



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

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

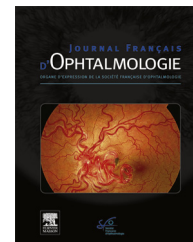


Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

# SARS-CoV-2, COVID-19 et œil : le point sur les données publiées



*SARS-CoV-2, COVID-19 and the eye: An update on published data*

A. Rousseau<sup>a,b,\*</sup>, J.-R. Fenolland<sup>c</sup>, M. Labetoulle<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Service d'ophtalmologie, CHU Bicêtre, hôpital Bicêtre, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, université Paris-Saclay, réseau OPHTARA : maladies rares en ophtalmologie, Le Kremlin-Bicêtre, France

<sup>b</sup> Département immunologie des maladies virales, auto-immunes, bactériennes et hématologiques. UMR 1184, CEA, Fontenay-Aux-Roses, France

<sup>c</sup> Service d'ophtalmologie, hôpital d'instruction des Armées Bégin, Saint-Mandé, France

Reçu le 12 mai 2020 ; accepté le 19 mai 2020  
Disponible sur Internet le 30 mai 2020

## MOTS CLÉS

COVID-19 ;  
SARS-CoV-2 ;  
Conjonctivite ;  
Surface oculaire ;  
Transmission ;  
Larmes

**Résumé** La pandémie de COVID-19 a bouleversé notre quotidien d'ophtalmologiste. Cette revue générale propose dans un premier temps de mieux faire connaissance avec le virus responsable de la pandémie, le SARS-CoV-2, et des atteintes cliniques du COVID-19. La seconde partie détaille la physiopathologie, les signes cliniques et les enjeux des atteintes oculaires, finalement rares et qui semblent peu sévères sur le plan fonctionnel, mais qui sont potentiellement source de contamination. Enfin, nous abordons les mesures préventives à mettre en place pour éviter toute dissémination virale en consultation d'ophtalmologie.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

COVID-19;  
SARS-CoV-2;  
Conjunctivitis;

**Summary** The COVID-19 pandemic has dramatically changed our daily lives as ophthalmologists. This general review firstly provides a better understanding of the virus responsible for the pandemic: the SARS-CoV-2, and the clinical manifestations of the COVID-19 disease. The second

\* Auteur correspondant. Service d'ophtalmologie, hôpital Bicêtre, 78, rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France.  
Adresse e-mail : [antoine.rousseau@aphp.fr](mailto:antoine.rousseau@aphp.fr) (A. Rousseau).

Ocular surface;  
Transmission;  
Tears

part is detailing the pathophysiology, clinical signs and challenges of ocular involvement, which seems rare and not functionally severe, but which may be a potential source of contamination. Finally, we discuss the preventive measures that need to be implemented in our daily practice to avoid any viral dissemination.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

La pandémie de COVID-19 constitue une crise sanitaire dont l'ampleur rappelle l'épidémie de grippe espagnole de 1918. De nombreux indicateurs laissent penser que les conséquences économiques, sociales et humanitaires seront également catastrophiques dans tous les pays, et en particulier dans les pays en voie de développement [1–5]. Dans ce contexte, nous autres ophtalmologistes, qui dans les premières semaines de la crise, avons été plus occupés à annuler les malades qu'à les soigner, avons finalement de nombreux rôles à jouer : bien sûr, reprendre et ré-organiser les soins pour les pathologies ophtalmologiques habituelles en limitant au maximum le risque de contamination dans toutes les structures de soin, mais également diagnostiquer et prendre en charge les atteintes oculaires du COVID-19, certes rares [6], mais qui peuvent inaugurer la maladie et donc nous placer en première ligne pour en faire le diagnostic [7,8]. En outre, il paraît très probable que la maladie puisse se transmettre via la surface oculaire, et c'est là encore notre rôle que de contribuer à la prévention de ce mode de contamination [9–11].

Il nous paraissait donc essentiel de faire le point sur l'ennemi public numéro 1 : le virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome–Coronavirus 2*), et la maladie qu'il cause (le COVID-19), avant de voir en détail la clinique et la physiopathologie des manifestations ophtalmologiques, puis d'aborder les données sur la transmission oculaire et les précautions à mettre en œuvre pour limiter la transmission dans la pratique ophtalmologique. Celles-ci sont plus largement détaillées dans les fiches synthétiques de la Société française d'ophtalmologie (SFO) du Syndicat national des ophtalmologistes de France (SNOF), du Conseil national professionnel (CNP) d'ophtalmologie ainsi que dans l'article de Cochereau et Lamirel paru récemment dans ce journal [12].

## Le SARS-CoV-2 : quelles particularités pour quels traitements potentiels

### Le SARS-CoV-2 parmi les Coronaviridae

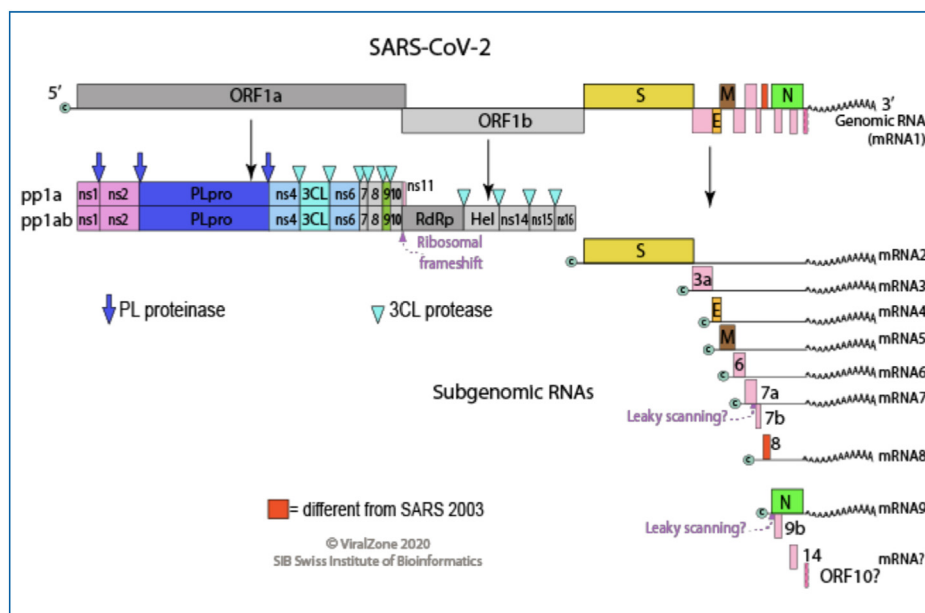
La maladie dénommée COVID-19 pour *Coronavirus disease 2019* est due au virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome–Coronavirus 2*). Son génome est composé d'un ARN simple brin positif, c'est-à-dire qu'il code directement pour les protéines virales lorsque le virion a réussi à pénétrer dans la cellule. Les *Coronaviridae* ne sont qu'une des

familles de virus à ARN simple brin positif (Fig. 1), mais ils sont désormais connus du grand public car responsables de 3 épidémies majeures en moins de 20 ans. Ils sont particulièrement reconnaissables en microscopie électronique, grâce à leur forme quasi sphérique entourée de spicules, qui leur donne un aspect couronné, d'où leur nom. Ces spicules sont justement composés par la protéine *Spike*, qui est le principal site de reconnaissance du virus vis-à-vis des cellules qu'il cible (Fig. 2).

