

«Orteils Covid», expression cutanée d'une résistance innée au SARS-CoV-2

Dr AHMAD YATIM^a et Pr MICHEL GILLIET^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 646-52

Depuis le début de la pandémie de Covid-19, les dermatologues du monde entier ont signalé des cas inexplicables de pseudo-engelures, surnommées «orteils Covid» (COVID-toes). Cette recrudescence inhabituelle de pseudo-engelures est d'autant plus intrigante que la majorité des cas ne présentent pas de symptômes de Covid-19 ni de PCR ou de sérologie positive, malgré une exposition probable au SARS-CoV-2. Les données actuelles suggèrent que ces personnes sont prédisposées à induire une immunité innée robuste contre le SARS-CoV-2, ce qui les rend résistantes à l'infection. Une forte réponse interféron de type I, dont les pseudo-engelures sont l'expression clinique, pourrait favoriser une clairance rapide du virus, évitant à la fois la maladie et la séroconversion. Les mécanismes génétiques et moléculaires qui sous-tendent cette résistance naturelle au SARS-CoV-2 restent cependant à élucider.

COVID-toes, a cutaneous sign of innate resistance to SARS-CoV-2

Since the beginning of the COVID-19 pandemic, dermatologists around the world have reported patients with chilblain-like skin lesions on their toes, called COVID-toes. Surprisingly, the majority of these patients do not develop COVID-19 symptoms, and their nasal swabs and serological tests are unable to confirm SARS-CoV-2 infection, despite a clear exposure to the virus. Recent evidence suggests that these patients mount a robust type I interferon response to SARS-CoV-2, making them resistant to the infection. Because chilblains are hallmarks of excessive type I interferons, COVID-toes may represent the skin expression of interferon-mediated resistance to SARS-CoV-2. Uncovering the molecular pathomechanisms of COVID-toes may provide new avenues to promote SARS-CoV-2 resistance and control the COVID-19 pandemic.

INTRODUCTION

Les manifestations cliniques de la maladie causée par le SARS-CoV-2 sont d'une gravité très variable, allant d'une infection silencieuse à une maladie mortelle. La plupart des personnes infectées par le virus présentent des symptômes légers à modérés liés à l'infection des voies respiratoires supérieures, alors qu'environ 19% des cas confirmés évoluent vers une pneumonie et une insuffisance respiratoire potentiellement létale.¹ Il existe également un grand nombre de personnes infectées (jusqu'à 50%) qui restent asymptomatiques.^{2,3} Les études épidémiologiques ont identifié l'âge comme principal facteur de risque de formes graves de Covid-19,⁴ bien que la variabilité interindividuelle reste consi-

dérable dans toutes les tranches d'âge. D'un point de vue moléculaire, des études récentes indiquent qu'une expression insuffisante d'interférons (IFN) de type I chez certains individus serait un élément déterminant de l'évolution de la maladie vers une forme mortelle.⁵⁻⁹

Les IFN de type I (IFN α et IFN β) sont un groupe de cytokines antivirales qui jouent un rôle crucial dans le contrôle précoce de la réplication virale. Produits par les cellules infectées, les IFN de type I se fixent à la surface des cellules avoisinantes et déclenchent chez celles-ci l'expression de gènes possédant des activités antivirales, limitant ainsi la propagation du virus. Le coronavirus SARS-CoV-2 dispose de différents mécanismes lui permettant de limiter l'induction des IFN de type I.¹⁰⁻¹² Le contournement des IFN de type I par SARS-CoV-2 est partiel, mais suffisant pour permettre une réplication du virus chez la plupart des individus. Chez certains patients, un défaut de l'immunité liée à l'IFN de type I serait à l'origine d'une progression de la maladie vers une forme sévère. D'une part, des mutations inactivatrices au niveau des loci contrôlant la détection de l'ARN viral et les réponses IFN de type I provoquent des formes potentiellement mortelles de Covid-19 chez des personnes en bonne santé et relativement jeunes.⁶ D'autre part, des autoanticorps préexistants capables de neutraliser les IFN de type I expliquent le tableau sévère chez plus de 10% des patients âgés avec comorbidités.⁵ Ainsi, l'absence de contrôle précoce et efficace du SARS-CoV-2 par les IFN de type I est un risque majeur de maladie grave chez les patients Covid-19.

À l'autre bout du spectre de la maladie, l'étude de populations résistantes à l'infection devrait contribuer à une meilleure compréhension des interactions entre SARS-CoV-2 et la machinerie cellulaire et/ou l'immunité innée; bien qu'aucune résistance naturelle à l'infection par SARS-CoV-2 n'ait encore été signalée. Étant donné le rôle essentiel des IFN de type I dans la prévention des formes graves de Covid-19, on peut raisonnablement supposer que certains individus présentent un certain degré de résistance à l'infection par SARS-CoV-2 en raison de réponse IFN particulièrement robustes. Il serait cependant difficile d'identifier ces individus puisque, par définition, ils ne présentent aucun signe d'infection; à moins qu'une fraction d'entre eux ne développent des manifestations cliniques liées à cette forte réponse IFN, comme les engelures.

