



Pôle Technologie Santé



Pôle Technologie Santé

Laboratoire Rodolphe Mérieux - Liban

Laboratoire de Biochimie et Thérapies moléculaires

Laboratoire de Pharmacologie, Pharmacie clinique
et contrôle de qualité des médicaments

Laboratoire de nutrition humaine

LISTE DES PRESTATIONS DE SERVICE

- Tests spécialisés dans les maladies du métabolisme lipidique et les anévrismes de l'aorte ascendante
- Recherche de la mutation libanaise du récepteur des LDL
- Recherche de mutations dans les gènes codant le récepteur des LDL, les gènes *APOB* et *PCSK9* à l'origine de l'hypercholestérolémie familiale
- Etudes des gènes impliqués dans l'anévrisme de l'aorte ascendante et la maladie de Marfan.
Ces diagnostics se font en collaboration avec l'équipe du Pr Catherine Boileau à l'INSERM U698.
- Le test Lipoprint (étude de LDL petites et denses) se fait en collaboration avec le Pr Aydénian à la Faculté de pharmacie.

LES COLLABORATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES

- INSERM U698/U1148, Laboratory for Vascular Translational Science, Hôpital Bichat, Paris.
- Département de Génétique, Hôpital Bichat (Professeur Catherine Boileau).
- INSERM U781, Hôpital Necker-Paris.
- INSERM UMRS939, Dyslipidémies, inflammation et athérosclérose dans les maladies métaboliques, Hôpital de La Pitié Salpêtrière, Paris.
- Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Unité de Recherche neuroendocrinienne, Québec
- Karolinska Institutet, The Atherosclerosis Research Unit, Solna, Stockholm
- Karolinska Institutet, The Metabolism Unit, Huddinge, Stockholm
- MIT and Harvard Medical School, Boston
- CNRS Libanais
- Hôtel Dieu de France de Beyrouth



Campus de l'innovation et du sport, bloc C, 3^e étage
01-421000 ext. 6687/6790, marianne.abifadel@usj.edu.lb



Directeur : Pr Marianne Abi Fadel

LABORATOIRE DE BIOCHIMIE ET THÉRAPIES MOLÉCULAIRES (LBTM)

Les maladies cardiovasculaires constituent une des principales causes de mortalité et de morbidité dans le monde. L'identification de nouveaux acteurs impliqués dans ces pathologies permet, au-delà d'une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie, la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques permettant de lutter contre ces maladies.

Les activités du Laboratoire de Biochimie et Thérapies moléculaires portent sur les études biochimique, génétique, moléculaire, protéique, cellulaire et clinique des grandes pathologies métaboliques comme l'hypercholestérolémie et les anévrismes de l'aorte ascendante ainsi que des thérapies innovantes, dans le but d'une meilleure compréhension de ces maladies, de leur diagnostic et de leur traitement. Ces pathologies sont très fréquentes dans la population libanaise notamment l'hypercholestérolémie familiale dont la fréquence au Liban est l'une des plus élevées au monde. Nos travaux de recherche, dont l'objectif consiste, à travers l'identification d'un nouveau gène impliqué dans une pathologie, à déterminer une nouvelle cible thérapeutique, se font en collaboration avec des équipes internationales et ont déjà mené à des avancées biologiques et pharmaceutiques majeures. C'est ainsi qu'en collaboration avec l'équipe du Pr Boileau à l'INSERM U698 à Paris, nos travaux ont permis la découverte d'un nouveau gène dans l'hypercholestérolémie familiale *PCSK9* (Abi Fadel M. et al. *Nature Genetics* 2003) qui constitue une nouvelle cible thérapeutique faisant l'objet actuellement d'études cliniques en phase III avec des résultats préliminaires intéressants. Ceci nous a certes permis d'acquérir une expertise internationalement reconnue dans ce domaine et différents prix nationaux et internationaux, mais a surtout permis d'approfondir l'étude de ces pathologies dans la population libanaise et de créer de nouveaux espoirs dans la lutte contre les maladies du cholestérol et leurs complications cardiovasculaires.

