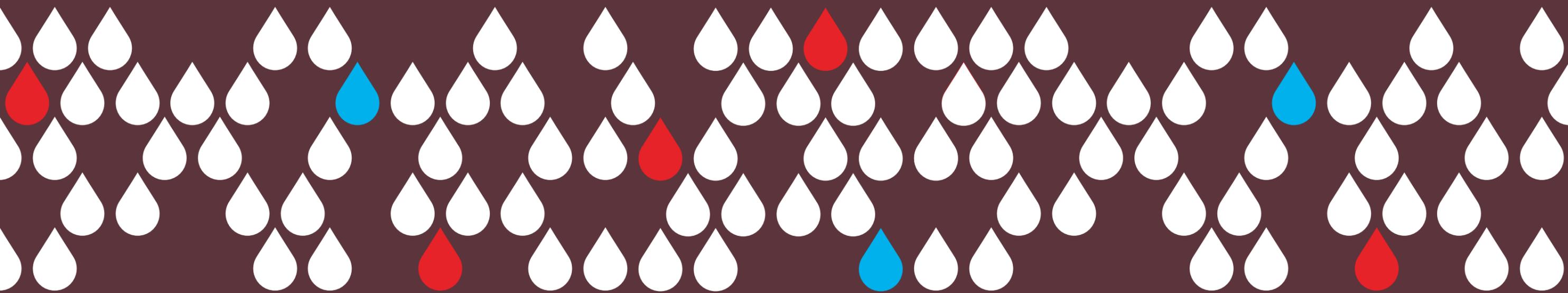


**RAPPORT
ANNUEL
2017**



LNS
LUXEMBOURG





SOMMAIRE

LE MOT DE LA PRÉSIDENTE	6
01. INTRODUCTION	8
La vocation, les objectifs et les priorités	10
Les démarches qualité	10
Les organes de gouvernance	11
L'organigramme	12
Les chiffres clés en 2017	14
La rétrospective 2017	16
02. LE LABORATOIRE NATIONAL DE SANTÉ EN 2017	20
02.1 LA DIRECTION	22
Interview : Friedrich Mühlischlegel	
02.2 LE DÉPARTEMENT DE MÉDECINE LÉGALE	30
Interview : Elizabet Petkovski	
02.3 LE DÉPARTEMENT DE PATHOLOGIE MORPHOLOGIQUE ET MOLÉCULAIRE	38
Interview : Michel Mittelbronn	
02.4 LE DÉPARTEMENT DES LABORATOIRES PROTECTION DE LA SANTÉ	46
Interview : Claude Schummer	
02.5 LE DÉPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE	54
Interview : Joël Mossong	
02.6 LE DÉPARTEMENT DE GÉNÉTIQUE	62
Interview : Daniel Stieber	
02.7 LE DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE MÉDICALE	70
Interview : France Debaugnies	
02.8 LE DÉPARTEMENT ADMINISTRATIF, FINANCES ET SERVICES SUPPORT	78
Interview : Nathalie Braam	
03. LE BILAN FINANCIER	86
Actif	88
Capitaux propres et passifs	89
Compte des profits et pertes	90
04. PUBLICATIONS	92



LE MOT DE LA PRÉSIDENTE

UNE ANNÉE PLACÉE SOUS LE SIGNE DU DIALOGUE ET DE L'OUVERTURE

Tendre vers toujours plus d'excellence est le mot d'ordre de notre institution et 2017 n'a pas dérogré à la règle. De nombreux événements et activités médicales sont venus en effet ponctuer cette année qui renforcent davantage la crédibilité du Laboratoire national de santé, non seulement sur le plan national mais aussi international.

Depuis le 1^{er} février 2017, le LNS a un nouveau directeur en la personne du Pr Dr Friedrich Mühlischlegel. Ce spécialiste en microbiologie médicale a acquis une solide expérience sur le terrain avant de se consacrer pendant de nombreuses années à la formation et à la recherche, en particulier à l'École de Biosciences de l'Université de Kent, un centre de premier plan en Grande-Bretagne dans les sciences biologiques. En parallèle à sa carrière d'enseignant et de chercheur, il a été directeur médical de l'ensemble des laboratoires à l'East Kent Hospitals University NHS Foundation Trust, qui figure parmi les dix plus grands groupes hospitaliers au Royaume-Uni et dessert une population de 759000 personnes. Fort de sa grande expérience médicale et managériale, cet adepte d'un management flexible, dynamique et coopératif était le candidat idéal pour diriger un établissement de santé publique avec des activités aussi diverses que le LNS.

Sous la férule de son nouveau directeur, le Laboratoire a poursuivi en 2017 la stratégie 2016-2018 mise en place par l'ancien directeur ad interim, le Pr Dr Philippe Hartemann. La biologie médicale, qui dépendait de l'ancien département de médecine, est devenue un département à part entière et porte à six le nombre de départements scientifiques du LNS. Dans le cadre d'une nomination conjointe au Luxembourg Institute of Health (LIH) et au Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB) de l'Université du Luxembourg et d'une dotation de la Chaire PEARL du Fonds National de la Recherche, le Pr Dr Michel Mittelbronn crée début 2017 la toute première unité de neuropathologie au Luxembourg au sein du nouveau département de pathologie morphologique et moléculaire. Médecin pathologiste spécialisé dans les maladies du système nerveux, le Pr Dr Mittelbronn a été pendant plusieurs années à la tête de l'unité diagnostique de l'institut neurologique Ludwig Edinger à Francfort (Universitätsklinikum Goethe Universität). En mars 2017, il accepte également de prendre la tête du département de pathologie morphologique et moléculaire. Sur son initiative, le département développe une politique de dialogue et d'ouverture avec les cliniciens et les patients. Dans le même

temps, le projet de télépathologie, qui permet d'analyser plus rapidement et à distance les échantillons de tissus cancéreux pendant une procédure chirurgicale, s'implante progressivement dans les hôpitaux luxembourgeois. Ce projet ambitieux, actuellement en cours d'implémentation dans les quatre établissements hospitaliers (CHEM, CHL, HRS et CHDN), a été possible grâce à un don généreux de la Fondation Cancer qui a permis d'acquérir l'équipement nécessaire.

Au sein du département de génétique, l'équipe de la plateforme de biologie moléculaire, bio-informatique et séquençage, placée sous la responsabilité du Dr sc. Daniel Stieber, a mis au point de nouveaux tests permettant de détecter les altérations moléculaires associées aux syndromes des cancers héréditaires. Cette nouvelle méthode, basée sur une approche de séquençage d'ADN de nouvelle génération (NGS), va permettre de diminuer le nombre d'échantillons traités à l'étranger et d'analyser d'autres maladies à composante génétique, l'objectif final étant de faire du LNS l'interlocuteur unique pour la génétique au Luxembourg et de faire évoluer le département de génétique en Centre National de Génétique Humaine.

En octobre 2017, après un important travail de préparation et de suivi des opérations par les services de support, le département de médecine légale est rejoint par le service d'identification génétique, localisé jusque-là à Luxembourg-Ville, qui emménage, avec le service médico-judiciaire et le service de toxicologie médico-légale, dans la phase II du nouveau bâtiment du LNS à Dudelange. Dans le cadre du projet *umedo* (unité médico-légale de documentation des violences, anciennement Opferambulanz), le service médico-judiciaire a continué à élaborer des conventions avec les cliniques partenaires. D'ici la fin du premier semestre 2018, ce nouveau service, dont le but est d'offrir un examen gratuit aux personnes victimes de violences physiques avec une documentation des blessures ainsi qu'un relevé de preuves, sera lancé.

Le département des laboratoires protection de la santé du LNS a également concrétisé son projet de collaboration avec deux laboratoires de la Grande Région (au pays de la Sarre) spécialisés dans la surveillance alimentaire. Outre l'échange d'échantillons visant à augmenter la rentabilité de l'équipement et des ressources humaines, le projet a pour objectif de favoriser les synergies scientifiques et analytiques entre les trois institutions.

Fin 2017, le LNS accueille aussi deux nouveaux colocalitaires, l'Integrated Biobank of Luxembourg (IBBL) et le Laboratoire de médecine vétérinaire (LMVE), faisant de notre bâtiment un véritable pôle de compétences multidisciplinaires et offrant un grand potentiel de coopération.

À l'image des années précédentes, 2017 aura été le théâtre de mutations rapides et profondes pour le LNS qui, plus que jamais, entend assumer pleinement son rôle de laboratoire national de référence au service de la population. Je tiens à exprimer ici mon entière gratitude à l'ensemble du personnel du Laboratoire national de santé. Sans son enthousiasme, son dévouement, ses grandes facultés d'adaptation et son travail de qualité, rien de ce qui vient d'être évoqué ci-dessus n'aurait été possible.

Merci à tous !

Pr Dr Simone P. NICLOU



01

INTRODUCTION



LA VOCATION, LES OBJECTIFS ET LES PRIORITÉS

Le Laboratoire national de santé (LNS) est un établissement public, créé par la loi du 7 août 2012 et fonctionnant sous la tutelle du Ministère de la Santé à Luxembourg. Il est organisé en institut pluridisciplinaire qui comporte, à côté d'un département administratif, six départements scientifiques regroupant chacun les services relatifs aux domaines de la pathologie morphologique et moléculaire, de la génétique, de la biologie médicale, de la microbiologie, de la médecine légale et de la protection de la santé.

UN LABORATOIRE NATIONAL DE RÉFÉRENCE

Le LNS a pour vocation d'être un laboratoire national de référence, de

jouer un rôle important dans la politique sanitaire nationale et d'assurer des missions à caractère médico-légal. Ses principaux objectifs sont de développer des activités analytiques et d'expertise scientifique liées à la prévention, au diagnostic et au suivi des maladies humaines.

Le LNS contribue également au développement, à l'harmonisation et à la promotion des méthodes techniques de laboratoire, en étroite collaboration avec les laboratoires d'analyse du pays et de l'étranger. Il développe des activités de recherche et d'enseignement en collaboration avec les partenaires ad hoc au Luxembourg et à l'étranger.

EXCELLENCE, QUALITÉ, PROFESSIONNALISME ET PRIMAUTÉ AU PATIENT

Les priorités du LNS sont au nombre de quatre : excellence, qualité, professionnalisme et primauté au patient.

L'excellence, la qualité et le professionnalisme doivent être présents à tous les niveaux pour que l'institution puisse pleinement assumer son rôle de laboratoire national de référence au service de la population.

Le LNS entend également placer le patient et sa santé au centre de ses activités et mettre l'humain au cœur de toutes ses initiatives.

LES DÉMARCHES QUALITÉ

Afin de fournir des services de qualité et de répondre au mieux aux exigences de ses clients, le Laboratoire national de santé a mis en œuvre les axes d'orientation suivants :

- le respect des bonnes pratiques professionnelles et de l'éthique, en tenant compte des exigences d'indépendance, de transparence et d'ouverture qui s'imposent ;
- le respect strict de la législation en vigueur ;

- la gestion d'un personnel compétent et en nombre suffisant, directement impliqué dans le projet des démarches qualité ;
- la garantie des meilleures conditions de réalisation des analyses, par le biais d'une formation continue visant au développement permanent des compétences techniques et par la mise en œuvre et l'entretien d'équipements performants ;

- la surveillance de la performance du Laboratoire via des audits internes et externes réguliers ;
- le respect de normes ISO pour que les services prestés répondent aux besoins des clients (ISO 15189:2012 et ISO 17025:2005) ;
- le traitement efficace des réclamations et non-conformités par le développement d'actions correctives ;
- l'optimisation continue des processus.

LES ORGANES DE GOUVERNANCE

Le LNS est un établissement public géré par un Conseil d'administration. La direction du laboratoire est confiée à un directeur assisté par le comité de direction et un conseil scientifique.

CONSEIL D'ADMINISTRATION¹

Le Conseil d'administration est l'organisme gestionnaire du LNS. Il définit la politique générale, l'organisation et le fonctionnement du Laboratoire dans le respect des lois, règlements et conventions applicables.

Présidente

Pr Dr Simone P. Niclou

Membres effectifs

Délégués du Ministère de la Santé

Pr Dr Simone P. Niclou, présidente
Dr Jean-Claude Schmit, vice-président
Dr pharm. Cynthia Oxacelay
M. Xavier Poos
Dr Marc Schlessler
Mme Lucienne Thommes

Délégués du Ministère de la Justice

M. Luc Reding
M. Georges Oswald, expert avec voix consultative

Déléguée du Ministère de l'Enseignement

Supérieur et de la Recherche
Mme Josiane Entringer

Déléguée du Ministère de l'Économie

Dr Françoise Liners

Délégué du Ministère des Finances

M. Serge Hoffmann

Représentant du personnel du LNS

M. Frank Maas

COMITÉ DE DIRECTION

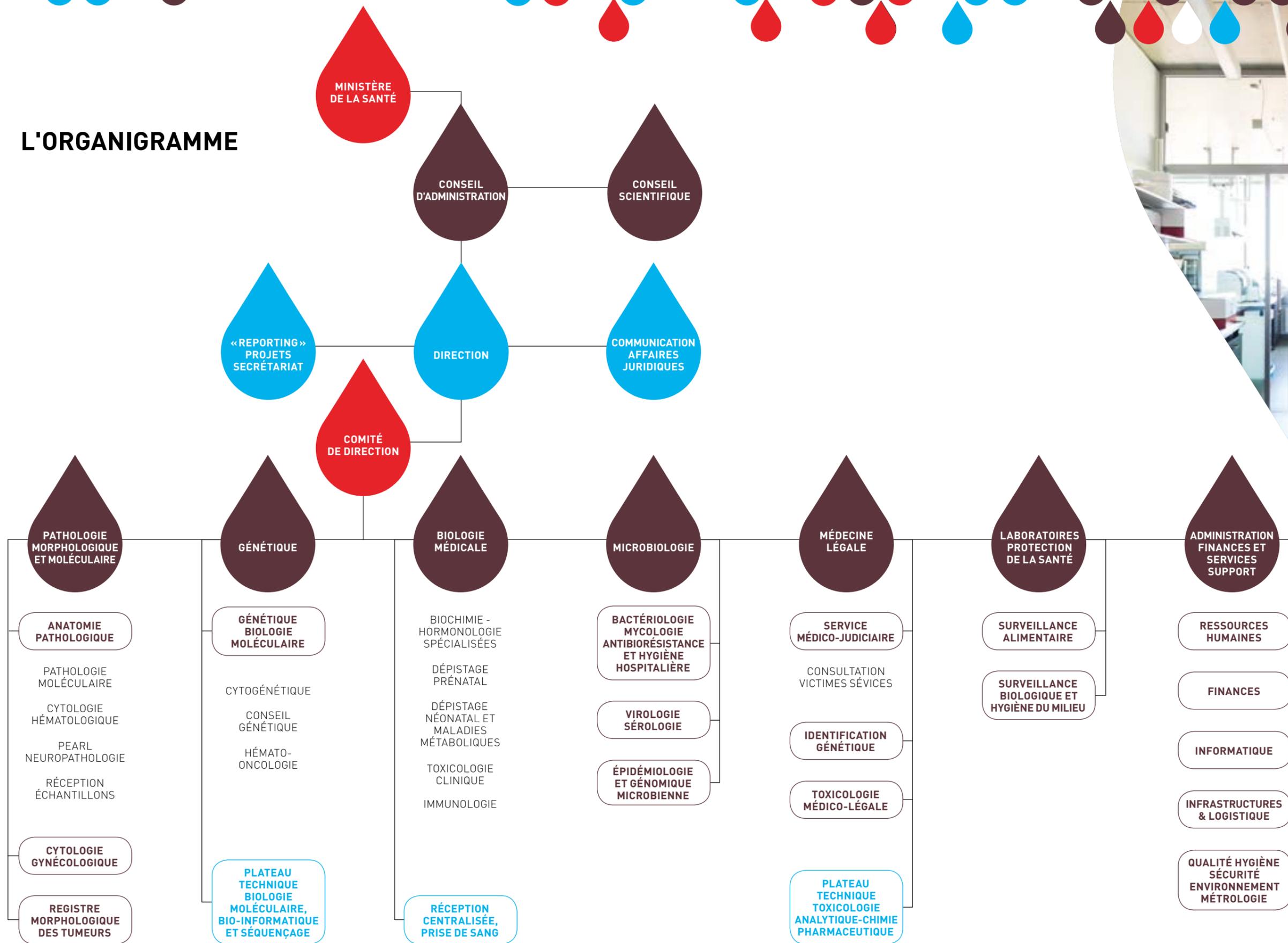
Le Comité de direction se compose des chefs de département et du directeur. Il se réunit à intervalles réguliers pour s'occuper de la coordination de l'activité de l'établissement.

CONSEIL SCIENTIFIQUE

Le conseil scientifique se compose de cinq membres choisis parmi les personnalités nationales et étrangères des milieux scientifiques. Il a pour missions de contribuer à garantir la qualité scientifique de l'établissement, d'émettre son avis sur les projets de convention pluriannuelle d'objectifs et de moyens et de se prononcer sur les orientations générales quant aux activités complémentaires du Laboratoire. Le conseil scientifique donne son avis sur toutes les questions relevant du domaine de compétence de l'établissement que le conseil d'administration ou le ministre lui soumet.

