aerosol in the Skagit Valley Chorale superspreading event." *Indoor Air* 31(2): 314-323.
- Morawska, L. and D. K. Milton (2020). "It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." *Clinical Infectious Diseases* 71(9): 2311-2313.
- Morawska, L., J. W. Tang, W. Bahnfleth, P. M. Bluyssen, A. Boerstra, G. Buonanno, J. Cao, S. Dancer, A. Floto, F. Franchimon, C. Haworth, J. Hogeling, C. Isaxon, J. L. Jimenez, J. Kurnitski, Y. Li, M. Loomans, G. Marks, L. C. Marr, L. Mazzeo, A. K. Melikov, S. Miller, D. K. Milton, W. Nazaroff, P. V. Nielsen, C. Noakes, J. Peccia, X. Querol, C. Sekhar, O. Seppänen, S. I. Tanabe, R. Tellier, K. W. Tham, P. Wargocki, A. Wierzbicka and M. Yao (2020). "How can airborne transmission of COVID-19 indoors be minimised?" *Environ Int* 142: 105832.
- Moriarty, L. F., M. M. Plucinski, B. J. Marston, E. V. Kurbatova, B. Knust, E. L. Murray, N. Pesik, D. Rose, D. Fitter, M. Kobayashi, M. Toda, P. T. Cantey, T. Scheuer, E. S. Halsey, N. J. Cohen, L. Stockman, D. A. Wadford, A. M. Medley, G. Green, J. J. Regan, K. Tardivel, S. White, C. Brown, C. Morales, C. Yen, B. Wittry, A. Freeland, S. Naramore, R. T. Novak, D. Daigle, M. Weinberg, A. Acosta, C. Herzig, B. K. Kapella, K. R. Jacobson, K. Lamba, A. Ishizumi, J. Sarisky, E. Svendsen, T. Blocher, C. Wu, J. Charles, R. Wagner, A. Stewart, P. S. Mead, E. Kurylo, S. Campbell, R. Murray, P. Weidle, M. Cetron and C. R. Friedman (2020). "Public Health Responses to COVID-19 Outbreaks on Cruise Ships - Worldwide, February-March 2020." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69(12): 347-352.
- Morris, D. H., Yinda Kwe Claude, Gamble Amandine, R. F. W., H. Quishen, Bushmaker Trenton, F. R. J, M. M. Jeremiah, N. Van Doremalen, Vikesland Peter J, L. C. Marr, V. J. Munster and J. O. Lloyd-Smith (2020). Mechanistic theory predicts the effects of temperature and humidity on inactivation of SARS-CoV-2 and other enveloped viruses.
- Nalbandian, A., K. Sehgal, A. Gupta, M. V. Madhavan, C. McGroder, J. S. Stevens, J. R. Cook, A. S. Nordvig, D. Shalev, T. S. Sehrawat, N. Ahluwalia, B. Bikdeli, D. Dietz, C. Der-Nigoghossian, N. Liyanage-Don, G. F. Rosner, E. J. Bernstein, S. Mohan, A. A. Beckley, D. S. Seres, T. K. Choueiri, N. Uriel, J. C. Ausiello, D. Accili, D. E. Freedberg, M. Baldwin, A. Schwartz, D. Brodie, C. K. Garcia, M. S. V. Elkind, J. M. Connors, J. P. Bilezikian, D. W. Landry and E. Y. Wan (2021). "Post-acute COVID-19 syndrome." *Nat Med* 27(4): 601-615.
- Néant, N., G. Lingas, Q. Le Hingrat, J. Ghosn, I. Engelmann, Q. Lepiller, A. Gaymard, V. Ferré, C. Hartard, J. C. Plantier, V. Thibault, J. Marlet, B. Montes, K. Bouiller, F. X. Lescure, J. F. Timsit, E. Faure, J. Poissy, C. Chidiac, F. Raffi, A. Kimmoun, M. Etienne, J. C. Richard, P. Tattevin, D. Garot, V. Le Moing, D. Bachelet, C. Tardivon, X. Duval, Y. Yazdanpanah, F. Mentré, C. Laouénan, B. Visseaux and J. Guedj (2021). "Modeling SARS-CoV-2 viral kinetics and association with mortality in hospitalized patients from the French COVID cohort." *Proc Natl Acad Sci U S A* 118(8).