OBJECTIFS

Les objectifs du laboratoire sont doubles

Du point de vue scientifique :

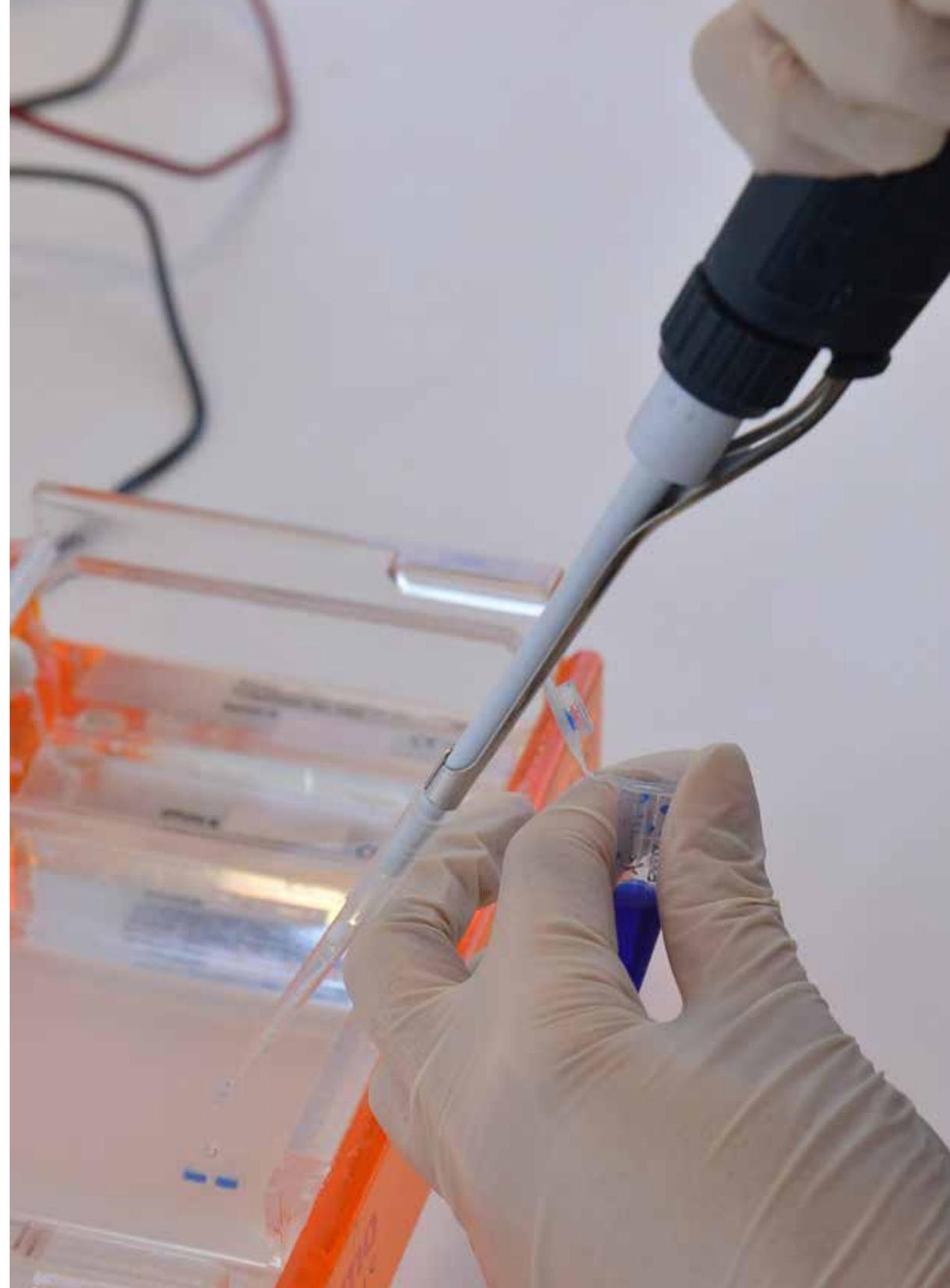
- Détermination des causes génétiques de l'hypercholestérolémie familiale dans la population libanaise où cette pathologie est des plus fréquentes au monde.
- Cartographie génétique et identification de nouveaux gènes impliqués dans l'hypercholestérolémie familiale.
- Exploration du rôle de PCSK9 et des nouveaux gènes identifiés dans le métabolisme du cholestérol .
- Recherche des facteurs génétiques majeurs et modificateurs associés à l'hypercholestérolémie monogénique, aux dyslipidémies athérogènes et à leurs complications cardiovasculaires.
- Etudes des facteurs pharmacogénomiques et pharmacogénétiques dans ces pathologies.
- Identification des gènes et des mutations responsables des anévrismes de l'aorte ascendante au Liban.
- Mise au point de tests génétiques et biochimiques de diagnostic précoce pour favoriser le dépistage, le diagnostic et la prévention de ces pathologies biochimiques.
- Recherche de nouvelles cibles thérapeutiques et études biochimiques, génétiques et cliniques des médicaments que les firmes pharmaceutiques développent à partir des cibles découvertes.