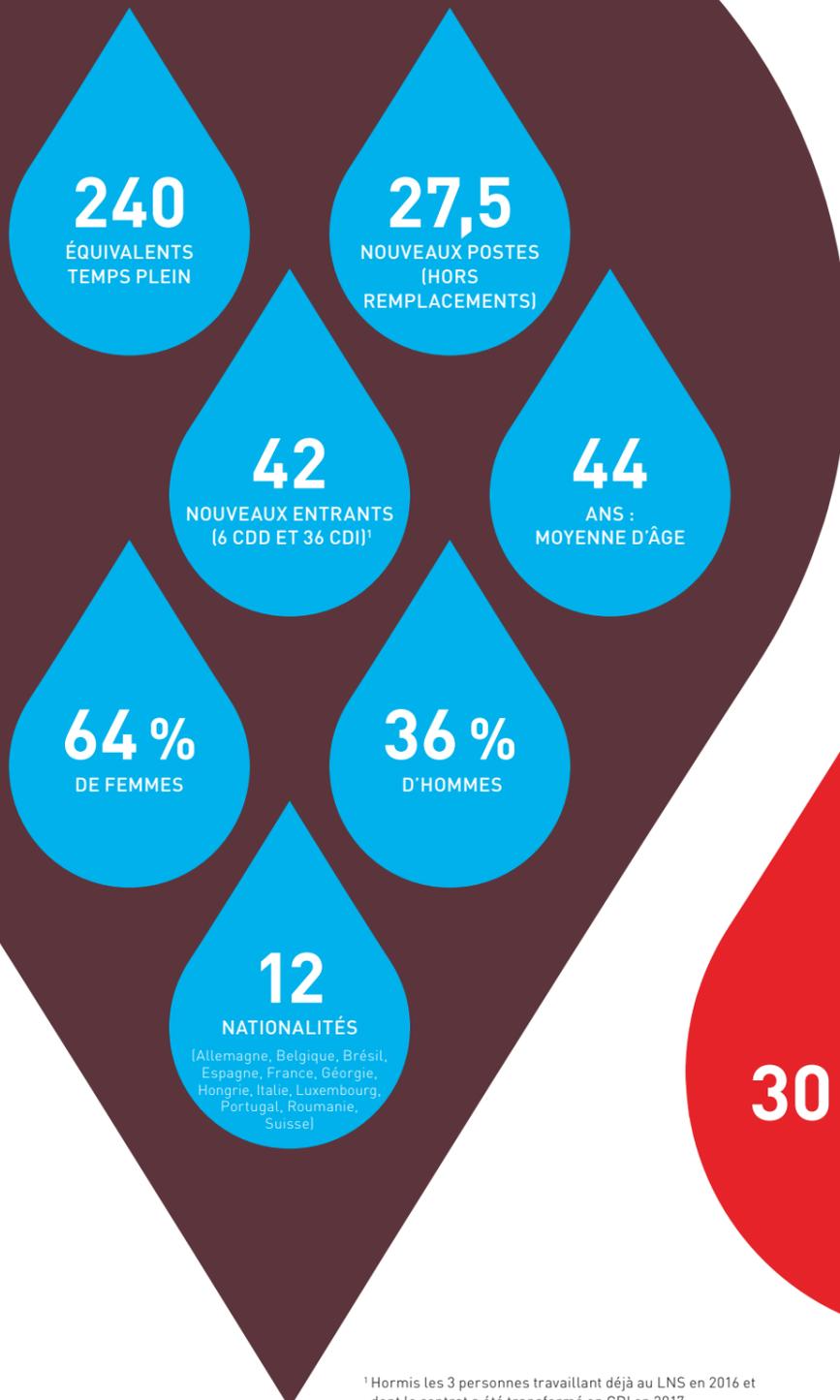
¹ Au 31 décembre 2017

L'ORGANIGRAMME



LES CHIFFRES CLÉS EN 2017

1. EFFECTIF

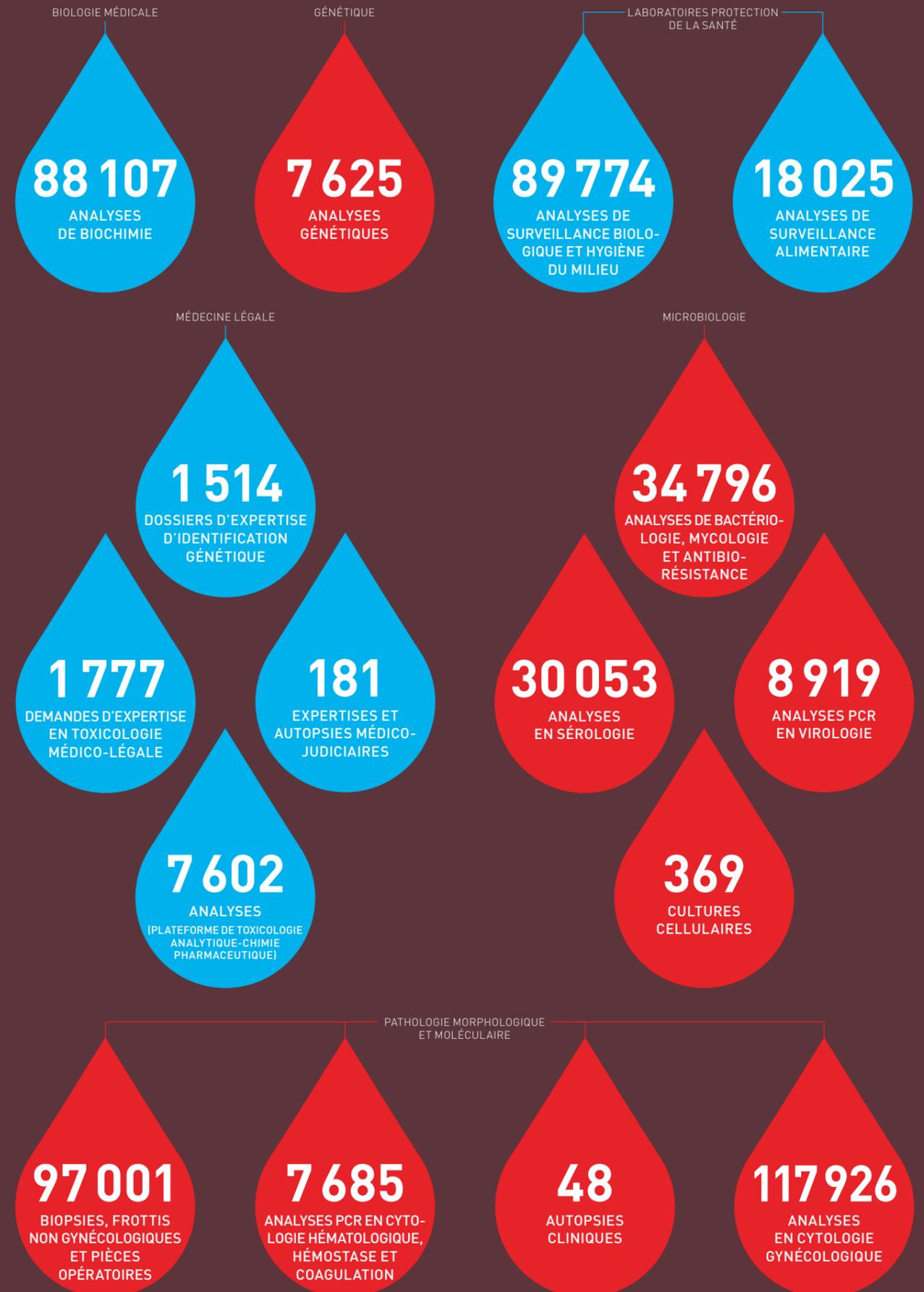


¹ Hormis les 3 personnes travaillant déjà au LNS en 2016 et dont le contrat a été transformé en CDI en 2017.

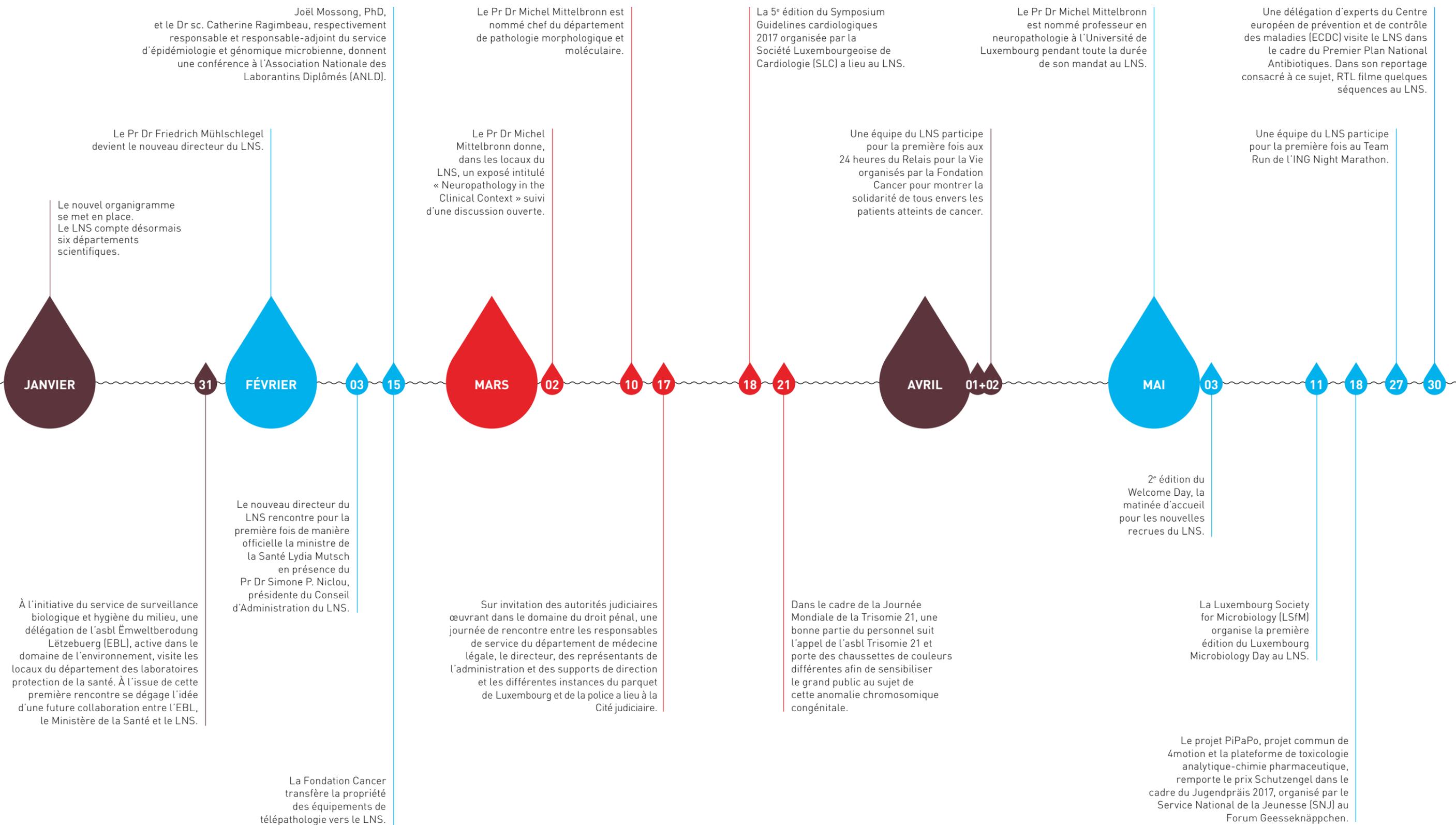
2. BUDGET GLOBAL

30 493 405 €

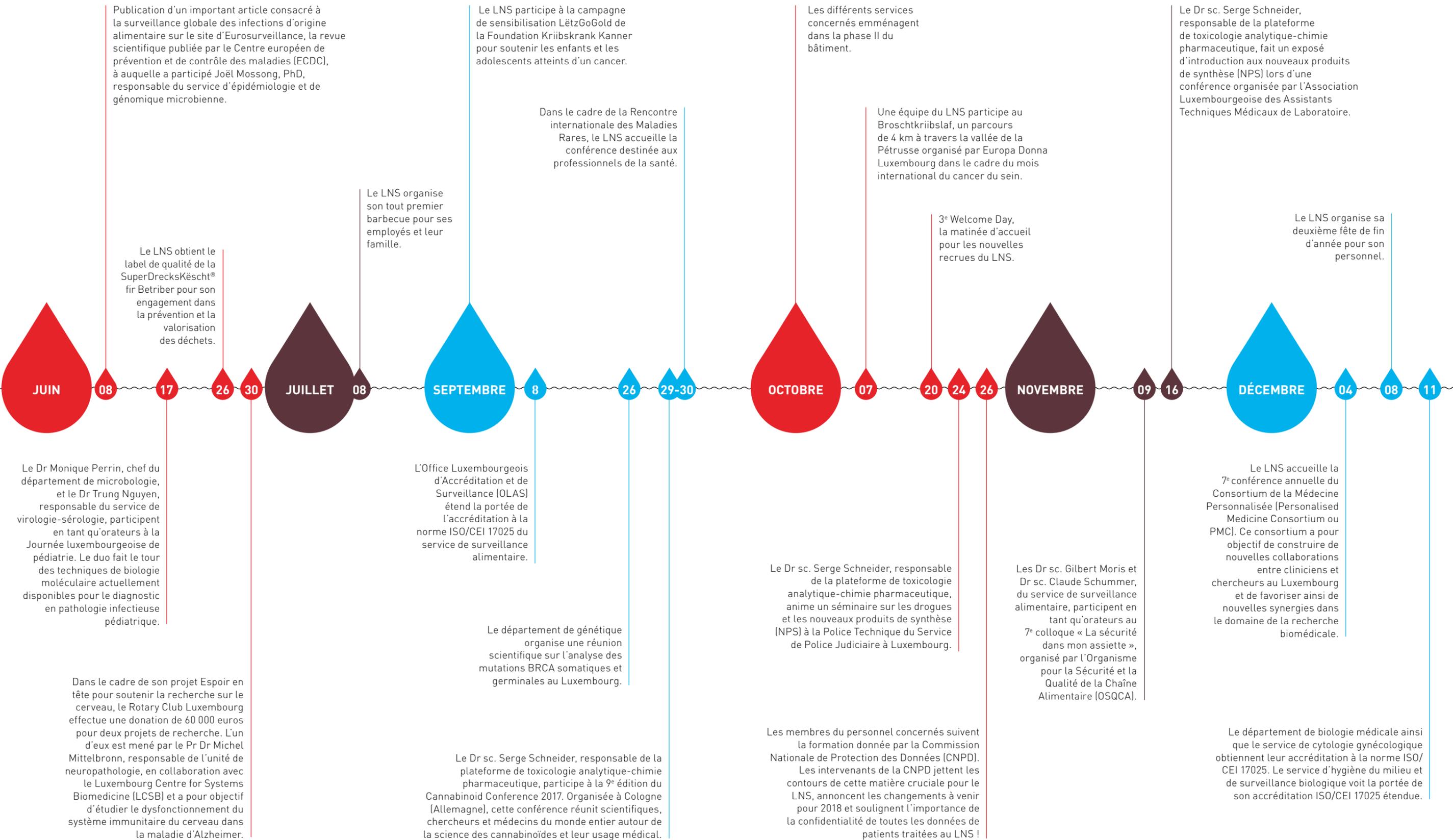
3. ACTIVITÉS DÉPARTEMENT PAR DÉPARTEMENT



LA RÉTROSPECTIVE 2017



LA RÉTROSPECTIVE 2017



02

**LE LABORATOIRE NATIONAL
DE SANTÉ EN 2017**





NOTRE PERSONNEL AU CENTRE DE TOUTES NOS INITIATIVES

Depuis le 1^{er} février 2017, Friedrich Mühlshlegel est le nouveau directeur du Laboratoire national de santé (LNS). Honoré de nombreux prix et marques d'estime par des institutions universitaires, de recherche et de médecine en Europe et aux États-Unis, ce médecin de formation, spécialisé en microbiologie médicale, est un adepte d'un management flexible, dynamique et coopératif. Le bilan qu'il dresse de l'année 2017 peut se résumer en un mot : positif.

En 2017, le LNS a été particulièrement actif en matière de responsabilité sociale. Pourquoi ?

Nous avons décidé de nous impliquer activement dans des événements de solidarité et de sensibilisation qui ont un rapport direct avec ce que nous faisons. De cette manière, nous donnons du sens à notre politique de responsabilité sociale, avons plus de chance de rencontrer l'adhésion de l'ensemble de notre personnel et montrons au grand public quels sont les domaines de santé publique dans lesquels nous travaillons au quotidien. Je prendrai deux exemples. En 2017, nous avons participé pour la première fois au Relais pour la Vie, organisé chaque année par la Fondation Cancer, et avons pris part à la campagne de sensibilisation LëtZGoGold de la Fondatioun Kriibskrank Kanner ainsi qu'au parcours Broschkriibslaf d'Europa Donna Luxembourg car les maladies cancéreuses sont au centre de nos nombreux projets de recherche, notamment au sein du département de pathologie morphologique et moléculaire. Nous avons également répondu à l'appel de l'asbl Trisomie 21 Lëtzebuerg dans le cadre de la Journée mondiale de Trisomie 21 parce que le syndrome de Down est lui aussi très étudié chez nous, principalement au sein du département de génétique.

Quelles ont été les initiatives prises en 2017 par le LNS pour donner une touche plus humaine à son image auprès de son personnel et du grand public ?

Le plus grand atout de notre institution, ce sont nos équipes pluridisciplinaires. Nos collaborateurs sont des professionnels de haut niveau et venus d'horizons très divers, aussi bien culturels que linguistiques. Pas moins de 12 nationalités différentes sont représentées au LNS. Pour renforcer cet aspect multiculturel et multilinguistique, nous avons organisé des cours de langue en luxembourgeois, français et allemand. Nous avons organisé une série de présentations intitulée « 20' from administration » pour rendre notre département administratif plus transparent et plus proche auprès de nos collègues. Nous avons lancé des initiatives sociales destinées à rassembler le personnel autour d'événements festifs comme le barbecue familial en été et la Christmas Party en fin d'année et à accueillir les nouvelles recrues dans le cadre de nos Welcome Days.

Au niveau de notre image externe, outre les activités de responsabilité sociale mentionnées plus haut, nous avons intensifié nos contacts avec les autres institutions, participé à de

nombreux colloques et mis en place un nouveau site Internet qui explique en toute transparence les différentes activités du LNS et donne accès aux coordonnées des différents membres du personnel en contact avec l'extérieur. Grâce à notre site, le LNS n'est plus une entité désincarnée, mais des visages et des noms avec des numéros de téléphone et des e-mails. Nous disposons aussi d'un numéro de contact direct pour les résultats d'analyses d'anatomie pathologique et les patients peuvent, s'ils le souhaitent, discuter de vive voix avec nos médecins pour obtenir des informations complémentaires ou des explications plus détaillées sur leurs résultats.

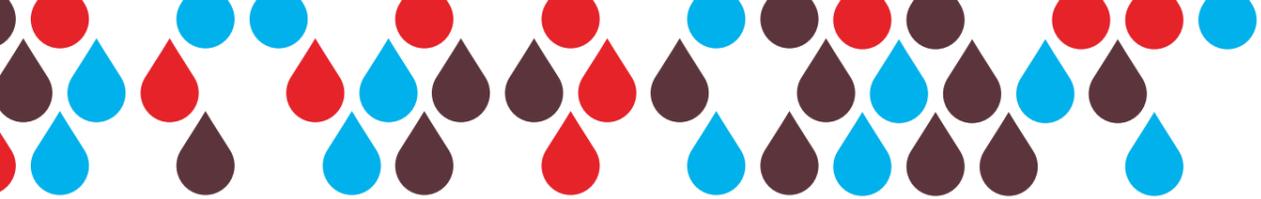
L'éducation constitue également une de nos principales priorités. En 2017, nous avons accueilli de nombreux groupes de jeunes élèves pour visiter nos locaux. Nous leur expliquons nos activités et l'impact que celles-ci ont sur la santé publique. Par ces contacts réguliers avec le milieu scolaire, nous espérons aussi susciter des vocations scientifiques auprès des jeunes Luxembourgeois.