LES ENGELURES: MANIFESTATION CLINIQUE CARACTÉRISTIQUE DES INTERFÉRONOPATHIES

Les engelures, aussi appelées «pernioles», sont des lésions inflammatoires rouges à violacées qui apparaissent sur la

^aService de dermatologie et vénéréologie, CHUV, 1011 Lausanne
ahmad.yatim@chuv.ch | michel.gilliet@chuv.ch

peau des extrémités (orteils, doigts et, en moindre mesure, nez et oreilles). Il s'agit d'un signe caractéristique des maladies associées à une dérégulation des IFN de type I. Celles-ci incluent notamment certaines maladies autoimmunes comme le lupus érythémateux, ainsi que les interféronopathies héréditaires comme le lupus engelure familial, le syndrome d'Aicardi-Goutières ou la vasculopathie de l'enfant associée à STING (SAVI). Les interféronopathies congénitales sont causées par des mutations de nucléases (TREX1, RNASEH, SAMHD1) ou de « senseurs » d'acides nucléiques (STING, MDA5, RIGI) impliqués dans la défense innée contre les virus. Les engelures chroniques ou récurrentes associées aux interféronopathies sont la conséquence d'une forte libération d'IFN de type I.¹³ Il existe également des formes aiguës d'engelures, le plus souvent non récidivantes, qui touchent des personnes par ailleurs en bonne santé. Si un certain nombre se produit dans un contexte d'exposition au froid, d'autres ne rapportent aucune exposition au froid et sont désignées comme « idiopathiques ». Tout comme le lupus engelure et les engelures associées aux interféronopathies, les formes idiopathiques présentent une forte expression des gènes stimulés par l'IFN;¹⁴ ce qui suggère une pathogenèse commune aux engelures impliquant une suractivation de la voie IFN de type I.

RECRUESCENCE INHABITUELLE DE CAS D'ENGELURES DURANT LA PANDÉMIE COVID-19

Depuis le début de la pandémie de Covid-19, un nombre inhabituel de lésions acrales ressemblant à des engelures (**figure 1**), appelées pseudo-engelures ou « orteils Covid » (COVID-toes), a été signalé: au moins 1348 cas sont rapportés dans 24 séries provenant de plus de 8 pays (**tableau 1**). Elles surviennent principalement chez des adolescents et des jeunes adultes sans antécédents médicaux et sans exposition au froid. Les engelures liées au SARS-CoV-2 sont des lésions bénignes qui guérissent spontanément en quelques semaines. Il n'a pas été constaté d'association à des anomalies de

l'hémostase; il convient donc de les distinguer des lésions ischémiques acrales rapportées dans certains cas graves de Covid-19 avec coagulopathie systémique.

L'apparition d'un nombre inhabituellement élevé de cas d'engelures pendant la pandémie Covid-19 suggère un lien avec l'infection par SARS-CoV-2. Si les premiers cas ont bien été rapportés chez des patients Covid-19 confirmés avec une présentation très légère de la maladie, l'inclusion de cas consécutifs pendant les vagues locales d'épidémie n'a pas permis de documenter une infection par SARS-CoV-2 dans cette population. Cela a conduit de nombreux dermatologues à remettre en question le lien avec le virus.¹⁵⁻¹⁹ Certains auteurs ont suggéré que cette flambée de pseudo-engelures pourrait être provoquée par le confinement et la sédentarité qu'il implique.^{16,20,21} Cependant, la majorité des individus concernés ne semblent pas avoir significativement modifié leur mode de vie, ni réduit leurs activités physiques. Une hypothèse alternative est avancée pour expliquer à la fois l'apparition d'engelures et l'absence de marqueur d'infection dans cette population: de fortes réponses innées contre le SARS-CoV-2 pourraient rendre ces personnes résistantes à l'infection.²²⁻²⁴

RÉSISTANCE NATURELLE AU SARS-COV-2 CHEZ LES PATIENTS AVEC PSEUDO-ENGELURES

Une résistance naturelle est attestée par l'absence de marqueurs d'infection (tels que des preuves de la réplication de l'agent pathogène, des signes de maladie ou de séroconversion) malgré une exposition à l'agent infectieux. L'exemple le plus marquant est la protection contre l'infection par le VIH par la délétion homozygote dans son corécepteur d'entrée CCR5,²⁵ ainsi que par des autoanticorps préexistants dirigés contre CCR5.²⁶