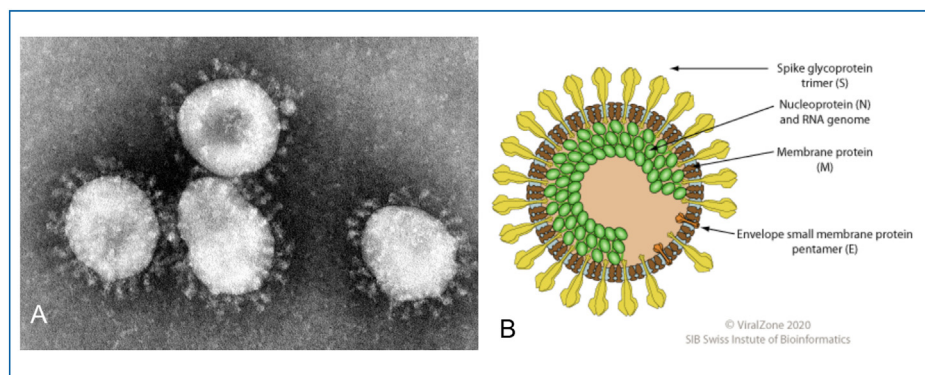
Au sein de la famille des *Coronaviridae*, le genre bêta-coronavirus nous intéresse particulièrement puisqu'on y trouve les principaux coronavirus responsables d'infection des voies aériennes supérieures chez l'homme, dont le virus OC43 impliqué dans nombre de cas de rhumes banals en Amérique du Nord, mais aussi le Sars-Cov, responsable de l'épidémie de SARS en 2003, le MERS-CoV, responsable de l'épidémie de MERS (Middle-East Respiratory Syndrome) en 2012, et enfin le SARS-CoV-2, agent de l'épidémie actuelle [13,14].

### L'origine du virus au centre de toutes les polémiques...

Au tout début de la crise sanitaire, le marché en gros aux poissons de la région du Wuhan, en Chine (à environ 500 km à l'est de Shanghai) a été fortement suspecté d'être la source de l'émergence de ce nouveau virus. Les autorités chinoises et les données scientifiques ont depuis innocenté ce marché extrêmement actif, mais la question de l'origine reste posée. S'il ne partage que 50 % d'homologie génétique avec MERS-CoV, le taux est plus important avec SARS-CoV (79,5 %), pour atteindre 90 % avec un bêta-coronavirus identifié chez le pangolin, et même 96 % avec un autre isolé chez la chauve-souris. Mais la complexité de son origine ne s'arrête pas là, car l'analogie entre la séquence de sa protéine Spike et celle d'un coronavirus du pangolin est quasiment parfaite (99 %) [13–15]. La protéine Spike de SARS-CoV-2 reconnaît d'ailleurs le même récepteur des cellules humaines que ce virus animal, à savoir la protéine membranaire ACE2 (*angiotensine converting enzyme type 2*), qui est aussi la cible de SARS-CoV mais avec une affinité 10 fois moindre [16]. Il s'agit d'une protéine très fréquemment présente sur les membranes cellulaires, on la retrouve dans des cellules des alvéoles pulmonaires, de l'œsophage, des intestins, du pancréas, des parois artérielles et du cœur, et du testicule, mais également sur certaines cellules de la surface oculaire (voir physiopathologie des atteintes oculaires). La distribution de ACE2 dans le



**Figure 1.** Représentation schématique du génome du SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). Il s'agit d'un génome constitué d'ARN simple brin de polarité positive (le plus long génome viral ARN connu), avec 2 cadres de lecture (ORF pour *open reading frame*). Les lettres S, M, E et N représentent respectivement pour les séquences codant les protéines membranaires *Spikes*, M et la petite protéine d'enveloppe, et les nucléoprotéines (accrochées au génome). Les zones en rouge illustrent les portions de génome du SARS-CoV-2 qui diffèrent de celui du SARS-CoV. D'après [https://viralzone.expasy.org/30?outline=all\\_by\\_species](https://viralzone.expasy.org/30?outline=all_by_species), [71].



**Figure 2.** A. Clichés de microscopie électronique de virions de coronavirus, avec aspect typique en couronne (clichés CDC/Dr. Fred Murphy—Centers for disease control and prevention's public health image library (PHIL), numéro d'identification #4814). B. Représentation schématique d'un virion de SARS-CoV-2. Ce virus enveloppé a une forme sphérique, et un diamètre d'environ 120 nm. L'enveloppe est couverte de protéines membranaires en forme de spicules (pré-protéines spike). Les autres protéines d'enveloppe sont la protéine membranaire (M) et la petite protéine d'enveloppe (E). Le génome est associé aux nucléoprotéines qui forment une capsidie hélicoïdale. D'après [https://viralzone.expasy.org/30?outline=all\\_by\\_species](https://viralzone.expasy.org/30?outline=all_by_species), [71].

corps humain explique une partie de la pathogénie de SARS-CoV-2, avec son mode de pénétration principal par les voies respiratoires, et des signes cliniques divers, dont des signes digestifs, des anomalies vasculaires et même des myocardites. En outre, ACE2 est impliquée dans la régulation du système rénine-angiotensine (que le virus pourrait par ce biais perturber, générant des troubles de la perméabilité tissulaire) et aussi dans la régulation du relargage par les lymphocytes de diverses cytokines, ce qui pourrait expliquer en partie les dysrégulations inflammatoires observées dans le COVID-19.

Comprendre comment ce nouveau virus a acquis cette spécificité de cible permettra sûrement de mieux

déterminer son origine exacte, qui reste encore complètement déterminée. L'hypothèse la plus commune actuellement est que SARS-CoV-2 est le fruit d'une recombinaison entre un coronavirus de la chauve-souris et un autre du pangolin, peut être via d'autres hôtes intermédiaires (serpents, visons, tortues), mais selon une séquence d'événements qui restent à déterminer [13,17]. Compte tenu de la nature des coronavirus, notamment de leur distribution dans le monde animal, en particulier chez les chauves-souris (qui sont à la fois très diverses, un quart de toutes les espèces de mammifères de la planète, et très tolérantes aux infections virales), la survenue d'une pandémie à coronavirus était malheureusement un événement

probable, déjà identifié dans la littérature [18], et sur cette base, d'autres souches de la même famille pourraient aussi survenir dans l'avenir.

## Mécanismes de l'infection et cibles thérapeutiques

La compréhension des mécanismes impliqués dans la reconnaissance de la cible cellulaire par la protéine Spike du virus est un enjeu majeur de la recherche, car elle peut déboucher sur des solutions thérapeutiques très efficaces pour bloquer l'infection, voire la prévenir. Cette protéine Spike est en réalité composée de 2 parties : S1 est essentielle pour la liaison avec le principal récepteur cellulaire (ACE2), et S2 est importante pour la fusion de la membrane du virus avec celle de la cellule, c'est-à-dire, le premier temps indispensable à la pénétration intracellulaire du virus [19]. Cependant, la seule présence de l'ACE2 sur la membrane d'une cellule ne permet pas au virus d'y entrer, il faut en outre qu'une sérine-protéase, nommée TMPRSS2 (*Transmembrane serine protease 2*), soit à proximité pour modifier la forme de Spike (Fig. 3), et ainsi permettre aux parties S1 et S2 de jouer leurs rôles respectifs [17,20]. Cette sérine protéase est d'ailleurs une cible thérapeutique potentielle [16]. Par ailleurs, la protéine Spike de SARS-CoV-2 comprend aussi un site de clivage compatible avec l'action de la furine, une autre protéase membranaire déjà connue pour être impliquée dans la pénétration d'autres coronavirus [14,20], et là encore, des inhibiteurs spécifiques de la furine sont à l'étude pour connaître leur propriété antivirale sur SARS-CoV-2.

