

COVID-19 pédiatrique

Pathophysiologie, réponses immunitaires, prédispositions génétiques et syndrome hyperinflammatoire

Dre GÉRALDINE BLANCHARD-ROHNER^a, Pre JANA PACHLOPNIK SCHMID^b, Pr FABIO CANDOTTI^c et Pr MICHAEL HOFER^{d,e}

Rev Med Suisse 2021; 17: 334-7

Alors que les enfants semblaient épargnés par la pandémie due au SARS-CoV-2, une nouvelle entité clinique a été décrite au printemps 2020 en lien avec cette infection et appelée syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant (MIS-C ou PIMS en anglais). La gravité du syndrome inflammatoire, le délai entre l'infection et le MIS-C, et la réponse aux différents traitements immunomodulateurs sont tous suggestifs d'une réaction immunologique plutôt que d'un phénomène uniquement médié par le virus. Les mécanismes physiopathologiques et les facteurs de risque possibles du MIS-C n'ont pas encore été élucidés. Dans cet article, nous résumons ce qui est connu à ce jour sur la réponse immunitaire au SARS-CoV-2 chez l'enfant et sur le MIS-C.

Pediatric COVID-19

Pathophysiology, immune responses, genetic predispositions, hyperinflammatory syndrome

Children appeared to be initially spared by the SARS-CoV-2 pandemic, however, in spring 2020, a new clinical entity was described related to the SARS-CoV-2 infection and named multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) or pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS). The gravity of this inflammatory syndrome, the time interval between infection and MIS-C, the response to the various immunomodulatory treatments are all suggestive of an immunologic reaction rather than a virus-mediated phenomenon. The pathophysiological mechanisms and possible risk factors for MIS-C have not been elucidated. In this article, we summarize what is known to date about the immune response to SARS-CoV-2 in children and about the immune response to SARS-CoV-2 in children and about the MIS-C.

INTRODUCTION

Depuis le début de la pandémie de Covid-19, les enfants, relativement insensibles à la maladie, représentent une minorité des cas diagnostiqués (< 5%). Et bien que la mortalité associée au SARS-CoV-2 soit très importante globalement, elle est extrêmement faible chez l'enfant. Cependant, depuis mars 2020, de nombreux cas d'enfants atteints d'un syndrome hyperinflammatoire sévère évoquant une maladie atypique de

Kawasaki (MK) ou un syndrome de choc toxique ont été rapportés partout dans le monde. Ces tableaux cliniques ont été nommés syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant (Multisystemic Inflammatory Syndrome in children (MIS-C) ou Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS)). La gravité du syndrome inflammatoire, le délai entre l'infection et le MIS-C, et la réponse aux immunoglobulines intraveineuses, stéroïdes et traitements immunomodulateurs sont tous suggestifs d'un phénomène immunologique plutôt que d'un phénomène directement médié par le virus. Cependant, l'étiologie, le mécanisme et les facteurs de risque possibles du MIS-C n'ont pas encore été élucidés. Dans cet article, nous résumons ce qui est connu à ce jour (décembre 2020) sur l'infection au SARS-CoV-2 chez l'enfant et en particulier sur le MIS-C.

POUSSÉE HYPERINFLAMMATOIRE CHEZ L'ENFANT PENDANT LA PANDÉMIE DE COVID-19: UNE NOUVELLE MALADIE?

Alors que les enfants ont été relativement épargnés par la pandémie due au SARS-CoV-2, une nouvelle entité clinique a été décrite au printemps 2020 en lien avec cette infection et appelée PIMS ou MIS-C. Le premier cas publié était un enfant, positif pour une infection à SARS-CoV-2, présentant un tableau clinique typique pour une maladie de Kawasaki (MK) mais avec des symptômes respiratoires minimaux.¹ La MK est une vascularite systémique aiguë du petit enfant, définie selon des critères cliniques établis par l'American Heart Association et dont le pronostic dépend de la sévérité de l'atteinte coronarienne.² Cependant, contrairement à la MK qui est présente dans > 80% des cas avant l'âge de 5 ans et atteint préférentiellement les enfants japonais, les enfants avec MIS-C sont plus âgés et souvent d'origine africaine ou hispanique. Le lien entre ce syndrome hyperinflammatoire et le SARS-CoV-2 a été suggéré par la mise en évidence du virus chez une majorité des patients et par le pic d'incidence qui a suivi de quelques semaines celui de la première vague de Covid-19.³