Lors de votre nomination en tant que nouveau directeur du LNS, l'une de vos premières priorités a été de promouvoir l'excellence

à tous les niveaux. Pensez-vous que les services proposés aujourd'hui par le LNS sont proches de l'excellence ?

De nombreux progrès ont été faits en ce sens depuis ces dernières années et 2017 n'a pas fait exception à la règle. Plusieurs de nos départements ont obtenu ou renouvelé leurs accréditations. Avec l'arrivée du service d'identification génétique en octobre, tout le personnel du LNS est à présent au complet à Dudelange, dans de nouveaux locaux ultra-modernes et dotés d'une technologie de pointe.





Le LNS a été à la base de nombreux projets très prometteurs comme la télépathologie ou le Programme National Antibiotiques et nos collaborateurs ont publié des articles scientifiques dans des dizaines de publications à portée internationale. Nous avons également organisé et accueilli dans nos locaux des conférences, des rencontres et des réunions scientifiques nationales et internationales. Enfin, nous avons supervisé au cours de cette année le travail scientifique de plusieurs doctorants au sein de nos différents départements.

Bien entendu, l'excellence n'est jamais complètement atteinte. Il y a tou-

jours moyen de s'améliorer et nous nous y employons non seulement par nos activités quotidiennes mais aussi en recrutant du personnel hautement qualifié. En 2017, nous avons engagé 42 personnes et ce processus de recrutement est loin d'être terminé.

Précisément, n'avez-vous pas rencontré des difficultés à recruter des chercheurs qualifiés ?

Non, bien au contraire. Pour la plupart de nos postes vacants en 2017, nous avons reçu plusieurs candidatures. C'est la meilleure preuve que les choses ont bougé au sein de notre institution et que les candidats

ont de notre Laboratoire une vision enthousiasmante et mobilisatrice. Nous restons plus que jamais un acteur-clé de la santé publique, un laboratoire de référence et l'unique institution au Luxembourg qui combine à la fois les activités de diagnostic clinique, de formation et de recherche scientifique.

Personnellement, quand j'ai accepté le poste de directeur du LNS, je n'ai jamais douté du potentiel du LNS et de ses collaborateurs. Et quand je vois le chemin que nous avons déjà parcouru ensemble tout au long de cette année, je ne regrette pas ma décision.

« CE QUI M'A DÉCIDÉ À DEVENIR LE NOUVEAU DIRECTEUR DU LNS EST LE FORMIDABLE POTENTIEL DU PERSONNEL : PLURIDISCIPLINAIRE, MULTICULTUREL ET HAUTEMENT QUALIFIÉ. »

Pr Dr Friedrich Mühlischlegel
Directeur



L'équipe du LNS



LES FAITS MARQUANTS EN 2017

LA DIRECTION



AFFAIRES JURIDIQUES

ACTIVITÉS

Validation et centralisation de 120 contrats/reconduction de contrats, que ce soit des contrats de maintenance/achat d'appareils de laboratoire, des contrats de prestation d'analyses ou de collaboration en matière de recherche.

Mise en place d'un Investissement Committee, dont l'unité affaires juridiques fait partie, qui a pour objectif d'avoir une vue transversale des différentes transactions du Laboratoire et d'appliquer les procédures pertinentes.

Analyse de la conformité du LNS au GDPR (General Data Protection Regulation) et lancement de différents chantiers pour préparer l'entrée en vigueur du règlement européen en mai 2018.



REPORTING OPÉRATIONNEL

ACTIVITÉS

L'unité, qui coordonne le suivi du Plan stratégique 2016-2018 révisé, a documenté qu'un tiers des objectifs opérationnels prévus a été atteint fin 2017 et plus de la moitié du travail pour atteindre tous les objectifs stratégiques a également été réalisée.

Une révision complète des projets fixés dans le cadre de ce développement stratégique a été effectuée au dernier trimestre 2017 pour garantir que les orientations choisies restent à jour par rapport aux demandes actuelles. Le Laboratoire profite pleinement de cette évolution et compte accomplir, comme planifié, tous les projets entérinés pour fin 2018.

COMMUNICATION

ACTIVITÉS

Organisation du premier barbecue pour le personnel et ses familles ainsi que de la deuxième fête de fin d'année.

Mise en place d'un nouvel Intranet moderne et convivial avec mise à jour régulière des actualités à destination du personnel.

Lancement du nouveau site Internet en français et en anglais.

Compilation d'un annuaire LNS.

Organisation de la première équipe LNS au Relais pour la Vie.

Organisation des équipes LNS à l'ING Night Marathon, au Business Run et au Broschkriibslaf.

Encadrement de la série « 20' from administration » présentant à intervalles réguliers des sujets administratifs au personnel du LNS.

Encadrement, en collaboration avec l'équipe des RH, de deux Welcome Days présentant l'entreprise aux nouvelles recrues.

Organisation de séances pour la photo de groupe du personnel ainsi que des portraits.

Renforcement des contacts avec la presse (nombreuses retombées).



LE SERVICE D'IDENTIFICATION GÉNÉTIQUE REJOINT DUDELANGE

Ingénieur en biotechnologie et docteur en biologie moléculaire de l'Université Louis Pasteur à Strasbourg, Elizabet Petkovski est la responsable du service d'identification génétique (SIG). Ensemble avec la toxicologie médico-légale, le service médico-judiciaire et la plateforme de toxicologie analytique-chimie pharmaceutique, son service fait partie du département de médecine légale. Il a pour principale mission de réaliser des expertises génétiques à la demande des autorités judiciaires. En octobre 2017, le SIG a quitté les locaux du LNS au Velorenkost à Luxembourg-Ville et emménagé dans la phase II du nouveau bâtiment à Dudelange. L'événement pourrait paraître anodin en soi mais il a, au contraire, revêtu une importance extrême. Des mois de préparation et une implication de toute l'équipe ont été nécessaires pour mener à bien ce projet.

UNE ÉQUIPE AUX PROFILS VARIÉS

Pour bien comprendre l'importance de ce déplacement, une présentation du service et de ses méthodes de travail s'impose. « Pour aider la Justice dans l'exploitation d'indices génétiques, le SIG dispose d'une équipe d'une dizaine de personnes aux profils très variés », explique Elizabet Petkovski. « Nos trois techniciens utilisent des outils de biologie moléculaire et de biochimie pour extraire de l'ADN à partir des prélèvements effectués sur place par les policiers. Nos trois experts judiciaires, dont je fais partie, interprètent les résultats analytiques, vérifient leur qualité et leur probité et remettent les profils génétiques dans le contexte de l'affaire. Notre service compte également deux secrétaires, un responsable de l'assurance qualité qui veille à ce que nous respections notre accréditation à la norme ISO 17025:2005, et deux ingénieurs chargés d'organiser le travail des techniciens et de redistribuer les résultats vers les experts.

La présence de ces deux ingénieurs est indispensable. Sans eux, il serait impossible de coordonner les milliers de demandes que nous recevons chaque année sur des matériaux aussi divers que les empreintes digitales, la salive, les poils, les cheveux ou même les os lorsqu'il s'agit d'identifier un cadavre dont l'identité est inconnue. Contrairement à ce que l'on pourrait croire, nos travaux d'expertise ne se limitent pas aux activités criminelles. Nous travaillons sur mesure en fonction des besoins de la police et des institutions judiciaires. »

NOTRE PIRE ENNEMI, C'EST LA CONTAMINATION

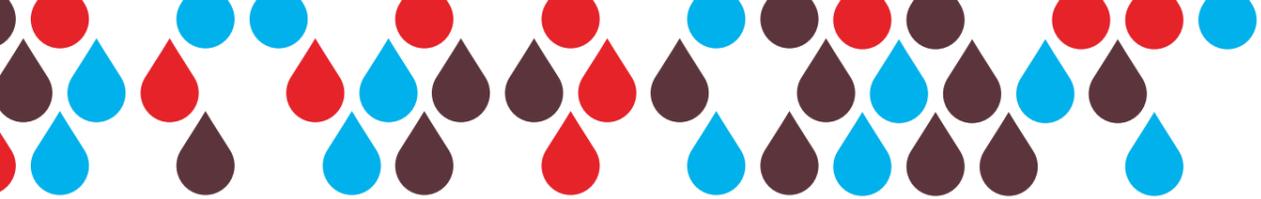
« Nos méthodes de travail sont soumises à des règles très strictes. Notre laboratoire est régulièrement décontaminé, nous n'y pénétrons qu'en étant habillés de la tête aux pieds de vêtements de protection et chacun de nos mouvements est soigneusement étudié. Le pire ennemi dans notre métier, c'est la contamination. Nous

ne faisons ainsi jamais visiter notre laboratoire. Le risque que l'ADN des visiteurs pollue un échantillon à analyser et fausse ainsi le résultat est beaucoup trop grand. »

Comment dès lors déménager tout un service où la moindre contamination peut avoir des conséquences dramatiques ? « Le maître-mot a été l'anticipation », poursuit Elizabet Petkovski. « Dès l'annonce d'un possible déménagement en juillet 2017, nous avons établi un plan d'actions très détaillé comprenant plusieurs phases. La première a consisté à finaliser l'ensemble des analyses et expertises en cours avant le déménagement. Déménager une pièce à conviction ou un échantillon aurait été une catastrophe. Nous avons donc mis les bouchées doubles pour augmenter les cadences de traitement des expertises. Ensuite, comme aucune expertise ne pouvait être réalisée pendant le déménagement et immédiatement avant et après celui-ci, nous avons planifié cet arrêt technique en demandant à l'avance à des laboratoires

d'identification génétique géographiquement assez proches – France (Épinal), Belgique (Liège) et Allemagne (Mayence) – d'être disponibles pour la Justice grand-ducale pendant cette période. Quelques jours avant le déménagement proprement dit – qui a duré en tout et pour tout une journée et demie –, nous avons protégé nous-mêmes tous nos appareils contre une quelconque contamination par les nombreux intervenants au déménagement. »





UNE ACCRÉDITATION RETROUVÉE EN QUELQUES SEMAINES À PEINE

« Une fois le déplacement terminé, nous n'avons pas été au bout de nos peines. Nous devions impérativement reprendre le plus vite possible nos activités. Après avoir dû accorder nos violons avec les différents corps de métier dont les travaux n'étaient pas terminés, nous avons procédé à la décontamination, puis à la requalification de l'ensemble de nos outils pour s'assurer que leur déplacement et leur nouvel environnement n'ont pas eu d'impact sur leur fonctionnement. Nous avons ensuite revalidé l'ensemble de nos méthodes pour vérifier

leur efficacité et leur qualité. Concrètement, nous avons analysé une moitié des échantillons et comparé les résultats avec ceux obtenus avec l'autre moitié avant le déménagement. Quelques semaines seulement après notre déménagement, en janvier 2018, nous avons retrouvé l'accréditation à la norme ISO 17025:2005 pour l'ensemble de nos analyses. Ce tour de force n'aurait pas été possible sans la motivation et l'implication de toute mon équipe. De manière organisée et méticuleuse, chacun d'entre nous a su se dépasser. »

Outre le fait que cet emménagement dans la phase II du bâtiment a soudé encore un peu plus une équipe qui

l'était déjà, celui-ci a également eu des retombées positives sur les aspects opérationnels. « Nous nous sommes rapprochés des autres services du département de médecine légale, ce qui va favoriser encore plus les synergies. Les communications avec les services transversaux comme l'informatique ou les ressources humaines sont devenues plus faciles et prennent moins de temps qu'auparavant. Enfin, avec des locaux plus modernes et plus adaptés, nous sommes désormais mieux parés pour répondre aux demandes de plus en plus nombreuses de la Justice grand-ducale. Finalement, ce défi que fut ce déménagement va en appeler d'autres. L'aventure est loin d'être finie. »



L'équipe du département de médecine légale

« JE SUIS PARTICULIÈREMENT
FIÈRE DE MON ÉQUIPE
QUI S'EST TOTALEMENT
IMPLIQUÉE DANS CE
DÉMÉNAGEMENT COMPLEXE
ET DÉLICAT. »

Dr sc. Elizabet Petkovski
Expert judiciaire en identification
génétique criminalistique
Responsable du service d'identification génétique

Dr Andreas Schuff
Chef de département
et responsable du
service médico-judiciaire



TOUT LE DÉPARTEMENT A DÉMÉNAGÉ !

L'identification génétique n'a pas été le seul service à déménager dans la phase II du bâtiment du LNS. Les services médico-judiciaire et de toxicologie médico-légale ont également déplacé leurs bureaux et laboratoires de la phase I vers la phase II afin que tout le département, à part le plateau technique de toxicologie analytique - chimie pharmaceutique, soit regroupé et puisse mieux travailler ensemble.

En outre, ce déménagement n'aurait pas été possible sans le concours des services de support - notamment le service informatique et le service infrastructures et logistique - qui ont réalisé tout le travail de préparation et de suivi des opérations.



LES FAITS MARQUANTS EN 2017

LE DÉPARTEMENT
DE MÉDECINE LÉGALE

IDENTIFICATION GÉNÉTIQUE

ACTIVITÉS

En complément de son déménagement dans les nouveaux locaux de Dudelange, le SIG a pu assurer le traitement des expertises et des échantillons en nombres équivalents à 2016.

TOXICOLOGIE MÉDICO-LÉGALE

RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Une étude en collaboration avec l'Université d'Anvers a pu mettre en évidence l'influence du BMI sur la concentration de l'EtG capillaire.

Lors de divers stages d'étudiants une étude a pu démontrer la production de l'AEME, en principe un marqueur spécifique d'une consommation du crack après lissage thermique des cheveux positif en cocaïne. Un autre travail a permis le développement d'une méthode très sensible pour la détermination du THC-COOH capillaire, marqueur spécifique de consommation active du cannabis dans les cheveux.

En décembre 2017, une étude a été entamée afin d'étudier la corrélation entre la concentration capillaire du GHB et la dose consommée ainsi que l'effet de certains traitements cosmétiques sur la teneur de cannabinoïdes dans les cheveux.

918

ÉCHANTILLONS
PROVENANT
D'AUTOPSIES

224

ANALYSES
D'ALCOOLÉMIES

844

ÉCHANTILLONS
CAPILLAIRES

230

ÉCHANTILLONS
POUR ANALYSES
ETG URINAIRES

678

AFFAIRES
JUDICIAIRES
SUR LE VIVANT

6 907

ANALYSES
EN TOXICOLOGIE
ANALYTIQUE

102

AUTOPSIES
MÉDICO-LÉGALES

79

EXPERTISES

MÉDICO-JUDICIAIRE

ACTIVITÉS

La coopération avec le CHL (Centre Hospitalier de Luxembourg) pour l'utilisation de **la tomodynamométrie (scanner) post mortem** a été un tel succès que le diagnostic par imagerie médicale est intégré en routine en complément aux autopsies médico-légales depuis décembre 2017.

Après l'adoption des modifications et compléments nécessaires pour **le projet umedo** (unité médico-légale de documentation des violences, anciennement Opferambulanz) en novembre 2017, l'élaboration des conventions avec les cliniques partenaires a pu être poursuivie. Le lancement de ce service supplémentaire est prévu dans le courant du premier semestre 2018. Pour rappel, le but de ce nouveau service est d'offrir, en collaboration avec les cliniques partenaires, un examen gratuit aux adultes victimes de violences physiques avec une documentation des blessures ainsi qu'un relevé de preuves.

PLATEAU TECHNIQUE DE TOXICOLOGIE ANALYTIQUE-CHIMIE PHARMACEUTIQUE

PROJETS DE RECHERCHE

En 2017, la plateforme de toxicologie analytique - chimie pharmaceutique a été engagée dans 4 projets :

Caractérisation du chanvre médical. Ce projet comporte la détermination de cannabinoïdes et certains terpènes, de métaux (en collaboration avec le service de surveillance biologique et hygiène du milieu) et de pesticides (en collaboration avec le service de surveillance alimentaire) dans du chanvre cultivé à Luxembourg. Le projet est effectué dans le cadre d'une thèse master 2 d'une étudiante inscrite à l'Université de Strasbourg.

Drogues dans les eaux usées. Ce projet est réalisé ensemble avec le LIST. Il s'agit de déterminer la présence de THC-COOH (métabolite cannabis), amphétamine, méthamphétamine, ecstasy, cocaïne et benzoylecgonine (métabolite cocaïne) en amont et en aval de 4 stations d'épuration du Grand-Duché de Luxembourg.

Médicaments dans les eaux usées des Vosges. À la demande de l'ASOQS (Association des Médecins lorrains pour l'Optimisation de la Qualité des Soins), des échantillons d'eau provenant de stations d'épuration des Vosges ont été analysés pour déterminer la présence de carbamazépine, paracétamol, desloratadine et ivermectine. Ce projet devrait être finalisé dans le courant de l'année 2018.

PiPaPo. La projet comporte, en accord avec la Justice, le Ministère de la Santé et la police, la détermination qualitative et quantitative de drogues à la demande de consommateurs lors de certaines fêtes, concerts, etc. Le projet est réalisé en collaboration avec 4motion et permet une sensibilisation des consommateurs aux risques liés aux drogues.

ACCREDITATION

La plateforme de toxicologie analytique - chimie pharmaceutique est en cours d'accréditation ISO17025.



LE DÉPARTEMENT REDONNE DU SENS À SON ACTION

Neuropathologiste spécialisé de l'Université de Tübingen, Michel Mittelbronn a été pendant huit ans à la tête de l'unité de diagnostic en neuropathologie de l'Institut neurologique de la Goethe University Frankfurt/Main, le plus ancien centre de recherche sur le cerveau en Allemagne et l'un des plus grands instituts de neuropathologie en Europe. En janvier 2017, il rejoint le Laboratoire national de santé (LNS) dans le cadre d'une nomination conjointe au Luxembourg Institute of Health (LIH) et au Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB) de l'Université du Luxembourg. Doté d'une Chaire PEARL¹ du Fonds National de la Recherche, le Pr Dr Mittelbronn crée la première unité de diagnostic de neuropathologie au sein du département de pathologie morphologique et moléculaire du LNS. Deux mois plus tard, en mars 2017, il prend la tête dudit département.

