

LA FONDATION LÉON FREDERICQ CONTRE LA COVID-19 À LIÈGE

MAZY C (1), BONIVER J (2)

RÉSUMÉ : La Fondation Léon Fredericq soutient les médecins et les chercheurs de l'ULiège et du CHU de Liège pour faire reculer les frontières de la connaissance et contribuer à améliorer les soins aux patients. Dès le début de la crise due à la COVID-19, elle a lancé un appel aux dons visant à permettre au CHU de prendre des mesures d'urgence pour la prise en charge des patients atteints de cette maladie. En outre, en mobilisant des moyens financiers importants, elle a sélectionné treize projets de recherche visant à mieux comprendre les conséquences d'une infection par le SARS-CoV-2.

MOTS-CLÉS : *Fondation Léon Fredericq - SARS-CoV-2 - Soutien au CHU - Soins - Projets de recherche*

THE LEON FREDERICQ FOUNDATION AGAINST COVID-19 IN LIEGE

SUMMARY : The Leon Fredericq Foundation gives support to the clinicians and the scientists of the Uliège and of the CHU of Liège in order to push back the frontiers of biomedical science and to contribute to improve the care and cure of patients. Since the outbreak due to COVID-19, the Foundation has given out a call for donations in order to support urgent procedures for taking care of COVID-19 suffering patients. Furthermore, by raising important financial means, the Foundation has selected thirteen research projects aiming at a better understanding of the SARS-CoV-2-induced disease.

KEYWORDS : *Leon Fredericq Foundation - SARS-CoV-2 - Donations - Patient care - Research projects*

INTRODUCTION

Depuis plus de 30 ans, la Fondation Léon Fredericq, Fondation Hospitalo-Universitaire à Liège, soutient les médecins et les chercheurs dans leur combat contre toutes les maladies, notamment celles liées à l'apparition de virus émergents. Face à la grave crise sanitaire que nous connaissons aujourd'hui avec la propagation du nouveau coronavirus (SARS-CoV-2), la Fondation Léon Fredericq a souhaité renforcer son soutien au CHU de Liège dans la lutte contre ce fléau en lui donnant, au plus vite, les moyens supplémentaires nécessaires afin de renforcer ses capacités à lutter contre ce virus et ce, au bénéfice des patients.

Solidaire et concernée, la Fondation a lancé, dès le début de la crise, un appel aux dons afin de faire face aux besoins urgents rencontrés par le personnel soignant sur le terrain en première ligne et ce, afin d'offrir aux patients les meilleurs soins. Lancé le 20 mars 2020, cet appel aux dons a permis, grâce à la grande générosité de cœur des citoyens, des entreprises, mais aussi des ASBL et Services-Club, et grâce à un mécanisme de solidarité incroyable, de récolter plus de 750.000 €. Grâce à ce formidable soutien, le CHU de Liège a pu acquérir en urgence des équipements pour les unités de soins COVID, dont des respirateurs et des moniteurs, ainsi que pour les laboratoires d'analyse. Une partie

de ce soutien a également permis la mise en place d'un soutien psychologique renforcé pour le personnel soignant.

Enfin, les dons de la Fondation ont permis une contribution importante au financement de projets de recherche menés au sein du CHU et de l'Université de Liège avec, pour objectif, de faire évoluer au plus vite les connaissances du monde médical sur la COVID-19, afin de la combattre au mieux. En effet, plus convaincue que jamais du bien-fondé de son action, et outre l'appel aux dons destinés à garantir les meilleurs soins aux patients, la Fondation Léon Fredericq a lancé, dès le 24 mars 2020, un appel à projets portant sur la COVID-19. Cet appel a connu un énorme succès avec le dépôt de 20 projets fondamentaux et cliniques portés, non pas uniquement par des virologues ou infectiologues, mais aussi par des pneumologues, gynécologues, néphrologues, généticiens, oncologues, hématologues et bien d'autres, mobilisés et unis dans la lutte contre le coronavirus. Un engouement porteur d'espoir dans un contexte difficile.

