Le dossier – Ce que nous avons appris de l'épidémie de COVID-19

Surface oculaire et COVID-19 : ce qu'il faut savoir

RÉSUMÉ : Les relations entre la COVID-19 et la surface oculaire sont étroites. Les conjonctivites et kératoconjonctivites sont les manifestations oculaires les plus fréquentes de la maladie, les larmes des patients infectés peuvent être contagieuses et la surface oculaire peut constituer une porte d'entrée pour l'infection.
Après avoir détaillé ces différents éléments à la lumière des publications les plus récentes, nous aborderons les mesures de précaution à mettre en œuvre plus spécifiquement dans la prise en charge des patients atteints de pathologie de la surface oculaire.

A. ROUSSEAU, M. LABETOULLE
Service d'ophtalmologie,
Hôpital de Bicêtre, Université Paris-Sud,
LE KREMLIN-BICÊTRE.

Quelques rappels de virologie

Le virus du SARS-CoV-2 est un virus à ARN enveloppé et nous allons voir pourquoi, dans notre malheur, c'est plutôt une chance… Cette "enveloppe" n'est en fait rien d'autre qu'un fragment du système membranaire de la cellule où le virus s'est répliqué. C'est sur cette bicouche de phospholipides que sont enchâssées les protéines virales permettant aux virions de se fixer puis d'infecter d'autres cellules (notamment la fameuse protéine *spike* du SARS-CoV-2, ***fig. 1***) [1]. Autrement dit, sans enveloppe, le virus perd toutes ses capacités infectieuses (infectivité).

Or l'enveloppe est fragile : les virus enveloppés perdent donc beaucoup plus vite

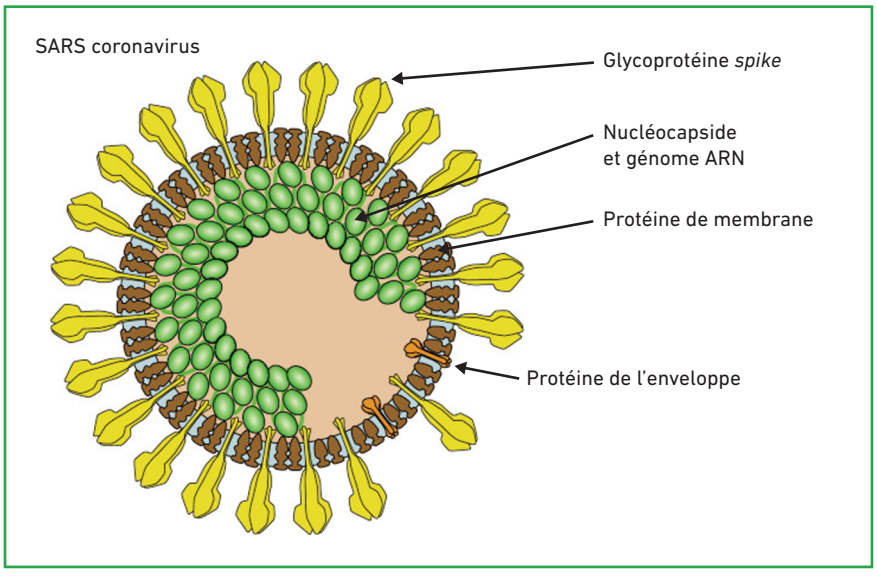

Fig. 1 : Représentation schématique d'un virion de SARS-CoV-2 (d'après [1, 2]).

Le dossier – Ce que nous avons appris de l'épidémie de COVID-19

leur infectivité sur les surfaces inertes (en général en quelques heures) que les virus non enveloppés (aussi appelés virus nus) et ils sont très sensibles à tous les antiseptiques, notamment à l'alcool ou aux détergents qui détruisent/désorganisent les membranes phospholipidiques. Par conséquent, les virus enveloppés sont principalement (mais pas exclusivement) transmis par contact direct ou par les liquides biologiques infectés (gouttelettes de salives, larmes, sang…) dans lesquels ils conservent mieux leur infectivité.

À l'opposé, les adénovirus (exemple type du virus non enveloppé rencontré en ophtalmologie) restent infectants pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois sur les surfaces inertes, ne sont pas sensibles aux détergents et que très moyennement sensibles à l'alcool [3].

Les cellules de la surface oculaire peuvent être infectées par le SARS-CoV-2

Dès le mois de mars, la présence de matériel génétique viral puis de particules virales infectieuses était démontrée chez certains patients atteints de la COVID-19 (présentant ou non des signes de conjonctivite) et parfois pendant une période prolongée (jusqu'à 4 semaines) [4-6]. Toutefois, il restait à savoir si la surface oculaire était contaminée par une exsudation du virus à partir du sang ou bien si le virus pouvait infecter et donc se multiplier dans les cellules de la surface oculaire. La réponse à cette question a été rapidement apportée par des études *in vitro* (sur cellules conjonctivales et cornéennes) et *ex vivo* (sur explants tissulaires de surface oculaire), qui ont permis de démontrer que certaines cellules conjonctivales, notamment les cellules à mucus, disposaient des récepteurs d'entrée pour le SARS-CoV-2 (ACE2 et TMPRSS2) [7] et pouvaient héberger une réplication virale [8, 9].