¹PEARL est un programme financé par le Fonds National de la Recherche et a pour objectif d'attirer, par des financements compétitifs, des chercheurs de renommée internationale dans des domaines de recherche stratégiques pour le Luxembourg.

GAGNER EN HUMANITÉ ET EN CRÉDIBILITÉ

« Lorsque l'on m'a proposé ce poste, je n'ai pas hésité longtemps », se souvient le Pr Dr Mittelbronn, « car j'ai rapidement constaté à quel point le Laboratoire, et le département de pathologie morphologique et moléculaire en particulier, possédait des personnes très compétentes et un matériel tout aussi performant. Ma première mission a été d'éviter le transfert des analyses spécifiques vers des laboratoires en dehors du Luxembourg. Lors de mon entrée en fonction comme chef du département, près de 40 à 45% des prélèvements étaient traités à l'étranger – principalement en Allemagne – et les délais de transmission des résultats aux cliniciens et aux patients étaient très longs. J'ai donc pris la décision de former des groupes de spécialisation avec, à leur tête, un responsable, l'objectif étant que les pathologistes puissent se concentrer sur une thématique particulière. Ainsi, le département compte à présent deux services. Le service d'anatomie pathologique a pour missions principales d'effectuer le diagnostic des lésions cancéreuses et précancéreuses ainsi que celui des lésions inflammatoires. Il se compose des unités de pathologie moléculaire, de cytologie hématologique, de neuropathologie et de réception des échantillons. Le service de cytologie gynécologique a pour objectif le dépistage des cancers du col utérin. »

« Cette spécialisation a permis aux pathologistes du département de participer davantage aux différents comités de thérapie du cancer (tumor boards) qui, en fonction du type de tumeur (cancer du poumon, cancer du sein, tumeur cérébrale, etc.), réunissent, au sein des hôpitaux, chirurgiens, radiothérapeutes et médecins oncologistes pour discuter du choix du meilleur traitement pour les différents patients. Non seulement ces comités interdisciplinaires permettent d'offrir une meilleure stratégie thérapeutique aux patients – et, partant, d'allonger leur espérance de vie – mais aussi de rapprocher notre département des cliniciens et des patients eux-mêmes. Le département n'est plus une entité froide et impersonnelle mais un groupe d'hommes et de femmes qui participent activement à la santé publique du pays. Ce rapprochement entre notre département et les cliniciens a aussi mis fin à toute une série de malentendus où il était reproché, souvent à tort, à notre département d'avoir commis des erreurs d'analyses. Notre département a gagné en humanité, mais aussi en crédibilité. »

S'OUVRIR AUX CLINIENS MAIS AUSSI AUX PATIENTS

« Pour diminuer le nombre de sous-traitants et aboutir, à terme, à la prise en charge complète des analyses par le département, j'ai également engagé, en collaboration

avec le service des ressources humaines, quatre pathologistes supplémentaires, des techniciens de laboratoires ainsi que des secrétaires. Le rôle des secrétaires est primordial dans tout le processus. Il existe certes des logiciels mais les secrétaires doivent être capables de tout gérer, de la réception des prélèvements aux comptes rendus diagnostiques envoyés aux hôpitaux ou aux cliniciens. Nous sommes à présent 92 personnes réparties au sein des deux services et des quatre unités et le processus de recrutement n'est pas encore terminé. Mais, contrairement à certaines institutions comparables à la nôtre, nous avons l'embaras du choix. Actuellement, pour chaque poste vacant, nous recevons plusieurs candidatures. Cette situation tend à prouver que l'image de notre département s'est singulièrement améliorée en 2017, notamment grâce aux nombreuses publications de mes collègues. Une dynamique s'est créée au sein de notre département et le public concerné commence à s'en apercevoir. »

« Nous avons également développé une politique d'ouverture à l'égard des patients eux-mêmes en mettant en place une permanence téléphonique du lundi au vendredi de 8h00 à 17h00. Dès réception de leurs résultats d'analyses d'anatomie pathologique, les patients peuvent en discuter directement avec nous soit par téléphone – le numéro de téléphone de la permanence est disponible

sur le site Internet du LNS –, soit en se rendant directement sur place. Quand les patients viennent nous voir, ils sont impressionnés par la qualité de notre service et la compétence des gens qui y travaillent. Nous gagnons leur confiance et leur estime et c'est un plus pour notre département. »



COMBINER DIAGNOSTIC CLINIQUE ET ACTIVITÉS DE RECHERCHE

L'unité de diagnostic de neuropathologie fait partie du Luxembourg Centre of Neuropathology (LCNP). Cette unité est établie en collaboration avec le LIH et le LCSB de l'Université de Luxembourg, chacun des partenaires disposant d'une unité de recherche en neuropathologie – l'un est centré sur la neuro-oncologie (LIH) et l'autre sur la maladie de Parkinson (LCSB). « Ces trois unités sont placées sous ma direction », poursuit le Pr Dr Mittelbronn. « L'unité de diagnostic assure les analyses microscopiques des échantillons du système nerveux

central (par exemple, les tumeurs cérébrales), de nerfs, de muscles ainsi que l'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien. Elle procède également aux autopsies médicales ou scientifiques concernant le système nerveux central et périphérique et travaille en étroite collaboration avec le département de médecine légale pour les autopsies judiciaires. Nous réalisons également des examens génétiques et épigénétiques avec le département de génétique. L'avantage de cette unité est qu'elle collabore avec les deux groupes de recherche du LIH et du LCSB, ce qui nous permet de combiner le diagnostic clinique avec les activités de recherche. À terme, cette synergie entre les trois

unités va nous donner la possibilité de créer une véritable bio-banque du cerveau. J'aimerais également que dans le futur, l'unité de diagnostic devienne un service à part entière, tout comme la pathologie moléculaire qui deviendra, à l'avenir, un élément essentiel dans la prévention et le traitement des maladies cancéreuses. »

« Je suis bien entendu fier du chemin parcouru en si peu de temps », conclut le Pr Dr Mittelbronn, « mais, personnellement, je préfère me concentrer sur tout ce qu'il nous reste encore à parcourir. Le département a redonné du sens à son action mais il faut qu'il aille encore plus loin, beaucoup plus loin. »

« EN PRATIQUANT L'OUVERTURE, LE DIALOGUE ET LA TRANSPARENCE, NOTRE DÉPARTEMENT A CONSIDÉRABLEMENT AMÉLIORÉ SON IMAGE. »

Pr Dr Michel Mittelbronn
Neuropathologiste
(FNR) PEARL Chair en neuropathologie
Chef du département



L'équipe du département de pathologie morphologique et moléculaire

LES FAITS MARQUANTS EN 2017



LE DÉPARTEMENT DE PATHOLOGIE
MORPHOLOGIQUE ET MOLÉCULAIRE

REGISTRE MORPHOLOGIQUE DES TUMEURS

ACTIVITÉS

En 2017, le RMT a revu 66 254 comptes rendus et compléments de rapport touchant 59 369 demandes d'examen anatomopathologiques. Parmi ces rapports, 9 520 (16,0%) étaient relatifs à 6 824 patients souffrant d'une maladie cancéreuse dont 6 427 (94,2%) résidents luxembourgeois. Les nouveaux cas de cancers diagnostiqués en 2017 parmi les résidents étaient au nombre de 2 365 – sans compter les 892 basaliomes (tumeurs cutanées malignes mais rarement mortelles) – et les tumeurs in situ au nombre de 1 115.

Le RMT a répondu à plusieurs demandes internes et externes de données et statistiques, notamment pour répondre au Call for Data du European Network of Cancer Registries (ENCR). Comme chaque année, et en vertu de l'autorisation accordée par la Commission Nationale de Protection des Données (CNPD), le service a communiqué au Programme Mammographie les données relatives aux participantes.

Le RMT s'est également investi dans le Plan National Cancer 2014-2018 en analysant ses données pour le groupe de travail Dépistage du Cancer du Col de l'Utérus et en participant activement au groupe de travail sur le Programme de Dépistage Organisé du Cancer Colorectal (PDOCCR) de la Direction de la Santé ainsi qu'au Comité Scientifique du Registre National du Cancer (RNC).

Sur décision de la direction du LNS et en vertu de l'existence du RNC, le RMT clôt officiellement son activité fin 2017. Les données couvrant la période complète de 1980 à 2017 restent exploitables pour de nombreuses questions scientifiques et de santé publique.

117 926

ANALYSES

CYTOLOGIE GYNÉCOLOGIQUE

ACTIVITÉS

Accréditation ISO15189 obtenue à nouveau en 2017 avec changement des portées : frottis cervico-vaginal en technique de couche mince (LBC), test HPV haut risque et génotypage partiel 16 et 18/45, détection de Chlamydia Trachomatis, Neisseria Gonorrhoeae et Mycoplasma Genitalium.

Mise en place du projet de co-testing (frottis cervico-vaginal et test HPV haut risque en simultané) du Ministère de la Santé.

Présentation des données de la conversion du frottis conventionnel vers le frottis en couche mince LBC associé au test HPV haut risque à l'occasion de la Interimstagung 2017 de la Arbeitsgemeinschaft Zytologisch Tätiger Aerzte Deutschlands AZAED à Cologne le 6 mai 2017 et à la 24. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie AG-CPC à Hambourg du 14 au 16 septembre 2017.

7 685

ANALYSES EN CYTOLOGIE
HÉMATOLOGIQUE,
HÉMOSTASE ET
COAGULATION

97 001

BIOPSIES, FROTTIS
NON GYNÉCOLOGIQUES
ET PIÈCES
OPÉRATOIRES

48

AUTOPSIES
CLINIQUES

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

ACTIVITÉS

Mise en place du Luxembourg Centre of Neuropathology (LNCP).
Nomination du Pr Dr Michel Mittelbronn à la tête du département.
Nomination du Dr Olfa Chouchane à la tête du service d'anatomie pathologique.
Poursuite du projet de télépathologie dans le cadre du Plan National Cancer 2014-2018.
Première ligne de transmission électronique pour les rapports médicaux au CHL.
Nouvelle gouvernance au secrétariat (responsable : Astrid Koch) et au laboratoire (responsable : Iolanda Fernandes).
Mise en place de tables rondes administratives hebdomadaires entre le secrétariat et le personnel du laboratoire.
Mise en place de tables rondes administratives, académiques et scientifiques hebdomadaires des pathologistes.
Recrutement de 12 personnes (dont 4 pathologistes).
Réduction de la sous-traitance de 40% en janvier 2017 à 10% en décembre 2017.
Premier pathologiste résident (en provenance du Brésil).
Le département devient un centre de formation pour les techniciens de laboratoire (de la MTA School à Trèves).
Plus de 30 publications, notamment dans Lancet Oncology (IF: 33.9), Circulation (IF: 19.3), Molecular Cell (IF: 14.7), Journal of Experimental Medicine (IF: 12) et Acta Neuropathologica (IF: 11.3).
Mise en place d'une permanence téléphonique pour rendre le département plus accessible aux patients et aux clients.
Mise en place de groupes de travail (15 disciplines) pour améliorer les spécialisations et l'excellence.
Ouverture d'une consultation aux patients qui souhaiteraient discuter de leurs résultats avec des spécialistes/pathologistes.
Mise en place de tables rondes scientifiques au sein du LNCP.
Lancement du projet « Biopsies liquides » (Alfonso de Falco) avec le Dr Daniel Stieber (département de génétique).
Lancement d'un projet de banque du cerveau par le Pr Dr Michel Mittelbronn avec l'IBBL, le LCSB, le CHL et le LIH.
Participation à un nombre croissant de « tumor boards ».
Plusieurs membres élus : Pr Dr Michel Mittelbronn (Cancer Plan Working Group et INC: neurooncology), Dr Olfa Chouchane (INC: Gynecology) et Daniel Val (INC: pancreatic tumors).
Projet « OnkoZert » pour la certification de la prise en charge du cancer de la prostate (responsable : Dr Javier Alves) conjointement avec la Zitha-Klinik.
Visite sur place du département par de nombreux collègues cliniciens et chirurgiens (CHL, CHEM, CHdN, HRS).
Journées portes ouvertes du département.



UNE MÉTHODE DE POINTE POUR DÉCELER LES ALCALOÏDES DE L'ERGOT

Diplômé en chimie analytique de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, spécialisé en toxicologie environnementale, Claude Schummer travaille en tant que responsable technique au sein du service de surveillance alimentaire. Au même titre que le service de surveillance biologique et hygiène du milieu, son service fait partie du département des laboratoires protection de la santé. Chacune des deux entités a des missions bien spécifiques. La première est davantage orientée vers la détection d'éléments chimiques et de métaux lourds ainsi que des molécules organiques nocives dans l'environnement domestique et professionnel. La seconde réalise des analyses chimiques, biochimiques et microbiologiques sur des échantillons alimentaires et des échantillons pour animaux prélevés par les différentes administrations impliquées dans le contrôle officiel de la chaîne alimentaire.

L'ERGOTISME, UNE MALADIE AUTREFOIS DÉVASTATRICE

Depuis janvier 2017, Claude Schummer dirige un important projet sur les alcaloïdes de l'ergot dans les différents types de céréales au Luxembourg. Les alcaloïdes de l'ergot du seigle sont des toxines produites par un champignon – le *Claviceps purpurea* – qui parasite principalement les céréales. Pendant l'hiver, l'ergot produit un sclérote, un organe de conservation de couleur noire, composé d'un amas de filaments mycéliens et servant à stocker des nutriments pour permettre au champignon de fructifier lorsque les conditions environnementales sont plus favorables.

« Cet organe de conservation pousse sur les céréales et contient les alcaloïdes responsables de l'ergotisme, une maladie qui se présente sous deux formes : une forme convulsive et une forme gangréneuse », explique Claude Schummer. « Les symptômes convulsifs comprennent des crises de convulsion, des spasmes douloureux, des diarrhées, des maux de tête, des nausées, des vomissements et parfois des hallucinations ressemblant à celles déclenchées par le LSD (un dérivé de l'acide lysergique produit par l'ergot) ou des troubles psychiques. Dans la forme gangréneuse, les vaisseaux sanguins des extrémités (doigts et orteils) se rétrécissent. Les malades éprouvent des sensations de chaleur brûlante – au Moyen-Âge, cette maladie était connue sous le nom de mal des ardens ou de feu de Saint-Antoine –

et voient peu à peu leurs membres devenir noirs, puis se gangréner avec, comme conséquence, la mutilation, voire la mort. Aujourd'hui, heureusement, cette maladie peut se soigner et ne survient que très rarement. Cela dit, même si les alcaloïdes de l'ergot ne se retrouvent plus qu'en très petites quantités dans les céréales, ils peuvent avoir des conséquences graves au-delà d'un certain seuil, notamment pour les femmes enceintes. Les alcaloïdes de l'ergot peuvent en effet provoquer des contractions et déclencher des naissances prématurées. »

UNE SURVEILLANCE ÉTENDUE À D'AUTRES TYPES DE CÉRÉALES

« Notre projet est d'autant plus important qu'il n'existe pas encore à l'heure actuelle de limite officielle fixée par la Commission européenne en ce qui concerne le taux des alcaloïdes de l'ergot présent dans les céréales », précise Claude Schummer. « La seule limite officielle est relativement imprécise : 0,5 gramme de sclérote par kilogramme de céréale. Le premier objectif de notre projet a donc été de mettre au point une méthode de dosage, propre au Laboratoire national de santé, très précise et très fine des alcaloïdes de l'ergot dans les céréales. Concrètement, les échantillons sont broyés pour devenir de la farine. Les alcaloïdes sont ensuite extraits de cette farine à l'aide d'un solvant, l'acétonitrile, purifiés à l'aide de cartouches de résine et analysés à l'aide de la technique de

la chromatographie en phase liquide couplée à un spectromètre de masse. Grâce à notre méthode, nous pouvons détecter des concentrations infimes d'alcaloïdes dans les céréales, de l'ordre de 1 microgramme (0,001 milligramme) par kilo, voire en dessous. Nous espérons voir notre méthode accréditée dans le courant de l'année 2018 et pouvoir l'utiliser par la suite en routine. »

« L'autre particularité de notre projet est que celui-ci ne se limite pas au seigle comme c'est généralement le cas lorsque des études sont menées sur les alcaloïdes de l'ergot. Nous avons également inclus d'autres céréales comme le triticale (un hybride artificiel entre le blé et le seigle), l'orge et surtout le blé, qui est la principale culture céréalière au Luxembourg. En procédant de la sorte, nous avons non seulement pu démontrer que les alcaloïdes de l'ergot étaient présents partout dans le pays – sur les 39 échantillons reçus de l'Administration des Services Techniques de l'Agriculture (ASTA), 38 contenaient au moins un alcaloïde de l'ergot – mais aussi que les concentrations étaient assez basses sauf dans deux échantillons de blé où le taux – plus de 1 milligramme par kilogramme – pouvait représenter un danger potentiel pour la santé. Cette observation n'est certes pas statistiquement significative mais elle prouve que les programmes de surveillance des alcaloïdes doivent s'étendre à d'autres types de céréales et pas uniquement au seigle pour prévenir tout danger de contamination. »

« Nous avons également comparé nos résultats avec ceux obtenus dans d'autres pays au climat tempéré et aux activités agricoles comparables comme l'Allemagne, la Suisse et le Canada. Même si les études en question ne prenaient en considération que le seigle, nous pouvons en conclure que la contamination des céréales par les alcaloïdes de l'ergot au Luxembourg est du même ordre de grandeur : entre 1 et 100 microgrammes par kilo avec des pointes allant jusqu'à 1 milligramme par kilo. »



DES RETOMBÉES POSITIVES AU NIVEAU NATIONAL ET INTERNATIONAL

En 2018, le projet aura pour objectif d'appliquer la méthode de dosage des alcaloïdes dans les produits finis et de comparer les résultats avec ceux obtenus avec les céréales brutes. Les alcaloïdes de l'ergot sont des molécules très stables dans le temps et ne peuvent être que très partiellement détruites par les procédés de transformation. On peut ainsi les retrouver tout au long de la chaîne alimentaire. Un volet technique est également prévu. Les sclérotés de *Claviceps purpurea* sont susceptibles de contenir 6 alcaloïdes principaux, chacun

d'entre eux pouvant être présent sous deux formes analogues appelées isomères. Le passage d'une configuration à l'autre, appelé épimérisation, est réversible et ne suit pas de règle définie. « Dans notre méthode de dosage, nous avons quantifié distinctement ces 12 molécules et pris en compte la somme des 12 teneurs en alcaloïdes pour caractériser le niveau de toxicité global de l'échantillon. Nous allons à présent essayer de comprendre ce qui provoque ce phénomène d'épimérisation. »

Les résultats de l'analyse menée par l'équipe de Claude Schummer ont été présentés en novembre 2017 lors du 7^e colloque « La sécurité dans

mon assiette » organisé par l'Organisation pour la Sécurité et la Qualité de la Chaîne Alimentaire (OSQCA) et feront l'objet d'une publication dans une revue scientifique internationale en 2018. « Ce projet est passionnant à plus d'un titre », conclut Claude Schummer. « La nouveauté de notre méthode de dosage présente un grand intérêt scientifique, nos conclusions vont avoir un impact sur la santé publique au Luxembourg et le Laboratoire national de santé, et notre service en particulier, va gagner en renommée à la fois sur le plan national et international. »

« NOTRE PROJET EST
PASSIONNANT À PLUS
D'UN TITRE : UN INTÉRÊT
SCIENTIFIQUE ÉVIDENT,
UN IMPACT SUR LA
SANTÉ PUBLIQUE ET UNE
RENOMMÉE NATIONALE ET
INTERNATIONALE POUR LE
LABORATOIRE. »

Dr sc. Claude Schummer
Chimiste
Responsable technique



L'équipe du service de surveillance alimentaire

LES FAITS MARQUANTS EN 2017



LE DÉPARTEMENT DES LABORATOIRES
PROTECTION DE LA SANTÉ



14 528

ANALYSES
MICROBIOLOGIQUES

178

ANALYSES
CONCERNANT
LA PRÉSENCE
D'OGM

3 319

ANALYSES CONCERNANT LA
PRÉSENCE DE PESTICIDES,
CONTAMINANTS OU
AUTRES ADDITIFS

3 930

NOMBRE TOTAL
D'ÉCHANTILLONS
ANALYSÉS

SURVEILLANCE ALIMENTAIRE

ACTIVITÉS

L'année 2017 a vu la mise en service du nouveau UPLC-MS/MS à sensibilité largement augmentée par rapport à l'ancien appareil. Cette montée en puissance a permis au service de mettre au point des méthodes d'analyse inaccessibles techniquement auparavant (glyphosate et AMPA, fumonisines, T2 et HT2 et une méthode de screening multi-mycotoxines) et d'élargir considérablement la portée d'analyse des pesticides.