- Nguyen, L. H., D. A. Drew, M. S. Graham, A. D. Joshi, C. G. Guo, W. Ma, R. S. Mehta, E. T. Warner, D. R. Sikavi, C. H. Lo, S. Kwon, M. Song, L. A. Mucci, M. J. Stampfer, W. C. Willett, A. H. Eliassen, J. E. Hart, J. E. Chavarro, J. W. Rich-Edwards, R. Davies, J. Capdevila, K. A. Lee, M. N. Lochlainn, T. Varsavsky, C. H. Sudre, M. J. Cardoso, J. Wolf, T. D. Spector, S. Ourselin, C. J. Steves and A. T. Chan (2020). "Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study." *Lancet Public Health* 5(9): e475-e483.
- Nishiura, H., N. M. Linton and A. R. Akhmetzhanov (2020). "Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections." *Int J Infect Dis* 93: 284-286.
- Nissen, K., J. Krambrich, D. Akaberi, T. Hoffman, J. Ling, Å. Lundkvist, L. Svensson and E. Salaneck (2020). "Long-distance airborne dispersal of SARS-CoV-2 in COVID-19 wards." *Sci Rep* 10(1): 19589.
- Noakes, C. J., C. B. Beggs, P. A. Sleight and K. G. Kerr (2006). "Modelling the transmission of airborne infections in enclosed spaces." *Epidemiol Infect* 134(5): 1082-1091.
- Obadia, T., R. Haneef and P. Y. Boëlle (2012). "The R0 package: a toolbox to estimate reproduction numbers for epidemic outbreaks." *BMC Med Inform Decis Mak* 12: 147.
- OMS. (2020). "Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions - Scientific Brief <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>." Retrieved 4 mai 2021.
- Osuchowski, M. F., M. S. Winkler, T. Skirecki, S. Cajander, M. Shankar-Hari, G. Lachmann, G. Monneret, F. Venet, M. Bauer, F. M. Brunkhorst, S. Weis, A. Garcia-Salido, M. Kox, J.-M. Cavaillon, F. Uhle, M. A. Weigand, S. B. Flohé, W. J. Wiersinga, R. Almansa, A. de la Fuente, I. Martin-Loeches, C. Meisel, T. Spinetti, J. C. Schefold, C. Cilloniz, A. Torres, E. J. Giamarellos-Bourboulis, R. Ferrer, M. Girardis, A. Cossarizza, M. G. Netea, T. van der Poll, J. F. Bermejo-Martín and I. Rubio (2021). "The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity." *The Lancet. Respiratory medicine* 9(6): 622-642.
- Paireau, J., A. Mailles, C. Eisenauher, F. de Laval, F. Delon, P. Bosetti, H. Salje, V. Pontiès and S. Cauchemez (2020). "Early chains of transmission of COVID-19 in France." *medRxiv*: 2020.2011.2017.20232264.
- Pan, M., J. A. Lednicky and C. Y. Wu (2019). "Collection, particle sizing and detection of airborne viruses." *J Appl Microbiol* 127(6): 1596-1611.
- Pan, M., S. Bonny Tania, J. Loeb, X. Jiang, A. Lednicky John, A. Eiguren-Fernandez, S. Hering, Z. H. Fan, C.-Y. Wu and L. Raskin (2016). "Collection of Viable Aerosolized Influenza Virus and Other Respiratory Viruses in a Student Health Care Center through Water-Based Condensation Growth." *mSphere* 2(5): e00251-00217.