Les premières séries de patients avec MIS-C ont montré un profil clinique plus hétérogène que la MK classique: certains patients répondaient aux critères pour une MK complète ou incomplète, mais la majorité de ces enfants avaient un tableau non spécifique associant fièvre, inflammation systémique, choc et une atteinte d'un ou plusieurs organes. Une prédominance de manifestations gastro-intestinales a été observée dans > 50% des cas, avec parfois un tableau d'abdomen aigu.³⁻⁶ Certains auteurs ont rapproché cette présentation clinique de

^aUnité d'immunologie-vaccinologie pédiatrique, Service de pédiatrie générale, Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, HUG, 1211 Genève 14,

^bUnité d'immunologie, Hôpital des enfants de Zürich, USZ, 8091 Zürich, ^cService d'immunologie et allergie, CHUV, 1011 Lausanne, ^dUnité romande d'immunorhumatologie pédiatrique, Service de pédiatrie, CHUV, 1011 Lausanne, ^eDépartement de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, HUG, 1211 Genève 14
geraldine.blanchardrohner@hcuge.ch | jana.pachlopnik@kispi.uzh.ch
fabio.candotti@chuv.ch | michael.hofer@chuv.ch

celle du syndrome de choc toxique ou du rhumatisme articulaire aigu.⁷ Il n'y a pas de consensus sur la définition clinique, et plusieurs versions préliminaires de définitions ont été proposées, avec des variations dues à la nouveauté et à la rareté de ce syndrome.⁸ En Suisse, une dizaine de cas ont été décrits, provenant en majorité des cantons latins qui correspondaient à la zone d'incidence maximale pour le Covid-19 au printemps 2020.^{6,9}

La prise en charge reste actuellement un challenge pour le clinicien en l'absence de stratégies thérapeutiques largement reconnues, mais différentes recommandations ont été proposées.⁸ Il est communément accepté que la prise en charge doit être multidisciplinaire, incluant des unités pédiatriques spécialisées en maladies infectieuses, soins intensifs, cardiologie, immunologie et rhumatologie. Les soins consistent en un traitement de support des fonctions vitales en unité de soins intermédiaires ou intensifs selon l'état clinique, une thérapie antivirale seulement si elle s'inscrit dans le cadre d'un protocole de recherche et d'un traitement ciblé sur la réaction inflammatoire.

En se basant sur les similitudes avec la MK, un traitement initial par 2 g/kg d'immunoglobulines intraveineuses (IVIG) est proposé, mais la résistance à ce traitement est plus fréquente qu'en cas de MK classique. Des perfusions de méthylprednisolone sont utilisées comme 2^e ligne thérapeutique ou simultanément avec les IVIG chez les enfants à haut risque (âge < 12 mois, atteinte coronarienne, arrivée en état de choc). Des biothérapies (infliximab, tocilizumab, anakinra) sont également utilisées; il n'existe pas de données permettant de privilégier l'une ou l'autre de ces molécules et le choix se fait selon les habitudes de l'équipe en charge du patient, avec l'aide du profil cytokinique si le résultat est disponible rapidement.

Cette nouvelle entité est sévère et potentiellement mortelle, mais avec heureusement une évolution favorable dans la majorité des cas; la série de 186 cas des États-Unis a néanmoins rapporté une mortalité de 2% et des anévrismes coronariens chez 8% des patients.³ Une meilleure connaissance de la présentation clinique et des traitements efficaces devrait faciliter la prise en charge des enfants qui pourraient développer ce syndrome hyperinflammatoire durant la 2^e vague actuelle de Covid-19.

RÉPONSE IMMUNITAIRE AU SARS-COV-2 CHEZ L'ENFANT

Selon une étude approfondie de la réponse immunitaire au sein d'une famille, il semblerait que les enfants puissent développer une réponse en anticorps sans confirmation virologique de l'infection, suggérant que le système immunitaire de l'enfant empêche le plus souvent l'établissement de l'infection virale.¹⁰ Cependant, lorsqu'on compare la charge virale chez les enfants et les adultes infectés, elle est semblable.¹¹ Selon une autre étude, les adultes développent des anticorps de type IgG, IgA et IgM contre les protéines S (spike) et N (nucléocapside) du virus, alors que les enfants avec et sans MIS-C développent des anticorps IgG contre la protéine S, mais pas contre la protéine N, et les anticorps des enfants

