

RAPPORT
ANNUEL



napoleon
armies

Sommaire

AVANT-PROPOS	6
01. INTRODUCTION	8
Organes de gouvernance	11
Organigramme	12
Chiffres clés en 2018	14
Rétrospective 2018	18
02. LE LABORATOIRE NATIONAL DE SANTÉ EN 2018	22
02.1 DIRECTION	24
Interview : Alice Xavier	
02.2 DÉPARTEMENT DE MÉDECINE LÉGALE	30
Interview : Martine Schaul	
02.3 CENTRE NATIONAL DE PATHOLOGIE	364
Interview : Michel Mittelbronn	
02.4 DÉPARTEMENT DES LABORATOIRES PROTECTION DE LA SANTÉ	44
Interview : Gilbert Moris	
02.5 DÉPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE	50
Interview : Guillaume Fournier	
02.6 CENTRE NATIONAL DE GÉNÉTIQUE	56
Interview : Barbara Klink	
02.7 DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE MÉDICALE	62
Interview : Patricia Borde	
02.8 DÉPARTEMENT ADMINISTRATIF, FINANCES ET SERVICES SUPPORT	68
Interview : Thibaut Lenfant	
03. FINANCES	74
Actif	76
Capitaux propres et passif	77
Compte des profits et pertes	78
04. PUBLICATIONS	80

AVANT-PROPOS

Ouvert et actif dans la Grande Région

2018 a été une année remarquable pour le LNS. Il y a eu tellement de moments clés qu'il est impossible de les mentionner tous, même si chacun d'entre eux le mérite !

Cette année, le LNS a renforcé sa position en tant que laboratoire de référence au Luxembourg et dans la Grande Région. En février, Lydia Mutsch, ministre de la Santé, Fernand Etgen, ministre de l'Agriculture et de la Protection des Consommateurs, Reinhold Jost, ministre de l'Environnement et de la Protection des Consommateurs dans le Land de la Sarre (Allemagne), et le LNS ont ratifié un « protocole d'entente (Memorandum of Understanding) » dans le domaine du contrôle analytique des aliments. Le LNS est également un acteur essentiel dans trois plans nationaux de santé publique orchestrés par le ministère de la Santé : le Plan National Cancer, le Plan National Antibiotiques et le Plan National Maladies Rares.

Avril et mai ont été des mois décisifs pour les départements de pathologie et de génétique. En avril, tous les deux ont reçu un mandat du gouvernement pour opérer en tant que centres nationaux offrant un large spectre d'activités cliniques et diagnostiques dans leurs disciplines respectives. En un an et demi, l'équipe du nouveau Centre National de Pathologie (National Center of Pathology) a réussi à réduire les cas pathologiques externalisés à moins de 0,1% à la fin de l'année 2018. Celle-ci est également parvenue à diminuer de manière significative le nombre de diagnostics très longs. En mai, la réunion du conseil scientifique du programme PEARL en neuropathologie, en présence d'experts renommés et de représentants du Fonds National de la Recherche luxembourgeois, s'est tenue au LNS. Ce fut un réel succès pour le programme PEARL de neuropathologie dirigé par le Pr Dr Michel Mittelbronn. Le même mois, le département de génétique, devenu depuis le Centre National de Génétique (National Center of Genetics), accueillait son nouveau chef, le Dr Barbara Klink. Le Dr Klink est une généticienne disposant d'une large expertise en génétique clinique et tumorale. Elle a travaillé à l'Institut de clinique génétique de la Faculté de médecine Carl Gustav à l'Université technique de Dresde (Technische Universität Dresden), où elle dirigeait également la plateforme pour le diagnostic moléculaire des

cancers (Core Unit for Molecular Tumour Diagnostics) sur le site partenaire du Centre national allemand pour les maladies cancéreuses (National Center for Tumor Diseases ou NCT).