À l'issue de l'évaluation réalisée par les commissions scientifiques présidées par le Professeur B. Rogister, Vice-Doyen à la recherche de la Faculté de Médecine, la Fondation Léon Fredericq a décidé de soutenir 13 projets au sein du CHU de Liège et de l'Université de Liège pour un montant total de 650.000 €, grâce à des moyens financiers mobilisés en urgence, venant principalement de legs et dons dédiés à la recherche médicale, mis à disposition par des fonds associés tels le Fonds Léon Fredericq ASBL et le Centre anticancéreux ASBL. Des projets ambitieux, innovants, porteurs d'excellence et de créativité, collaboratifs, mais surtout et toujours, des projets en faveur du patient. Les

(1) Directrice, Fondation Léon Fredericq, Liège, Belgique.

(2) Administrateur, Fondation Léon Fredericq, Liège, Belgique.

subsidés dédiés à ces 13 projets ont été mis à disposition des chercheurs dès le 4 mai 2020. Ces projets sont brièvement décrits ci-dessous et quelques résultats préliminaires sont exposés.

BREFS DESCRIPTIFS DES PROJETS SOUTENUS ET RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

COLLECTE D'ÉCHANTILLONS DE MATÉRIEL CORPOREL HUMAIN (MCH) CHEZ DES PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIRUS SARS-COV-2 ET CHEZ LES DONNEURS SAINS DANS LE CONTEXTE DE LA PANDÉMIE COVID-19 DANS UN BUT DE RECHERCHE

Pr *BEGUIN Yves*, Chef du Service d'Hématologie, CHU de Liège.

La pandémie de COVID-19 a entraîné une excitation dans le milieu scientifique, aussi bien au niveau des chercheurs que des biobanques. Ce nouveau virus génère, effectivement, de nombreux sujets de recherche à explorer, pour lesquels un travail sur matériel corporel humain s'avère indispensable. La Biothèque Hospitalo-Universitaire de Liège (BHUL), biobanque du CHU de Liège, a donc été sollicitée pour la collecte de matériel sanguin et respiratoire chez les patients atteints par le virus SARS-CoV-2. Ainsi, 290 patients ont été prélevés au cours de la crise. Les tubes de sang prélevés sur EDTA, sur héparine et en tubes secs ont été traités rapidement après prélèvement afin de stocker du sang complet, des culots cellulaires (pour en extraire ARN et ADN), du plasma et du sérum à -80°C . Plusieurs projets de recherche se mettent en place grâce à ces échantillons.

Parallèlement, une collecte de matériel sanguin a été réalisée chez les membres du personnel du CHU de Liège et de l'ULiège travaillant sur le site du CHU. Chaque participant a complété un questionnaire afin d'enrichir la collection de données qui permettront de réaliser des corrélations. Ces informations concernent les habitudes de travail du personnel (contact avec patients, contact avec patients COVID ou échantillons infectieux...), le développement de symptômes associés à la maladie, les voyages réalisés, les antécédents médicaux et la prise de médicaments... Plus de 4.000 personnes ont participé à cette étude au cours de 3 phases espacées de 6 semaines entre les mois d'avril et d'août 2020, générant ainsi plus de 100.000 aliquots congelés par la biobanque ! Une partie des échantillons collectés a, notamment, servi à réaliser une étude de sérologie COVID visant

à établir le taux d'exposition au virus et les facteurs de risque de contamination. Un article reprenant les résultats obtenus au cours de la première phase de prélèvements est actuellement soumis pour publication. La mise en place de telles collections a été possible grâce à la précieuse collaboration de nombreux intervenants, dont beaucoup de volontaires, au sein de différents services de l'institution.

CARACTÉRISATION ANATOMO-CLINIQUE DE L'ATTEINTE RÉNALE DE LA COVID-19 SUR BASE DE BIOPSIES RÉNALES POST-MORTEM

Dr *DELANAYE Pierre*, Chef de Clinique au Service de Néphrologie et Médecine interne, CHU de Liège.