- Pan, Y., D. Zhang, P. Yang, L. L. M. Poon and Q. Wang (2020). "Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples." *Lancet Infect Dis* 20(4): 411-412.
- Pantelic, J., G. N. Sze-To, K. W. Tham, C. Y. Chao and Y. C. Khoo (2009). "Personalized ventilation as a control measure for airborne transmissible disease spread." *J R Soc Interface* 6 Suppl 6(Suppl 6): S715-726.
- Park, S. Y., Y.-M. Kim, S. Yi, S. Lee, B.-J. Na, C. B. Kim, J.-i. Kim, H. S. Kim, Y. B. Kim, Y. Park, I. S. Huh, H. K. Kim, H. J. Yoon, H. Jang, K. Kim, Y. Chang, I. Kim, H. Lee, J. Gwack, S. S. Kim, M. Kim, S. Kweon, Y. J. Choe, O. Park, Y. J. Park and E. K. Jeong (2020). "Coronavirus Disease Outbreak in Call Center, South Korea." *Emerging Infectious Disease journal* 26(8): 1666.

- Peng, Z. and J. L. Jimenez (2021). "Exhaled CO₂ as a COVID-19 Infection Risk Proxy for Different Indoor Environments and Activities." *Environmental Science & Technology Letters*.
- Peng, Z., W. Bahnfleth, G. Buonanno, S. J. Dancer, J. Kurnitski, Y. Li, M. G. L. C. Loomans, L. C. Marr, L. Morawska, W. Nazaroff, C. Noakes, X. Querol, C. Sekhar, R. Tellier, T. Greenhalgh, L. Bourouiba, A. Boerstra, J. Tang, S. Miller and J. L. Jimenez (2021). "Indicators for Risk of Airborne Transmission in Shared Indoor Environments and their application to COVID-19 Outbreaks." *medRxiv: 2021.2004.2021.21255898*.
- Perera, R., E. Tso, O. T. Y. Tsang, D. N. C. Tsang, K. Fung, Y. W. Y. Leung, A. W. H. Chin, D. K. W. Chu, S. M. S. Cheng, L. L. M. Poon, V. W. M. Chuang and M. Peiris (2020). "SARS-CoV-2 Virus Culture and Subgenomic RNA for Respiratory Specimens from Patients with Mild Coronavirus Disease." *Emerg Infect Dis* 26(11): 2701-2704.
- Polak, S. B., I. C. Van Gool, D. Cohen, J. H. von der Thüsen and J. van Paassen (2020). "A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression." *Mod Pathol* 33(11): 2128-2138.
- Poydenot F., A. I., Caplain E., Der S., Haiech J., Jallon A., Khoutami I., Loucif A., Marinov E., Andreotti B. (2021). "Risk assessment for long and short range airborne transmission of SARS-CoV-2, indoors and outdoors, using carbon dioxide measurements. Preprint : <https://hal.archives-ouvertes.fr/view/index/docid/3213146>."
- Prentiss, M., A. Chu and K. K. Berggren (2020). Superspreading Events Without Superspreaders: Using High Attack Rate Events to Estimate No for Airborne Transmission of COVID-19.
- Richard, M., A. Kok, D. de Meulder, T. M. Bestebroer, M. M. Lamers, N. M. A. Okba, M. Fentener van Vlissingen, B. Rockx, B. L. Haagmans, M. P. G. Koopmans, R. A. M. Fouchier and S. Herfst (2020). "SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets." *Nature Communications* 11(1).
- Riley, E. C., G. Murphy and R. L. Riley (1978). "AIRBORNE SPREAD OF MEASLES IN A SUBURBAN ELEMENTARY SCHOOL." *American Journal of Epidemiology* 107(5): 421-432.
- Rissler, J., A. Gudmundsson, H. Nicklasson, E. Swietlicki, P. Wollmer and J. Löndahl (2017). "Deposition efficiency of inhaled particles (15-5000 nm) related to breathing pattern and lung function: an experimental study in healthy children and adults." *Part Fibre Toxicol* 14(1): 10.