Plusieurs observations confortent l'hypothèse d'une résistance naturelle au SARS-CoV-2 chez les patients qui présentent des pseudo-engelures:



TABLEAU 1 Caractéristiques cliniques et biologiques des cas de pseudo-engelures rapportés dans 24 publications

	A		B		C		D					
	Lieu	Nombre de cas	Sexe F/H	Âge Moyenne (écart)	Contact étroit Covid-19 Rapportés	Positifs	Signes suggestifs Covid-19 Rapportés	Positifs	PCR SARS-CoV-2 (frottis) Testés	Sérologie SARS-CoV-2 (IgG) Positifs		
Freeman, et coll., 2020 ³⁷	International	318	1	25 (17-38)	318	165 (52%)	318	104 (32%)	nd	nd		
Le Cleach, et coll., 2020 ¹⁵	France	311	1,4	25 (nd)	nd	nd	311	93 (29%)	121	75		
Fernandez-Nieto, et coll., 2020 ³⁸	Madrid, Espagne	95	0,9	23 (2-56)	95	39 (41%)	95	19 (20)	100	2 (2%)		
Piccolo, et coll., 2020 ³⁹	Italie	63	1,3	14 (12-16)	63	10 (16%)	63	5 (8%)	11	2 (18%)		
Docampo-Simón, et coll., 2020 ⁴⁰	Alicante, Espagne	59	0,7	14 (0-50)	59	17 (29%)	59	9 (15%)	37	0 (0%)		
Baeck, et coll., 2020 ³³	Belgique	54	nd	nd	nd	nd	nd	nd	47	54		
Colonna, et coll., 2020 ⁴¹	Milan, Italie	45	nd	nd	nd	nd	nd	nd	45	0 (0%)		
Lesort, et coll., 2020 ¹⁷	Lyon, France	45	1,4	30 (15-63)	45	15 (33%)	45	12 (26%)	17	0 (0%)		
López-Robles, et coll., 2020 ⁴²	Murcia, Espagne	41	1	16 (1-74)	41	6 (15%)	41	3 (7%)	19	0 (0%)		
Hubiche, et coll., 2021 ²³	Nice, France	40	1,1	22 (12-67)	40	24 (60%)	40	11 (27%)	14	0 (0%)		
Caselli, et coll., 2020 ¹⁹	Bari, Italie	38	0,7	13 (nd)	nd	nd	38	4 (10%)	38	0 (0%)		
Rosés-Gibert, et coll., 2020 ⁴³	Vitoria, Espagne	36	0,6	12 (nd) ^a	36	12 (33%)	36	7 (19%)	7	0 (0%)		
Cordoro, et coll., 2020 ³⁷	Californie, États-Unis	30	nd	- (10-19)	nd	nd	30	2 (6%)	19	0 (0%)		
Stavert, et coll., 2020 ⁴⁴	Boston, États-Unis	24	1	32 (11-64)	nd	nd	24	6 (25%)	21	1 (5%)		
Denina, et coll., 2020 ¹⁸	Turin, Italie	24	1,7	13 (10-14) ^a	24	9 (38%)	24	10 (14%)	17	1 (6%)		
Andina, et coll., 2020 ⁴⁵	Madrid, Espagne	22	0,7	12 (6-17) ^a	22	13 (59%)	22	9 (40%)	19	1 (5%)		
Roca-Ginés, et coll., 2020 ⁴⁶	Valence, Espagne	20	0,5	12 (nd)	nd	nd	20	0 (0%)	20	0 (0%)		
El Hachem, et coll., 2020 ³¹	Italie	19	0,4	14 (11-17)	19	7 (37%)	19	3 (16%)	19	0 (0%)		
Fertitta, et coll., 2021 ⁴⁷	Paris, France	17	0,7	11 (2-17) ^a	17	14 (82%)	17	7 (41%)	3	0 (0%)		
Rizzoli, et coll., 2020 ⁴⁸	Trente, Italie	16	nd	- (9-19)	nd	nd	16	0 (0%)	16	12		
Mahieu, et coll., 2020 ³⁰	Angers, France	10	nd	27 (nd)	nd	nd	10	0 (0%)	10	0 (0%)		
Rouanet, et coll., 2020 ³²	Clermont-Ferrand, France	10	1,0	33 (11-57)	nd	nd	10	5 (50%)	8	0 (0%)		
Neri, et coll., 2020 ²¹	Italie	8	2,7	- (11-15)	8	0 (0%)	8	0 (0%)	8	0 (0%)		
Aschof, et coll., 2020 ³⁵	Allemagne	3	0	14 (19-26)	3	1 (33%)	3	1 (33%)	3	0 (0%)		
Tous		1348	1,03		790	332 (42%)	1249	310 (24%)	619	15 (2,4%)	416	21 (5%)

A. Cas de pseudo-engelures signalant un contact étroit avec un patient Covid-19 confirmé ou fortement suspecté avant l'apparition des lésions cutanées.