Un second récepteur cellulaire semble jouer un rôle important dans la sensibilité au virus, il s'agit du récepteur CD147, aussi nommé basigine ou encore EMMPRIN (*extracellular matrix metalloproteinase inducer*). Il est notamment présent sur les membranes des cellules épithéliales, endothéliales, et les leucocytes. Là encore, la distribution de cette cible du virus peut expliquer une partie de la pathogénie observée, notamment la sensibilité au virus des épithéliums de surface et les signes d'inflammation des endothéliums vasculaires. En outre, on sait que EMMPRIN est impliquée dans la réaction inflammatoire non-spécifique car elle active les métallo-protéinases [21,22], et est impliquée dans la réactivité des lymphocytes. Cette interaction entre le virus et EMMPRIN est aussi au centre d'essais thérapeutiques [23,24], et l'activité suggérée par certaines séries de cas de l'azithromycine pourrait être liée à ce phénomène [23].

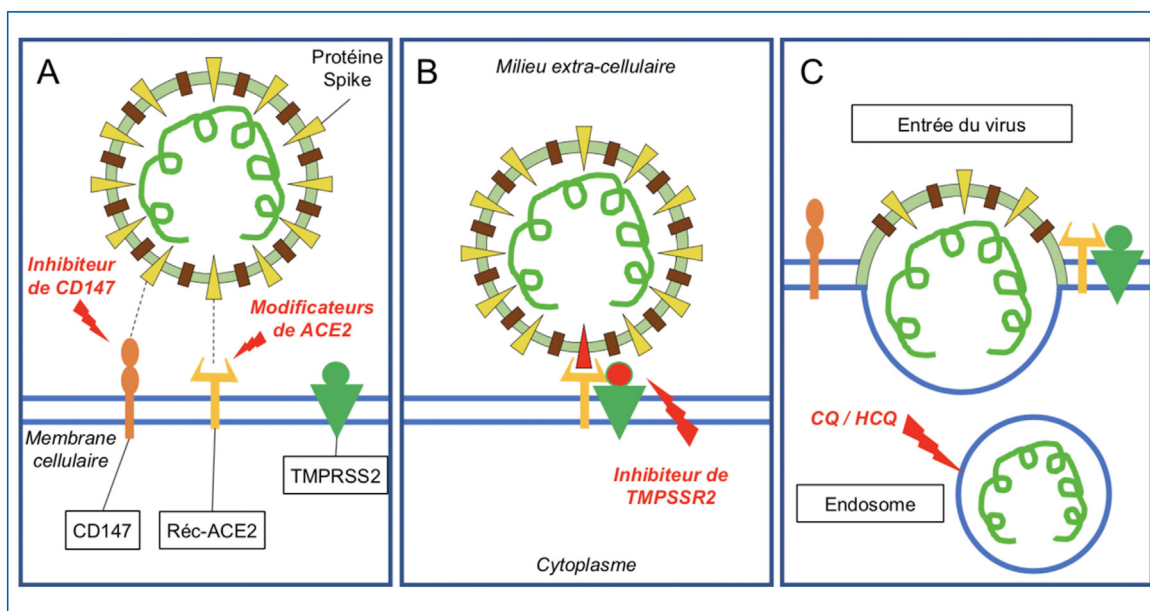
Une fois le processus de fusion entre les deux membranes (virale et cellulaire) engagé, la pénétration intracellulaire du virus passe par la voie des endosomes, c'est-à-dire de vésicules intracellulaires dont l'activité dépend du pH interne. Certaines molécules, comme la chloroquine ou ses dérivés, peuvent modifier l'acidification de ces vésicules, et cela pourrait expliquer certaines hypothèses thérapeutiques. Les propriétés antivirales de l'hydroxychloroquine ont d'ailleurs été suspectées pour un grand nombre d'autres virus que SARS-CoV-2, mais jusqu'à présent, aucun des essais thérapeutiques chez l'homme n'a montré son efficacité dans ces autres infections [25]. Néanmoins, cette piste reste largement évoquée dans la presse [26], et les

essais randomisés contrôlés en cours nous informeront sur son efficacité réelle, préventive ou curative, dans le cadre de l'épidémie de COVID-19.

Le cycle cellulaire du virus permet aussi de comprendre les autres solutions thérapeutiques actuellement à l'essai. Des anti-protéases (visant à bloquer la maturation des protéines virales fabriquées dans la cellule), et des inhibiteurs nucléosidiques (visant à bloquer la réplication de l'ARN viral) sont actuellement largement testés [20]. Quelque 300 essais thérapeutiques sont actuellement en cours à travers le monde, mais certains espoirs, pourtant fondés, ont déjà été déçus à la suite d'études à la méthodologie incontestable [27], tandis que pour d'autres antiviraux, des résultats contradictoires montrent les difficultés techniques de la recherche clinique en période de crise [28,29]. Enfin, un grand pan de la recherche clinique actuelle est basé sur l'utilisation d'effecteurs immunitaires. La solution la plus immédiate, au moins sur le plan théorique, est l'utilisation de sérums issus de patients déjà immunisés contre le SARS-CoV-2 (patients guéris hyper-immuns) [30,31]. Mais, c'est évidemment la voie vaccinale qui nourrit le plus d'espoir à long terme. Même si le SARS-CoV-2 est capable de muter son génome pour mieux s'adapter (comme tous les virus), ses capacités sur ce plan semblent nettement moins importantes que d'autres virus à ARN bien connus, comme le VIH par exemple, grâce à une réplication de son génome qui est beaucoup plus fidèle [32]. Les espoirs de voir se développer un procédé vaccinal cliniquement efficace dans la vraie vie sont donc fondés, et là encore, le nombre de programmes scientifiques en cours de développement est fantastique (près de 150 répertoriés à ce jour), témoignant de l'extrême réactivité du milieu scientifique dans cette crise sanitaire. Pour l'instant, la plupart des programmes en sont encore aux étapes pré-cliniques, et la preuve chez l'homme de l'efficacité d'un candidat vaccin contre SARS-CoV-2 prendra probablement encore de nombreux mois [33–35].