- Roquebert, B., S. Haim-Boukobza, S. Trombert-Paolantoni, E. Lecorche, L. Verdurme, V. Foulongne, S. Burrel, S. Alizon and M. T. Sofonea (2021). "SARS-CoV-2 variants of concern are associated with lower RT-PCR amplification cycles between January and March 2021 in France." *medRxiv: 2021.2003.2019.21253971*.
- Rothe, C., M. Schunk, P. Sothmann, G. Bretzel, G. Froeschl, C. Wallrauch, T. Zimmer, V. Thiel, C. Janke, W. Guggemos, M. Seilmaier, C. Drosten, P. Vollmar, K. Zwirgmaier, S. Zange, R. Wölfel and M. Hoelscher (2020). "Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany." *N Engl J Med* 382(10): 970-971.
- Roy, C. J. and D. K. Milton (2004). "Airborne Transmission of Communicable Infection - The Elusive Pathway." *New England Journal of Medicine* 350(17): 1710-1712.
- Ryan, D. J., S. Toomey, S. F. Madden, M. Casey, O. S. Breathnach, P. G. Morris, L. Grogan, P. Branagan, R. W. Costello, E. De Barra, K. Hurley, C. Gunaratnam, N. G. McElvaney, O. B. ME, I. Sulaiman, R. K. Morgan and B. T. Hennessy (2021). "Use of exhaled breath condensate (EBC) in the diagnosis of SARS-COV-2 (COVID-19)." *Thorax* 76(1): 86-88.

- Salje, H., C. Tran Kiem, N. Lefrancq, N. Courtejoie, P. Bosetti, J. Paireau, A. Andronico, N. Hozé, J. Richet, C. L. Dubost, Y. Le Strat, J. Lessler, D. Levy-Bruhl, A. Fontanet, L. Opatowski, P. Y. Boelle and S. Cauchemez (2020). "Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France." *Science* 369(6500): 208-211.
- Santarpia, J. L., D. N. Rivera, V. L. Herrera, M. J. Morwitzer, H. M. Creager, G. W. Santarpia, K. K. Crown, D. M. Brett-Major, E. R. Schnaubelt, M. J. Broadhurst, J. V. Lawler, S. P. Reid and J. J. Lowe (2020). "Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care." *Scientific Reports* 10(1).
- SantePubliqueFrance. (2021b). "Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2 <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2>." Retrieved 20 juin 2021.
- Sawano, M., K. Takeshita, H. Ohno and H. Oka (2021). "RT-PCR diagnosis of COVID-19 from exhaled breath condensate: a clinical study." *J Breath Res*.
- Schuit, M., S. Ratnesar-Shumate, J. Yolitz, G. Williams, W. Weaver, B. Green, D. Miller, M. Krause, K. Beck, S. Wood, B. Holland, J. Bohannon, D. Freeburger, I. Hooper, J. Biryukov, L. A. Altamura, V. Wahl, M. Hevey and P. Dabisch (2020). "Airborne SARS-CoV-2 is rapidly inactivated by simulated sunlight." *Journal of Infectious Diseases* 222(4): 564-571.
- Shen, Y., C. Li and F. Ling (2021). "Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission among Bus Riders in Eastern China - More Detailed Studies Are Needed - Reply." *JAMA Internal Medicine*.
- Singh, M., V. Bansal and C. Feschotte (2020). "A Single-Cell RNA Expression Map of Human Coronavirus Entry Factors." *Cell Reports* 32(12): 108175.
- Smieszek, T. (2009). "A mechanistic model of infection: why duration and intensity of contacts should be included in models of disease spread." *Theor Biol Med Model* 6: 25.