Conjonctivites et kératoconjonctivites : les principales atteintes oculaires du SARS-CoV-2

L'atteinte conjonctivale de la COVID-19 figurait dans les premières descriptions de l'histoire naturelle de la maladie. Ces grandes études, qui s'attachaient surtout à décrire les atteintes systémiques et la mortalité, ne donnaient pas beaucoup de détails mais rapportaient des fréquences de conjonctivites de l'ordre de 1 % [10]. Au mois de mai, une étude publiée dans une grande revue d'ophtalmologie rapportait jusqu'à 30 % d'atteinte conjonctivale, mais ces résultats étaient trompeurs : en effet, les malades inclus étaient quasiment tous en réanimation et, en guise d'atteinte conjonctivale, ils présentaient surtout des chémosis et épiphoras liés aux complications non spécifiques des soins intensifs plutôt qu'à l'infection elle-même [11]. Notre expérience confirme les premières estimations : l'atteinte conjonctivale de la COVID-19 est plutôt rare, même si elle reste de loin la plus fréquente manifestation oculaire de cette maladie (des atteintes rétiniennes asymptomatiques et d'exceptionnels cas d'uvéite antérieure ont été rapportés [12, 13]).

La course aux publications sur la COVID-19 a permis d'avoir très rapidement une description sémiologique précise de ces atteintes, dont le spectre est assez comparable à celui des atteintes adénovirales : des conjonctivites le plus souvent folliculaires, parfois compliquées de kératites épithéliales avec infiltrats prenant la fluorescéine et associées à des adénopathies satellites [14, 15].

Une notion très importante pour notre pratique est que l'atteinte de la surface oculaire peut constituer le premier symptôme de la maladie, comme dans le cas rapporté par Daruich *et al.* où un patient téléconsultait initialement pour une conjonctivite, avant d'être hospitalisé quelques heures plus tard pour une atteinte respiratoire de la COVID-19 [16]… Les atteintes de la surface oculaire peuvent toucher tous les patients malades de la COVID-19. À l'extrême, l'atteinte oculaire peut être prédominante (associée à des atteintes bénignes comme une rhinite ou un fébricule) [14], voire complètement isolée [7], mais elle peut aussi accompagner les formes systémiques les plus sévères [5, 6].

Surface oculaire, larmes et transmission du virus

Ces éléments cliniques ont 2 conséquences qui influencent directement la transmission de la maladie et les mesures préventives.

La première est que la surface oculaire peut constituer une porte d'entrée de l'infection. Cette hypothèse a été très vite évoquée par un épidémiologiste chinois impliqué dans la gestion de la crise au niveau national. Ce dernier contractait l'infection alors qu'il respectait scrupuleusement le port du masque et la désinfection des mains [17]. Il en déduisait pragmatiquement que ses conjonctives étaient les seules surfaces muqueuses exposées et donc potentiellement en cause. Les données biologiques vues plus haut sur la possibilité d'une infection et d'une réplication virale dans la surface oculaire ont permis de construire une théorie cohérente : après contamination et réplication au niveau de la surface oculaire, le virus pourrait passer dans les voies aériennes supérieures *via* les larmes et causer les atteintes bronchopulmonaires que l'on connaît [18].

La seconde est bien sûr évidente : les larmes, à l'instar d'autres fluides biologiques, peuvent être contagieuses, d'où les précautions nécessaires (voir ci-dessous) [5]. Jusqu'alors, la présence de particules virales infectieuses (donc contagieuses) n'a été démontrée que chez une patiente qui présentait des signes de conjonctivite [5]. Toutefois, du matériel génétique viral a également été retrouvé

dans les larmes de patients totalement asymptomatiques sur le plan oculaire [4] et, à ce stade, une contagiosité des larmes dans ce contexte n'est pas exclue.

Qu'est-ce que la COVID-19 change dans notre pratique

1. Prévenir la transmission iatrogène et se protéger en consultation

La prévention de la transmission iatrogène fait l'objet de mesures dont la plupart ne sont pas du tout spécifiques de la surface oculaire. La distanciation physique en salle d'attente, le port d'un masque chirurgical par les patients, les personnels soignants et d'accueil, la désinfection des surfaces (table de consultation, lampe à fente, fauteuil de consultation) à l'aide de lingettes ou de sprays décontaminants (l'alcool est efficace mais finit par dégrader le plastique et les optiques) et des mains à l'aide de solution hydro-alcoolique entre chaque patient sont autant d'habitudes qui semblent déjà complètement rentrées dans notre pratique et pas prêtes d'en sortir…

L'utilisation de protections en plexiglas installées sur la lampe à fente visant à diminuer l'exposition aux gouttelettes de salives et aux aérosols potentiellement infectés aux moments où nos visages sont très proches de ceux de nos patients (en moyenne 30-35 cm) s'est aussi généralisée [19].