Le coronavirus SARS-CoV-2 est capable d'affecter, directement ou indirectement, d'autres organes, y compris les reins (1). Des biopsies rénales systématiques post-mortem ont été réalisées chez des patients décédés en salle d'hospitalisation ou aux soins intensifs. L'étude se focalise sur les résultats histologiques de ces biopsies rénales prélevées, ainsi que sur l'histoire clinico-biologique des patients. L'étude histologique inclut : (a) une description conventionnelle en microscopie optique basée sur les colorations classiques; (b) une immuno-histologie utilisant des anticorps dirigés contre (i) les antigènes viraux du SARS-CoV-2, (ii) les marqueurs membranaires standards des cellules inflammatoires infiltrant le parenchyme rénal, et (iii) les marqueurs membranaires et cytoplasmiques typiques des différents segments du tubule rénal (y compris la distribution rénale de l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2); et (c) une microscopie électronique (focalisée sur la membrane basale glomérulaire et la cellule tubulaire proximale). L'âge moyen de la population étudiée ($n = 16$) est de $68,2 \pm 12,8$ ans, avec une prédominance masculine (68,7 %). L'hypertension artérielle, le diabète et l'insuffisance rénale sont présents dans 62,5 %, 56,3 % et 42,9 % de la population étudiée, respectivement. La durée médiane d'hospitalisation est de 14 jours. La prise en charge aux soins intensifs a été nécessaire dans 62,5 % des cas hospitalisés. Une protéinurie a été observée dans 53,3 % des cas, tandis que l'insuffisance rénale aiguë est présente chez environ 60 % des patients. La lésion histologique principalement démontrée est une nécrose tubulaire aiguë (NTA), de gravité variable, mais retrouvée systématiquement, sans inflammation tubulaire ni interstitielle. Une congestion des capillaires glomérulaires et péri-tubulaires a été observée, respectivement, dans 56,3 % et 87,5 % des prélèvements, sans preuve de thrombus. Des corrélations ont été trouvées entre le stade d'in-

suffisance rénale aiguë et la gravité de la NTA (Spearman : $r = 0,68$, $p = 0,03$). La protéine N du SARS-CoV-2 (2019-nCoV N-Protein) a été détectée au pôle baso-latéral des cellules du tubule distal dans 9 cas sur 16. La RT-PCR à la recherche de l'ARN viral total au niveau du rein était négative pour le SARS-CoV-2 ($n = 5$). La microscopie électronique ($n = 10$) n'a pas montré d'inclusions virales. En conclusion, les biopsies rénales réalisées en post-mortem immédiats chez les patients décédés de la COVID-19 mettent en évidence un aspect de NTA, sans inflammation glomérulaire ou interstitielle significative. Le tube distal pourrait être le réservoir viral au niveau du rein. Les conséquences à moyen et long termes de la néphropathie COVID-19 sont évidemment inconnues il est donc essentiel de comprendre cette nouvelle néphropathie virale à SARS-CoV-2 afin de mieux la soigner, voire de prévenir la phase aiguë et donc de limiter les séquelles à moyen et long termes.

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DES LÉSIONS PULMONAIRES INDUITES PAR LA COVID-19 : CORRÉLATIONS ANATOMO-CLINIQUES

Pr DELVENNE Philippe, Chef du Service d'Anatomie pathologique, CHU de Liège.

Le virus SARS-CoV-2 est source de complications pulmonaires aggravant fortement le pronostic des patients (2). Tant les mécanismes physiopathologiques en cause que les marqueurs de sévérité de l'atteinte sont encore mal connus. Il est donc essentiel d'identifier des marqueurs diagnostiques, pronostiques et prédictifs pour les patients.

Les lésions pulmonaires observées chez les patients atteints de la COVID-19 sont globalement semblables à celles retrouvées dans les autres maladies à coronavirus (SARS et MERS). La présence de lésions endothéliales et de microthrombi n'est cependant que peu retrouvée dans les autres pneumonies virales et pourrait être une caractéristique des maladies à SARS-CoV-2 (2).

Dans ce contexte, le lien entre inflammation et coagulopathies a été étudié chez des patients décédés au CHU de Liège et ayant fait l'objet d'un prélèvement *post-* ou *peri-mortem*. Des quantités importantes de filets d'ADN (NETs pour Neutrophil Extracellular Traps) ont été détectées dans plusieurs compartiments pulmonaires (voies aériennes, tissu alvéolaire ou interstitiel et vaisseaux sanguins). Cette libération excessive de NETs pourrait contribuer, non seulement à la formation de thromboses, mais aussi à une réaction inflammatoire ampli-

fiée, ainsi qu'aux dommages alvéolaires diffus et aux dépôts de fibrine extra-vasculaire, voire à la fibrose. Cette étude suggère que ces NETs constituent une cible thérapeutique potentielle des complications sévères de la COVID-19.