- Smieszek, T., G. Lazzari and M. Salathé (2019). "Assessing the Dynamics and Control of Droplet- and Aerosol-Transmitted Influenza Using an Indoor Positioning System." *Sci Rep* 9(1): 2185.
- Smither, S. J., L. S. Eastaugh, J. S. Findlay and M. S. Lever (2020). "Experimental aerosol survival of SARS-CoV-2 in artificial saliva and tissue culture media at medium and high humidity." *Emerging Microbes and Infections* 9(1): 1415-1417.
- Sofonea, M. T. (2021). Différence de charge virale dans les prélèvements naso-pharyngés entre le variant Alpha et la souche de référence Wuhan 1.
- Sofonea, M. T., B. Reyné, B. Elie, R. Djidjou-Demasse, C. Selinger, Y. Michalakis and S. Alizon (2021). "Memory is key in capturing COVID-19 epidemiological dynamics." *Epidemics* 35: 100459.
- SPI-M-O (2021). SPI-M-O: Consensus Statement on COVID-19, Avis du 12 mai 2021 du UK Scientific Pandemic Influenza Group on Modelling, Operational sub-group (SPI-M-O).
- Stutt, R., R. Retkute, M. Bradley, C. A. Gilligan and J. Colvin (2020). "A modelling framework to assess the likely effectiveness of facemasks in combination with 'lock-down' in managing the COVID-19 pandemic." *Proc Math Phys Eng Sci* 476(2238): 20200376.
- Sun, C. and Z. Zhai (2020). "The efficacy of social distance and ventilation effectiveness in preventing COVID-19 transmission." *Sustain Cities Soc* 62: 102390.

- Sun, K., W. Wang, L. Gao, Y. Wang, K. Luo, L. Ren, Z. Zhan, X. Chen, S. Zhao, Y. Huang, Q. Sun, Z. Liu, M. Litvinova, A. Vespignani, M. Ajelli, C. Viboud and H. Yu (2021). "Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2." *Science* 371(6526).
- Sungnak, W., N. Huang, C. Bécavin, M. Berg, R. Queen, M. Litvinukova, C. Talavera-López, H. Maatz, D. Reichart, F. Sampaziotis, K. B. Worlock, M. Yoshida, J. L. Barnes, N. E. Banovich, P. Barbry, A. Brazma, J. Collin, T. J. Desai, T. E. Duong, O. Eickelberg, C. Falk, M. Farzan, I. Glass, R. K. Gupta, M. Haniffa, P. Horvath, N. Hubner, D. Hung, N. Kaminski, M. Krasnow, J. A. Kropski, M. Kuhnemund, M. Lako, H. Lee, S. Leroy, S. Linnarson, J. Lundeberg, K. B. Meyer, Z. Miao, A. V. Misharin, M. C. Nawijn, M. Z. Nikolic, M. Nosedá, J. Ordovas-Montanes, G. Y. Oudit, D. Pe'er, J. Powell, S. Quake, J. Rajagopal, P. R. Tata, E. L. Rawlins, A. Regev, P. A. Reyfman, O. Rozenblatt-Rosen, K. Saeb-Parsy, C. Samakovlis, H. B. Schiller, J. L. Schultze, M. A. Seibold, C. E. Seidman, J. G. Seidman, A. K. Shalek, D. Shepherd, J. Spence, A. Spira, X. Sun, S. A. Teichmann, F. J. Theis, A. M. Tsankov, L. Vallier, M. van den Berge, J. Whitsett, R. Xavier, Y. Xu, L.-E. Zaragosi, D. Zerti, H. Zhang, K. Zhang, M. Rojas, F. Figueiredo and H. C. A. L. B. Network (2020). "SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes." *Nature Medicine* 26(5): 681-687.
- Sze To G. N., W. M. P., Chao C. Y. H., Wei F., Yu S. C. T., Kwan J. K. C. (2008). "A methodology for estimating airborne virus exposures in indoor environments using the spatial distribution of expiratory aerosols and virus viability characteristics." *Indoor Air* 18(5): 425-438.