Du point de vue académique et formation à la recherche :

- Accueil et encadrement des étudiants en master, doctorat, des post-doctorants et chercheurs de la faculté de pharmacie de l'USJ, des autres facultés ou universités nationales ou internationales. Accueil et encadrement des étudiants en cotutelle de thèse entre l'USJ et les universités européennes partenaires consolidant et développant ainsi les recherches avec les laboratoires internationaux avec qui nous collaborons.

ACTIVITÉS

- Recrutement de patients et études familiales
- Cartographie pangénomique
- Evaluation moléculaire et cellulaire de gènes candidats
- Séquençage par la méthode de Sanger et séquençage haut débit (analyses du séquençage de l'exome entier...)
- Tests lipidiques spécialisés
- Tests enzymatiques spécialisés
- Etudes des lipoprotéines (Lp(a), LDL petites et denses)
- Différentes méthodes génétiques et biochimiques d'étude des maladies du métabolisme lipidique :
 - Hypercholestérolémie
 - Hypocholestérolémie
 - Taux de HDL-cholestérol bas
 - Taux de triglycérides élevés....
 - Etude de différents autres facteurs de risque cardiovasculaire et d'accidents vasculaires cérébraux.
- Différentes méthodes génétiques et biochimiques d'étude des anévrismes de l'aorte ascendante et de la Maladie de Marfan.



3. Un laboratoire de recherche dont les thématiques actuelles sont les suivantes :

- Protocole pulmonaire : recherche des virus responsables non identifiés en routine
 - Protocole approuvé par le comité d'éthique de l'USJ
 - Mise en place en pédiatrie (HDF)
 - Recrutement faible
- Recherche des virus émergents respiratoires responsables d'épidémies : H1N1, Coronavirus, etc.
- Les pathogènes responsables de fléaux : hépatites, VIH, Mycobactéries, etc.
- Sérotypage et résistance des pneumocoques
- Étude du support génétique de la résistance chez les bactéries les plus fréquentes au Liban
- Étude de l'activité des nouvelles molécules antibactériennes, participation à des essais internationaux
- Contrôle qualité microbiologique : nouvelles techniques moléculaires pour le diagnostic et la recherche des contaminants des médicaments, produits de santé, cosmétiques et denrées alimentaires
- Observatoire des agents pathogènes et de la résistance des bactéries aux antibiotiques au Liban
- Développer une recherche fondamentale et appliquée en virologie et dans le domaine des vaccins
- Les résistances aux antibiotiques
- Mise au point de nouvelles techniques moléculaires pour le diagnostic et la recherche des contaminants des médicaments, produits de santé, cosmétiques et denrées alimentaires. Exemple : puce à ADN avec commercialisation
- Recherches de bactéries résistantes dans les denrées alimentaires (projet en cours)
- Recherche d'antibiotiques dans les viandes et autres denrées alimentaires au Liban

PARTENAIRES NATIONAUX ET INTERNATIONAUX

- **Hôpitaux** : HDF, Bellevue, Levant, Saint-Georges, Nabatiyeh, CHN Laboratoires de biologie médicale
- **Institut Pasteur**, Paris - France
- **Firmes pharmaceutiques** : Roche diagnostic, GSK, MSD, Sanofi-Aventis, Bioteck
- **Laboratoires régionaux**
Ministère de la santé - Ministère de l'agriculture
OMS – CNRS-L - UE - ESA



Directeur : Pr Dolla Karam Sarkis



LABORATOIRE RODOLPHE MÉRIEUX - LIBAN (LRM)

Le « Laboratoire Rodolphe Mérieux » est un centre de recherche et de diagnostic en agents pathogènes et des maladies infectieuses. Il abrite également un observatoire des agents pathogènes et de la résistance aux antibiotiques. C'est le septième laboratoire de ce type à être mis en place pour aider les pays en cours de croissance à combattre les maladies contagieuses, et à établir un programme de croissance reposant sur la prévention et le diagnostic, sans distinction entre médecine humaine et médecine animale. L'observatoire a également vocation de lutter contre les épidémies.