MODÈLE CELLULAIRE NON INFECTIEUX PERMETTANT DE TESTER RAPIDEMENT DES DROGUES ACTIVES CONTRE LE SARS-CoV-2

Dr DI VALENTIN Emmanuel, Responsable de la Plateforme des Vecteurs viraux du GIGA, ULiège.

Il n'existe aucun traitement antiviral efficace contre le SARS-CoV-2 qui est responsable de la pandémie actuelle. Les efforts de recherche sont donc axés sur le développement rapide de vaccins et l'évaluation de drogues antivirales. Tester l'efficacité de ces dernières sur des cultures de virus est laborieux et nécessite un environnement de haute sécurité BSL3 («Bio-Security Level 3»). Afin de pouvoir évaluer rapidement, en toute sécurité et à grande échelle, l'efficacité de différents médicaments agissant contre ce virus, des cellules exprimant ces enzymes virales, et dont l'activité enzymatique serait aisément quantifiable, seront générées. Dans une première phase, une librairie de médicaments sera testée en espérant, ainsi, identifier une drogue efficace contre ce virus.

Le projet visera aussi à inhiber les interactions (plutôt que l'activité polymérase) entre les différentes sous-unités de la structure du virus avec des molécules, en espérant ainsi :

- démontrer que certains composés déjà identifiés ciblent, ou non, cette structure,
- identifier d'autres composés qui pourraient être utilisés en combinaison de ceux déjà découverts.

ÉTUDE DES EXOSOMES CIRCULANTS COMME ÉLÉMENT PRÉDICTIONNEL D'UNE INFECTION SÉVÈRE À COVID-19

Dr GUIOT Julien, Chef de Clinique au Service de Pneumologie, CHU de Liège.

Dans le but de définir des biomarqueurs de sévérité de la COVID-19, ce projet vise à évaluer la voie de l'activation neutrophilique via l'étude des nucléosomes circulants contenant des marqueurs de cette activation. Cet outil permettrait d'identifier les personnes à risque de dégradation clinique, mais également d'approcher les mécanismes physiopathologiques en cause.

Les résultats préliminaires de l'étude sur 40 patients hospitalisés au CHU de Liège ont permis de démontrer que le taux de nucléosomes circulants était fortement majoré dans le plasma

des patients souffrant d'une infection par le virus SARS-CoV-2 en comparaison aux personnes non infectées. De plus, le taux de nucléosomes H3.1 ainsi que de nucléosomes citrullinés se majorait avec la sévérité de la pathologie. Le niveau de nucléosomes circulants est également identifié comme corrélé au niveau d'interleukine-6 plasmatique.

Ces résultats préliminaires seront à valider sur une étude plus large prospective. Cette première étude suggère que le taux de nucléosomes circulants ainsi que leurs modifications épigénétiques pourraient aider à la stratification du risque de développer une forme sévère d'infection par le virus SARS-CoV-2. La majoration du niveau de nucléosomes circulants H3.1 et de nucléosomes citrullinés pourrait correspondre à un relargage de NETs (Neutrophilic Extracellular Traps), raison pour laquelle une étude ciblant d'autres marqueurs spécifiques (myéloperoxydase - MPO - et neutrophile élastase - NE) sera également couplée aux explorations en cours.

ÉTUDE PROSPECTIVE DES MODULATIONS EXOSOMIQUES PRÉSENTES CHEZ LES PATIENTS ADULTES QUI SOUFFRENT D'UN SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGÜE (SDRA) POST-SARS-CoV-2

Pr MISSET Benoit, Chef de Service des Soins intensifs, CHU de Liège.

La recherche de biomarqueurs fiables, sensibles et peu invasifs est un enjeu de premier ordre pour la médecine moderne. En effet, ces biomarqueurs ont le potentiel de transformer la prise en charge médicale en améliorant le dépistage et le diagnostic, mais aussi en permettant de mieux appréhender la physiopathologie d'une maladie ou sa réponse à un traitement donné.