## Principales caractéristiques cliniques extra-oculaires du COVID-19

Si les coronavirus humains communs sont essentiellement responsables de rhumes banals, plus ou moins associés à des signes digestifs modérés, le SARS-CoV-2 est souvent asymptomatique [36], ou à l'inverse, entraîne des signes infectieux des voies aériennes supérieures plus marqués (rhinorrhée, douleurs de gorge ou rétrosternales) dans un contexte pseudo-grippal assez franc (fièvre, frissons, asthénie, avec éventuellement diarrhées, douleurs abdominales, myalgies et arthralgies) [15]. Dans la grande majorité des cas, ces signes sont spontanément résolutifs en quelques jours, au prix d'une fatigue persistante, mais toute la gravité de cette épidémie tient aux formes très sévères (de l'ordre de 2 à 5 % des patients symptomatiques, selon les séries), que l'on retrouve essentiellement chez les patients âgés, ou fragiles (immunodépression, asthme, hypertension artérielle, obésité, diabète), surtout les hommes. D'autres signes associés ont été décrits, dont des atteintes neurologiques (anosmie et agueusie très évocatrices, mais aussi multinévrites, et troubles cognitifs), des signes cutanés et vasculaires (dont des pseudo-engelures aux extrémités). Dans les formes les plus sévères, se développe un syndrome



**Figure 3.** A. Le virus et ses deux récepteurs membranaires possibles sur les cellules cibles. La protéine Spike se fixe principalement sur le récepteur ACE2 mais pourrait également se fixer à la protéine CD147 (ou EMMPRIN pour *Extracellular Matrix MetalloProteinase Inducer*). Ces deux récepteurs constituent des cibles thérapeutiques potentielles [23,24]. B. La reconnaissance d'ACE2 est dynamique. Après fixation de Spike sur le récepteur ACE2 (*Angiotensin Conversion Enzyme 2*), le récepteur de la sérine protéase TMPRSS2 (*Transmembrane serine protease 2*) se fixe à ACE2 et modifie la forme de Spike, facilitant l'entrée dans la cellule. TMPRSS2 constitue également une cible thérapeutique potentielle [16]. La protéine transmembranaire CD147 pourrait faciliter la fixation du virus sur la membrane des cellules cibles en interagissant avec la protéine Spike. C. Entrée du virus dans la cellule, par fusion membranaire, avec transfert du matériel génétique dans un endosome. L'acidification de l'endosome, nécessaire à sa maturation et au relargage du génome viral dans le cytoplasme, est inhibée par la chloroquine (CQ) et l'hydroxychloroquine (HCQ).

de défaillance multiviscérale majeure, associant des signes pulmonaires (on parle d'ailleurs de pneumonie de type COVID-19) pouvant nécessiter une assistance respiratoire, des anomalies de l'hémostase (hypercoagulabilité responsable, notamment d'embolies pulmonaires) et des fonctions hépatiques et rénales (notamment par le biais d'une rhabdomyolyse). On a attribué ces anomalies complexes à ce qu'il a été convenu d'appeler « l'orage cytokinique », expression très imagée mais fidèle à la réalité, car dans ce dysfonctionnement majeur des effecteurs immunitaires, les effets antiviraux initiaux dépassent largement le but. Ce type de syndrome n'est d'ailleurs pas une nouveauté puisqu'il a déjà été décrit dans le cadre d'autres infections virales (comme la grippe), ou à bactéries intracellulaires, ou encore secondaires à des traitements immunomodulateurs (la réaction aiguë du greffon contre l'hôte en est d'ailleurs un exemple) [37]. Les essais thérapeutiques visant à réguler cette réaction immunitaire exacerbée représentent une part importante de l'effort de recherche clinique sur les formes sévères de COVID-19, et c'est d'ailleurs dans ce domaine que l'un des premiers essais randomisés contrôlé a montré des résultats préliminaires encourageants, (mais qui restent encore à confirmer) à propos d'un inhibiteur de l'interleukine 6 (le tocilizumab) [38].

Ces quelques rappels sur la pathogénie et la clinique de l'infection à SARS-CoV-2 montrent à quel point la compréhension des mécanismes mis en jeu à l'échelle moléculaire lors d'une infection est irremplaçable pour cibler au plus vite les stratégies thérapeutiques qui ont le plus de chances d'aboutir. On peut voir dans cette période difficile, la

démonstration de l'importance d'une véritable recherche transitionnelle, ne négligeant aucun des aspects de la connaissance fondamentale pour gagner, au plus vite et au plus efficace, la lutte contre la maladie.

## Atteintes ophtalmologiques du COVID-19

### Atteintes de la surface oculaire

#### Des atteintes rares, malgré les chiffres avancés dans certaines publications

Dès les premiers mois de l'épidémie, les publications issues de l'expérience chinoise révélaient la possibilité d'atteintes conjonctivales associées au COVID-19. L'étude de Guan et al. était la toute première à avoir recensé les atteintes conjonctivales [6]. Les auteurs reprenaient les données de cas confirmés biologiquement et pour lesquels ils disposaient de données cliniques exhaustives et complètes provenant de 552 hôpitaux chinois. Les auteurs mesuraient entre autres la fréquence des cas sévères (définis par les critères de l'*American Thoracic Society and Infectious Disease Society of America* [39]). Ils colligeaient les données de 1099 patients (sur les 7736 patients hospitalisés, soit un échantillon de 14 %). L'âge médian était de 47 ans, avec une discrète prépondérance masculine (58 %). Les cas sévères représentaient 16 % des patients. Une atteinte conjonctivale (sous la forme d'une hyperhémie conjonctivale) était présente chez 9 patients (0,8 %) avec 5 cas dans le groupe

non sévère (soit 0,5 %) et 4 cas dans le groupe des patients sévères (soit 2,3 %).

Les publications ultérieures rapportaient des fréquences nettement plus importantes, mais avec des biais méthodologiques majeurs. Chen et al. dans une étude en prépublication sur 534 patients atteints de COVID-19 positifs en PCR dans 2 hôpitaux de Wuhan, analysaient la fréquence des atteintes conjonctivales à l'aide d'un questionnaire rempli par les médecins, en entretien individuel avec les patients ou par téléphone : elle ne reposait donc pas sur l'examen clinique, et encore moins ophtalmologique. Les auteurs retrouvaient (à l'interrogatoire) une hyperhémie conjonctivale chez 4,7 % (25 patients), ayant duré 5 jours en moyenne (2 à 10 jours), et précédé les autres symptômes chez 3 patients. Le questionnaire, qui s'intéressait également aux symptômes oculaires ressentis par les patients, relevait une sensation d'œil sec chez 21 % des patients, une vision trouble chez 13 % des patients et une sensation de corps étranger chez 12 %, des signes finalement très peu spécifiques [40].