Cet observatoire est unique en son genre au Liban et au Moyen-Orient. Il a pour fonction d'attirer tous les acteurs de la santé désireux de procéder à des examens microbiologiques qu'il est impossible de faire sans des équipements techniques spéciaux et des procédures particulières. Le but de cet observatoire central est de coopérer avec tous les secteurs de la santé au Liban et au Moyen-Orient, comme les hôpitaux et les facultés de santé publique ainsi que les autorités sanitaires concernées.

Le « Laboratoire Rodolphe Mérieux » est hébergé au 5^e étage du Pôle Technologie Santé. Formé de laboratoires d'un haut niveau de protection, deux P2 et un P3, le LRM-Liban est agencé pour répondre aux normes standards internationales appliquées en cas de manipulation d'agents pathogènes transmissibles et dangereux pour l'homme selon la classification de l'OMS (virus des hépatites, VIH, Mycobactéries, virus émergents : H1N1, Coronavirus...). Ce laboratoire, intégré dans le réseau GABRIEL (Global Approach for Biological Research on Infectious Epidemics in Low income countries), est destiné à la recherche et l'enseignement.



OBJECTIFS

- Réalisation d'analyses médicales complexes ou confirmer un diagnostic.
- Partenaire de programmes de recherche internationaux notamment dans le domaine des tuberculoses multi résistantes et des infections respiratoires, et de programmes de recherche nationaux dans le domaine du VIH / SIDA, des hépatites et des maladies tropicales négligées.
- Amélioration de la formation en biologie grâce à la création de partenariats entre les laboratoires hospitaliers publics et les universités.
- Etre à la disposition des étudiants pour leur permettre d'étudier les pathologies spécifiques de leur pays.
- Observatoire des agents pathogènes et de leur résistance aux antibiotiques.

ACTIVITÉS

L'observatoire est équipé pour mettre en évidence des pathogènes émergents à l'origine d'épidémies et d'infections respiratoires survenues au cours de la décennie passée. Les plus connues de ces infections sont dues aux virus de l'influenza et dernièrement les coronavirus, à l'origine ces dernières années d'inflammations graves et parfois mortelles.

Il est difficile d'examiner ces virus à l'éclosion de l'épidémie ; ils doivent faire l'objet de diagnostics par des techniques moléculaires spécialisées, mises au point rapidement dans les laboratoires de la fondation.

L'importance de ces examens ne réside pas seulement dans le traitement de ces infections, mais dans le dépistage des types viraux nouveaux au Moyen-Orient, venus en général d'Extrême-Orient, et dont l'observation, dans des conditions semblables, a lieu dans les sept autres observatoires de la Fondation Mérieux hors de France (Laos, Chine, Cambodge, Madagascar, Haïti, Tadjikistan et Mali). L'observatoire s'occupe aussi d'examiner les bactéries à l'origine de la tuberculose et d'observer leur extension géographique, en particulier les cas résistants aux antibiotiques. Les résultats de ces examens sont comparés à ceux que publient les autres observatoires de la chaîne Mérieux. Les statistiques sur l'extension de cette bactérie et sa résistance aux antibiotiques, sont publiées annuellement. Cette publication est importante dans l'établissement de nouveaux protocoles



thérapeutiques.

On souligne également l'importance du programme de recherche nationale et internationale que développe l'observatoire sur le virus du sida (HIV), l'hépatite B et C et les maladies tropicales orphelines. L'importance du programme tient au fait qu'il ne se limite pas au diagnostic, mais s'étend aussi à l'examen des nouveaux protocoles thérapeutiques appliqués sur le plan international, pour combattre ces maladies.

L'observatoire a également pour activité de surveiller la résistance aux antibiotiques à l'échelle nationale et régionale, en collaboration avec les sociétés savantes et le ministère de la santé.