L'infection grave à SARS-CoV-2 consiste en une pneumonie responsable du «syndrome de détresse respiratoire aiguë» (SDRA), entité clinique qui consiste en un œdème pulmonaire lésionnel – c'est-à-dire qu'il n'est pas induit par une dysfonction cardiaque gauche – et un aspect de «dommage alvéolaire diffus» en histologie (2). Il est considéré comme une exacerbation de la réponse immune et inflammatoire du poumon à l'agression – induite par le virus dans le cas de la COVID-19. La médiation de cette inflammation est complexe et fait intervenir de nombreuses molécules ou cellules de la défense immunitaire. Les exosomes sont des nano-vésicules entourées d'une membrane lipidique, dérivée de la membrane cellulaire, qui transportent des protéines, des métabolites, des lipides et des nucléotides, dont les micro-

ARN ou miARN. Les miARN sont des régulateurs de l'expression des gènes. Dans une étude précédente, nous avons identifié quatre miARN exprimés de manière significativement plus importante chez des patients présentant un SDRA par rapport à un groupe témoin.

L'objectif principal de notre étude est de caractériser une signature exosomique particulière dans le sang des patients présentant un SDRA induit par le SARS-CoV-2, par rapport à des témoins porteurs de SDRA d'une autre origine ou ne présentant pas de SDRA. Nos résultats pourraient permettre de déterminer un rôle pronostique et/ou d'améliorer notre connaissance de la physiopathologie de la COVID-19. L'étude prévoit d'explorer 30 patients avec un SDRA dû à la COVID-19, 15 patients avec un SDRA d'une autre origine et 15 patients de soins intensifs sans SDRA. Les données démographiques et physiologiques des patients ainsi que leur devenir seront recueillis grâce au dossier médical habituel des patients.

TRANSMISSION VERTICALE ET IMPACT OBSTÉTRICAL AINSI QUE NÉONATAL D'UNE PRIMO-INFECTIION AU SARS-CoV-2

Pr NISOLLE Michelle, Chef du Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Liège.

La grossesse induit des modifications physiologiques des systèmes immunitaire et cardiorespiratoire chez la femme. Ce statut la prédispose à des complications respiratoires plus sévères lors d'infection virale des voies respiratoires.

L'objectif primaire du projet consiste à évaluer le risque de transmission materno-foetale du virus SARS-CoV-2. Les objectifs secondaires consistent à analyser les répercussions de l'infection COVID-19 sur l'évolution de la grossesse ainsi que celle du nouveau-né. Au tout début, il s'agissait d'une étude prospective monocentrique d'une cohorte de patientes enceintes COVID-19 positif au sein d'une population de 2.500 patientes qui accouchent dans le Service de Gynécologie-Obstétrique au CHR Liège, en collaboration avec le Service de Néonatalogie (Pr V. Rigo). Cependant, le faible nombre de patientes infectées a poussé à ouvrir d'autres centres d'étude, à savoir la Maternité (Pr A. Béliard) et la Pédiatrie (Dr N. Saive) du CHBA (Centre Hospitalier du Bois de l'Abbaye) ainsi que la Maternité (Dr R. Louis) et la Néonatalogie (Dr P. Maton) du CHC (Centre Hospitalier Chrétien) MontLegia. L'accord final du Comité d'éthique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège a été obtenu le 25 août 2020. Les prélèvements à réaliser chez la mère, le nouveau-né et

sur le placenta lors de l'accouchement chez les participantes à l'étude ont débuté. Une première collecte rétrospective de données a été réalisée et a permis de valider la base de données, ce qui conforte dans la nécessité de réaliser une étude à plus large échelle.