auraient une activité neutralisante réduite.¹² Selon une autre étude qui a comparé la réponse immunitaire chez des adultes et des enfants hospitalisés, celle-ci diffère à plusieurs niveaux, puisque dans la phase aiguë, les concentrations d'IL-17A et d'interféron- γ (IFN- γ) sont plus importantes chez les enfants que chez les adultes, semblant les protéger des complications pulmonaires et participer à l'élimination rapide du virus.¹³ Cependant, 3 semaines plus tard, les réponses de l'immunité adaptative, c'est-à-dire cellulaires (des cellules T CD25+ réactives contre la protéine S et des cellules T CD4+ productrices d'IFN- γ en réponse à une stimulation par la protéine S), des anticorps neutralisants et la toxicité cellulaire dépendante des anticorps (Antibody Dependent Cellular Phagocytosis (ADCP)), étaient bien moins fortes chez les enfants que chez les adultes, alors que les anticorps dirigés contre les autres coronavirus humains sont comparables chez les adultes et les enfants.¹³ Cependant, il apparaît que les enfants avec MIS-C ont une plus grande proportion d'anticorps IgG1 et IgG3 dirigés contre la protéine S et plus d'activité ADCP que les enfants non MIS-C.¹³ Globalement, ces observations suggèrent que la libération de cytokines par les cellules porteuses du récepteur Fc durant la phagocytose pourrait contribuer à la libération des cytokines inflammatoires liée au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) chez l'adulte et au MIS-C chez l'enfant.^{14,15} Il est aussi possible que la réponse innée du système immunitaire de type IFN varie selon la charge virale et en fonction de différences génétiques (discuté en détail plus bas), ce qui pourrait ralentir la réponse antivirale et mener à la sécrétion massive de cytokines pro-inflammatoires, avant que le système adaptatif ne puisse éliminer le virus; tout cela serait alors responsable d'une maladie sévère y compris les MIS-C chez les enfants.¹⁶

PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents au MIS-C restent inconnus et leur compréhension devra attendre l'analyse des études prospectives sur les patients atteints. En raison des caractéristiques qui se chevauchent avec la MK, une étiologie post-infectieuse a été suggérée dès les premières descriptions de ce nouveau syndrome inflammatoire.¹⁷⁻²¹ Cette hypothèse est soutenue également par une corrélation systématique entre l'infection par le SARS-CoV-2 et le MIS-C, ainsi que par les preuves récentes d'une réduction de la charge virale chez les patients avec MIS-C par rapport à ceux atteints de Covid-19 sévère, coïncidant aussi avec un intervalle temporel entre l'infection par le SARS-CoV-2 et la présentation du MIS-C.²²

De même, les caractéristiques biologiques en plus des caractéristiques cliniques du MIS-C sont distinctes de celles précédemment rapportées chez les patients atteints de MK.²³ En particulier, Diorio et coll. ont identifié des taux plasmatiques élevés d'IL-10 et de TNF α comme marqueurs caractéristiques des patients MIS-C et en accord avec les observations de dysfonction endothéliale (avec présence de schistocytes et d'échinocytes) et d'activation myéloïde.²² D'autres observations récentes par Gruber et coll. ont confirmé l'existence d'une signature cytokinique pro-inflammatoire unique dans les cas de MIS-C, avec activation des neutrophiles et des monocytes, et ont révélé la présence d'auto-anticorps dirigés

contre des peptides exprimés par les cellules cardiaques, endothéliales et gastro-intestinales.^{24,25} Sur la base de ces observations, les auteurs supposent qu'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 peut conduire à une autoréactivité et à l'activation de l'immunité innée, ce qui, à son tour, soutiendrait la réponse inflammatoire observée chez les patients MIS-C. Il reste à déterminer si la survenue du MIS-C est induite par la rupture de la tolérance causée par le SARS-CoV-2 chez des individus, en raison d'une composante génétique ou d'autres facteurs de risque. De toute évidence, une meilleure compréhension des mécanismes immunitaires menant au syndrome permettra d'étudier les possibilités de prise en charge ciblée ainsi que les mesures préventives.

PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES

Alors que la plupart des infections par le SARS-Cov-2 sont éliminées par une réponse immunitaire autolimitée, certains patients, principalement ceux qui présentent des comorbidités préexistantes (telles que maladies cardiovasculaires, hypertension et problèmes respiratoires chroniques), présentent des évolutions potentiellement mortelles.²⁶ Une charge virale élevée mais aussi une dysrégulation des réponses immunitaires peuvent avoir des conséquences mortelles. L'homéostasie immunitaire peut être perturbée à plusieurs étapes de l'interaction entre le virus et le système immunitaire et dépend de la composition moléculaire de l'hôte. Le SARS-CoV-2 peut pénétrer dans les cellules en fusionnant avec les récepteurs de l'Angiotensin-Converting-Enzyme 2 (ACE2), une protéine présente sur la face externe des membranes plasmiques des cellules épithéliales alvéolaires pulmonaires, après avoir été amorcé par une sérine protéase transmembranaire.^{27,28}

Il semble exister une corrélation entre l'expression de l'ACE2 liée à l'âge et la sensibilité à l'infection, de même entre l'expression de la protéine ACE2 spécifiquement à certains sites et le phénotype de l'infection.²⁹ L'ACE2 n'est pas seulement exprimée dans les poumons, mais également dans de nombreux organes, tels que le cerveau et le placenta.^{30,31} Il est concevable que des mutations dans le gène codant pour l'ACE2 puissent empêcher l'entrée du virus et donc conduire à une résistance à l'infection par le SARS-CoV-2.²⁷

Une fois dans la cellule, la reconnaissance de l'ARN viral est le principal déclencheur d'une réponse immunitaire antivirale médiée par l'interféron de type I. Le virus peut activer les récepteurs de l'immunité innée (appelés Pattern Recognition Receptors (PRR)), tels que les récepteurs de type Toll-Like Receptors (TLR) aboutissant à l'activation et à la mobilisation de nombreuses protéines responsables de la détection et de la clairance du virus.³² Les défauts dans la réponse interféron de type I sont bien connus pour être associés à une sensibilité accrue aux infections virales.³³⁻³⁵ Des rapports récents ont rapporté l'histoire de quatre jeunes hommes de deux familles non apparentées atteints de Covid-19 sévère, dont l'un est décédé: on a découvert qu'ils présentaient des variants responsables d'une perte de fonction du gène *TLR-7*, suggérant que le *TLR-7* jouerait un rôle important dans la réponse immunitaire normale au SARS-CoV-2.³⁶ D'autres variants rares et prédictifs d'une perte de fonction ont également été retrouvés chez des patients atteints de Covid-19 sévère au

niveau de gènes impliqués dans la voie de l'interféron de type 1 (IFN-1), tels que *IRF7*, *IFNAR1*, *TLR3*, *UNC93B1*, *TICAM1*, *TBK1*, *IRF3*, *IRF7*, *IFNAR1* et *IFNAR2*,³⁷ soulignant ainsi l'importance d'autres voies de la réponse immunitaire au SARS-CoV-2 médiée par les TLR et les PRR. L'importance de cette voie est aussi soutenue par un autre rapport décrivant une phénocopie de déficit en IFN-1 causée par des auto-anticorps inhibant les signaux de INF de type I, comme autre cause de Covid-19 sévère.³⁸ Une autre étude a montré que l'allèle C d'*IFITM3*, l'une des protéines effectrices induite par l'IFN-1, a déjà été associée à une grippe sévère et à une probabilité plus élevée de Covid-19 sévère.³⁹

On sait que le syndrome de Down est associé à un certain degré de déficience du système immunitaire adaptatif ainsi qu'à une dysrégulation immunitaire affectant la voie de l'IFN et il a été noté récemment que ce syndrome est associé à un risque de mortalité lors d'infection à SARS-CoV-2 chez les patients adultes.⁴⁰

Il semble que les cas les plus graves de Covid-19 soient liés à une faible réponse à l'IFN et à des concentrations élevées d'IL-6 et d'IL-1-RA.³¹ Fait intéressant, deux cas d'agammaglobulinémie liée à l'X (déficit en tyrosine kinase de Bruton (BTK)) ont été décrits avec un Covid-19 relativement léger. On a émis l'hypothèse que cela pourrait également être dû à leur manque de production d'IL-6 et de TNF α dépendant de la BTK dans les cellules myéloïdes.⁴¹ Cependant, ces patients ont aussi été traités par IVIG, comme la plupart des autres patients avec un déficit immunitaire primaire. Il n'est donc pas possible de tirer des conclusions sur l'effet des anticorps (réaction croisée) à partir de ces deux cas.^{41,42}