- Tang, J. W. (2009). "The effect of environmental parameters on the survival of airborne infectious agents." *Journal of The Royal Society Interface* 6(suppl_6): S737-S746.
- Tang, J. W., W. P. Bahnfleth, P. M. Bluysen, G. Buonanno, J. L. Jimenez, J. Kurnitski, Y. Li, S. Miller, C. Sekhar, L. Morawska, L. C. Marr, A. K. Melikov, W. W. Nazaroff, P. V. Nielsen, R. Tellier, P. Wargocki and S. J. Dancer (2021b). "Dismantling myths on the airborne transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)." *J Hosp Infect* 110: 89-96.
- Tarhini, H., A. Recoing, A. Bridier-Nahmias, M. Rahi, C. Lambert, P. Martres, J. C. Lucet, C. Rioux, D. Bouzid, S. Lebourgeois, D. Descamps, Y. Yazdanpanah, Q. Le Hingrat, F. X. Lescure and B. Visseaux (2021). "Long-Term Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectiousness Among Three Immunocompromised Patients: From Prolonged Viral Shedding to SARS-CoV-2 Superinfection." *J Infect Dis* 223(9): 1522-1527.
- To, K. K., O. T. Tsang, W. S. Leung, A. R. Tam, T. C. Wu, D. C. Lung, C. C. Yip, J. P. Cai, J. M. Chan, T. S. Chik, D. P. Lau, C. Y. Choi, L. L. Chen, W. M. Chan, K. H. Chan, J. D. Ip, A. C. Ng, R. W. Poon, C. T. Luo, V. C. Cheng, J. F. Chan, I. F. Hung, Z. Chen, H. Chen and K. Y. Yuen (2020). "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* 20(5): 565-574.
- van Doremalen, N., T. Bushmaker and V. J. Munster (2013). "Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) under different environmental conditions." *Euro Surveill* 18(38).
- Van Doremalen, N., T. Bushmaker, D. H. Morris, M. G. Holbrook, A. Gamble, B. N. Williamson, A. Tamin, J. L. Harcourt, N. J. Thornburg, S. I. Gerber, J. O. Lloyd-Smith, E. De Wit and V. J. Munster (2020). "Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1." *New England Journal of Medicine* 382(16): 1564-1567.

- van Kampen, J. J. A., D. van de Vijver, P. L. A. Fraaij, B. L. Haagmans, M. M. Lamers, N. Okba, J. P. C. van den Akker, H. Endeman, D. Gommers, J. J. Cornelissen, R. A. S. Hoek, M. M. van der Eerden, D. A. Hesselink, H. J. Metselaar, A. Verbon, J. E. M. de Steenwinkel, G. I. Aron, E. C. M. van Gorp, S. van Boheemen, J. C. Voermans, C. A. B. Boucher, R. Molenkamp, M. P. G. Koopmans, C. Geurtsvankessel and A. A. van der Eijk (2021). "Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19)." *Nat Commun* 12(1): 267.
- Van Vinh Chau, N., V. T. Lam, N. T. Dung, L. M. Yen, N. N. Q. Minh, L. M. Hung, N. M. Ngoc, N. T. Dung, D. N. H. Man, L. A. Nguyet, L. T. H. Nhat, L. N. T. Nhu, N. T. H. Ny, N. T. T. Hong, E. Kestelyn, N. T. P. Dung, T. C. Xuan, T. T. Hien, N. T. Phong, T. N. H. Tu, R. B. Geskus, T. T. Thanh, N. T. Truong, N. T. Binh, T. C. Thuong, G. Thwaites, L. Van Tan and C.-R. G. Oxford University Clinical Research Unit (2020). "The Natural History and Transmission Potential of Asymptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection." *Clinical Infectious Diseases* 71(10): 2679-2687.