Les résultats préliminaires concernent la période du 16 mars (date du début du plan d'urgence dans les hôpitaux) au 30 juin 2020. Toutes les patientes enceintes pour lesquelles un test RT-PCR est revenu positif ont été incluses, ce qui représente un total de 16 femmes, dont 5 ont été infectées au premier trimestre et 11 au 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de leur grossesse. Sur les 16 patientes, 2 étaient asymptomatiques lors du prélèvement réalisé lors du dépistage systématique pré-accouchement. Les 14 autres ont présenté des symptômes typiques de l'infection. La toux, la fièvre, la fatigue et l'essoufflement sont retrouvés chez au moins la moitié de celles-ci, ce qui est identique à la symptomatologie décrite dans la littérature (5, 6-10). À la date du 30 juin, 2 patientes ont présenté une fausse couche (précoce et au deuxième trimestre) et 1 patiente une crise d'éclampsie, toutes pendant leur infection aiguë. Neuf patientes ont accouché, à terme, sans complication liée à la COVID-19. Quatre patientes ont accouché pendant leur infection et 5 plusieurs semaines après l'épisode aigu. Trois bébés (33 %) ont été hospitalisés dans le Service de Néonatalogie, nés de mamans infectées au moment de l'accouchement. Deux bébés ont été testés et l'infection a été infirmée. Le troisième, né de la maman éclampsique, a été hospitalisé pour détresse respiratoire transitoire et encéphalopathie de grade 1.

Les conséquences fœtales sont encore peu étudiées car les patientes ayant contracté le virus en début de grossesse n'ont pas encore accouché. La transmission mère-enfant n'a pas encore pu être investiguée car le prélèvement nasal n'a été réalisé que chez 2 nouveau-nés et aucun prélèvement sur les annexes fœtales n'a encore été effectué. L'inclusion dans l'étude permettra de rendre ces prélèvements systématiques.

En conclusion de ces résultats préliminaires et des acquis de la littérature, les femmes enceintes ne semblent pas être une population à risque pour la COVID-19. Néanmoins, il faut plus de recul et une analyse sur un plus grand nombre de patientes, ce qui permettra de stratifier les analyses selon le moment de l'infection (1^{er}, 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre) et le caractère symptomatique ou non, mais aussi d'étudier l'impact sur la grossesse, le fœtus et la transmission.

LES PATHOLOGIES OBSTRUCTIVES SONT-ELLES DES FACTEURS DE RISQUE DE DÉVELOPPER DES COMPLICATIONS PULMONAIRES LIÉES À LA COVID-19 ?

Dr SCHLEICH Florence, Chef de Clinique au Service de Pneumologie, CHU de Liège et Département des Sciences de la Motricité, ULiège.

Le projet consiste à recenser l'évolution des patients COVID-19 pris en charge au CHU de Liège et les classer en fonction de leur pathologie broncho-pulmonaire sous-jacente. Le but est d'évaluer si l'asthme, l'asthme sévère ou le syndrome obstructif fixé (BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive) représentent des facteurs de risque de développer des complications pulmonaires lors d'une infection à SARS-CoV-2. L'objectif est de mettre en évidence des facteurs cliniques et biologiques prédictifs de ce risque. Les recommandations internationales conseillent l'usage régulier d'un traitement de fond par corticostéroïdes inhalés (CSI) chez le patient asthmatique durant l'infection. Le projet vise à confirmer l'innocuité des CSI et des traitements biologiques en cas d'infection COVID-19. Des marqueurs biologiques sont également mesurés en «baseline» et au cours du suivi.

Les observations déjà réalisées au CHU de Liège montrent que parmi 596 adultes hospitalisés, l'asthme et la BPCO étaient constatées chez, respectivement, 9,6 % et 7,7 % des patients. Aux soins intensifs, les proportions de patients asthmatiques, avec BPCO ou sans obstruction des voies respiratoires étaient de, respectivement, 17,5 %, 19,6 % et 14,0 %. Un tiers des patients avec BPCO sont décédés pour 7 % des personnes asthmatiques et 13,6 % des patients sans obstruction des voies respiratoires. Une analyse multivariée montre que l'asthme et la BPCO ne sont pas des facteurs de risque indépendants pour l'admission en soins intensifs et le décès.

ORGANISATION DES SOINS ONCOLOGIQUES AU CHU DE LIÈGE DANS UN CONTEXTE DE PANDÉMIE COVID-19

Pr JERUSALEM Guy, Chef du Service d'Oncologie médicale, CHU de Liège.