B. Cas de pseudo-engelures rapportant des signes légers évocateurs de Covid-19 avant ou de façon concomitante aux lésions cutanées.

C. Cas de pseudo-engelures avec PCR SARS-CoV-2 sur frottis nasopharyngé positive.

D. Cas de pseudo-engelures avec sérologie SARS-CoV-2 positive en IgG.

F. et H. rapport femme sur homme; nd: non déterminé.

a. Les patients adultes ont été exclus de ces études.

- Premièrement, une exposition au SARS-CoV-2 est suggérée par un lien temporel clair entre les «épidémies» de pseudo-engelures et les vagues locales de Covid-19. Une recrudescence de cas d'engelures pendant le pic d'infections et leur diminution par la suite ont été signalées dans diverses régions d'Europe et d'Amérique du Nord, y compris dans la région de Lausanne (figure 2). De plus, un contact étroit avec une personne infectée est fréquemment rapporté avant l'apparition des engelures (généralement 2 à 4 semaines avant). Plus de 40% des cas d'engelures (332 cas sur 790) sont des contacts rapprochés de patients Covid-19 confirmés ou fortement suspectés (tableau 1A).
- Deuxièmement, des signes légers de Covid-19 sont signalés seulement chez une minorité de patients avec pseudo-engelures (24% – 310 cas sur 1249), et aucun d'entre eux n'a développé de forme grave (tableau 1B). La grande majorité est par ailleurs asymptomatique. De plus, la PCR sur frottis nasopharyngé n'a pas permis de démontrer une répllication SARS-CoV-2 dans cette population (tableau 1C). Elle est très rarement positive dans les cas de pseudo-engelures (2,4% – 15 cas positifs sur les 619 testés).
- Troisièmement, une infection par SARS-CoV-2 n'a pas pu être démontrée par sérologie (tableau 1D). Malgré une probable exposition, des anticorps spécifiques ne sont détectés que dans de rares cas (5% – 21 cas positifs sur 416 testés). De plus, nous n'avons pas mis en évidence de lymphocytes T mémoires spécifiques au SARS-CoV-2 (dans

le sang circulant ou dans la peau lésionnelle) chez plusieurs cas de pseudo-engelures avec une exposition au virus documentée, ce qui confirme l'absence de réponses immunitaires adaptatives.

- Enfin, des clusters familiaux de Covid-19 avec plusieurs cas d'engelure au sein de la fratrie ont été rapportés,²⁷ ce qui suggère une prédisposition génétique. Il est intéressant de noter que seuls les membres de la famille présentant des engelures avaient une PCR SARS-CoV-2 négative et sont restés séronégatifs.

FORTE ACTIVITÉ INTERFÉRON DE TYPE I CHEZ LES PATIENTS AVEC PSEUDO-ENGELURES

Bien que l'épidémiologie et les caractéristiques cliniques des pseudo-engelures associées au Covid-19 aient fait l'objet de nombreuses études, leur physiopathologie reste peu claire. Certains auteurs affirment que ces lésions seraient la conséquence d'une répllication du virus dans la peau. La présence de particules virales dans les cellules endothéliales du derme a été suggérée par immunohistochimie à l'aide d'anticorps dirigés contre la protéine S (Spike) du virus.^{28,29} Cependant, en accord avec les résultats de nombreux autres groupes,^{17,30-33} nous n'avons pas réussi à détecter du virus dans la peau par de multiples approches (PCR, Nanostring et microscopie électronique), et nous avons constaté que les anticorps contre la protéine S n'étaient pas spécifiques. De plus, il est très peu probable qu'une propagation aussi distale du virus et sa répllication persistante durant plusieurs semaines restent indétectables par le système immunitaire adaptatif.

Les pseudo-engelures rapportées durant la pandémie de Covid-19 présentent des similitudes cliniques et histologiques frappantes avec celles du lupus engelure et des interféronopathies,^{23,34} ce qui suggère un rôle des IFN de type I. Pour tester cette hypothèse, nous avons analysé le profil transcriptionnel sur biopsie de peau et avons mis en évidence une forte signature IFN de type I dans les pseudo-engelures, similaire à la signature transcriptionnelle du lupus. De plus, la plupart des cas présentent un score de l'IFN élevé dans le sang, indiquant une forte activité IFN de type I dans cette population. Conformément à ces observations, Lesort et coll. ont rapporté une augmentation du score de l'IFN dans des échantillons de sang provenant de cas de pseudo-engelures,¹⁷ et Aschoff et coll. ont mis en évidence une expression élevée de *MxA*, un gène inductible par l'IFN de type I, et une phosphorylation accrue de JAK1 dans les pseudo-engelures,³⁵ indiquant une activation de la voie de l'IFN de type I. De façon intéressante, Hubiche et coll. ont montré que les cellules de ces patients produisaient davantage d'IFN de type I après stimulation in vitro en comparaison à celles de patients Covid-19,²³ ce qui suggère une prédisposition à induire des réponses innées robustes chez ces individus.