En juin, le ministre de la Coopération et de l'Action humanitaire Romain Schneider, ensemble avec le LIH (Luxembourg Institute of Health), a signé le Casamance Research Programme on HIV-Resistance and Sexual Health, plus connu sous le nom de CARES. A travers la recherche opérationnelle et le renforcement des capacités, le projet CARES vise à améliorer l'accès aux diagnostics et aux traitements des personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et à diminuer ainsi la mortalité liée au VIH, au HBV et au HPV dans la région de Ziguinchor au Sénégal et en Guinée-Bissau. Le LNS est activement impliqué dans le volet HPV.

En juillet, le ministre de la Justice Félix Braz et la ministre de la Santé Lydia Mutsch ont officiellement inauguré l'Unité médico-légale de documentation des violences (umedo), qui fait partie intégrante du département de médecine légale. Cette nouvelle unité a pour objectif de proposer gratuitement, en partenariat étroit avec les cliniques, aux adultes victimes de violences corporelles et/ou sexuelles une documentation médicale des blessures pouvant servir de preuves dans le cas d'une éventuelle poursuite judiciaire.

Le même mois, Alessandra Lanfranconi a rejoint le LNS en tant que nouveau chef du service des ressources humaines et le Pr Dr An Van Nieuwenhuysse a été nommée à la tête du département des laboratoires de protection de la santé. Cette spécialiste en médecine du travail détient un doctorat en science médicale et est professeure invitée en épidémiologie à la KU Leuven. Elle a auparavant dirigé le service de Santé et Environnement à l'Institut scientifique de santé publique (ISP) en Belgique.

Le LNS a également été très actif sur le plan académique. Plusieurs de nos collaborateurs ont participé en tant qu'orateurs et visiteurs à des conférences et ateliers internationaux, publié des articles, organisé des réunions et pris part à des programmes de formation doctorale financés par le Fonds national de la

recherche (FNR). En mars, le Drs Ardashes Latsuzbaia et Joël Mossong, du service d'épidémiologie et de génomique microbienne, ont publié la première étude sur la vaccination du virus du papillome humain au Luxembourg dans la revue internationale en ligne *Vaccine*. En juin, le Dr Cosmin Florescu, du Centre national de pathologie, et le Pr Dr Friedrich Mühl-schlegel ont été invités à la conférence organisée par Europa Donna Luxembourg – une association internationale visant à soutenir les femmes et les hommes dans leur combat contre le cancer du sein – pour parler des activités de diagnostic du LNS en lien avec le cancer du sein.

La présentation en août de notre rapport annuel 2017 lors d'une conférence de presse en présence de la ministre de la Santé Lydia Mutsch et notre événement en novembre invitant tous les professionnels de la santé au Luxembourg ont reçu un accueil très favorable. Ils ont représenté pour le LNS un pas important vers une plus grande visibilité et une plus grande ouverture. De plus en plus d'institutions, et notamment internationales, manifestent un intérêt croissant pour nos activités. Nous avons ainsi accueilli en septembre la visite d'une délégation de scientifiques japonais du RIKEN Center for Integrative Medical Sciences à Yokohama dans le cadre de rencontres avec les différents instituts de recherche luxembourgeois.

Pour soutenir cette ouverture à l'international et donner un accès plus large aux informations contenues dans le rapport annuel du LNS, notre équipe a décidé d'en publier dorénavant une version anglaise.

Comme chaque année, le LNS s'est impliqué dans toute une série d'actions caritatives et de sensibilisation comme la course solidaire « Lëtzt Go Gold » organisé par la Fondatioun Kriibskrank Kanner, le Broschkriibslaf organisé par Europa Donna Luxembourg et l'importante manifestation de solidarité Relais pour la vie de la Fondation Cancer.

L'année 2018 a également marqué la fin du plan stratégique 2016-2018. Un nouveau plan stratégique (2019-2022) a été développé et nous ne doutons pas un seul instant que nous nous y investirons avec le même enthousiasme. Au vu de tout ce qui a été accompli durant cette année, nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à l'ensemble du personnel du LNS pour son engagement et son professionnalisme. Nous voudrions aussi profiter de l'occasion pour adresser nos remerciements les plus sincères à l'ancien et à l'actuel ministre de la Santé Madame Lydia Mutsch et Monsieur Etienne Schneider pour leur soutien sans faille.