Wu et al. rapportaient dernièrement une fréquence encore plus importante [41]. Sur 38 patients hospitalisés pour le COVID-19 (diagnostic par PCR naso-pharyngée – positive chez 25 d'entre eux – scanner thoracique et/ou symptômes), ayant bénéficié d'un examen ophtalmologique au lit du patient (sans lampe à fente), 12 patients (soit 32 %) avaient des manifestations oculaires. Il y avait 8 cas de chémosis, 7 d'épiphora, 7 de sécrétions conjonctivales (sans précision) et 3 d'hyperhémie conjonctivale. Ces 12 patients symptomatiques avaient été testés par écouvillonnage conjonctival pour PCR SARS-CoV-2 pendant leur hospitalisation, et seulement 2 étaient positifs : le premier cas présentait une hyperhémie et des sécrétions conjonctivales, le second un chémosis. Notons que tous les chémosis étaient constatés chez des patients dans un état général « sévère » (détresse respiratoire), ou « critique » (défaillance multiviscérale). On comprend tout à fait, vu le contexte, que les patients n'aient pas pu être examinés à la lampe à fente. Ce qu'on comprend moins, c'est ce chiffre mis en avant dans le résumé de l'article et repris dans tous les médias : « 32 % d'atteinte oculaire ». Or, le chémosis, qui constituait l'atteinte prédominante chez ces patients (8/12), (et pouvait expliquer l'épiphora et les sécrétions) est très fréquent chez les patients en réanimation et totalement aspécifique. En effet, ce dernier est le plus souvent lié à une hyperpression veineuse chez les patients intubés avec ventilation mécanique en pression positive, ou à une perméabilité capillaire excessive associée aux grands syndromes inflammatoires (très fréquents dans les formes sévères de cette maladie). Les deux mécanismes peuvent se combiner, et le chémosis peut aussi être majoré par l'œdème déclive vers le visage lors du décubitus ventral, une technique souvent mise en œuvre dans la prise en charge des COVID-19 sévères pour diminuer le risque d'atélectasie lobaire pulmonaire. Pour résumer, une proportion importante des atteintes rapportées pourrait être complètement aspécifique, et secondaire à l'altération de l'état général de ces patients. En poolant les résultats de ces différentes études, mais sans tenir compte des possibles biais méthodologiques, Uhlaq et Sorraya retrouvaient une prévalence des atteintes oculaires de 5 % [42]. Le retour d'expérience de terrain des médecins de nos centres (CHU de Bicêtre et Hôpital d'instruction des

armées Bégin), tous deux en première ligne pour prendre en charge un grand nombre de malades, semble bien plus en faveur des premiers chiffres publiés (environ 1 % de conjonctivites cliniquement patentes) que des données plus récentes.

### L'atteinte de la surface oculaire peut être inaugurale, voire au premier plan

Cette possibilité a été tout à fait documentée dans le cas rapporté par Cheema et al. [7]. Il s'agissait d'une patiente âgée de 29 ans, de retour d'un séjour aux Philippines, qui présentait un tableau de conjonctivite virale typique de l'œil droit, associée à une rhinorrhée et une toux (des symptômes également présents chez son compagnon, testé négatif pour le COVID-19). L'examen retrouvait alors une acuité conservée, une conjonctivite folliculaire, une franche hyperhémie, un larmoiement clair, mais également une pseudo-dendrite inférieure et des infiltrats sous-épithéliaux périphériques. Le tableau, initialement considéré comme une kérato-conjonctivite herpétique était traité par collyres antibiotiques et antiviraux per os. Elle revenait en urgence 48 heures après pour une aggravation des symptômes, avec à l'examen une multiplication des infiltrats sous-épithéliaux et épithéliaux (bien documentées dans l'article), prenant la fluorescéine, et l'apparition d'une adénopathie prétragienne faisant évoquer le diagnostic de kérato-conjonctivite épidémique. Le lendemain, un dépistage systématique du COVID-19, réalisé à la demande des autorités sanitaires chez la patiente en raison de son voyage récent aux Philippines revenait positif. L'écouvillon conjonctival initial, alors ré-analysé a posteriori, retrouvait un signal faible, mais positif pour le SARS-CoV-2. Malheureusement, la publication ne rapportait pas l'évolution de l'atteinte oculaire et systémique.

Daruich et al. rapportaient également un autre cas saisissant [8]. Il s'agissait d'un patient âgé de 27 ans qui télé-consultait en ophtalmologie (avec échanges de photos par smartphone) pour une sensation de corps étranger et une rougeur de l'œil gauche. L'examen révélait un œdème palpébral une hyperémie conjonctivale diffuse. Un traitement par lavages oculaires et collyres antibio-corticoïdes était prescrit. Quelques heures plus tard, le patient présentait des céphalées intenses, de la fièvre, de la toux et une dyspnée sévère. Le diagnostic de COVID-19 était alors confirmé par la PCR naso-pharyngée. L'évolution systémique était heureusement favorable, et la téléconsultation d'ophtalmologie de contrôle, réalisée 11 jours plus tard, permettait de constater la guérison de l'atteinte oculaire. Ces deux cas démontraient que l'atteinte oculaire peut inaugurer le COVID-19, et parfois même rester au premier plan du tableau. Ils illustraient également le rôle de premier plan que l'ophtalmologiste peut jouer dans le diagnostic du COVID-19, et l'intérêt de la téléconsultation en période de pandémie et de confinement.

### Physiopathologie des atteintes de la surface oculaire

La première étape pour comprendre le mécanisme de ces conjonctivites était de démontrer la présence de virus au niveau de la surface oculaire. C'est ce qu'ont fait Xia et al. dans une étude prospective dans laquelle ils réalisaient

des prélèvements conjonctivaux chez 30 patients consécutifs atteints de pneumopathie liée au SARS-CoV-2 admis dans le CHU Zhejiang de la ville de Hangzhou (10 millions d'habitants) [43]. Parmi ces patients, 9 cas étaient sévères, et un cas présentait un tableau de conjonctivite. Les prélèvements étaient réalisés à l'aide d'écouvillons classiques dans le cul-de-sac inférieur, puis étudiés avec une PCR spécifique du SARS-CoV-2. Chaque patient était soumis à 2 prélèvements réalisés à 2 ou 3 jours d'intervalle. Deux prélèvements seulement revenaient positifs, mais il s'agissait bien de ceux réalisés sur le patient présentant un tableau de conjonctivite.

Ces données révélaient le tropisme potentiel du SARS-CoV-2 pour la conjonctive et la présence de matériel génétique viral dans les sécrétions conjonctivales et les larmes de patients COVID-19, et a priori, d'autant plus s'ils présentent une conjonctivite. Colavita et al. prouvent peu après qu'outre le matériel génétique, des particules virales infectieuses sont présentes dans les larmes [44]. Ils rapportaient le cas d'une patiente âgée de 65 ans hospitalisée à Rome à son retour de Wuhan, fin janvier, pour un COVID-19 sévère associée à une conjonctivite bilatérale. La patiente avait des prélèvements oculaires quasi-quotidiens, sur lesquels la PCR était constamment positive jusqu'au 21<sup>e</sup> jour (J21) de l'hospitalisation, avec une charge virale qui décroissait à mesure que les signes de conjonctivite s'estompaient. La PCR, négative à J22, se re-positivait à J27, alors que les signes cliniques de conjonctivite avaient disparu. En outre, la charge virale à ce niveau était supérieure à celle retrouvée le même jour sur l'écouvillon nasopharyngé de contrôle, suggérant une répllication locale. Mais surtout, le premier écouvillon était également inoculé sur des cellules *in vitro* (cellules Vero, issues d'épithélium rénal de primate non humain), qui présentaient, après 5 jours de culture, des plages de lyse, témoignant d'une répllication virale entraînant la mort des cellules. Ces données rappelaient une fois de plus les précautions qui doivent être prises par les ophtalmologistes et les soignants en général concernant les sécrétions oculaires des patients COVID-19 et soulevaient également la question de la capacité du SARS-CoV-2 à répliquer sur la surface oculaire, pour lesquels nous verrons qu'il existe un autre argument de taille en faveur.