Au total, l'ensemble de ces observations suggère que les personnes avec pseudo-engelures représentent une population résistante à l'infection par SARS-CoV-2, et que le mécanisme de cette résistance impliquerait une défense innée antivirale robuste.

FIG 2 Lien temporel entre vagues de Covid-19 et pseudo-engelures

Données pour le canton de Vaud en Suisse.
Partie supérieure: Covid-19, incidence cumulée sur les 14 derniers jours des nouveaux cas confirmés par PCR, total et par classe d'âge, Vaud (*par 100 000 habitants par 14 jours). Panel inférieur: cas consécutifs de pseudo-engelures pris en charge à l'hôpital universitaire de Lausanne. Les poussées de pseudo-engelures en fonction du temps sont indiquées en bleu.
F: femme; H: homme.

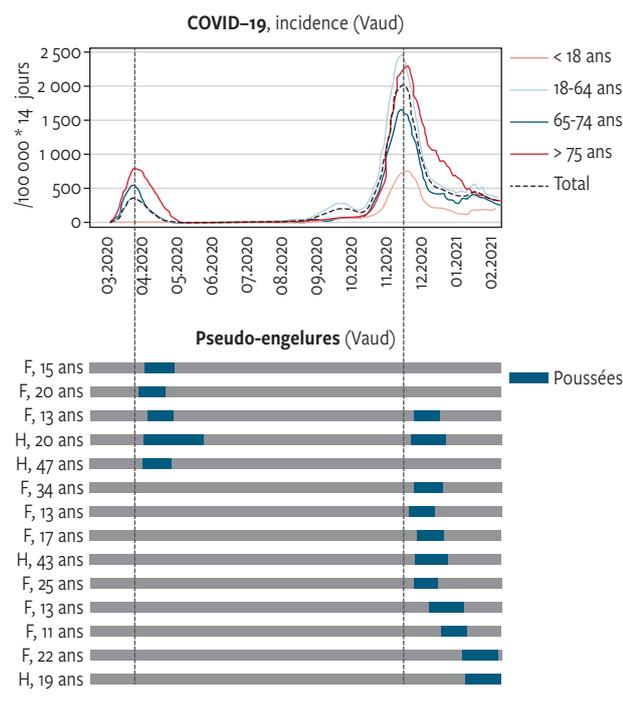
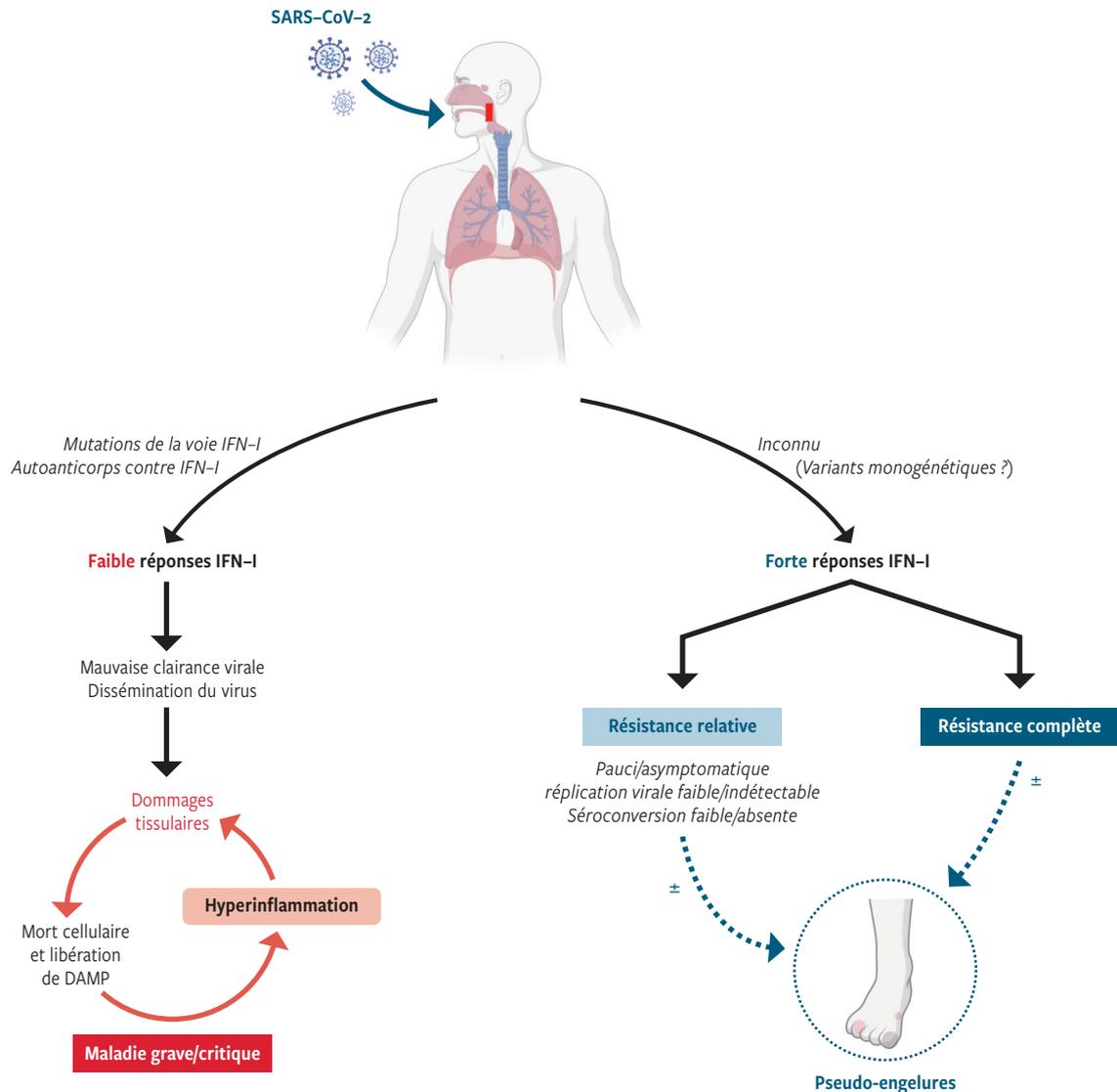