En pratique ce laboratoire constitue :

1. Un laboratoire de diagnostic moléculaire des maladies infectieuses :

- PCR HBV quantitative
- PCR HCV quantitative
- Typage de l'HCV
- PCR HIV- 1 quantitative
- PCR MTB qualitative
- PCR et Typage des Mycobactéries atypiques
- PCR et détermination de la Sensibilité de Mycobacterium tuberculosis à la Rifampicine et à l'Isoniazide
- PCR et Typage de l'HPV
- PCR STD (détection et différenciation des pathogènes sexuellement transmissibles)
- PCR CMV quantitative
- Virus respiratoires : H1N1, H5N1, H7N9, Coronavirus, etc.

2. Un centre pour la tuberculose :

- Les mycobactéries : cultures et identification : les manipulations doivent obligatoirement se faire au P2 et P3



Directeur : Dr Khalil Hérou



LABORATOIRE DE NUTRITION HUMAINE (LDNH)

OBJECTIFS

Le laboratoire de nutrition humaine est destiné à offrir aux enseignants-chercheurs et aux étudiants-chercheurs du département de nutrition, un environnement qui répond à leurs besoins pour entreprendre des recherches dans les domaines de la « Nutrition Humaine », de la « Nutrition et Physiologie du sportif », et plus tard dans le domaine de la « Technologie Alimentaire ». Ce laboratoire composé actuellement de trois salles avec un hall d'attente et des douches, est surtout destiné à accueillir les sujets humains sains ou souffrant de maladies métaboliques non contagieuses, recrutés pour les différents projets de recherche entrepris, afin de les soumettre à des évaluations nutritionnelles, des questionnaires servant d'outils de recherche et d'investigation, leur faire voir « de visu » des modèles alimentaires qu'ils pourront comparer avec ce qu'ils consomment dans leur diète afin de pouvoir estimer la taille des portions, d'analyser la composition de leur corps en termes de tissus maigres, de graisses et d'eau à l'aide d'un équipement approprié. Par ailleurs les chercheurs aspirent d'équiper le laboratoire avec du matériel de mesure des paramètres



physiologiques pendant l'effort physique comme la VO2 Max, la teneur d'oxygène dans le sang, celle de CO2, celle d'acide lactique, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire etc., afin de pouvoir entreprendre des recherches de pointe en termes de physiologie du sport et l'amélioration des performances sportives.

Ils se résument à ce qui suit :

- S'affirmer en tant qu'axe de recherche en matière de nutrition/santé, c'est-à-dire offrir une infrastructure capable d'entreprendre des recherches en matières de liens entre la nutrition et les maladies non contagieuses (MCV, Diabète, Syndrome Métabolique, etc.)
- S'affirmer en tant qu'axe de recherche en matières de : liens entre nutrition, entraînement et performances sportives ; et également entre activité physique et prévention et traitement des maladies non contagieuses.

ACTIVITÉS

L'activité principale du centre de recherche pendant les années 2013-2014 et 2014-2015 est l'étude nutrition/activité physique/santé/biosurveillance sur une population de l'USJ (ENASB-USJ), qui consiste à établir chez cette population, les liens pouvant exister entre les habitudes alimentaires, l'activité physique et la présence de polluants de l'environnement dans le sang d'une part, et les risques de maladies cardiovasculaires et de diabète d'autre part. Les locaux du PTS servent à recevoir les sujets recrutés pour l'étude, leur administrer les questionnaires adaptés, notamment le questionnaire de fréquence alimentaire en présence des modèles alimentaires, le questionnaire international de l'activité physique, et le questionnaire socio-démographique, prendre leurs mesures anthropométriques, mesurer leur tension artérielle et pratiquer l'analyse corporelle sur l'appareillage électronique/informatique disponible.

COLLABORATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES

- Ministère de l'environnement au Liban
- Institut de Recherches Industrielles (IRI)
- AFSASS – France





Directeur : Pr Lydia Khabbaz



LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET CONTRÔLE DE QUALITÉ DES MÉDICAMENTS (LPCQM)

Les trois principaux domaines d'activités du laboratoire sont la **pharmacologie**, la **pharmacie clinique** et le **contrôle de qualité des médicaments**.