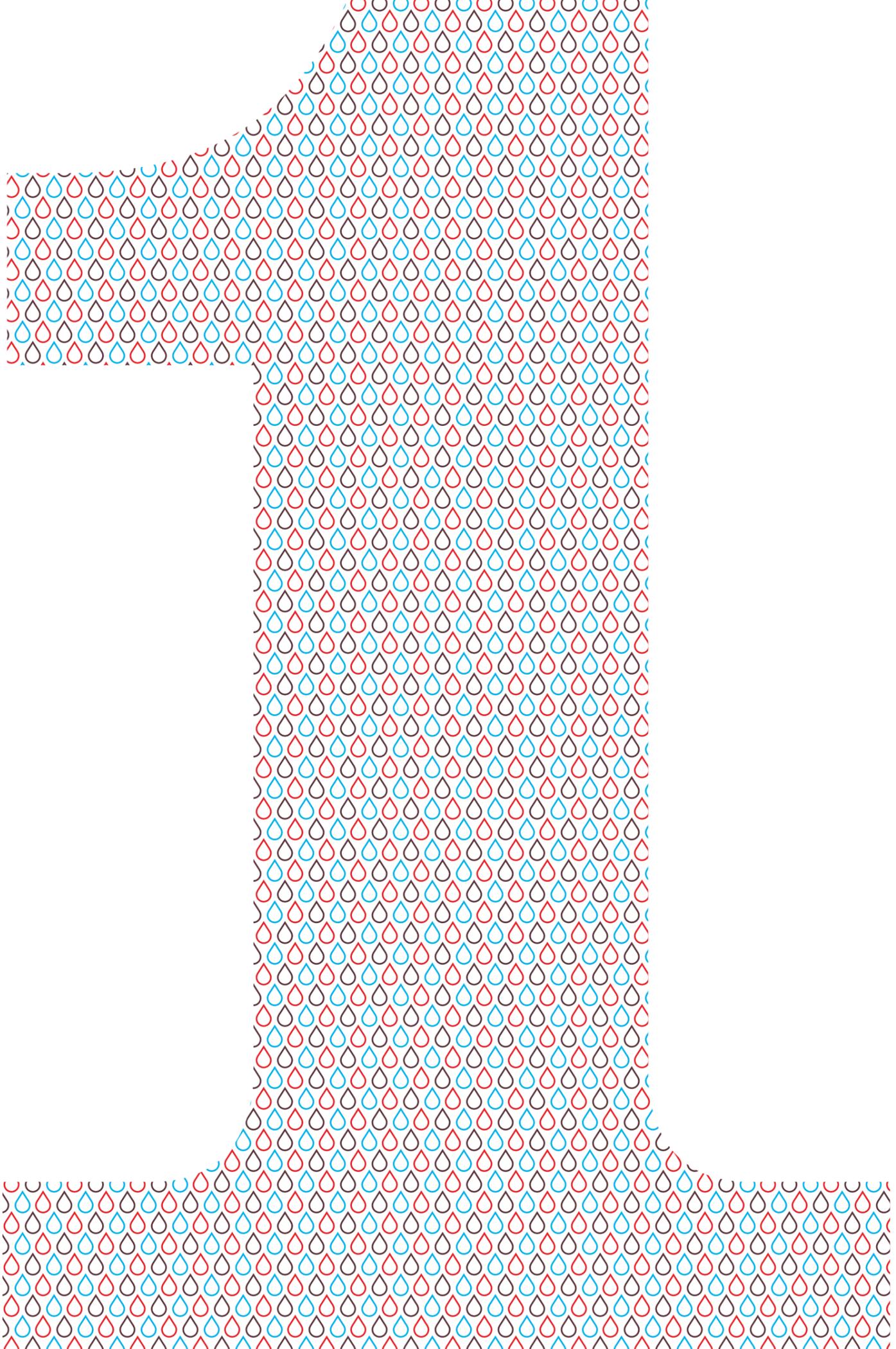