FIG 3 Rôle des interférons de type I dans la pathogenèse des cas extrêmes de Covid-19

D'une part, un mauvais contrôle précoce de SARS-CoV-2 par les IFN-I entraîne une progression de la maladie vers une forme sévère. D'autre part, une forte réponse IFN-I, dont les pseudo-engelures sont la manifestation clinique, pourrait rendre certains individus prédisposés résistants à l'infection par SARS-CoV-2. DAMP: Damage Associated Molecular Pattern (motifs moléculaires associés aux dégâts); IFN-I: interféron de type I.



CONCLUSION

Alors qu'un mauvais contrôle précoce du SARS-CoV-2 par les IFN de type I constitue un risque majeur de progression du Covid-19 vers une forme grave, une réponse innée très efficace contre le virus, dont les pseudo-engelures sont l'expression clinique, pourrait rendre certains individus prédisposés résistants à l'infection (figure 3). Dans les formes sévères de la maladie, un modèle d'immunopathologie en deux étapes est en train d'émerger,^{7-9,36} caractérisé par une réponse immune déséquilibrée: dans un premier temps, une faible production d'IFN de type I pendant les premiers jours de l'infection entraînerait une dissémination virale et des dommages tissulaires; et dans un deuxième temps, une libération exacerbée de cytokines pro-inflammatoires en réponse aux dégâts tissulaires provoquerait un choc cytokinique. À l'autre extrémité

du spectre de la maladie, une forte réponse IFN de type I favoriserait une clairance rapide du virus, prévenant ainsi la maladie et évitant la séroconversion. Les pseudo-engelures représentent donc un dommage collatéral d'une immunité innée antivirale hors norme. L'étude des patients avec pseudo-engelures offre une opportunité unique d'élucider les mécanismes génétiques et moléculaires qui sous-tendent une résistance naturelle au SARS-CoV-2. En identifiant les corrélats d'une immunité innée protectrice contre le SARS-CoV-2, ces travaux pourraient stimuler le développement de nouvelles stratégies antivirales.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les pseudo-engelures liées au SARS-CoV-2 sont des lésions bénignes qui guérissent spontanément en quelques semaines. Elles ne nécessitent pas de traitements spécifiques
- En cas de symptômes locaux associés (démangeaisons, sensation de brûlure, douleurs), un traitement par dermocorticoïdes s'avère efficace et suffisant
- Le bilan minimum chez un patient présentant des engelures en période de pandémie Covid-19 devra comporter une PCR SARS-CoV-2 sur frottis nasopharyngé, une sérologie SARS-CoV-2 et une recherche d'anticorps antinucléaire (ANA). Le bilan complémentaire sera orienté par la clinique
- Il faut rassurer les patients concernés: ces lésions signent un contact avec SARS-CoV-2 et, dans la grande majorité des cas, le virus a été éliminé efficacement et rapidement. Ces patients n'ont cependant pas développé de réponses adaptatives (anticorps) et peuvent donc présenter des lésions similaires en cas de nouveau contact

1 Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239-42.