La nouvelle pandémie COVID-19 modifie la prise en charge des patients oncologiques. Le premier objectif de ce projet est d'étudier la sécurité de la poursuite des traitements systémiques anti-tumoraux dans le contexte actuel de pandémie. Le deuxième objectif est de comprendre les inquiétudes et les ressentis des patients par rapport au risque de contracter l'infection et ses conséquences. Le troisième objectif est

d'évaluer le taux d'infection et de séroconversion asymptomatique chez ces patients en comparaison à la population globale. Le quatrième objectif est de mieux comprendre les raisons de détresse du personnel soignant en Oncologie afin de mieux organiser des mesures de soutien psychologique.

Les premiers résultats de ce projet sont décrits dans l'article du Pr. G. Jérusalem inclus dans ce numéro de la Revue médicale (3).

INFECTION COVID-19 ET DÉFICIT EN ALPHA-1 ANTITRYPSINE

Pr BOURS Vincent, Chef du Service de Génétique humaine, CHU de Liège.

Le déficit en alpha-1 antitrypsine est une pathologie génétique fréquente (prévalence de 1/2.500 en Europe de l'Ouest), liée à des mutations inactivatrices du gène SERPINA1, et responsable de troubles respiratoires et hépatiques. Diverses mutations ont été décrites, mais les deux mutations les plus fréquentes sont les mutations S et Z. L'allèle «normal» est désigné par la lettre M.

Les individus porteurs hétérozygotes de la mutation Z, de même que ceux porteurs des génotypes MZ ou SZ, peuvent présenter des altérations pulmonaires asymptomatiques. En outre, ils présentent un risque accru d'emphysème et de pathologie pulmonaire, en particulier s'ils sont fumeurs. En Belgique, on s'attend à des fréquences de porteurs de 1,7 % pour l'allèle Z et 5,4 % pour l'allèle S, respectivement.

Le but de l'étude est de définir si les allèles S et Z sont associés à un risque accru de pathologie pulmonaire suite à une infection par le SARS-CoV-2. Pour cela, la fréquence des allèles S et Z sera étudiée dans trois cohortes : 1. patients hospitalisés en soins intensifs ou décédés avec une infection COVID-19 démontrée (infection très sévère); 2. patients hospitalisés en soins normaux avec une infection COVID-19 démontrée (infection sévère); 3. cohorte contrôle de personnes non infectées. La fréquence des allèles S et Z sera comparée entre les cohortes 1 + 2 et 3, entre les cohortes 1 et 3 et entre les cohortes 1 et 2. L'étude est en cours.

ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ DE L'ANGIOTENSINE II CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT D'INFECTION PAR COVID-19 AU CHU DE LIÈGE

Pr CAVALIER Etienne, Chef du Service de Chimie clinique, CHU de Liège.

L'enzyme de conversion de l'Angiotensine II (ACE2) dégrade l'angiotensine II (ou angiotensine 1-8) en angiotensine 1-7. L'angiotensine 2

est un peptide possédant une action biologique importante, vasoconstrictrice, fibrosante et pro-inflammatoire. Elle stimule aussi la production d'aldostérone via sa fixation sur le récepteur AT1. Par contre, l'angiotensine 1-7 possède des propriétés opposées à celles de l'angiotensine 2, notamment via la fixation sur son récepteur MAS. L'angiotensine 2 peut également se fixer sur un autre récepteur, appelé AT2, ce qui entraîne une vasodilatation, une élévation de la bradykinine et de la natriurèse. Enfin, l'ACE2 convertit également l'angiotensine I en angiotensine 1-9, laquelle est ensuite transformée en angiotensine 1-7 par l'ACE I. Cette cascade, assez élégante, est cependant dérégulée par le SARS-CoV-2 qui utilise l'ACE2 comme récepteur pour pénétrer à l'intérieur des cellules cibles. L'inhibition de l'activité de l'ACE2 subséquente a pour effet d'augmenter la concentration en angiotensine 2 et de diminuer celle en angiotensine 1-7.

Le but de notre projet est de mettre au point le dosage simultané des différents peptides issus du métabolisme de l'angiotensine par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC/MSMS), puis de corrélérer les scores de gravité des patients avec la balance angiotensine 2 – angiotensine 1-7. À cette fin, les peptides d'intérêt ont été marqués au deutérium (standard interne) puis injectés dans la LC/MSMS afin d'optimiser leur séparation. La suite du projet sera de valider la génération des différents peptides vaso-actifs par l'ACE1 et l'ACE2 endogènes en incubant le plasma des patients avec un excès d'angiotensinogène (cf. dosage de l'activité de la rénine). Lorsque cette étape sera validée, le dosage des peptides vaso-actifs sera réalisé chez les patients COVID-19 pour lesquels du plasma congelé est conservé à - 80° C.