Il y a eu d'autres rapports de plusieurs personnes au sein d'une même famille, atteintes de Covid-19 sévère, de manière inattendue, pour des raisons inconnues, ce qui indique qu'il reste encore des erreurs de l'immunité innée à découvrir.⁴³ Plusieurs travaux sont en cours pour découvrir d'autres erreurs, tels que ceux du consortium Covid Human Genetic Effort et de la COVID-19 Host Genetics Initiative.^{44,45}

CONCLUSION

Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires détaillés de la pathogenèse du MIS-C permettra de mieux comprendre cette maladie et d'identifier des stratégies de traitement préventives chez les enfants susceptibles de développer cette maladie, mais aussi de développer des traitements ciblés chez les patients gravement malades.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements: Nous remercions Michael Killian pour son aide dans la revue de littérature et la rédaction de la partie génétique de l'article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Il faut penser à un syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant (MIS-C) devant un adolescent qui se présente avec une fièvre persistante, souvent associée à une symptomatologie gastro-intestinale et à un syndrome inflammatoire important, quelques semaines après une infection au SARS-CoV-2
- Il s'agit d'une réaction immunologique associée à une libération importante de cytokines inflammatoires, avec des observations de dysfonction endothéliale et la présence d'auto-anticorps dirigés contre des peptides exprimés par les cellules cardiaques, endothéliales et gastro-intestinales
- L'état des patients avec un MIS-C peut rapidement se péjorer en raison d'une instabilité hémodynamique et un risque de complications cardiaques
- Ces patients doivent être traités et pris en charge rapidement dans un centre avec accès à des soins intensifs et par une équipe multidisciplinaire

1 Berardicurti O, et al. The Wide Spectrum of Kawasaki-like Disease Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Expert Rev Clin Immunol* 2020;epub ahead of print.

2 Bressieux-Deguelde S, et al. Maladie de Kawasaki : une mise à jour. *Rev Med Suisse* 2018;14:384-9.

3 Feldstein LR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020;epub ahead of print.

4 Harwood R, et al. A National Consensus Management Pathway for Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with COVID-19 (PIMS-TS): Results of a National Delphi Process. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;epub ahead of print.

5 *Whittaker E, et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;epub ahead of print.

6 **Grazioli S, et al. Immunological Assessment of Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020;epub ahead of print.

7 Buonsenso D, Riitano F, Valentini P. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Related With SARS-CoV-2: Immunological Similarities with Acute Rheumatic Fever and Toxic Shock Syndrome. *Front Pediatr* 2020;8:574.

8 Jiang L, et al. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adolescents. *Lancet Infect Dis* 2020;epub ahead of print.

9 *Fouriki A, Fougère Y, De Camaret C, et al. Case Report: Anakinra

Treatment in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Following SARS-CoV-2 Infection in Switzerland. *Frontiers in Pediatrics* 2020;epub ahead of print.

10 Tosif S, et al. Immune Responses to SARS-CoV-2 in Three Children of Parents with Symptomatic COVID-19. *Nat Commun* 2020;11:5703.

11 Baggio S, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in the Upper Respiratory Tract of Children and Adults with Early Acute COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020;epub ahead of print.

12 Weisberg SP, et al. Distinct Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Children and Adults across the COVID-19 Clinical Spectrum. *Nat Immunol* 2020;epub ahead of print.

13 Pierce CA, et al. Immune Responses to SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized Pediatric and Adult Patients. *Sci Transl Med* 2020;12.

14 Lee JS, et al. Immunophenotyping of COVID-19 and Influenza Highlights the Role of Type I Interferons in Development of Severe COVID-19. *Sci Immunol* 2020;5.

15 Azkur AK, et al. Immune Response to SARS-CoV-2 and Mechanisms of Immunopathological Changes in COVID-19. *Allergy* 2020;75:1564-81.

16 Park A, Iwasaki A. Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host Microbe* 2020;27:870-8.

17 Toubiana J, et al. Kawasaki-like Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Covid-19 Pandemic in Paris, France: Prospective Observational Study. *BMJ* 2020;369:m2094.

18 Riphagen S, et al. Hyperinflammatory

Shock in Children during COVID-19 Pandemic. *Lancet* 2020;epub ahead of print.