Concernant le suivi des pathologies de la surface oculaire, le port de gants en consultation, plus spécifiquement lors de l'instillation de collyre à la fluorescéine ou lors de la mise en place d'une bandelette de Schirmer, n'est pas recommandé [19]. En effet, le lavage des gants est contre-productif en termes d'hygiène et changer de gants en permanence n'est pas réaliste. Par contre, l'utilisation de collyres diagnostiques en unidoses est indispensable et il semble judicieux d'utiliser une compresse lorsqu'on touche les paupières du patient (cette dernière doit être jetée dans la foulée et les mains désinfectées, ***fig. 2***).

En cas de soins chez un patient suspect de COVID-19 ou avec COVID avérée, présentant ou non des signes de conjonctivite, 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, et idéalement d'un examen dans un box dédié, isolé des autres zones de consultation [19].

2. Penser à la COVID-19 devant une conjonctivite

Sans tomber dans la psychose, le SARS-CoV-2 doit désormais faire partie des diagnostics à évoquer devant une conjonctivite (*a fortiori* folliculaire), même en l'absence de contexte systémique de COVID-19. La recherche de l'ARN viral par *reverse* PCR peut tout à fait être réalisée sur un écouvillon conjonctival ou sur des larmes prélevées à l'aide d'une bandelette de Schirmer. Si la présomption est forte (signes associés ou contage), des mesures préventives adaptées doivent être mises en place (voir ci-dessus), le patient doit absolument être informé de cette éventualité et dirigé en urgence vers un laboratoire pour réalisation d'un prélèvement naso-pharyngé.

L'ensemble des mesures de prévention recommandées est disponible sur le site de la Société Française d'Ophtalmologie (www.sfo-online.fr/COVID-19-infos) et du Syndicat national des ophtalmologistes de France (recommandations et fiches-conseils élaborées avec le Conseil national professionnel d'ophtalmologie : www.snof.org/conseils-sur-mesures-barri-re-en-ophtalmologie).

Fig. 2 : Instillation de fluorescéine en unidose avec utilisation d'une compresse lors de l'examen de la surface oculaire. Noter la présence d'une protection en plexiglas sur la lampe à fente.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hulo C, de Castro E, Masson P *et al.* ViralZone: a knowledge resource to understand virus diversity. *Nucleic Acids Res*, 2011;39:D576-582.
2. viralzone.expasy.org/30?outline=all_by_species
3. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis*, 2006;6:130.

4. Atum M, Boz AAE, Çakir B *et al.* Evaluation of conjunctival swab PCR results in patients with SARS-CoV-2 infection. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020;28:745-748.
5. Colavita F, Lapa D, Carletti F *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;173:242-243.
6. Xia J, Tong J, Liu M. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*, 2020;92:589-594.
7. Ozturker ZK. Conjunctivitis as sole symptom of COVID-19: A case report and review of literature. *Eur J Ophthalmol*, 2020;1120672120946287.
8. Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM *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;8:687-695.
9. Sungnak W, Huang N, Becavin C *et al.* SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*, 2020;26:681-687.
10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020;382:1708-1720.
11. Wu P, Duan F, Luo C *et al.* Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei province, China. *JAMA Ophthalmol*, 2020;138:575-578.
12. Bettach E, Zadok D, Weill Y *et al.* Bilateral anterior uveitis as a part of a multisystem inflammatory syndrome secondary to COVID-19 infection. *J Med Virol*, 2020 [Online ahead of print].
13. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC *et al.* Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet*, 2020;395:1610.
14. Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S *et al.* Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol*, 2020;55:e125-e129.
15. Chen L, Liu M, Zhang Z *et al.* Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol*, 2020;104:748-751.
16. 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;43:389-391.
17. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet*, 2020;395:e39.
18. Napoli PE, Nioi M, d'Aloja E *et al.* The ocular surface and the coronavirus disease 2019: does a dual 'ocular route' exist? *J Clin Med.* 2020;9:1269.
19. Rousseau A, Fenolland JR, Labetoulle M. [SARS-CoV-2, COVID-19 and the eye: An update on published data]. *J Fr Ophtalmol*, 2020;43:642-652.

A. Rousseau a déclaré être consultant pour Théa, Horus Pharma, Alcon et Allergan. M. Labetoulle a déclaré être consultant pour Théa, Alcon, Allergan, Dompé et Santen.