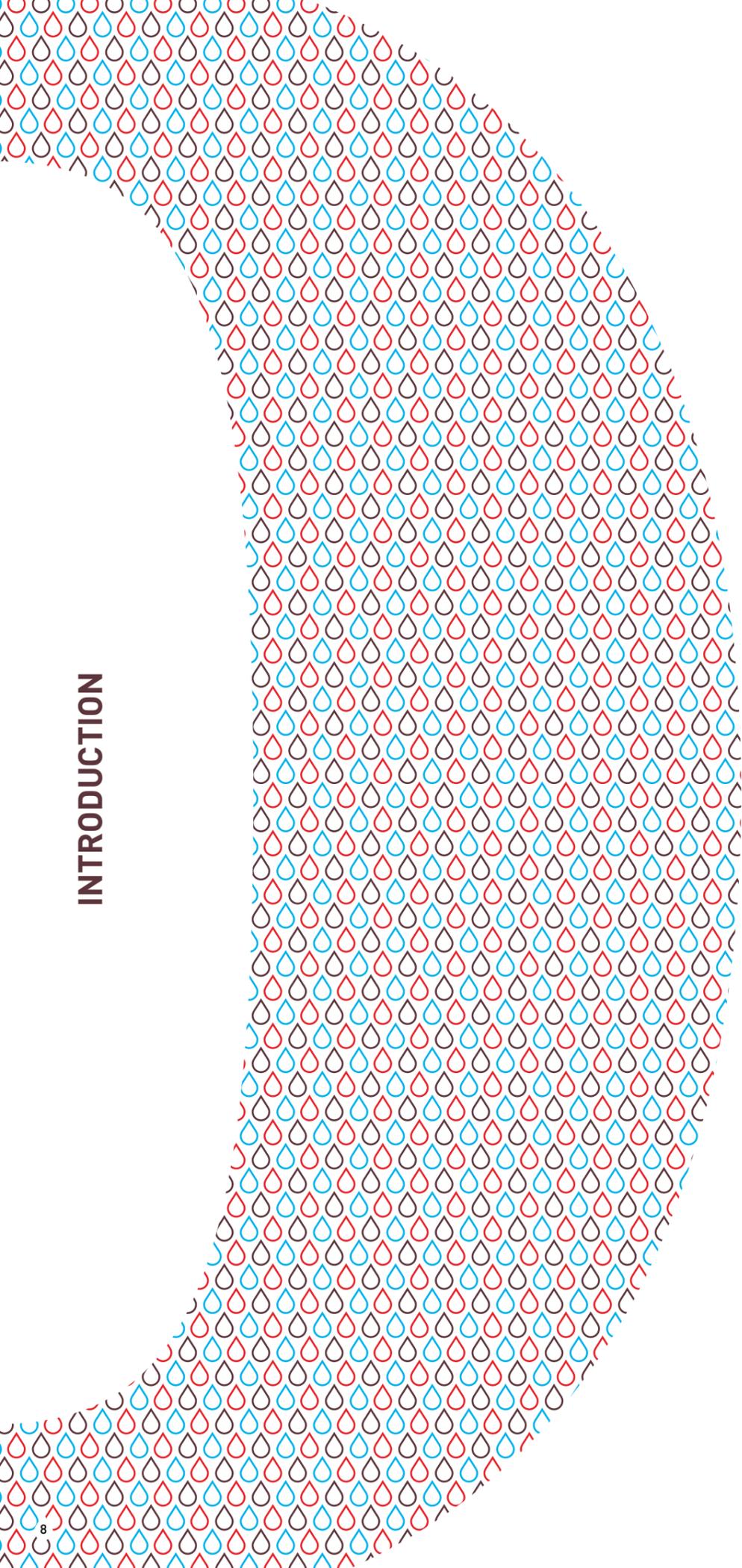