- Vejerano, E. P. and L. C. Marr (2018). "Physico-chemical characteristics of evaporating respiratory fluid droplets." *Journal of The Royal Society Interface* 15(139): 20170939.
- Verreault, D., S. Moineau and C. Duchaine (2008). "Methods for sampling of airborne viruses." *Microbiol Mol Biol Rev* 72(3): 413-444.
- Vivanti, A. J., C. Vauloup-Fellous, S. Prevot, V. Zupan, C. Suffee, J. Do Cao, A. Benachi and D. De Luca (2020). "Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection." *Nature Communications* 11(1): 3572.
- Volz, E., S. Mishra, M. Chand, J. C. Barrett, R. Johnson, L. Geidelberg, W. R. Hinsley, D. J. Laydon, G. Dabrera, Á. O'Toole, R. Amato, M. Ragonnet-Cronin, I. Harrison, B. Jackson, C. V. Ariani, O. Boyd, N. J. Loman, J. T. McCrone, S. Gonçalves, D. Jorgensen, R. Myers, V. Hill, D. K. Jackson, K. Gaythorpe, N. Groves, J. Sillitoe, D. P. Kwiatkowski, S. Flaxman, O. Ratmann, S. Bhatt, S. Hopkins, A. Gandy, A. Rambaut and N. M. Ferguson (2021). "Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England." *Nature* 593(7858): 266-269.
- Wallinga, J. and P. Teunis (2004). "Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures." *Am J Epidemiol* 160(6): 509-516.
- Wang, W., Y. Xu, R. Gao, R. Lu, K. Han, G. Wu and W. Tan (2020). "Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens." *Jama* 323(18): 1843-1844.
- Watanabe, T., T. A. Bartrand, M. H. Weir, T. Omura and C. N. Haas (2010). "Development of a dose-response model for SARS coronavirus." *Risk Analysis* 30(7): 1129-1138.
- Weber, T. P. and N. I. Stilianakis (2008). "Inactivation of influenza A viruses in the environment and modes of transmission: a critical review." *J Infect* 57(5): 361-373.
- Wells, W. F. (1955). "Airborne Contagion and Air Hygiene: An Ecological Study of Droplet Infections." *Journal of the American Medical Association* 159(1): 90-90.
- Williams, C. M., D. Pan, J. Decker, A. Wisniewska, E. Fletcher, S. Sze, S. Assadi, R. Haigh, M. Abdulwhhab, P. Bird, C. W. Holmes, A. Al-Taie, B. Saleem, J. Pan, N. J. Garton, M. Pareek and M. R. Barer (2021). "Exhaled SARS-CoV-2 quantified by face-mask sampling in hospitalised patients with COVID-19." *Journal of Infection* 82(6): 253-259.
- Wilson, A. M., N. Aviles, J. I. Petrie, P. I. Beamer, Z. Szabo, M. Xie, J. McIllece, Y. Chen, Y.-J. Son, S. Halai, T. White, K. C. Ernst and J. Masel (2021). "Quantifying SARS-CoV-2 Infection Risk Within the Google/Apple Exposure Notification Framework to Inform Quarantine Recommendations." *Risk Analysis* n/a(n/a).

- Wölfel, R., V. M. Corman, W. Guggemos, M. Seilmaier, S. Zange, M. A. Müller, D. Niemeyer, T. C. Jones, P. Vollmar, C. Rothe, M. Hoelscher, T. Bleicker, S. Brünink, J. Schneider, R. Ehmann, K. Zwirgmaier, C. Drosten and C. Wendtner (2020). "Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019." *Nature* 581(7809): 465-469.
- Yang, W., S. Elankumaran and L. C. Marr (2011). "Concentrations and size distributions of airborne influenza A viruses measured indoors at a health centre, a day-care centre and on aeroplanes." *J R Soc Interface* 8(61): 1176-1184.