Toutes ces méthodes ont pu être accréditées lors du passage des auditeurs de l'OLAS (Office Luxembourgeois d'Accréditation et de Surveillance) en juin 2017 de sorte que le laboratoire a su récupérer, d'une part, une partie importante des analyses envoyées à l'étranger par notre client principal, la Division de la sécurité alimentaire et, d'autre part, offrir une nouvelle analyse fortement demandée par l'ASTA (Administration des Services Techniques de l'Agriculture) étant donné l'actualité politique (glyphosate).

SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ET HYGIÈNE DU MILIEU

ACTIVITÉS

Des prestations délicates telles que le dosage du chrome VI dans les produits usuels selon ISO 17075 et la migration de nickel à partir de bijoux selon ISO 1811, de différents métaux dans des implants dentaires et des aliments ont été réalisées en 2017 afin de compléter et diversifier l'offre d'analyses du service dans le cadre de la protection du consommateur et de la surveillance du marché.

Le service a amplifié son programme de tests de migration d'éléments à partir de Food Contact Materials réalisés pour la Division de la sécurité alimentaire. La nouvelle convention négociée avec le Ministère de la Santé va permettre en 2018 au personnel du LNS d'effectuer lui-même des prélèvements sur le terrain, notamment dans des lieux publics tels que des écoles, crèches ou administrations, en accord avec les services officiels en charge du contrôle, ce qui contribuera à améliorer la capacité de surveillance en Santé-Environnement.

Le service a participé à divers programmes de tests inter-laboratoires et collaboré avec plusieurs institutions nationales, européennes et internationales. Ceci a été reconnu au niveau européen par l'inscription du LNS au sein du programme européen de Biomonitoring HBM4EU en charge de présenter un programme de surveillance de la population luxembourgeoise avec les partenaires locaux et des régions frontalières impliqués dans ce type de surveillance.

Au niveau accréditation, le service a ajouté les paramètres Plomb et Cadmium dans les denrées alimentaires et a obtenu auprès de l'OLAS (Office Luxembourgeois d'Accréditation et de Surveillance) fin 2017 le renouvellement et l'extension de son accréditation 1/011 selon la norme ISO/CEI 17025.

64 596

ANALYSES CONCERNANT
L'HYGIÈNE DU MILIEU
(+53%)

25 178

ANALYSES CONCERNANT
LA SURVEILLANCE
BIOLOGIQUE



UNE NOUVELLE ÈRE EN MICROBIOLOGIE

Docteur en sciences biologiques et titulaire d'un master en mathématiques interdisciplinaires de l'Université de Warwick (Royaume-Uni), Joël Mossong est responsable du service d'épidémiologie et de génomique microbienne. Son service fait partie du département de microbiologie, au même titre que celui de virologie et sérologie et celui de bactériologie, mycologie, antibiorésistance et hygiène hospitalière. Ses deux missions principales sont d'assurer, au niveau national, la surveillance épidémiologique et génomique des pathogènes microbiens d'origine alimentaire (comme les bactéries du genre *Salmonella*, *Campylobacter* et *Listeria*) ainsi que ceux pour lesquels il existe un vaccin. La surveillance de ces deux types de pathogènes permet aux autorités sanitaires d'intervenir rapidement en cas de phénomènes épidémiques.

UNE NOUVELLE MÉTHODE : LE SÉQUENÇAGE DE DERNIÈRE GÉNÉRATION

Récemment, le service a mis en place une nouvelle méthode, le séquençage de nouvelle génération (Next Generation Sequencing ou NGS), qui lit les génomes microbiens avec une résolution inédite. « C'est un peu comme un puzzle », explique Joël Mossong. « On découpe le génome en fragments aléatoires, qu'on amplifie puis qu'on reconstruit pour réaliser une empreinte génétique. L'avantage de cette méthode est que nous pouvons l'appliquer à tous les types de microbes tels que les bactéries et les virus, qu'ils soient d'origine humaine, animale ou alimentaire. Nous sommes d'ailleurs un des seuls laboratoires à le faire. Étant donné la petite taille du pays, nous sommes capables de procéder aux séquençages de tous les pathogènes bactériens d'origine alimentaire répertoriés au Luxembourg. »

Cette spécificité a ainsi permis au Laboratoire national de santé de très vite conclure que les cas de contamination par la bactérie *Salmonella Agona* au Luxembourg n'avaient aucun rapport avec ceux causés par la bactérie du même sérotype présente dans le lait infantile contaminé du groupe français Lactalis. « En 2017, nos collègues de France nous ont envoyé des génomes entiers de la bactérie à l'origine de la contamination

du lait infantile. Nous avons analysé leurs empreintes génétiques, les avons comparées avec celles à l'origine des cas luxembourgeois et avons constaté qu'il ne s'agissait pas de la même souche. »

UN PROGRAMME DE VACCINATION HPV EFFICACE

Depuis le 1^{er} mars 2008, le Ministère de la Santé luxembourgeois a mis en place un programme de vaccination gratuit contre les HPV (Papillomavirus humains), des agents infectieux responsables des cancers du col de l'utérus, mais aussi d'autres parties ano-génitales (vulve, vagin, pénis, anus) et de certains cancers de la gorge. Au départ, le programme s'adressait prioritairement aux jeunes filles de 12 à 17 ans et proposait deux types de vaccins administrés en trois doses dans un intervalle de 6 mois. Depuis 2015, le programme a changé et ne propose plus que le vaccin bivalent contre les HPV de type 16 et 18, responsables de 73% des cancers du col de l'utérus, pour les jeunes filles de 11 à 13 ans à administrer en deux doses. En partenariat notamment avec le service de cytologie gynécologique, le Planning familial et des experts belges, le service pilote le projet Papillux (2015-2018), financé par le Fonds National de la Recherche et dont le but est d'évaluer l'impact de ce programme de vaccination sur la prévalence des HPV.

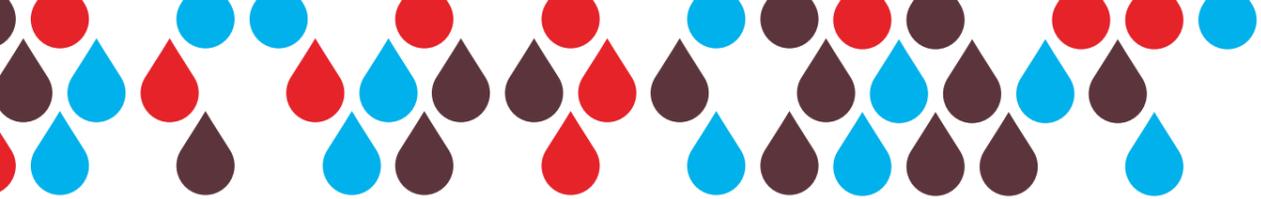
« Nous voulons savoir si les jeunes filles vaccinées présentent une prévalence inférieure à celles qui n'ont pas reçu le vaccin », explique Joël Mossong. « Nous avons recueilli auprès du Planning familial le frottis vaginal de 716 femmes après avoir obtenu leur autorisation et avons procédé à leurs analyses. Les résultats de l'étude ont démontré l'efficacité du programme de vaccination. Chez les jeunes filles vaccinées avant le premier rapport sexuel, la prévalence des papillomavirus humains de type 16 ou 18 était de 0%, contre 8% chez les jeunes filles non vaccinées. L'efficacité du vaccin était donc de 100%. »

LA DÉCOUVERTE D'UN NOUVEAU PAPILLOMAVIRUS

« Nous avons également fait une découverte surprenante », poursuit Joël Mossong. « Nous avons en effet réalisé de nouvelles analyses sur les mêmes échantillons mais cette fois-ci en utilisant la méthode du séquençage de nouvelle génération (NGS). À l'aide de cette méthode, nous avons développé un test qui détecte, par amplification des séquences, tous les génotypes de papillomavirus humains – il y en a plus de 200 au total ! – et avons pu isoler un nouveau génotype jamais découvert auparavant. Nous ne connaissons pas encore avec précision son impact sur la santé mais ce que nous savons, c'est qu'il fait partie du groupe gamma, des pa-

pillomavirus qui se retrouvent principalement sur la peau et en principe pas dans les parties sexuelles féminines. Grâce à cette découverte, nous avons pu prouver que certains HPV gamma se seraient spécialisés dans les muqueuses. »





« En outre, nous avons évalué la couverture vaccinale contre les HPV dans le cadre du projet Papillux, notamment en nous appuyant sur des fiches de vaccination anonymes extraites de la base de données de la Sécurité sociale luxembourgeoise. Nous avons découvert que la couverture vaccinale de 60% au Luxembourg est nettement plus élevée qu'en Allemagne et en France, et que le changement du programme de vaccination en 2015 (de 3 vers 2 doses et de l'abaissement de l'âge cible) n'a pas eu d'impact significatif sur cette couverture. Ces résultats ont été publiés récemment dans un journal scientifique. »

À l'avenir, le service aimerait continuer ses activités de recherche. Ainsi, le service vient de lancer un nouveau projet de recherche CampyLOmic sur les Campylobacter, la bactérie la plus fréquemment diagnostiquée chez les patients souffrant de diarrhées au Luxembourg avec plus que 600 cas répertoriés en 2017. Un 2^e axe de recherche, une première au Luxembourg, serait de déterminer le rôle des HPV dans les autres types de cancers, tels que les cancers de la vulve, du pénis, de l'anus et certains cancers de la gorge.

« Grâce à nos implications dans différents projets et les publications qui en découlent, nous valorisons notre travail, et celui du LNS, à l'international », conclut Joël Mossong. « C'est une des raisons pour lesquelles le métier de chercheur est si exaltant. Nous échangeons nos idées avec des personnes qui sont passionnées comme nous par la recherche, nous devons souvent faire preuve de créativité pour élaborer de nouvelles méthodes et de nouveaux procédés et nous obtenons de la reconnaissance pour ce que nous faisons. »

« NOUS SOMMES UN DES SEULS LABORATOIRES EN EUROPE À SÉQUENCER TOUS LES PATHOGÈNES BACTÉRIENS D'ORIGINE ALIMENTAIRE RÉPERTORIÉS DANS LE PAYS. »

Joël Mossong PhD
Épidémiologiste, biostatisticien
Responsable de service



L'équipe du service épidémiologie et génomique microbienne



LES FAITS MARQUANTS EN 2017

LE DÉPARTEMENT
DE MICROBIOLOGIE

VIROLOGIE ET SÉROLOGIE

ACTIVITÉS

La recrudescence de méningite aux mois de juin, juillet et août 2017 a généré 154 demandes de recherche d'entérovirus dans le liquide céphalorachidien (LCR). Le screening de l'entérovirus par la PCR et la confirmation par le séquençage ont contribué à l'identification de l'Echovirus 30 comme la cause principale de méningite chez les nouveau-nés.

L'unité de virologie, en tant que centre national de référence de la grippe, a enregistré une activité grippale précoce et modérée pour la saison 2016/2017 avec un point culminant au début du mois de janvier pour se terminer au mois de février 2017. L'épidémie était marquée par la prédominance du type A(H3N2) avec 97% suivie par le type B avec 2,7% et le type A(H1N1v) avec un seul cas. La caractérisation génétique de la grippe A(H3N2) par le séquençage haut débit montre une prédominance (78%) du A(H3N2) A/Bolzano/7/2016 (sous-groupe 3C.2a1) mais antigéniquement similaire au virus du vaccin A(H3N2) A/Hong Kong/4001/2014 (sous-groupe 3C.2a).

8 919

ANALYSES PCR
EN VIROLOGIE

30 053

ANALYSES
EN SÉROLOGIE

369

CULTURES
CELLULAIRES

34 796

ANALYSES

BACTÉRIOLOGIE, MYCOLOGIE, ANTIBIO- RÉSISTANCE ET HYGIÈNE HOSPITALIÈRE

ACTIVITÉS

Baisse importante du nombre d'analyses en provenance des Plannings familiaux (-48%) alors que le service a obtenu l'accréditation des PCR C.trachomatis, N.gonorrhoeae et T.vaginalis en novembre 2016.

Mise en place d'une collaboration active avec le CHL (envoi des prélèvements ORL et ophtalmologiques vers le CHL, PCR pulmonaires et souches bactériennes à caractériser au LNS).

Démarrage de l'activité de Whole Genome Sequencing (WGS) : en routine sur les souches suspectes de production de carbapénémases et sur demande pour comparaison de souches (S.aureus résistant à la méticilline, Enterocoque résistant à la vancomycine, Legionnelles).

Visite d'une délégation de l'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) du 29 mai au 2 juin 2017 afin d'établir un état des lieux de l'usage des antibiotiques et des mesures prises pour limiter cet usage, et d'échanger au sujet de la résistance aux antibiotiques.

Préparation du Plan National Antibiotiques 2018-2022 avec une approche One Health dans la lutte contre les résistances aux antibiotiques.

Participation à la Journée luxembourgeoise de pédiatrie sur le thème : « Contribution de la biologie moléculaire au diagnostic des maladies infectieuses en pédiatrie ».

Extension des analyses accréditées ISO 15189:2012 à la recherche et la culture de levures, de gonocoques et de mycoplasmes uro-génitaux et l'identification Maldi-Tof.

EPIDÉMIOLOGIE ET GÉNOMIQUE MICROBIENNE

PERSPECTIVES 2018

Le service entame le projet de recherche « CampyOmic » financé par le programme CORE du Fonds National de la Recherche (FNR) en partenariat avec le LIST, l'INRA-ONIRIS à Nantes ainsi que les Universités d'Helsinki et de Luxembourg. Ce nouveau volet d'une durée de 3 ans est une suite du projet précédent « HypoCamp », et propose cette fois de clarifier la présence récurrente de certains génotypes de Campylobacter jejuni dans les infections humaines. Dans une démarche One Health, un possible lien avec la faune sauvage sera également recherché.

7

PUBLICATIONS
DANS DES REVUES
INTERNATIONALES

1 183

SOUCHES
BACTÉRIENNES
SÉQUENCÉES
(+84%)¹

¹ L'activité de séquençage a connu un développement considérable suite à l'acquisition d'un nouvel équipement Illumina Miniseq.

6

RAPPORTS
TECHNIQUES
PUBLIÉS
PAR L'ECDC

15

COMMUNICATIONS
LORS DE CONFÉRENCES
NATIONALES ET
INTERNATIONALES



UNE ÉTAPE MAJEURE DANS LE DIAGNOSTIC DES CANCERS HÉRÉDITAIRES

Passionné depuis toujours par les sciences du vivant, Daniel Stieber est biologiste de formation. Depuis février 2013, il est responsable du plateau technique de biologie moléculaire, bio-informatique et séquençage qui fait partie, conjointement avec les unités de conseil génétique, cytogénétique et génétique onco-hématologique, du département de génétique. La plateforme a pour mission de mettre au point des techniques d'analyse génétique et moléculaire destinées au diagnostic des maladies génétiques et à l'étude génétique des cancers.