19 Belhadj Z, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation* 2020;epub ahead of print.

20 Verdoni L, et al. An Outbreak of Severe Kawasaki-like Disease at the Italian Epicentre of the SARS-CoV-2 Epidemic: an Observational Cohort Study. *Lancet* 2020;395:1771-8.

21 Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like Disease: Emerging Complication during the COVID-19 Pandemic. *Lancet* 2020. 395:1741-3.

22 Diorio C, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and COVID-19 Are Distinct Presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest* 2020;130:5967-75.

23 **Consiglio CR, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell* 2020;183:968-81e7.

24 Ammann S, et al. Primary and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Have Different Patterns of T-cell Activation, Differentiation and Repertoire. *Eur J Immunol* 2017;47:364-73.

25 **Gruber CN, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell* 2020;183:982-95e14.

26 Yang J, et al. Prevalence of Comorbidities and its Effects in Patients Infected with SARS-CoV-2: a Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;94:91-5.

27 Devaux CA, Rolain JM, Raoult D. ACE2 Receptor Polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, Hypertension, Multi-organ Failure, and COVID-19 Disease Outcome. *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53:425-35.

28 Thunders M, Delahunt B. Gene of the Month: TMPRSS2 (Transmembrane Serine Protease 2). *J Clin Pathol* 2020;epub ahead of print.

29 LoPresti M, et al. The Role of Host Genetic Factors in Coronavirus Susceptibility: Review of Animal and Systematic Review of Human Literature. *Am J Hum Genet* 2020;107:381-402.

30 Lukiw WJ, Pogue A, Hill JM. SARS-CoV-2 Infectivity and Neurological Targets in the Brain. *Cell Mol Neurobiol* 2020;epub ahead of print.

31 Bloise E, et al. Expression of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Cell Entry Genes, Angiotensin-converting Enzyme 2 and Transmembrane Protease Serine 2, in the Placenta across Gestation and at the Maternal-fetal Interface in Pregnancies Complicated by Preterm Birth or

Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2020;epub ahead of print.

32 Carter-Timothe ME, et al. Deciphering the Role of Host Genetics in Susceptibility to Severe COVID-19. *Front Immunol* 2020;11:1606.

33 Casrouge A, et al. Herpes Simplex Virus Encephalitis in Human UNC-93B Deficiency. *Science* 2006;314:308-12.

34 Ciancanelli MJ, et al. Infectious Disease. Life-threatening Influenza and Impaired Interferon Amplification in Human IRF7 Deficiency. *Science* 2015;348:448-53.

35 Hernandez N, et al. Life-threatening Influenza Pneumonitis in a Child with Inherited IRF9 Deficiency. *J Exp Med* 2018;215:2567-85.

36 van der Made CI, et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men with Severe COVID-19. *JAMA* 2020;epub ahead of print.

37 Zhang Q, et al. Inborn Errors of Type I IFN Immunity in Patients with Life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370.

38 Bastard P, et al. Autoantibodies against Type I IFNs in Patients with Life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370.

39 Zhang Y, et al. Interferon-Induced Transmembrane Protein 3 Genetic Variant rs12252-C Associated with Disease Severity in Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis* 2020;222:34-7.

40 Clift AK, et al. COVID-19 Mortality Risk in Down Syndrome: Results from a Cohort Study Of 8 Million Adults. *Ann Intern Med* 2020;epub ahead of print.

41 Soresina A, et al. Two X-linked Agammaglobulinemia Patients Develop Pneumonia as COVID-19 Manifestation but Recover. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31:565-9.

42 Meyts I, et al. Coronavirus Disease 2019 in Patients with Inborn Errors of Immunity: an International Study. *J Allergy Clin Immunol* 2020;epub ahead of print.

43 Ikitimur H, et al. Determining Host Factors Contributing to Disease Severity in a Family Cluster of 29 Hospitalized SARS-CoV-2 Patients: Could Genetic Factors Be Relevant in the Clinical Course of COVID-19? *J Med Virol* 2020;epub ahead of print.

44 **Casanova JL, Su HC, CHG Effort. A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection. *Cell* 2020;181:1194-9.

45 CHG Initiative. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a Global Initiative to Elucidate the Role of Host Genetic Factors in Susceptibility and Severity of the SARS-CoV-2 Virus Pandemic. *Eur J Hum Genet* 2020;28:715-8.

* à lire

** à lire absolument