- Yao, H., Y. Song, Y. Chen, N. Wu, J. Xu, C. Sun, J. Zhang, T. Weng, Z. Zhang, Z. Wu, L. Cheng, D. Shi, X. Lu, J. Lei, M. Crispin, Y. Shi, L. Li and S. Li (2020). "Molecular Architecture of the SARS-CoV-2 Virus." *Cell* 183(3): 730-738.e713.
- Yu, I. T. S., Y. Li, T. W. Wong, W. Tam, A. T. Chan, J. H. W. Lee, D. Y. C. Leung and T. Ho (2004). "Evidence of Airborne Transmission of the Severe Acute Respiratory Syndrome Virus." *New England Journal of Medicine* 350(17): 1731-1739.
- Yu, J., L. H. Tostanoski, L. Peter, N. B. Mercado, K. McMahan, S. H. Mahrokhian, J. P. Nkolola, J. Liu, Z. Li, A. Chandrashekar, D. R. Martinez, C. Loos, C. Atyeo, S. Fischinger, J. S. Burke, M. D. Slein, Y. Chen, A. Zuiani, F. J. N. Lelis, M. Travers, S. Habibi, L. Pessaint, A. Van Ry, K. Blade, R. Brown, A. Cook, B. Finneyfrock, A. Dodson, E. Teow, J. Velasco, R. Zahn, F. Wegmann, E. A. Bondzie, G. Dagotto, M. S. Gebre, X. He, C. Jacob-Dolan, M. Kirilova, N. Kordana, Z. Lin, L. F. Maxfield, F. Nampanya, R. Nityanandam, J. D. Ventura, H. Wan, Y. Cai, B. Chen, A. G. Schmidt, D. R. Wesemann, R. S. Baric, G. Alter, H. Andersen, M. G. Lewis and D. H. Barouch (2020). "DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques." *Science* 369(6505): 806-811.
- Zhang, R., Y. Li, A. L. Zhang, Y. Wang and M. J. Molina (2020). "Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117(26): 14857.
- Zheng, S., J. Fan, F. Yu, B. Feng, B. Lou, Q. Zou, G. Xie, S. Lin, R. Wang, X. Yang, W. Chen, Q. Wang, D. Zhang, Y. Liu, R. Gong, Z. Ma, S. Lu, Y. Xiao, Y. Gu, J. Zhang, H. Yao, K. Xu, X. Lu, G. Wei, J. Zhou, Q. Fang, H. Cai, Y. Qiu, J. Sheng, Y. Chen and T. Liang (2020). "Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study." *Bmj* 369: m1443.
- Zhou, L., M. Yao, X. Zhang, B. Hu, X. Li, H. Chen, L. Zhang, Y. Liu, M. Du, B. Sun, Y. Jiang, K. Zhou, J. Hong, N. Yu, Z. Ding, Y. Xu, M. Hu, L. Morawska, S. A. Grinshpun, P. Biswas, R. C. Flagan, B. Zhu, W. Liu and Y. Zhang (2021). "Breath-, air- and surface-borne SARS-CoV-2 in hospitals." *Journal of Aerosol Science* 152: 105693.
- Zou, L., F. Ruan, M. Huang, L. Liang, H. Huang, Z. Hong, J. Yu, M. Kang, Y. Song, J. Xia, Q. Guo, T. Song, J. He, H. L. Yen, M. Peiris and J. Wu (2020). "SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients." *New England Journal of Medicine* 382(12): 1177-1179.
- Zuo, Y. Y., W. E. Uspal and T. Wei (2020). "Airborne Transmission of COVID-19: Aerosol Dispersion, Lung Deposition, and Virus-Receptor Interactions." *ACS Nano*.

MOTS-CLÉS

Aérosol, Air intérieur, COVID-19, Dose infectante, SARS-CoV-2

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2021). Note d'AST relative à la viabilité dans l'air et la dose infectante du virus SARS-COV-2. (saisine 2021-SA-0018). Maisons-Alfort : Anses, 101 p.