UN NOUVEAU TEST BASÉ SUR LA TECHNOLOGIE NGS

« Dans le cadre de cette mission, nous avons développé une expertise dans la technologie de séquençage d'ADN de nouvelle génération (Next Generation sequencing ou NGS) », poursuit Daniel Stieber. « Capable de lire – on utilise le terme de séquencer – simultanément de grandes fractions d'ADN comprenant des millions, voire des milliards de molécules individuelles, le NGS regroupe un ensemble de méthodes qui permettent de décrypter rapidement, et à un moindre coût, l'ADN d'une personne, d'obtenir de nombreuses informations sur son patrimoine génétique et d'établir des diagnostics plus précis en cas d'anomalies. Dans un premier temps, nous réalisons des analyses NGS en routine sur des échantillons de tumeurs cancéreuses (cancer colorectal, cancer du poumon, etc.) envoyés par le département de pathologie morphologique et moléculaire pour étudier

leurs mutations. Début 2017, nous avons lancé un projet visant à étendre ces analyses NGS aux mutations constitutionnelles, c'est-à-dire des anomalies génétiques transmises par les parents, que les personnes portent dès leur naissance et qui augmentent très fortement le risque de développer un cancer. Les syndromes héréditaires les plus connus et les plus courants sont les cancers du sein et de l'ovaire causés par une mutation du gène BRCA1 ou BRCA2 et le cancer colorectal sans polypose (ou syndrome de Lynch). »

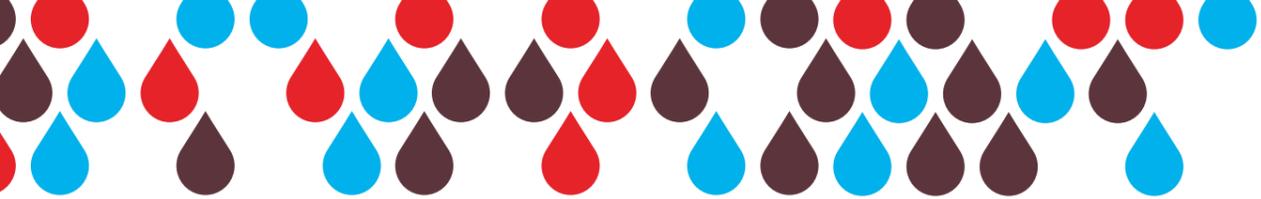
Le projet a pour but de réduire considérablement le nombre d'échantillons sous-traités à l'étranger. Jusqu'à présent, l'unité de conseil génétique consultait les patients, déterminait si le cancer était héréditaire ou non et si oui, quels étaient les gènes les plus probablement impliqués dans la maladie. Une ordonnance était délivrée, l'échantillon d'ADN extrait par la plateforme et envoyé dans un labora-

toire étranger pour analyse. « Dans le cadre de notre projet, nous avons mis au point une méthode qui consiste à tester les séquences codantes complètes de 26 gènes associés aux cancers héréditaires. Au lieu de lire l'ensemble du génome du patient qui compte environ 3 milliards de paires de base, nous fragmentons l'ADN et sélectionnons les fragments d'ADN contenant les gènes que nous voulons analyser en les amplifiant par PCR (polymerase chain reaction ou réaction en chaîne par polymérase). Ensuite, nous récupérons les fragments sélectionnés et les séquençons de manière massivement parallèle avec notre séquenceur nouvelle génération. Nous réalisons en quelque sorte une photocopie ciblée et agrandie des gènes que l'on veut voir apparaître par rapport au reste. »

L'INTERLOCUTEUR UNIQUE POUR LA GÉNÉTIQUE AU LUXEMBOURG

La méthode a été validée par une analyse en parallèle des mêmes échantillons, les résultats des laboratoires étrangers ont été comparés avec ceux obtenus par l'équipe de Daniel Stieber. Sa mise en routine en 2018 devrait permettre au plateau technique de prendre en charge une grande partie des 400 à 450 demandes d'analyses oncogénétiques formulées chaque année par la consultation de conseil génétique.





« Grâce à cette nouvelle expertise, les analyses oncogénétiques prendront moins de temps, coûteront moins cher, poseront moins de problèmes administratifs et fluidifieront davantage les relations entre le conseil génétique et ses patients. Cette méthode étoffe également nos compétences en génétique, plus précisément en génétique moléculaire constitutionnelle à haut débit via NGS, qui pourront par la suite être très utiles pour l'analyse d'autres maladies à composante génétique où le nombre de gènes à tester est plus important comme les syndromes autistiques ou de retards mentaux. L'objectif final est de faire du LNS l'interlocuteur unique pour la génétique au Luxembourg et de faire

évoluer le département de génétique en Centre National de Génétique Humaine. La médecine génomique est en pleine expansion et nous allons devoir à l'avenir recruter davantage de bio-informaticiens pour accélérer la démarche diagnostique. Les analyses génétiques vont générer des volumes de plus en plus importants de données qu'il va falloir gérer, interpréter et tracer. »

« La génétique est un domaine très complexe mais enthousiasmant car en perpétuelle évolution et permettant, grâce à l'apparition de nouveaux outils et l'avènement de la numérisation, d'appréhender des phénomènes encore incompréhensibles il y a une

dizaine d'années », conclut Daniel Stieber. « Nos activités ont également un impact non négligeable sur la santé publique. En identifiant les risques d'un patient par l'analyse de ses gènes, nous contribuons d'une certaine manière à sa guérison. Ainsi, sur base d'informations génétiques, un cancer du sein peut être évité par une mastectomie préventive. L'exemple le plus célèbre est celui de l'actrice américaine Angelina Jolie. Personnellement, je reste toujours émerveillé par ce que je découvre dans l'exercice quotidien de mon métier. Le corps humain n'a pas fini de m'étonner. »

« GRÂCE À NOTRE NOUVELLE EXPERTISE, LES ANALYSES GÉNÉTIQUES FLUIDIFIERONT DAVANTAGE LES RELATIONS ENTRE LE CONSEIL GÉNÉTIQUE ET SES PATIENTS. »

Dr sc. Daniel Stieber
Biologiste moléculaire
Responsable du plateau technique



L'équipe du département de génétique



LES FAITS MARQUANTS EN 2017



LE DÉPARTEMENT
DE GÉNÉTIQUE

CYTOGÉNÉTIQUE

ACTIVITÉS

En 2017, l'unité a analysé 167 liquides amniotiques, 448 prélèvements sanguins, 105 prélèvements de fibroblastes et 15 prélèvements de villosités chorionales.

L'unité a également réalisé 86 analyses par CGH (Comparative Genomic Hybridisation ou Hybridation génétique comparative).

L'unité a développé plusieurs tests de diagnostic moléculaire de maladies génétiques (mucoviscidose, délétions du chromosome Y) et a ainsi participé activement à la mise en place d'un programme de dépistage néonatal pour la mucoviscidose.

792

ANALYSES
ONCO-HÉMATOLOGIQUES

GÉNÉTIQUE ONCO-HÉMATOLOGIQUE

ACTIVITÉS

En 2017, l'unité a vu son activité augmenter par rapport à l'année précédente. Elle a reçu 400 échantillons de sang et de moelle pour exploration d'une hémopathie maligne. L'analyse du caryotype de 343 échantillons a diagnostiqué 65 échantillons anormaux, et l'étude par cytogénétique moléculaire de 352 échantillons a découvert 144 échantillons anormaux. Les anomalies retrouvées sont le plus souvent multiples et ont participé, entre autres, à établir le diagnostic, classer la pathologie, évaluer le pronostic, choisir ou surveiller le traitement.

Par ailleurs, pour 60 échantillons testés en collaboration avec l'unité de biologie moléculaire, 17 réarrangements de clonalité des gènes des immunoglobulines ont été mis en évidence.

L'unité s'est également chargée d'adresser 37 échantillons dans des laboratoires extérieurs accrédités pour des analyses spécialisées.

464

DOSSIERS

1 075

ANALYSES
CYTOGÉNÉTIQUES

CONSEIL GÉNÉTIQUE

ACTIVITÉS

En 2017, 464 patients au total ont été vus en consultation sur trois sites (LNS, CHL et Zitha-klinik). Pour 383 d'entre eux, des tests génétiques ont été proposés.

Fin 2017, le LNS a recruté un médecin généticien pour l'activité de conseil génétique et la mise en place d'une équipe pluridisciplinaire. Une augmentation significative de l'activité est en effet attendue pour 2018 et les années suivantes, entraînant une augmentation de l'activité de diagnostic génétique, d'autant que les tests génétiques les plus fréquents ne seront progressivement plus adressés à l'étranger mais réalisés dans les laboratoires du LNS.

PLATEAU TECHNIQUE DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE, BIO-INFORMATIQUE ET SÉQUENÇAGE

Affections constitutionnelles

En examinant 855 dossiers, 626 anomalies de l'hémoglobine ont été mises en évidence (variants de structure, α - et β -thalassémies), ce qui représente un « rendement » diagnostique de 73%.

En cours d'année, deux nouveaux tests moléculaires pour caractériser les hémoglobinopathies ont été introduits au laboratoire, il s'agit, d'une part, du séquençage de toute la séquence codante du gène codant pour la chaîne bêta de l'hémoglobine et, d'autre part, de la méthode MLPA permettant de détecter une large variété de délétions génomiques qui affectent le locus contenant les gènes codants pour les chaînes alpha de l'hémoglobine.

En ce qui concerne le risque thrombotique et le diagnostic génétique de l'hémochromatose, 782 patients ont été vus, nécessitant pour chacun entre 1 et 6 analyses génétiques différentes (recherche de différentes mutations sur plusieurs gènes), ce qui a résulté en 1 402 analyses génétiques distinctes. Dans le cadre du conseil génétique, 408 extractions d'ADN génomiques ont été effectuées pour envoi à des laboratoires de référence à l'étranger.

Le spectre des analyses constitutionnelles offertes a été élargi avec l'introduction d'un test permettant de détecter les altérations moléculaires associées aux syndromes de cancers héréditaires, ceci dans le cadre des consultations en oncogénétique. Ce test repose sur une approche de séquençage NGS afin de tester les séquences codantes complètes de 26 gènes associés aux cancers héréditaires et permettra, dès sa mise en œuvre en 2018, de réduire considérablement le nombre d'échantillons sous-traités à l'étranger.

Pathologie moléculaire

La plateforme effectue la recherche de mutations dans plusieurs gènes cliniquement actionnables (à visée diagnostique, pronostique ou thérapeutique). Au total, 788 échantillons ont été analysés pour des mutations actionnables, dans un ou plusieurs gènes, dans différentes pathologies (mélanomes, cancer du poumon, cancers colorectaux, cancer de l'ovaire...).

Un nouveau test diagnostique permettant de déterminer la stabilité des microsatellites a été introduit. Ce test permet de stratifier les patients atteints de cancer colorectal et, en particulier, permet d'identifier des formes héréditaires de cancer colorectal (syndrome de Lynch).

Le séquençage des gènes BRCA1 et BRCA2 dans le cancer de l'ovaire de stade avancé a été validé. Ce test permet d'identifier les patientes éligibles à un traitement par des inhibiteurs de PARP.

1 402

ANALYSES
EN GÉNÉTIQUE
CONSTITUTIONNELLE

1 203

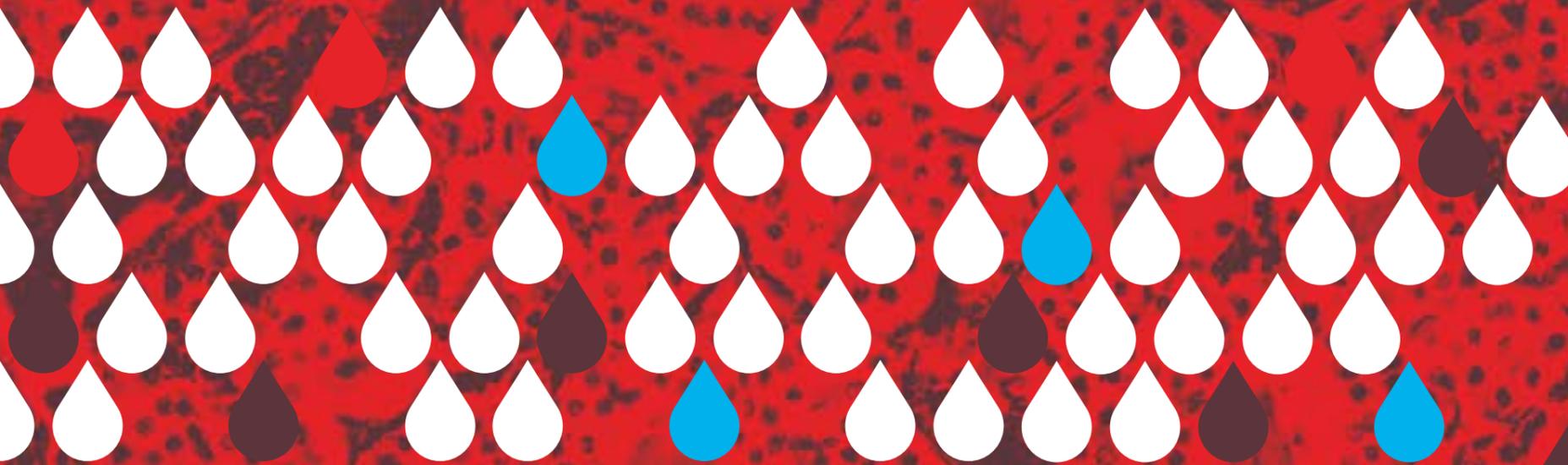
ANALYSES
EN GÉNÉTIQUE
SOMATIQUE

2 465

ANALYSES
POUR
HÉMOGLOBINOPATHIES

408

EXTRACTIONS D'ADN
POUR CONSEIL
GÉNÉTIQUE



UN DÉPARTEMENT À PART ENTIÈRE DEPUIS DÉCEMBRE 2016

Diplômée de l'Université Libre de Bruxelles, France Debaugnies est pharmacienne-biologiste. Ensemble avec sa responsable, le Dr pharm., Dr sc. Patricia Borde, elle coordonne, supervise et analyse le travail de 17 techniciens de laboratoire polyvalents au sein d'un département nouvellement créé, celui de la biologie médicale.

« Nous sommes devenus un département à part entière en décembre 2016. Historiquement, la biologie médicale dépendait du département d'anatomie pathologique. Étant donné qu'il s'agit de deux disciplines totalement différentes, il a semblé logique d'en faire un département distinct avec, à sa tête, une biologiste médicale. Cette nouvelle organisation a permis de prendre davantage en compte les spécificités propres à nos activités et mieux répondre aux besoins de nos clients, à savoir tous les laboratoires d'analyses médicales du pays, aussi bien publics que privés. »

DEUX MISSIONS NATIONALES DE DÉPISTAGE

Le département de biologie médicale est divisé en quatre unités. **L'unité de biochimie et d'hormonologie spécialisées** analyse les taux de vitamines et d'hormones spécifiques dans le sang en sous-traitance pour les hôpitaux et laboratoires privés. « La plupart du temps, pour nos différentes missions, nous réalisons des analyses chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse. Ces analyses, qui ne sont pas réalisées dans tous les laboratoires, présentent comme avantage principal de pouvoir détecter simultanément de nombreuses molécules – entre autres, des médicaments, des drogues, des acides aminés, des acides organiques –, de les identifier et de les doser. »

L'unité de dépistage néonatal et des maladies métaboliques est partie prenante du Groupe National de Screening Néonatal du Grand-Duché de Luxembourg. Ce programme de santé publique, auquel participent des médecins et pédiatres spécialisés, est proposé à tous les parents de nouveau-nés. Il a pour objectif de repérer les enfants atteints de maladies

rare, souvent d'origine génétique et potentiellement graves, de manière à pouvoir les diagnostiquer le plus vite possible et d'appliquer dès les premiers jours de vie un traitement efficace pour prévenir des déficiences sévères, voire le décès. « Ces tests sont réalisés à partir du troisième jour de vie du nouveau-né. Quelques gouttes de sang sont prélevées sur le talon du bébé, recueillies sur un papier buvard et envoyées au LNS pour analyses. Au cours de ces analyses, nous dépistons les quatre maladies suivantes : la phénylcétonurie qui empêche le cerveau de se développer normalement, l'hypothyroïdie congénitale provoquée par une production insuffisante des hormones T3 et T4 indispensables à la croissance et au bon développement cérébral du bébé, l'hyperplasie congénitale des surrénales pouvant causer des déshydratations graves et des problèmes de croissance et la déficience en MCAD qui perturbe la métabolisation de certains acides gras et ne permet pas leur utilisation comme source d'énergie. À partir de janvier 2018, nous dépisterons également la mucoviscidose – une maladie congénitale dont les symptômes sont généralement des troubles nutritionnels avec une mauvaise prise de poids

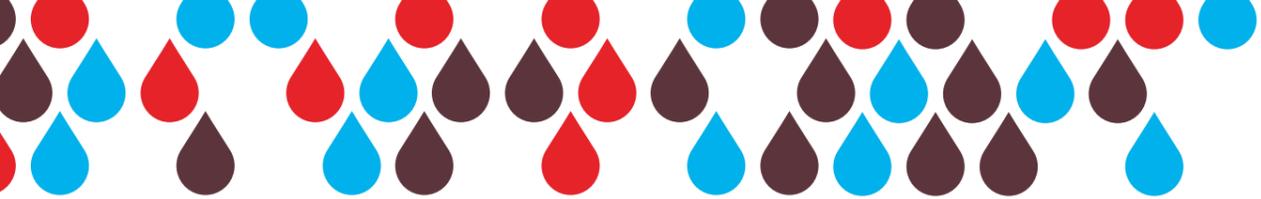
du bébé et des infections bronchopulmonaires fréquentes. »

L'unité de toxicologie clinique réalise des analyses qui permettent d'identifier des médicaments et des drogues dans différentes matrices biologiques telles que le sang et les urines. « Grâce à ces analyses, nous pouvons évaluer l'exposition et le degré de dépendance à des substances addictives, effectuer le suivi des traitements de substitution, surveiller les nouvelles rechutes ou les émergences de nouvelles toxicomanies dans des populations cibles comme celles du milieu carcéral et des centres de désintoxication. Nous réalisons également des analyses dans le cadre d'intoxications aiguës, en cas de prises accidentelles ou volontaires de médicaments entraînant un surdosage chez les patients, et pour les monitorings thérapeutiques de certains médicaments, dont les antiépileptiques et les psychotropes. »

L'unité de dépistage prénatal a pour mission de dépister et d'identifier les femmes enceintes qui présentent un risque accru d'avoir un enfant atteint d'anomalies chromosomiques, principalement la trisomie 21 (ou syn-

drome de Down). « Il s'agit d'un dépistage sanguin biochimique réalisé au cours du premier trimestre de la grossesse. Nous calculons le risque en combinant les dosages de marqueurs biochimiques réalisés dans notre laboratoire avec d'autres facteurs comme l'âge de la mère et certaines mesures échographiques. Si le fœtus de la mère présente un risque, un test complémentaire de dépistage non invasif est alors réalisé et pris en charge par nos collègues du département de génétique. »





Le département assure également, via une plateforme, **la réception centralisée** des échantillons pour les différents laboratoires du LNS à l'exception des services d'anatomie pathologique et des services de contrôle. « Notre plateforme gère tout ce qui est pré-analytique, c'est-à-dire toutes les étapes qui vont précéder les analyses proprement dites. Cela concerne aussi bien les prises de sang réalisées au LNS que les échantillons prélevés à l'extérieur. Elle prend également en charge la traçabilité des échantillons transportés. Elle vérifie que les températures de transport ont bien été respectées, encode les échantillons et les transmet ensuite aux différents services concernés. »