OPTIMISATION DU DIAGNOSTIC DE LA COVID-19 ET ÉTUDE APPROFONDIE DE LA PERSISTANCE DE VIRUS INFECTIEUX CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS

Dr DARCIS Gilles, Chef de Clinique au Service des Maladies infectieuses, CHU de Liège.

Le diagnostic de la COVID-19 est un vrai challenge pour le clinicien. La durée de contagiosité ainsi que les facteurs cliniques ou virologiques qui l'influencent restent mal définis. En réalisant simultanément des PCR sur différents sites, un test antigénique et un dosage des anticorps chez un grand nombre de patients se présentant aux urgences pour suspicion de COVID-19, il est proposé de mieux définir quel test/combo de tests diagnostiques est le plus perfor-

mant en fonction du type de présentation et de la durée des symptômes.

Par ailleurs, les patients ayant au minimum un test PCR positif sont suivis au cours du temps et les mêmes analyses seront réalisées une fois par semaine pour une durée de 3 semaines au total, ou plus si un prélèvement est toujours positif par PCR au terme des 3 semaines. Les échantillons positifs par PCR sont systématiquement mis en culture pour s'assurer de la viabilité du virus détecté et, donc, de la contagiosité supposée du patient. Cette étude doit permettre d'apporter des réponses à des questions fondamentales sur le plan du diagnostic et du suivi des patients atteints de la COVID-19, avec des implications directes sur les plans thérapeutique et épidémiologique.

ÉTUDE DE LA PATHOGÉNIE DU SARS-CoV-2 ET DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE INDUITE PAR CE VIRUS

Pr *MOUTSCHEN Michel*, Chef du Service des Maladies infectieuses et de Médecine interne générale, CHU de Liège.

Il est essentiel de mieux comprendre la pathogénie de l'infection par le SARS-CoV-2 et le développement de l'immunité antivirale pour mettre au point des stratégies efficaces de prévention et de traitement. Une collecte d'échantillons de matériel corporel humain chez des patients infectés par le virus SARS-CoV-2 et hospitalisés est actuellement en cours (voir projet d'Y. Beguin ci-dessus). Ces échantillons seront utilisés pour comprendre en profondeur la pathogénie du SARS-CoV-2 et la réponse immunitaire qu'il induit via les manipulations suivantes :

- mesure de la production d'anticorps et de leur capacité à neutraliser le virus,
- séquençage complet du virus et de l'hôte,
- mesure de la réponse immunitaire par immuno-phénotypage et mesure de la production de diverses cytokines.

Ces diverses analyses, corrélées à l'évolution clinique des patients, permettront d'obtenir des éléments clés dans la course à une meilleure prise en charge des patients atteints de la COVID-19.

CONCLUSION

L'exposé de ces treize projets de recherche et des quelques résultats préliminaires déjà obtenus démontre le dynamisme de la recherche au CHU de Liège et à l'ULiège avec le soutien de la Fondation Léon Fredericq. La plupart des promoteurs de ces projets sont des médecins du CHU, ce qui démontre combien il est important que l'hôpital universitaire s'investisse non seulement dans les soins de la plus haute qualité, mais aussi par une participation concrète à l'amélioration des connaissances.

BIBLIOGRAPHIE

1. Epicum P, Grosch S, Bouquegneau A, et al. Atteintes rénales de la COVID-19. *Rev Med Liege* 2020;**75** (Suppl):S109-S114.
2. Delvenne M, de Froidmont S, Davenne E, et al. Lésions pulmonaires dans la COVID-19 sévère : confrontation anatomoclinique. *Rev Med Liege* 2020;**75** (Suppl):S101-S108.
3. Jérusalem G. Organisation des soins en cancérologie dans le contexte de la COVID-19 : expérience au CHU de Liège. *Rev Med Liege* 2020;**75** (Suppl):S38-S40.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr J. Boniver, Fondation Léon Fredericq, Liège, Belgique.
Email : j.boniver@chuliege.be