Pr Dr Simone P. NICLOU
Présidente du Conseil d'administration



Pr Dr Friedrich MÜHLSCHLEGEL
Directeur

INTRODUCTION



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.

Membres

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 la Recherche et de l'Enseignement Supérieur

Mme Josiane Entringer

Déléguée du ministère de l'Economie

Dr Françoise Liners

Délégué du ministère des Finances

M. Serge Hoffmann

Représentant du personnel du LNS

M. Frank Maas

COMITÉ DE DIRECTION

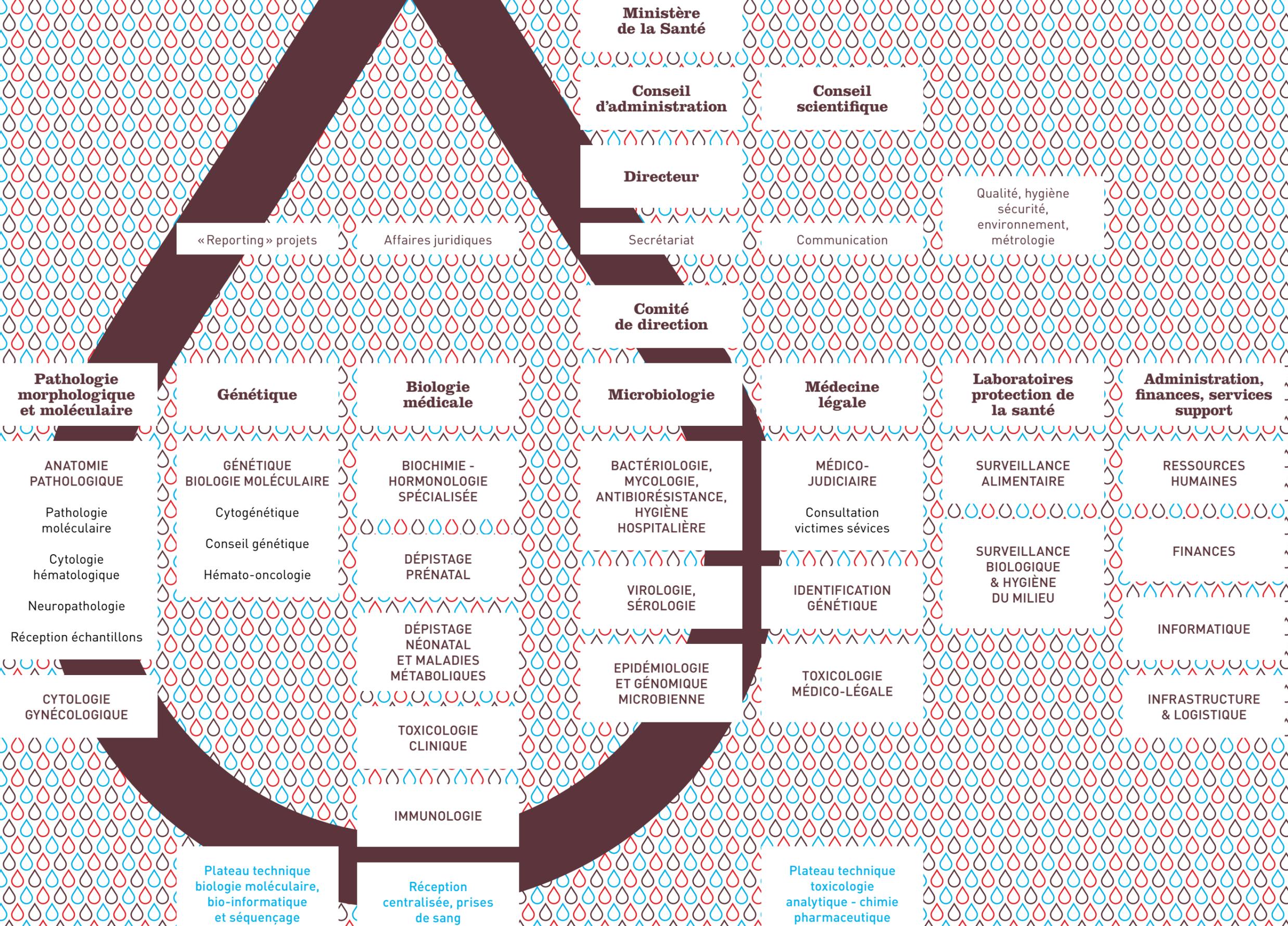
Le Comité de direction se compose des chefs de département et du directeur. Il se réunit à intervalles réguliers pour s'occuper de la coordination de l'activité de l'établissement.