UNE PREMIÈRE ACCRÉDITATION

L'année 2017 a été également marquée par l'octroi de l'accréditation à la norme ISO 15189:2012. Cette norme certifie que le département répond aux exigences en termes de compétences et de qualité pour le dépistage prénatal, le dépistage néonatal et les analyses de biochimie et d'hormonologie spécialisées. « C'est la première fois que nous recevons cette accréditation. Elle est le fruit d'un travail de plusieurs années qui nous a permis de mieux standardiser les procédures, de mieux surveiller les processus de travail, de mieux tracer tous les échantillons et de renforcer la cohésion de l'équipe. »

« Pour 2018, nous espérons maintenir notre accréditation, voire l'étendre à notre unité de toxicologie clinique », conclut France Debaugnies. « Nous développons également de nouveaux projets, notamment celui de réaliser, en collaboration avec le CHL, des tests allergologiques dans le cadre d'allergies aux médicaments et aux venins de guêpes et d'abeilles. »

« **L'ACCRÉDITATION A RENFORCÉ LA COHÉSION DE L'ÉQUIPE. PENDANT DES MOIS, NOUS AVONS TRAVAILLÉ ENSEMBLE POUR METTRE AU POINT LES PROCÉDURES.** »

France Debaugnies
Pharmacienne biologiste

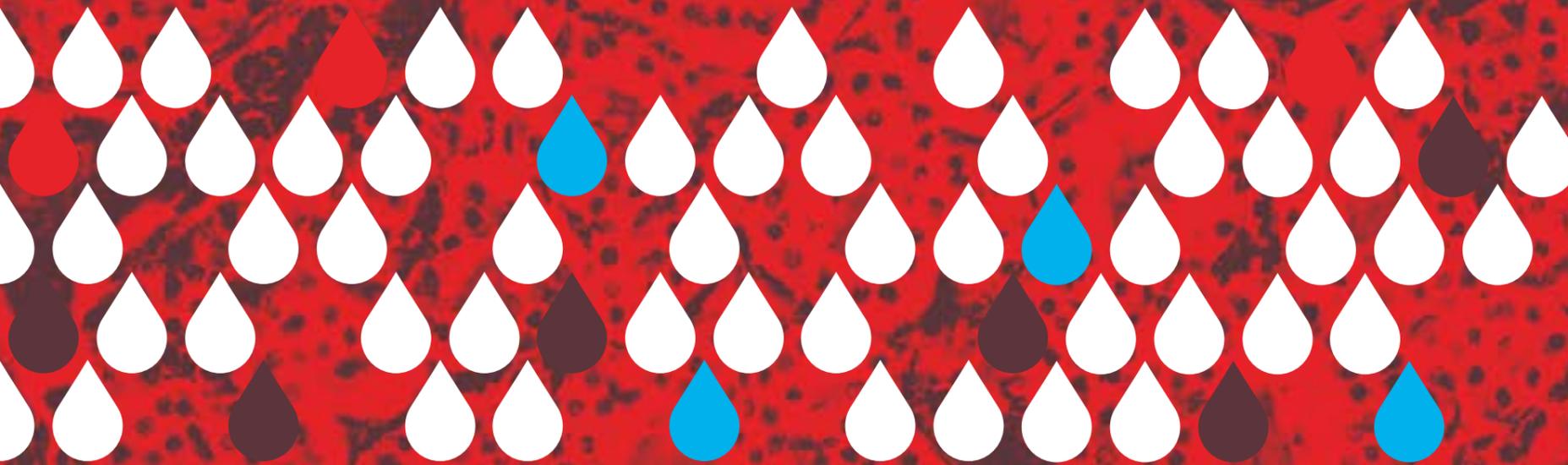


L'équipe de la réception centralisée



LES FAITS MARQUANTS EN 2017

 LE DÉPARTEMENT
DE BIOLOGIE MÉDICALE



28 685
ANALYSES
DE DÉPISTAGE
NÉONATAL

1 052
ANALYSES
DE MALADIES
MÉTABOLIQUES
RARES

12 080
ANALYSES
DE DÉPISTAGE
PRÉNATAL

19 165
ANALYSES
DE TOXICOLOGIE
CLINIQUE

27 125
DOSAGES
HORMONAUX

88 107
NOMBRE TOTAL
D'ANALYSES

LE DÉPARTEMENT ADMINISTRATIF, FINANCES ET SERVICES SUPPORT

02.8



UNE GESTION PLUS MODERNE ET PLUS TRANSPARENTE DES FINANCES

Depuis 2015, Nathalie Braam est la responsable du service finances. Composé de 8 personnes, celui-ci regroupe les activités de comptabilité, de contrôle de gestion, de facturation, de centralisation et de gestion des achats pour l'ensemble des départements. Il forme, avec les ressources humaines, l'informatique, le QHSEM et le service infrastructures et logistique, le département administratif. En 2017, le service finances a connu une petite révolution avec la mise en place d'un ERP (Enterprise Resource Planning ou Progiciel de Gestion Intégrée), un système d'information qui permet de suivre et gérer, au quotidien, l'ensemble des informations et services opérationnels d'une entreprise.

UN CHALLENGE MULTIPLE

« Avant le 1^{er} janvier 2013, le Laboratoire national de santé était une administration », précise Nathalie Braam. « Depuis cette date, nous sommes devenus un établissement public. La différence est simple mais conséquente : nous sommes toujours dépendants de fonds publics mais nous disposons d'une autonomie totale de gestion. Du jour au lendemain, nous sommes ainsi passés d'une comptabilité simplifiée qui se résumait à enregistrer les entrées et les sorties à un système comptable d'une société commerciale plus complexe à gérer. Pour faire face à ce changement, la première étape a consisté à regrouper au sein d'un seul et même service la comptabilité, la facturation et les achats. Ce fut chose faite en 2016. La deuxième étape a été de trouver et de mettre en place un nouvel outil performant, capable de gérer de manière plus efficace les nouveaux processus comptables. À l'époque, nous travaillions avec des outils basiques qui nécessitaient souvent un double

encodage avec, comme corollaires, une perte de temps considérable et des risques d'erreurs importants. Initié en 2016, le projet de mise en place d'un ERP qui centralise nos différents flux d'activités a finalement abouti le 1^{er} janvier 2017. Nous avons choisi un logiciel open source – le code est accessible librement – de manière à pouvoir le paramétrer le plus largement possible et l'adapter aux besoins spécifiques de notre service et ceux du LNS. »

« Le challenge a été multiple », se souvient Nathalie Braam. « Il a tout d'abord fallu migrer les informations des anciens systèmes vers le nouveau. Ensuite, nous avons amélioré et modernisé nos processus de travail. Enfin, nous avons dû former les utilisateurs à ce nouvel outil, non seulement les collaborateurs de mon service et du département dont celui-ci dépend, mais aussi l'ensemble du personnel du LNS. Ainsi, au niveau des achats, nos collègues des départements opérationnels doivent, pour commander des produits, aller dans

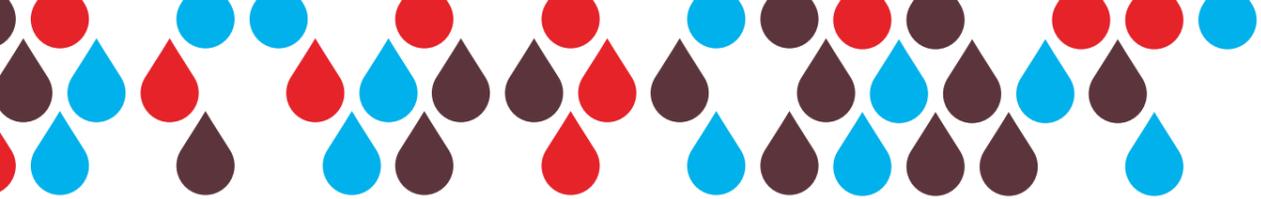
l'outil, se connecter et effectuer leur commande. Cette nouvelle manière de procéder a mis un peu de temps à s'installer mais elle est à présent entrée dans les habitudes. »

DES INFORMATIONS FINANCIÈRES PLUS FINES ET PLUS PRÉCISES

Même si la mise en place de cet ERP peut paraître anecdotique, celui-ci a eu un énorme impact sur le fonctionnement du LNS, et du service finances en particulier. « Grâce à ce progiciel et la présence d'automatismes qui n'existaient pas auparavant, les collaborateurs de mon service ont pu dégager du temps pour se consacrer à d'autres tâches. Outre du temps, nous avons également gagné en transparence. Notre programme ERP trace toutes les opérations comptables et nous permet ainsi de vérifier que toutes les étapes des différents processus – achats et facturation principalement – ont bien été respectées. C'est également un

plus indéniable pour les auditeurs financiers qui viennent nous contrôler chaque année. La mise en place de l'ERP a également été d'une grande utilité pour nos collègues du service infrastructures et logistique qui peuvent désormais mieux gérer leurs stocks. »





« Le quatrième et dernier effet positif a été la création d'une comptabilité analytique supervisée par notre unité contrôle de gestion. Celle-ci nous permet de disposer d'informations financières plus fines et plus précises et de les communiquer aux différents responsables de service pour une meilleure gestion du budget qui leur est alloué. Dorénavant, ceux-ci ont une vue complète sur leurs finances et peuvent voir, à tout moment grâce à nos rapports réguliers, quelles sont les activités qui repré-

sentent le centre de coûts le plus important, quelles sont celles qui sont les plus rentables ou les plus déficitaires, etc. Cette comptabilité analytique a représenté pour notre service un gros chantier qui n'est pas encore tout à fait terminé mais l'effort en valait la peine, tant les progrès réalisés depuis sa création ont été prodigieux. Nous disposons à présent de finances plus transparentes, mieux contrôlées et mieux gérées que dans le passé. Nous avons même pu réaliser d'appréciables économies d'échelle ! »

« CRÉER UNE COMPTABILITÉ ANALYTIQUE A ÉTÉ UN GROS CHANTIER POUR NOUS MAIS L'EFFORT EN VALAIT LA PEINE, TANT LES PROGRÈS RÉALISÉS SONT PRODIGIEUX. »

Nathalie Braam
Expert-comptable
Responsable du service finances



L'équipe du département administratif, finances et services support



LES FAITS MARQUANTS EN 2017

LE DÉPARTEMENT ADMINISTRATIF,
FINANCES ET SERVICES SUPPORT

RESSOURCES HUMAINES

ACTIVITÉS

Recrutement des nouveaux salariés.

Suivi des salariés tout au long de leur carrière au LNS.

Élaboration de plans de formation.

Administration en interne de tous les contrats de travail, calcul des salaires et envoi des déclarations vers les administrations.

27,5

NOUVEAUX POSTES
(hors remplacements)

42

NOUVEAUX ENTRANTS
(6 CDD et 36 CDI)

75,46%

TEMPS PLEIN

7,81%

TEMPS PARTIEL
(entre 75 et 99%)

16,73%

TEMPS PARTIEL
(inférieur ou égal à 50%)

240

ÉQUIVALENTS
TEMPS PLEIN

INFRASTRUCTURES ET LOGISTIQUE

ACTIVITÉS

Gestion des derniers travaux jusqu'au déménagement des différents services dans la nouvelle partie du bâtiment.

Mise en place d'un stock central pour tous les départements du LNS.

Revue du processus logistique assurant le transport des échantillons de nos clients jusqu'au Laboratoire.

Maintien des infrastructures techniques et gestion des aménagements et déménagements des différentes unités nécessaires pour garantir la croissance du LNS.

32 457,1

M² DE SURFACE NETTE
TOTALE

367 km

DE CÂBLAGE TOTAL,
soit la distance entre
Luxembourg
et Paris

5 MIO

ENVIRON
KWH/AN DE
CONSOMMATION
ÉLECTRIQUE

INFORMATIQUE

ACTIVITÉS

Une convention a été mise en place avec LUXITH, un groupement d'intérêt économique se chargeant de la mise en œuvre du plan stratégique sectoriel informatique commun du secteur hospitalier qui prévoit une mise en commun progressive des compétences informatiques des établissements hospitaliers.

Le LNS est devenu membre d'eduroam, un service réseau qui donne accès à Internet aux membres de la communauté de l'éducation et de la recherche dans les enceintes d'institutions scientifiques à travers le monde.

Une nouvelle salle serveur redondante a été installée en collaboration avec le CTIE (Centre des technologies de l'information de l'État).

Un nouvel outil helpdesk a été implémenté via le nouvel outil ERP.

Tous les réseaux et l'infrastructure technique dans la phase II du bâtiment ont été connectés, aussi bien pour les équipes du LNS que pour les nouveaux locataires.

ENVIRON
500
ORDINATEURS

300

UTILISATEURS
SUPPORTÉS

PLUS DE
100

SERVEURS VIRTUELS
OU PHYSIQUES

150 TB

DE DONNÉES

10 000

PREMIERS RAPPORTS
ENVOYÉS ÉLECTRO-
NIQUEMENT

5

NOUVEAUX ANALYSEURS
CONNECTÉS AU LOGICIEL
DE GESTION DE
LABORATOIRE

1 600

REQUÊTES HELPDESK
TRAITÉES EN 2017

QUALITÉ, HYGIÈNE ET SÉCURITÉ, ENVIRONNEMENT, MÉTROLOGIE (QHSEM)

ACTIVITÉS

Sécurité

Obtention du label SuperDrecksKëscht® pour l'ensemble des laboratoires.
Mise en place d'un système central de management de la sécurité et santé au travail.
Mise en place de mesures adéquates sur site pour protéger le personnel, formation et sensibilisation du personnel. Le ratio x (accident de travail sur site/accident de travail dû au trajet) = 1 en 2017 contre x > 1 en 2016.
Équipe de référents sécurité formés (utilisation d'extincteurs, évacuation incendie, premiers secours) et en cours d'habilitation sur le terrain.

Métrieologie

Recrutement d'une chargée de la métrologie.
Installation du système Labguard3D dans la phase II.
Acquisition d'un kit de cartographie et d'étalonnage de sondes.
Centralisation et maîtrise des étalons de référence au QHSEM.

Qualité

Organisation formations audit interne (ISO 15189, ISO 17025 et ISO 9001).

Réalisation audit interne: biologie médicale, cytologie gynécologique, surveillance alimentaire, surveillance biologique et hygiène du milieu et bactériologie.

Accompagnement lors des audits externes : accréditation initiale pour biologie médicale et cytologie gynécologique ; maintien pour surveillance alimentaire, surveillance biologique et hygiène du milieu, identification génétique et bactériologie.

Augmentation du nombre de procédures centralisées afin d'améliorer la centralisation et l'harmonisation.

D3

LE BILAN FINANCIER



ACTIF

	2017	2016
Actif immobilisé		
Immobilisations incorporelles		
Concessions, brevets, licences, marques ainsi que droits et valeurs similaires s'ils ont été acquis à titre onéreux	362 448,11	197 505,58
Acomptes versés et immobilisations incorporelles en cours	8 500,00	-
	370 948,11	197 505,58
Immobilisations corporelles		
Terrains et constructions	82 694 380,74	68 359 622,93
Installations techniques et machines	3 514 421,81	5 206 085,44
Autres installations, outillage et mobilier	686 489,84	817 904,45
Acomptes versés et immobilisations corporelles en cours	84 315,62	-
	86 979 608,01	74 383 612,82
Actif circulant		
Stocks		
Matières premières et consommables	142 672,40	80 298,84
Créances		
Créances résultant de ventes et prestations de services - dont la durée résiduelle est inférieure ou égale à un an	2 055 081,35	2 267 054,42
Autres créances		
- dont la durée résiduelle est inférieure ou égale à un an	13 384 066,00	14 462 274,14
- dont la durée résiduelle est supérieure à un an	293 978,89	-
Avoirs en banques, avoirs en compte de chèques postaux, chèques et en caisse	8 522 321,05	8 117 626,57
	24 398 119,69	24 927 254,00
Comptes de régularisation	220 134,53	102 539,07
TOTAL DE L'ACTIF	111 968 810,34	99 610 911,47

CAPITAUX PROPRES & PASSIF

	2017	2016
Capitaux propres		
Résultats reportés	7 701 925,61	7 927 112,91
Résultat de l'exercice	(2 506 601,77)	(225 187,30)
Subventions d'investissement en capital	87 350 556,12	74 581 118,40
	92 545 879,96	82 283 044,01
Provisions		
Autres provisions	3 842 807,06	1 096 672,40
Dettes		
Dettes sur achats et prestations de services		
- dont la durée résiduelle est inférieure ou égale à un an	1 243 835,58	1 342 333,49
Autres dettes		
Dettes fiscales	-	53 478,93
Dettes au titre de la sécurité sociale	403 512,61	279 098,47
Autres dettes : dont la durée résiduelle est inférieure ou égale à un an	13 394 474,77	14 462 349,17
	15 041 822,96	16 137 260,06
Comptes de régularisation	538 300,36	93 935,00
TOTAL CAPITAUX PROPRES ET PASSIF	111 968 810,34	99 610 911,47

COMPTE DE PROFITS ET PERTES

	2017	2016
Chiffres d'affaires net	6 353 192,74	6 192 903,31
Autres produits d'exploitation	37 062 611,64	43 909 062,69
Matières premières et consommables et autres charges externes		
Matières premières et consommables	(5 010 774,73)	(5 461 637,89)
Autres charges externes	(18 679 107,85)	(18 782 909,75)
Frais de personnel		
Salaires et traitements	(8 401 742,27)	(6 410 792,83)
Charges sociales couvrant les pensions	(571 991,79)	(385 614,52)
Autres charges sociales	(421 433,30)	(349 166,63)
Corrections de valeur		
sur frais d'établissement et sur immobilisations corporelles et incorporelles	(9 458 509,20)	(17 585 959,69)
Autres charges d'exploitation	(3 383 654,72)	(1 362 424,25)
Autres intérêts et autres produits financiers		
Autres intérêts et produits financiers	4 873,11	12 020,04
Intérêts et autres charges financières		
Autres intérêts et charges financières	(65,40)	(317,78)
Autres impôts ne figurant pas sous les postes ci-dessus	-	(350,00)
RÉSULTAT DE L'EXERCICE	(2 506 601,77)	(225 187,30)