2 Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020;323:1406-7.

3 Buitrago-García D, Egli-Gany D, Counotte MJ, et al. Occurrence and Transmission Potential of Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections: a Living Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med* 2020;17:e1003346.

4 Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors Associated with Hospital Admission and Critical Illness Among 5279 People with Coronavirus Disease 2019 in New York City: Prospective Cohort Study. *BMJ* 2020;369:m1966.

5 **Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against Type I IFNs in Patients with Life-Threatening COVID-19. *Science* 2020;370:eabd4585.

6 **Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn Errors of type I IFN Immunity in Patients with Life-Threatening COVID-19. *Science* 2020;370:eabd4570.

7 *Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell* 2020;181:1036-1045.e9.

8 Galani IE, Rovina N, Lampropoulou V, et al. Untuned Antiviral Immunity in COVID-19 Revealed by Temporal Type I/III Interferon Patterns and Flu Comparison. *Nat Immunol* 2021;22:32-40.

9 *Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired Type I Interferon Activity and Inflammatory Responses in Severe COVID-19 Patients. *Science* 2020;369:718-24.

10 Hackbart M, Deng X, Baker SC. Coronavirus Endoribonuclease Targets Viral Polyuridine Sequences to Evade Activating Host Sensors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:8094-103.

11 Shin D, Mukherjee R, Grewe D, et al. Papain-Like Protease Regulates SARS-CoV-2 Viral Spread and Innate Immunity. *Nature* 2020;587:657-62.

12 *Xia H, Cao Z, Xie X, et al. Evasion of Type I Interferon by SARS-CoV-2. *Cell Rep* 2020;33:108234.

13 Lee-Kirsch MA. The Type I Interferonopathies. *Annu Rev Med* 2017;68:297-315.

14 Magro CM, Mulvey JJ, Laurence J, et al. The Differing Pathophysiologies that Underlie COVID-19-Associated Perniosis and Thrombotic Retiform Purpura: a Case Series. *Br J Dermatol* 2021;184:141-50.

15 Le Cleach L, Dousset L, Assier H, et al. Most Chilblains Observed During the COVID-19 Outbreak Occur in Patients Who Are Negative for COVID-19 on Polymerase Chain Reaction and Serology Testing. *Br J Dermatol* 2020;183:866-74.

16 Baeck M, Peeters C, Herman A. Chilblains and COVID-19: Further Evidence Against a Causal Association. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e2-3.

17 Lesort C, Kanitakis J, Villani A, et al. COVID-19 and Outbreak of Chilblains: Are They Related? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:e757-8.

18 Denina M, Pellegrino F, Morotti F, et al. All That Glisters Is Not COVID: Low Prevalence of Seroreconversion Against SARS-CoV-2 in a Pediatric Cohort of Patients with Chilblain-Like Lesions. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1751-3.

19 Caselli D, Chironna M, Loconsole D, et al. No Evidence of SARS-CoV-2 Infection by Polymerase Chain Reaction or Serology in Children with Pseudo-Chilblain. *Br J Dermatol* 2020;183:784-5.

20 Herman A, Peeters C, Verroken A, et al. Evaluation of Chilblains as a Manifestation of the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol* 2020;156:998-1003.

21 Neri I, Virdi A, Corsini I, et al. Major

Cluster of Paediatric "True" Primary Chilblains During the COVID-19 Pandemic: a Consequence of Lifestyle Changes Due to Lockdown. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:2630-5.

22 Damsky W, Peterson D, King B. When Interferon Tiptoes Through COVID-19: Pernio-Like Lesions and Their Prognostic Implications During SARS-CoV-2 Infection. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:e269-70.

23 **Hubiche T, Cardot-Leccia N, Le Duff F, et al. Clinical, Laboratory, and Interferon-Alpha Response Characteristics of Patients with Chilblain-Like Lesions During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol* 2021;157:202-6.

24 *Lipsker D. A Chilblain Epidemic During the COVID-19 Pandemic. A Sign of Natural Resistance to SARS-CoV-2? *Med Hypotheses* 2020;144:109959.

25 Huang Y, Paxton WA, Wolinsky SM, et al. The Role of a Mutant CCR5 Allele in HIV-1 Transmission and Disease Progression. *Nat Med* 1996;2:1240-3.

26 Lopalco L. Natural Anti-CCR5 Antibodies in HIV-Infection and -Exposure. *J Transl Med* 2011;9(Suppl.1):S4.

27 *Cordero KM, Reynolds SD, Wattier R, McCalmont TH. Clustered Cases of Acral Perniosis: Clinical Features, Histopathology, and Relationship to COVID-19. *Pediatr Dermatol* 2020;37:419-23.