Comme dit plus haut, SARS-CoV-2 infecte les cellules exprimant ACE2 et TMPRSS2. Sunnak et al. et Zigler et al. utilisaient la même approche afin de déterminer au sein de quels tissus, et surtout quels sous-types cellulaires, l'infection peut avoir lieu [45,46]. En utilisant les banques de tissus du *Human Cell Atlas consortium*, les auteurs identifiaient les tissus qui co-expriment les ARN de ces deux protéines (ACE2 et TMPRSS2) en se focalisant plus précisément sur les voies aériennes, la cornée et la rétine, l'œsophage, l'iléon, le colon, le cœur, les muscles squelettiques, la rate, le foie, le placenta, les reins, testicules et prostate, le cerveau la peau et les tissus fœtaux. Les deux gènes étaient co-exprimés dans certaines cellules de l'arbre respiratoire, de la cornée, de l'œsophage, de l'iléon, du colon et de la vésicule biliaire. Au sein des voies ariennes, l'expression était bien plus importante dans l'épithélium nasal, et en particulier les cellules caliciformes et les cellules ciliées. Le gène *ACE2* de ces populations cellulaires, issues de patients indemnes d'une infection par

Sars-CoV-2, était surexprimé, tout comme d'autres gènes de l'immunité innée et antivirale (*IDO1*, *IRAK3*, *NOS2*, *TNFSF10*, *OAS1* et *MX1*). C'était également le cas pour l'expression de l'interféron, dont on sait son rôle crucial dans le processus de défense innée face aux infections virales. Au total, les cellules caliciformes (ou cellules à mucus) et les cellules ciliées de l'épithélium nasal semblaient, d'après les auteurs, être le lieu le plus probable de l'infection initiale, et potentiellement un réservoir de dissémination intra et inter-individuelle.

Les deux équipes ont aussi montré que ces deux protéines essentielles à l'entrée du virus dans la cellule sont co-exprimés dans le système digestif et au niveau de la conjonctive, ce qui explique aussi probablement la transmission oro-fécale qui a été cliniquement observée ainsi que les tableaux de conjonctivites, parfois inauguraux. Tout récemment, Hui et al. confirmaient la capacité du SARS-CoV-2 à infecter les cellules de la muqueuse conjonctivale sur un modèle de culture tissulaire *ex-vivo* [47].

### Autres atteintes oculaires

À ce jour, les conjonctivites et kératoconjonctivites dominent largement les manifestations oculaires associées au COVID-19 dans la littérature. Toutefois, Marinho et al. ont rapporté tout récemment une série de 12 patients atteints de COVID-19, dont 2 hospitalisés (aucun en soins intensifs), présentant des atteintes rétinienne [48]. Les patients, qui avaient bénéficié d'un bilan ophtalmologique complet, présentaient tous sur l'examen par tomographie en cohérence optique maculaire des lésions hyper-réfléctives dans les couches ganglionnaire et plexiforme interne, prédominant dans la zone interpapillomaculaire. En outre, quatre patients présentaient également des nodules cotonneux associés à des hémorragies rétinienne de petite taille le long des arcades vasculaires. Ces anomalies étaient asymptomatiques, sans baisse de vision, ni inflammation intra-oculaire, ou anomalie du réflexe pupillaire [48].

Concernant d'autres atteintes oculaires potentielles, le manque de recul ne permet aucune certitude, et il convient d'envisager plusieurs hypothèses :

- celle d'atteintes plus importantes (notamment des uvéites) à la phase aiguë chez les malades sévères, qui seraient restées jusque-là méconnues, soit en raison des difficultés d'examiner les patients à la lampe à fente à la phase aiguë, de leur évolution spontanément favorable et/ou de leur caractère rarissime ;
- celles d'atteintes inflammatoires post-virales, avec là aussi 2 grands cadres possibles. Le premier est celui de la persistance du virus dans les tissus oculaires, dont certains sont des sites du privilège immunitaire, comme cela est décrit avec le virus Ebola, qui peut persister plusieurs mois dans les tissus uvéaux des patients survivants de la phase aiguë [49]. Cette configuration semble peu probable dans le cadre du SARS-CoV-2, étant donné l'absence d'uvéites rapportées jusque-là dans la phase aiguë. Toutefois, La persistance tardive du virus rapportée par Colavita et al. doit inciter à une certaine prudence [44]. Le second est l'apparition de syndromes inflammatoires post-viraux. Ces derniers consistent en des manifestations retardées, liées à une dysrégulation immunitaire causée par l'infection virale. Ils ont été rapportés



après de très nombreuses viroses (infantiles, arboviroses, communautaires, herpesviridae, etc.) et sont extrêmement polymorphes, allant de l'uvéite antérieure à la neuropathie optique, en passant par les atteintes rétinienne et choroïdienne, comme certains syndromes des taches blanches [50–53].

La survenue de cas d'atteintes pédiatriques tardives avec myocardites et atteintes coronariennes évocatrices de syndromes de Kawasaki, et dont la physiopathologie semble relever d'une inflammation post-virale doit faire sérieusement envisager cette éventualité [54].

## Transmission conjonctivale du COVID-19

La transmission d'un sujet à l'autre par la conjonctive, même si non prouvée, a été évoquée par plusieurs auteurs [9,10] et incite à porter, en plus d'un masque, des lunettes de protection (ou un écran de protection sur la lampe à fente) afin de limiter le risque de recevoir (ou de transmettre) des gouttelettes contaminées au niveau de la surface oculaire. L'usage des instruments à usage unique est aussi recommandé dans ces conditions, de même que l'éviction des tonomètres à air en raison de l'aérosol qu'ils génèrent. Lu et al. et Li et al. soulignent qu'il est possible, d'après eux, que les cellules de l'épithélium conjonctival puissent servir de porte d'entrée au virus et de lieu de réplication avant une contamination secondaire des voies aériennes supérieures via les voies lacrymales [9,10]. Au vu des preuves récentes fournies quant à la contagiosité de larmes infectées [44], et le tropisme du virus pour la muqueuse conjonctivale [47], cette hypothèse est à prendre très au sérieux.

## Mesures préventives en consultation d'ophtalmologie

Les mesures préventives, tant individuelles que collectives, relèvent d'un caractère fondamental afin de freiner la chaîne épidémiologique de transmission. Elles sont à adapter à la circulation du virus et selon les recommandations des autorités de santé, de la SFO, du SNOF, et du CNP d'ophtalmologie.

Les ophtalmologistes sont sensibilisés aux conjonctivites virales à caractère épidémique causées par les adénovirus ou par les entérovirus, mais la problématique causée par SARS-CoV-2 est tout à fait inédite, car le risque n'est pas tant la contamination oculaire des patients ou des soignants, que le risque de transmettre la maladie systémique (COVID-19) avec toutes ses conséquences possibles. De plus, SARS-CoV-2 est un virus émergent pour lequel nos connaissances sont actuellement limitées, avec donc un fort enjeu de limiter la dissémination virale liée au flux de patients en consultation d'ophtalmologie.

La problématique environnementale est importante comme cela est rapporté dans une publication qui soulignait une forte rémanence de la contamination par des particules virales (Tableau 1) [55].