L'activité de **pharmacologie** est une activité de recherche : étude des polymorphismes génétiques impliqués dans la réponse et les effets secondaires des médicaments en particulier ceux du système neuro-psychiatrique. L'activité de **pharmacie clinique** est axée sur l'optimisation de la prise en charge médicamenteuse des patients hospitalisés notamment les enfants et sujets âgés. Enfin, le **contrôle de qualité des médicaments** comprend les contrôles physico-chimiques, l'analyse des principes actifs et des excipients. Les expertises de contrôle de qualité des médicaments sont réalisées à la demande du ministère libanais de la Santé publique, des compagnies et industries pharmaceutiques. Le laboratoire est un des premiers à avoir été reconnu par le ministère de la Santé publique comme laboratoire de référence dans le contrôle de qualité des médicaments.

Enfin, le laboratoire de Pharmacologie effectue des analyses de routine : cotinine (marqueur du tabac), médicaments dans les fluides biologiques, détermination de polymorphismes génétiques (cf. liste de prestations de service).

ACTIVITÉS

A. Recherche

- Axe Pharmacogénétique

- Recherche de facteurs génétiques intervenant dans la variabilité de la réponse à la morphine en période postopératoire
- Recherche de facteurs génétiques intervenant dans la variabilité de la réponse à la morphine chez les patients cancéreux
- Etude de la relation entre l'efficacité de la rispéridone dans l'autisme et les mutations de la P-glycoprotéine (P-gp) cérébrale
- Polymorphismes impliqués dans la réponse des patients aux antidépresseurs
- Individualisation du traitement anticoagulant au Liban : établissement d'un algorithme prédictif des doses d'AVK

- Axe de Pharmacie Clinique

- Evaluation de l'impact de la présence d'un pharmacien au sein d'un service clinique
- Modèles évaluant l'adhésion des patients aux traitements
- Evaluation des prescriptions pédiatriques hors indication (régulations européennes et nord-américaines combinées)
- Traduction arabe et validation de questionnaires utilisés en clinique

- Axes en collaboration

- Effet du tabagisme sur les femmes enceintes et le fœtus : projet en collaboration avec le département de Nutrition de la FP.
- Pharmacologie de l'allongement du QT (des modèles cellulaires à la clinique) : projet en collaboration avec le laboratoire de physiologie cardiaque (Pr Nassim Fares), FM.

B. Contrôle de qualité des médicaments

Tests physico-chimiques : désintégration, dissolution, identification et dosage de principes actifs et des excipients, analyse d'impuretés, pouvoir rotatoire ...

C. Analyses de routine

Marqueur du tabagisme (cotinine), dosage des médicaments dans les fluides biologiques, détermination de certains polymorphismes génétiques (SNPs) de gènes impliqués dans la variabilité de la réponse aux traitements (cf. liste des prestations de services).

LISTE DES PRESTATIONS DE SERVICE

- Dosage de la cotinine dans les urines et la salive
- Identification et dosage des principes actifs et des excipients ou additifs dans les formes pharmaceutiques
- Dosages plasmatiques des médicaments (antipsychotiques, antidépresseurs, antidiabétiques oraux et autres à la demande du médecin traitant)
- Polymorphismes génétiques (SNPs):
 - *MTHFR* (c.677C>T) : méthotrexate et 5-FU et facteur de risque de fausses couches à répétitions.
 - *VKORC1* (c.1173C>T et c.-1639G >A) : AVK notamment de première génération
 - *OPRM1* (c.118A>G): *recepteur opiacé mu*
 - *COMT* (p.Val158Met) : catéchol-O-méthyltransférase
 - *ABCB1* (c.3435C>T) : P-glycoprotéine

LES COLLABORATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES

- Hôtel-Dieu de France (HDF)
- Faculté de Médecine, USJ
- Université Américaine de Beyrouth (AUB)
- Bellevue Medical Center (BMC)
- Université Libanaise, Faculté de Pharmacie
- SESOBEL
- Ministère de l'Environnement au Liban
- Ministère de la Santé publique au Liban
- Firmes pharmaceutiques
- Faculté de Pharmacie de Paris Descartes, INSERM U1144
- Faculté de Pharmacie de l'Université de Montréal, Canada