04

PUBLICATIONS



DIRECTION

Martin R, Pohlers S, Mühlischlegel FA, Kurzai O. 'CO2 Sensing in Fungi: At the Heart of Metabolic Signaling.', *Curr. Genet.*, 63 (2017), 965–972, <<https://doi.org/10.1007/s00294-017-0700-0>>

DÉPARTEMENT D'ANATOMIE MORPHOLOGIQUE ET MOLÉCULAIRE

Armento A, Ilina EI, Kaoma T, Muller A, Vallar L, Niclou SP, Krüger MA, Mittelbronn M, Naumann U. 'Carboxypeptidase E Transmits Its Anti-Migratory Function in Glioma Cells via Transcriptional Regulation of Cell Architecture and Motility Regulating Factors.', *International Journal of Oncology*, 51 (2017), 702–14, <<https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4051>>

Bähr O, Gross S, Harter PN, Kirches E, Mawrin C, Steinbach JP, Mittelbronn M. 'ASA404, a Vascular Disrupting Agent, as an Experimental Treatment Approach for Brain Tumors', *Oncology Letters*, 14 (2017), 5443–51, <<https://doi.org/10.3892/ol.2017.6832>>

Burger MC, Mildenerberger IC, Wagner M, Mittelbronn M, Steinbach JP, Bähr O. 'Bevacizumab for Patients with Recurrent Gliomas Presenting with a Gliomatosis Cerebri Growth Pattern.', *International Journal of Molecular Sciences*, 18 (2017), <<https://doi.org/10.3390/ijms18040726>>

Canberk S, Ince U, Schmitt F. 'Telecytology: "Cells beyond the borders" — The Example in Two Countries', *Diagnostic Cytopathology*, 45 (2017), 381–83, <<https://doi.org/10.1002/dc.23663>>

Field AS, Schmitt F, Vielh P. 'IAC Standardized Reporting of Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytology.', *Acta Cytologica*, 61 (2017), 3–6, <<https://doi.org/10.1159/000450880>>

Latsuzbaia A, Hebette G, Fischer M, Arbyn M, Weyers S, Vielh P, Schmitt F, Mossong J. 'Introduction of Liquid-Based Cytology and Human Papillomavirus Testing in Cervical Cancer Screening in Luxembourg.', *Diagnostic Cytopathology*, 45 (2017), 384–90, <<https://doi.org/10.1002/dc.23667>>

Le Guerroué F, Eck F, Jung J, Starzetz T, Mittelbronn M, Kaulich M, Behrends C. 'Autophagosomal Content Profiling Reveals an LC3C-Dependent Piecemeal Mitophagy Pathway', *Molecular Cell*, 68 (2017), 786–96, <<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.10.029>>

Leisegang MS, Fork C, Josipovic I, Richter FM, Preussner J, Hu J, Miller MJ, Epah J, Hofmann P, Günther S, Moll F, Valasarajan C, Heidler J, Ponomareva Y, Freiman TM, Maegdefessel L, Plate KH, Mittelbronn M, Uchida S, Künne C, Stellos K, Schermuly RT, Weissmann N, Devraj K, Wittig I, Boon RA, Dimmeler S, Pullamsetti SS, Looso M, Miller FJ Jr, Brandes RP. 'Long Noncoding RNA MANTIS Facilitates Endothelial Angiogenic Function.', *Circulation*, 136 (2017), 65–79, <<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026991>>

Malapelle U, Mayo-de-Las-Casas C, Molina-Vila MA, Rosell R, Savic S, Bihl M, Bubendorf L, Salto-Tellez M, de Biase D, Tallini G, Hwang DH, Sholl LM, Luthra R, Weynand B, Vander Borgh T, Missiaglia E, Bongiovanni M, Stieber D, Vielh P, Schmitt F, Rappa A, Barberis M, Pepe F, Pisapia P, Serra N, Vigliar E, Bellevisine C, Fassan M, Ruggie M, de Andrea CE, Lozano MD, Basolo F, Fontanini G, Nikiforov YE, Kamel-Reid S, da Cunha Santos G, Nikiforova MN, Roy-Chowdhuri S, Tronccone G; Molecular Cytopathology Meeting Group. 'Consistency and Reproducibility of next-Generation Sequencing and Other Multigene Mutational Assays: A Worldwide Ring Trial Study on Quantitative Cytological Molecular Reference Specimens.', *Cancer Cytopathology*, 125 (2017), 615–26, <<https://doi.org/10.1002/cncy.21868>>

Mgrditchian T, Arakelian T, Paggetti J, Noman MZ, Viry E, Moussay E, Van Moer K, Kreis S, Guerin C, Buart S, Robert C, Borg C, Vielh P, Chouaib S, Berchem G, Janji B. 'Targeting Autophagy Inhibits Melanoma Growth by Enhancing NK Cells Infiltration in a CCL5-Dependent Manner.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114 (2017), E9271–79, <<https://doi.org/10.1073/pnas.1703921114>>

Polónia A, Eloy C, Pinto J, Braga AC, Oliveira G, Schmitt F. 'Counting Invasive Breast Cancer Cells in the HER2 Silver in-Situ Hybridization Test: How Many Cells Are Enough?', *Histopathology*, 71 (2017), 247–57, <<https://doi.org/10.1111/his.13208>>

Polónia A, Oliveira G, Schmitt F. 'Characterization of HER2 Gene Amplification Heterogeneity in Invasive and in Situ Breast Cancer Using Bright-Field in Situ Hybridization', *Virchows Archiv*, 471 (2017), 589–98, <<https://doi.org/10.1007/s00428-017-2189-9>>

Polónia A, Pinto R, Cameselle-Teijeiro JF, Schmitt FC, Paredes J. 'Prognostic Value of Stromal Tumour Infiltrating Lymphocytes and Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression in Breast Cancer', *Journal of Clinical Pathology*, 70 (2017), 860–67, <<https://doi.org/10.1136/jclinpath-2016-203990>>

Quick-Weller J, Tritt S, Behmanesh B, Mittelbronn M, Spyranitis A, Dinc N, Weise L, Seifert V, Marquardt G, Freiman TM. 'Biopsies of Pediatric Brainstem Lesions Display Low Morbidity but Strong Impact on Further Treatment Decisions.', *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 44 (2017), 254–59, <<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.06.028>>

Ronellenfisch MW, Oh JE, Satomi K, Sumi K, Harter PN, Steinbach JP, Felsberg J, Capper D, Voegelé C, Durand G, McKay J, Le Calvez-Kelm F, Schittenhelm J, Klink B, Mittelbronn M, Ohgaki H. 'CASP9 Germline Mutation in a Family with Multiple Brain Tumors.', *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, 28 (2018), 94–102, <<https://doi.org/10.1111/bpa.12471>>

Rossi ED, Bizzarro T, Granja S, Martini M, Capodimonti S, Luca E, Fadda G, Lombardi CP, Pontecorvi A, Larocca LM, Baltazar F, Schmitt F. 'The Expression of Monocarboxylate Transporters in Thyroid Carcinoma Can Be Associated with the Morphological Features of BRAFV600Emutation', *Endocrine*, 56 (2017), 379–87, <<https://doi.org/10.1007/s12020-016-1044-0>>

Rossi ED, Bizzarro T, Martini M, Capodimonti S, Cenci T, Fadda G, Schmitt F, Larocca LM. 'Morphological Features That Can Predict BRAFV600E-Mutated Carcinoma in Paediatric Thyroid Cytology', *Cytopathology*, 28 (2017), 55–64, <<https://doi.org/10.1111/cyt.12350>>

Rossi ED, Martini M, Bizzarro T, Schmitt F, Longatto-Filho A, Larocca LM. 'Somatic Mutations in Solid Tumors: A Spectrum at the Service of Diagnostic Armamentarium or an Indecipherable Puzzle? The Morphological Eyes Looking for BRAF and Somatic Molecular Detections on Cyto-Histological Samples', *Oncotarget*, 8 (2017), 3746–60, <<https://doi.org/10.18632/oncotarget.12564>>

Rossi E, Bizzarro T, Martini M, Longatto-Filho A, Schmitt F, Fagotti A, Scambia G, Zannoni GF. 'The Role of Liquid Based Cytology and Ancillary Techniques in the Peritoneal Washing Analysis: Our Institutional Experience', *PLoS ONE*, 12 (2017), <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168625>>

Rossi ED, Bizzarro T, Martini M, Larocca LM, Schmitt F, Vielh P. 'Cytopathology of Follicular Cell Nodules.', *Advances in Anatomic Pathology*, 24 (2017), 45–55, <<https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000135>>

Schmitt F, Rossi ED, Iglesias C, Fadda G. 'Cytology of Head and Neck Lesions', in *Pathology of the Head and Neck: Second Edition*, 2017, pp. 753–805, <https://doi.org/10.1007/978-3-662-49672-5_16>

Schmitt F. 'Cytopathology', Editions Springer, Cham, Suisse, 2017, <<https://doi.org/10.1007/978-3-319-33286-4>> ISBN 978-3-319-33285-7

Schmitt FC, Vielh P. 'Expectations and Projections for the Future of Nongynecological Cytology 10 Years Ago: Did They Materialize and How Did We Do?', *Acta Cytologica*, 61 (2017), 373–407, <<https://doi.org/10.1159/000477713>>

Torres-Odio S, Key J, Hoepken HH, Canet-Pons J, Valek L, Roller B, Walter M, Morales-Gordo B, Meierhofer D, Harter PN, Mittelbronn M, Tegeder I, Gispert S, Auburger G. 'Progression of Pathology in PINK1-Deficient Mouse Brain from Splicing via Ubiquitination, ER Stress, and Mitophagy Changes to Neuroinflammation.', *Journal of Neuroinflammation*, 14 (2017), 154, <<https://doi.org/10.1186/s12974-017-0928-0>>

Vieira AF, Dionísio MR, Gomes M, Cameselle-Teijeiro JF, Lacerda M, Amendoeira I, Schmitt F, Paredes J. 'P-Cadherin: A Useful Biomarker for Axillary-Based Breast Cancer Decisions in the Clinical Practice', *Modern Pathology*, 30 (2017), 698–709, <<https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.232>>

Vielh P., WHO Classification of Head and Neck Tumours. International Agency for Research on Cancer, 4e Edition, Vol. 9, 2017 Edité par El-Naggar A. K., Chan J. K. C., Grandis J. R., Takata T., Slioutweg P. J.

Vielh P. in WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, WHO/IARC Classification of Tumours, 4e Edition, Volume 10, 2017 Edité par Lloyd R. V., Osamura R. Y., Klöppel G., Rosai J.

DÉPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE

Fonteneau L, Jourdan Da Silva N, Fabre L, Ashton P, Torpdahl M, Müller L, Bouchrif B, El Boulani A, Valkanou E, Mattheus W, Friesema I, Herrera Leon S, Varela Martínez C, Mossong J, Severi E, Grant K, Weill FX, Gossner CM, Bertrand S, Dallman T, Le Hello S. 'Multinational Outbreak of Travel-Related Salmonella Chester Infections in Europe, Summers 2014 and 2015.', *Euro Surveillance : Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 22 (2017), <<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.7.30463>>

Hübschen JM, Bork SM, Brown KE, Mankertz A, Santibanez S, Ben Mamou M, Mulders MN, Muller CP. 'Challenges of Measles and Rubella Laboratory Diagnostic in the Era of Elimination.', *Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 23 (2017), 511–15, <<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.04.009>>

Hübschen JM, Muller CP. 'Rubella and Congenital Rubella.' dans *Conn's Current Therapy 2017. Contribution Chapitre. ET Bope and RD Kellermann*, Elsevier, p 596-597, 2017.

Kinross P, Petersen A, Skov R, Van Hauwermeiren E, Pantosti A, Laurent F, Voss A, Kluytmans J, Struelens MJ, Heuer O, Monnet DL; The European Human LA-Mrsa Study Group. 'Livestock-Associated Meticillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) among Human MRSA Isolates, European Union/European Economic Area Countries, 2013', *Eurosurveillance*, 22 (2017), <<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.44.16-00696>>

Latsuzbaia A, Hebette G, Fischer M, Arbyn M, Weyers S, Vielh P, Schmitt F, Mossong J. 'Introduction of Liquid-Based Cytology and Human Papillomavirus Testing in Cervical Cancer Screening in Luxembourg.', *Diagnostic Cytopathology*, 45 (2017), 384–90, <<https://doi.org/10.1002/dc.23678>>

Nadon C, Van Walle I, Gerner-Smidt P, Campos J, Chinen I, Concepcion-Acevedo J, Gilpin B, Smith AM, Man Kam K, Perez E, Trees E, Kubota K, Takkinen J, Nielsen EM, Carleton H; FWD-NEXT Expert Panel., 'Pulsenet International: Vision for the Implementation of Whole Genome Sequencing (WGS) for Global Foodborne Disease Surveillance', *Eurosurveillance*, 22 (2017), <<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.23.30544>>

Peters T, Bertrand S, Björkman JT, Brandal LT, Brown DJ, Erdösi T, Heck M, Ibrahim S, Johansson K, Kornschöber C, Kotila SM, Le Hello S, Lienemann T, Mattheus W, Nielsen EM, Ragimbeau C, Rumore J, Sabol A, Torpdahl M, Trees E, Tuohy A, de Pinna E. 'Multi-Laboratory Validation Study of Multilocus Variable Number Tandem Repeat Analysis (MLVA) for Salmonella Enterica Serovar Enteritidis, 2015', *Eurosurveillance*, 22 (2017), <<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.9.30477>>

Razavi HS, Robbins S, Zeuzem F, Negro M, Buti AS; The European Union HCV Collaborators. 'Hepatitis C Virus Prevalence and Level of Intervention Required to Achieve the WHO Targets for Elimination in the European Union by 2030: A Modelling Study', *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 2 (2017), 325–36, <[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30045-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30045-6)>

Revez J, Espinosa L, Albiger B, Leitmeyer KC, Struelens MJ; ECDC National Microbiology Focal Points and Experts Group. 'Survey on the Use of Whole-Genome Sequencing for Infectious Diseases Surveillance: Rapid Expansion of European National Capacities', *Front Public Health*, 5 (2017), 347, <<https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00347>>

Santibanez S, Hübschen JM, Ben Mamou MC, Muscat M, Brown KE, Myers R, Donoso Mantke O, Zeichhardt H, Brockmann D, Shulga SV, Muller CP, O'Connor PM, Mulders MN, Mankertz A. 'Molecular Surveillance of Measles and Rubella in the WHO European Region: New Challenges in the Elimination Phase', *Clinical Microbiology and Infection*, 23 (2017), 516–23, <<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.06.030>>

DÉPARTEMENT DE MÉDECINE LÉGALE

Crunelle CL, Neels H, Maudens K, De Doncker M, Cappelle D, Matthys F, Dom G, Franssen E, Michiels P, De Keukeleire S, Covaci A, Yegles M. 'Influence of Body Mass Index on Hair Ethyl Glucuronide Concentrations', *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 52 (2017), 19–23, <<https://doi.org/10.1093/alcalc/agw079>>

Crunelle CL, Yegles M, De Doncker M, Cappelle D, Covaci A, van Nuijs AL, Neels H. 'Hair Ethyl Glucuronide Concentrations in Teetotalers: Should We Re-Evaluate the Lower Cut-Off?', *Forensic Science International*, 274 (2017), 107–108, <<https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.11.008>>

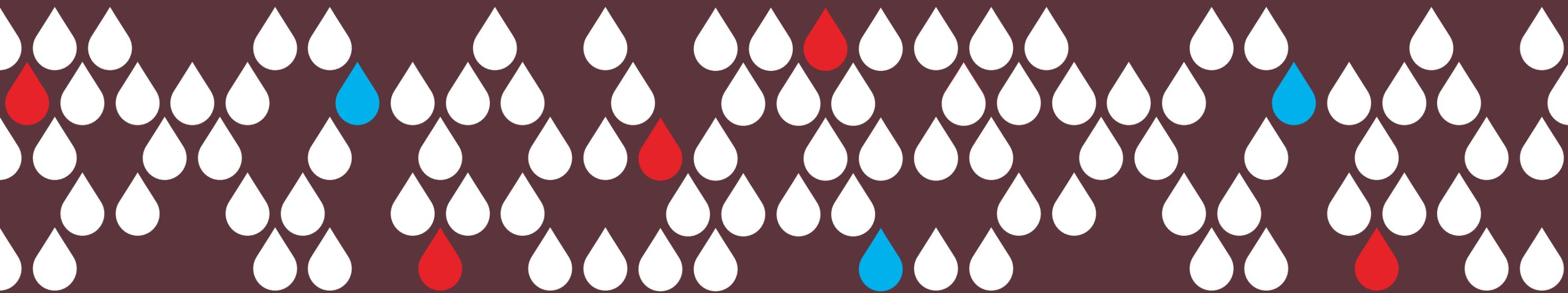
Dreher-Weber M, Laireiter AR, Kühberger A, Kunz I, Yegles M, Binz T, Rumpf HJ, Hoffmann R, Praxenthaler V, Lang S, Wurst FM. 'Screening for Hazardous Drinking in Nursing Home Residents: Evaluating the Validity of the Current Cutoffs of the Alcohol Use Disorder Identification Test—Consumption Questions by Using Ethyl Glucuronide in Hair', *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 41 (2017), 1593–1601, <<https://doi.org/10.1111/acer.13449>>

Schaul M, Schmitt G, Skopp G, Haffner HT. 'Verfälschung Der Atemalkoholkonzentration-Messung durch ein „Hausmittel“ zur Zahnpflege? Falsification of Breath Alcohol Measurements Using a Homemade Dental Care Remedy?', *Rechtsmedizin*, 27 (2017), 452–54

Schuff A., 'Atemalkoholmessung', Burhoff/Grün (Hrsg.), *Messungen Im Straßenverkehr*; ZAP-Verlag Lexis-Nexis, Deutschland, 4.Edition (2017), 531–40

DÉPARTEMENT LABORATOIRES PROTECTION DE LA SANTÉ

Carnol L, Schummer C, Moris G. 'Quantification of Six Phthalates and One Adipate in Luxembourgish Beer Using HS-SPME-GC/MS', *Food Analytical Methods*, 10 (2017), 298–309, <<https://doi.org/10.1007/s12161-016-0583-6>>



**LABORATOIRE
NATIONAL DE SANTÉ**
1, rue Louis Rech
L-3555 Dudelange

T : (+352) 28 100 - 1
F : (+352) 28 100 - 202

info@lns.etat.lu
www.lns.lu



Follow us on