Les difficultés sont multiples car, d'une part, des études épidémiologiques ont montré que la contamination

**Tableau 1** Estimation de la rémanence virale après contamination environnementale dans un modèle expérimental (d'après van Doremalen et al., [54]).

| Milieu contaminé expérimentalement | Durée maximale du risque de contagion (en heures) |
|------------------------------------|---|
| Air                                | 3   |
| Plastique                          | 72  |
| Acier inoxydable                   | 48  |
| Carton                             | 24  |
| Cuivre                             | 4   |

pouvait commencer 48 heures avant la phase symptomatique [56–58], et que la proportion de patients qui restaient asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, et donc potentiellement non documentés, varierait selon les publications de 18 à 80 % [36,59–64]. D'autre part, le temps d'excrétion virale sur les PCR rhinopharyngées est très long. Ainsi, une publication rapportait un prélèvement positif à 37 jours du début de la maladie et le temps moyen d'excrétion virale était dans une série de 191 patients de 20 jours [65]. Une autre publication rapportait une PCR larme positive à 17 jours du début de la maladie avec des concentrations virales qui restaient inférieures aux valeurs des PCR oropharyngées [66].

Tous ces facteurs expliquent des chaînes de transmission rapides et importantes comme dans les maisons de retraite médicalisées au début de la pandémie [67].

## Prévention individuelle

Les mesures de prévention individuelle ont été soulignées par la SFO (<https://www.sfo-online.fr/covid-19-infos>), le SNOF et le CNP d'ophtalmologie (<https://www.snof.org/conseils-sur-mesures-barri-re-en-ophtalmologie>) et sont basées sur les mesures « air & protect », c'est-à-dire port du masque afin de limiter les gouttelettes de Pflügge et désinfection des mains. La proximité des visages du patients et de l'ophtalmologiste renforce le risque de contamination et des protections adaptées au matériel de consultation doivent être utilisées (Fig. 4) [68]. Le port de gants pour l'instillation de collyre n'est pas recommandé en raison des contaminations possibles induites par cette fausse sécurité (le lavage des gants est contre-productif en termes d'hygiène, et changer de gants en permanence n'est pas réalisable). Il semblerait qu'il soit plus judicieux d'utiliser une compresse ou un coton afin de toucher le visage du patient, de le jeter ensuite et de se laver les mains.

En cas de soins chez un patient suspect de COVID ou COVID avéré, les mesures de préventions individuelles sont renforcées et passent par le port d'un masque FFP2, de lunettes de protection, de gants et d'une charlotte.

## Prévention collective

La prévention collective débute par la sélection des patients suspects ou non de COVID afin de les filiariser pour limiter les risques de contamination. Les autorités de santé, la

**Tableau 2** Prévention de la transmission interhumaine de SARS-CoV-2 par des mesures simples (d'après Kampf et al., [68]).

|   |  |
|---|--|
| Renouvellement de l'air                   | En l'absence de ventilation en dépression : veiller au brassage de l'air en ouvrant les fenêtres       |
| Hygiène des mains                         | Nettoyage au savon si point d'eau :<br>Friction au soluté hydro alcoolique en l'absence de point d'eau |
| Nettoyage des surfaces                    | Eau de Javel à 0,1 %<br>Éthanol 62 à 71 %  |
| Nettoyage des instruments de consultation | Peroxyde d'hydrogène 0,5 %<br>Selon les données des fabricants   |



**Figure 4.** Dispositif de prévention lors de l'examen en lampe à fente. Protection en plexiglas réalisée sur mesure installée au niveau des oculaires. Port de masques de rigueur pour le patient et l'ophtalmologiste, dont les visages sont plus proches que la distance recommandée pour éviter la transmission (35 cm à la place d'un mètre).

SFO, le SNOF et le CNP d'ophtalmologie ont rédigé des documents exposant des stratégies de sélection des patients et de distanciation dans les établissements de santé ainsi que diverses mesures environnementales.

Mesures environnementales spécifiques à l'ophtalmologie :

- limitation de l'emploi du tonomètre à air pulsé (risque lié à la création d'un aérosol, contaminant les patients suivants) ;
- utilisation d'un désinfectant virucide efficace (Tableau 2, d'après [69]) sur le SARS-CoV-2 pour les surfaces et le matériel de consultation, y compris le matériel d'examen contact (cône de tonomètre, verre contact). L'usage de l'alcool à 70°, bien qu'efficace, n'est pas recommandé en raison de la dégradation rapide des cônes et des optiques ;
- utilisation possible de cônes de tonomètre à usage unique (ou de protecteurs de cônes à usage unique) ;
- utilisation de collyres d'examen en usage unique (unidoses) ;
- désinfection du matériel d'examen (coupes des périmètres, OCT... ) selon les recommandations des fabricants [70].

## Pour plus d'informations

Les auteurs recommandent tout particulièrement au lecteur l'ensemble des documents et recommandations mis à disposition sur le site internet de la Société française d'ophtalmologie, <https://www.sfo.asso.fr/actualites/recommandations-de-la-sfo-face-lepidemie-au-covid-19>. Les webconférences de la plateforme de formation de la SFO complètent cette ressource documentaire (<https://sfo.fmcevent.com/fr/>) ainsi que les nombreuses publications du Journal français d'ophtalmologie sur le sujet.

Le site du Syndicat national des ophtalmologistes de France met également à disposition des recommandations : [https://www.snof.org/index\\_pro](https://www.snof.org/index_pro).

Le site dédié à l'épidémie de l'Université Johns-Hopkins et les site de l'OMS fournissent des données statistiques mondiales régulièrement mises à jour (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> et <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>).

## Déclaration de liens d'intérêts

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

## Références

- [1] Albert E, Bouissou J, Madeline B. Coronavirus : le confinement provoque une crise sociale mondiale. *Le Monde* 2020.
- [2] Escande P, Madeline B, Patrick Artus : la crise économique due au coronavirus provoque « un choc colossal pour l'industrie américaine ». *Le Monde* 2020.
- [3] Barroux B. Coronavirus : la crise peut devenir une catastrophe humanitaire pour les travailleurs de l'économie informelle. *Le Monde* 2020.
- [4] Goldin I. Coronavirus is the biggest disaster for developing nations in our lifetime. *The Guardian* 2020.
- [5] Klaas B. The pandemic is about to devastate the developing world. *The Washington Post* 2020.
- [6] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20.
- [7] Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, Ting A, Hodges J, McFarlane A, et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol* 2020. S0008418220303057.