28 Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, et al. SARS-CoV-2 Endothelial Infection Causes COVID-19 Chilblains: Histopathological, Immunohistochemical and Ultrastructural Study of Seven Paediatric Cases. *Br J Dermatol* 2020;183:729-37.

29 Santonja C, Heras F, Núñez L, Requena L. COVID-19 Chilblain-Like Lesion: Immunohistochemical Demonstration of SARS-CoV-2 Spike Protein in Blood Vessel Endothelium and Sweat Gland Epithelium in a Polymerase Chain Reaction-Negative Patient. *Br J Dermatol* 2020;183:778-80.

30 Mahieu R, Tillard L, Le Guillou-Guillemette H, et al. No Antibody Response in Acral Cutaneous Manifestations Associated with COVID-19? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:e546-8.

31 El Hachem M, Diociaiuti A, Concato C, et al. A Clinical, Histopathological and Laboratory Study of 19 Consecutive Italian Paediatric Patients with Chilblain-Like Lesions: Lights and Shadows on the Relationship with COVID-19 Infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:2620-9.

32 Rouanet J, Lang E, Beltzung F, et al. Recent Outbreak of Chilblain-Like Lesions Is Not Directly Related to SARS-CoV-2 Infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:e689-92.

33 Baeck M, Hoton D, Marot L, Herman A. Chilblains and COVID-19: Why SARS-CoV-2 Endothelial Infection is Questioned. *Br J Dermatol* 2020;183:1152-3.

34 Batestti G, El Khalifa J, Abdelhedi N, et al. New Insights in COVID-19-Associated Chilblains: a Comparative Study with Chilblain Lupus Erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1219-22.

35 *Aschoff R, Zimmermann N, Beisser S, Günther C. Type I Interferon

Signature in Chilblain-Like Lesions Associated with the COVID-19 Pandemic. *Dermatopathology (Basel)* 2020;7:57-63.

36 *Zhang Q, Bastard P, Bolze A, et al. Life-Threatening COVID-19: Defective Interferons Unleash Excessive Inflammation. *Med (N Y)* 2020;1:14-20.

37 Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. Pernio-Like Skin Lesions Associated with COVID-19: a Case Series of 318 Patients from 8 Countries. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:486-92.

38 Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, et al. Characterization of Acute Acral Skin Lesions in Nonhospitalized Patients: a Case Series of 132 Patients During the COVID-19 Outbreak. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:e61-3.

39 Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, et al. Chilblain-Like Lesions During COVID-19 Epidemic: a Preliminary Study on 63 Patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:e291-3.

40 Docampo-Simón A, Sánchez-Pujol MJ, Juan-Carpena G, et al. Are Chilblain-Like Acral Skin Lesions Really Indicative of COVID-19? A Prospective Study and Literature Review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:e445-7.

41 Colonna C, Spinelli F, Monzani NA, Ceriotti F, Gelmetti C. Chilblains in Children in the Time of COVID-19: New Evidence with Serology Assay. *Pediatr Dermatol* 2020;37:1000-1.

42 López-Robles J, de la Hera I, Pardo-Sánchez J, Ruiz-Martínez J, Cutilas-Marco E. Chilblain-Like Lesions: a Case Series of 41 Patients During the COVID-19 Pandemic. *Clin Exp Dermatol* 2020;45:891-2.

43 Rosés-Gibert P, Gimeno Castillo J, Saenz Aguirre A, et al. Acral Lesions in a Pediatric Population During the COVID-19 Pandemic: a Case Series of 36 Patients from a Single Hospital in Spain. *World J Pediatr* 2020;16:629-32.

44 Stavert R, Meydani-Korb A, de Leon D, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 Antibodies in 24 Patients Presenting with Chilblains-Like Lesions During the COVID-19 Pandemic. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1753-5.

45 Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, et al. Chilblains in Children in the Setting of COVID-19 Pandemic. *Pediatr Dermatol* 2020;37:406-11.

46 Roca-Ginés J, Torres-Navarro I, Sánchez-Arráez J, et al. Assessment of Acute Acral Lesions in a Case Series of Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol* 2020;156:992-7.

47 Fertitta L, Welfringer-Morin A, Ouedrani A, et al. Immunological and Virological Profile of Children with Chilblain-Like Lesions and SARS-CoV-2. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e164-7.

48 Rizzoli L, Collini L, Magnano M, et al. Chilblain-Like Lesions During the COVID-19 Pandemic: a Serological Study on a Case Series. *Br J Dermatol* 2020;183:782-4.

* à lire

** à lire absolument