- [8] Daruich A, Martin D, Bremond-Gignac D. Ocular manifestation as first sign of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): interest of telemedicine during the pandemic context. *J Fr Ophtalmol* 2020;43:389–91.
- [9] Li JO, Lam DSC, Chen Y, Ting DSW. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): the importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol* 2020;104:297–8.
- [10] Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet* 2020;395:e39.
- [11] Tahiri Joutei Hassani R, Sandali O. The novel coronavirus Covid-19: What are the ophthalmic risks? *J Fr Ophtalmol* 2020;43:291–3.
- [12] Cochereau I, Lamirel C. Hand hygiene and facemasks against COVID-19: Should we consider alternate strategies? *J Fr Ophtalmol* 2020;43:386–8.
- [13] Helmy YA, Fawzy M, Elawad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 pandemic: a comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnosis, treatment, and control. *J Clin Med* 2020;9.
- [14] Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a comparative overview. *Infez Med* 2020;28:174–84.
- [15] Wang H, Li X, Li T, Zhang S, Wang L, Wu X, et al. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020:1–7.
- [16] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271–80 [e8].
- [17] Nadeem MS, Zamzami MA, Choudhry H, Murtaza BN, Kazmi I, Ahmad H, et al. Origin potential therapeutic targets and treatment for Coronavirus Disease (COVID-19). *Pathogens* 2020;9.
- [18] Menachery VD, Yount Jr BL, Debbink K, Agnihothram S, Gralinski LE, Plante JA, et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med* 2015;21:1508–13.
- [19] Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020;181:281–92 [e6].
- [20] Zhou G, Chen S, Chen Z. Advances in COVID-19: the virus, the pathogenesis, and evidence-based control and therapeutic strategies. *Front Med* 2020;14:117–25.
- [21] Guindolet D, Gabison EE. Role of CD147 (EMMPRIN/Basigin) in tissue remodeling. *Anat Rec (Hoboken)* 2019;303:291–3.
- [22] Gabison EE, Huet E, Baudouin C, Menashi S. Direct epithelial-stromal interaction in corneal wound healing: Role of EMMPRIN/CD147 in MMPs induction and beyond. *Prog Retin Eye Res* 2009;28:19–33.
- [23] Wang K, Chen W, Zhou Y-S, Lian J-Q, Zhang Z, Du P, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv* 2020, 2020.03.14.988345.
- [24] Ulrich H, Pillat MM. CD147 as a target for COVID-19 treatment: suggested effects of azithromycin and stem cell engagement. *Stem Cell Rev Rep* 2020;16:434–40.
- [25] Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res* 2020;177:104762.
- [26] Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020:105949 [Online ahead of print].
- [27] Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1787–99.
- [28] Edwards E. Remdesivir shows promising results for coronavirus, Fauci says; 2020, <https://www.nbcnews.com/health/health-news/coronavirus-drug-remdesivir-shows-promise-large-trial-n1195171,2020>.
- [29] Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet* 2020;395:1569–78.
- [30] APHP. Covid-19: démarrage de l'essai clinique CoviPlasm visant à tester l'efficacité de la transfusion de plasma de patients convalescents du Covid-19 dans le traitement de la maladie; 2020, <https://www.aphp.fr/actualite/covid-19-demarrage-de-lessai-clinique-coviplasm-visant-tester-lefficacite-de-la>.
- [31] Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117:949–56.
- [32] Dearlove B, Lewitus E, Bai H, Li Y, Reeves DB, Joyce MG, et al. A SARS-CoV-2 vaccine candidate would likely match all currently circulating strains. *bioRxiv* 2020, 2020.04.27.064774.
- [33] Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature* 2020;580:576–7.
- [34] Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol* 2020;30:313–24.
- [35] Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity* 2020;52:583–9.
- [36] Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung SM, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis* 2020;94:154–5.
- [37] Zeiser R, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease - biologic process, prevention, and therapy. *N Engl J Med* 2017;377:2167–79.
- [38] APHP. Le tocilizumab améliore significativement le pronostic des patients avec pneumonie COVID moyenne ou sévère; 2020, <https://www.aphp.fr/contenu/le-tocilizumab-ameliore-significativement-le-pronostic-des-patients-avec-pneumonie-covid>.
- [39] Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired Pneumonia: an official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e45–67.
- [40] Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study. *Acta Ophthalmol* 2020;47, <http://dx.doi.org/10.1111/aos.14472>.
- [41] Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of ocular findings of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol* 2020;138:575–8.
- [42] Ulhaq ZS, Soraya GV. The prevalence of ophthalmic manifestations in COVID-19 and the diagnostic value of ocular tissue/fluid. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258:1351–2.
- [43] Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol* 2020;92:589–94.
- [44] Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P, et al. SARS-CoV-2 isolation from ocular secretions of a patient with COVID-19 in Italy with prolonged viral RNA detection. *Ann Intern Med* 2020:M20–1176.
- [45] Sungnak W, Huang N, Becavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020;26:681–7.
- [46] Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell* 2020;181, 1016.e19–1035.e19.

- [47] Hui KPY, Cheung M-C, Perera RAPM, Ng K-C, Bui CHT, Ho JCW, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med* 2020;181. S2213-2600(20)30193-4.
- [48] Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort Jr R. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet* 2020;395:1610.
- [49] Rousseau A, Labetoulle M. Ocular manifestations of Ebola virus disease: what we learned from the last epidemic. *J Fr Ophtalmol* 2015;38:758–63.
- [50] Yang CS, Hsieh MH, Su HI, Kuo YS. Multiple evanescent white dot syndrome following acute Epstein-Barr virus infection. *Ocul Immunol Inflamm* 2019;27:244–50.
- [51] An JY, Yoon B, Kim JS, Song IU, Lee KS, Kim YI. Guillain-Barre syndrome with optic neuritis and a focal lesion in the central white matter following Epstein-Barr virus infection. *Intern Med* 2008;47:1539–42.
- [52] Rose N, Anoop TM, John AP, Jabbar PK, George KC. Acute optic neuritis following infection with chikungunya virus in southern rural India. *Int J Infect Dis* 2011;15:e147–50.
- [53] Vieira JP, Sequeira J, Brito MJ. Postinfectious anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody positive optic neuritis and myelitis. *J Child Neurol* 2017;32:996–9.
- [54] Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Bradley Segal J, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr* 2020;10:537–40.
- [55] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564–7.
- [56] Qian G, Yang N, Ma AHY, Wang L, Li G, Chen X, et al. A COVID-19 Transmission within a family cluster by presymptomatic infectors in China. *Clin Infect Dis* 2020 [Online ahead of print].
- [57] Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:411–5.
- [58] Zhen-Dong YP, Gao-Jun ZP, Run-Ming J, Zhi-Sheng L, Zong-Qi DP, Xiong X, et al. Clinical and transmission dynamics characteristics of 406 children with coronavirus disease 2019 in China: a review. *J Infect* 2020 [S0163-4453(20)30241-3].
- [59] Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *Jama* 2020;323:1406–7.
- [60] Day M. Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village. *Bmj* 2020;368:m1165.
- [61] Day M. Covid-19: four fifths of cases are asymptomatic, China figures indicate. *Bmj* 2020;369:m1375.
- [62] Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020;25.
- [63] Hoehl S, Rabenau H, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, et al. Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020;382:1278–80.
- [64] Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science* 2020;368:489–93.
- [65] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.
- [66] Chen L, Liu M, Zhang Z, Qiao K, Huang T, Chen M, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol* 2020:m1165.
- [67] Kimball A, Hatfield KM, Arons M, James A, Taylor J, Spicer K, et al. Asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections in residents of a long-term care skilled nursing facility - King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:377–81.
- [68] Lai THT, Tang EWH, Chau SKY, Fung KSC, Li KKW. Stepping up infection control measures in ophthalmology during the novel coronavirus outbreak: an experience from Hong Kong. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258:1049–55.
- [69] Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020;104:246–51.
- [70] Cleaning and disinfecting ZEISS ophthalmic devices; 2020, <https://www.zeiss.com/meditec/int/med-support-now/disinfecting-ophthalmic-devices.html#faq> [Accessed 2020/05/08 2020].
- [71] Hulo C, de Castro E, Masson P, Bougueleret L, Bairoch A, Xenarios I, et al. ViralZone: a knowledge resource to understand virus diversity. *Nucleic Acids Res* 2011;39:D576–82.