CONSEIL SCIENTIFIQUE

Le conseil scientifique, composé de cinq membres choisis parmi des experts nationaux et étrangers, est chargé de contribuer à l'agenda scientifique de l'institution, donne son avis sur le plan stratégique et formule des observations sur les orientations générales des activités du laboratoire.

Le conseil scientifique donne son avis sur toutes les questions relevant des domaines de compétence de l'établissement.

¹Au 31 décembre 2018.





1. Effectif

265,5

ÉQUIVALENTS
TEMPS PLEIN

18

NOUVEAUX POSTES
(hors remplacements)

50

NOUVEAUX ENTRANTS
(18 CDD et 32 CDI)

42,7

MOYENNE D'ÂGE

64,4%

DE FEMMES

35,6%

D'HOMMES

15

NATIONALITÉS

(Allemagne, Autriche, Belgique, Brésil, Espagne, France, Géorgie, Grande-Bretagne, Hongrie, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Portugal, Roumanie, Suisse)

2. Budget global

51 068 966,6 €

2018

CHIFFRES CLÉS EN 2018

3. Activités département par département

BIOLOGIE MÉDICALE

101 640

ANALYSES BIOMÉDICALES

GÉNÉTIQUE

10 434

ANALYSES GÉNÉTIQUES

LABORATOIRES PROTECTION DE LA SANTÉ

78 260

ANALYSES DE SURVEILLANCE BIOLOGIQUE
ET HYGIÈNE DU MILIEU

19 051

ANALYSES DE SURVEILLANCE ALIMENTAIRE

MÉDECINE LÉGALE

9 026

DOSSIERS D'EXPERTISE
D'IDENTIFICATION
GÉNÉTIQUE

147

EXPERTISES
ET AUTOPSIES
MEDICO-LÉGALES

3 441

DEMANDES D'EXPERTISE
EN TOXICOLOGIE
MEDICO-LÉGALE

9 381

ANALYSES
(plateforme de toxicologie
analytique - chimie
pharmaceutique)

PATHOLOGIE

105 153

BIOPSIES, FROTTIS
NON GYNÉCOLOGIQUES
ET PIÈCES OPÉRATOIRES

489

ANALYSES PCR
EN CYTOLOGIE
HÉMATOLOGIQUE,
HÉMOSTASE ET
COAGULATION

MICROBIOLOGIE

34 990

ANALYSES DE
BACTÉRIOLOGIE,
MYCOLOGIE ET
ANTIBIORÉSISTANCE

15 123

ANALYSES PCR
EN VIROLOGIE

9 742

ANALYSES EN BIOLOGIE
MOLÉCULAIRE

27 957

ANALYSES
EN SÉROLOGIE

86

CULTURES
CELLULAIRES

1 400

ANALYSES
DU GÉNOME ENTIER

29

AUTOPSIES CLINIQUES

173 450

ANALYSES EN CYTOLOGIE
GYNÉCOLOGIQUE

JANVIER

Accord de collaboration avec le LIH pour créer LuxGen, le premier centre national de séquençage.

- 02 Lancement du dépistage néonatal de la mucoviscidose par le département de biologie médicale.
- 24 Inauguration officielle de la phase II du bâtiment du LNS.

FÉVRIER

- 22 Début des visites guidées mensuelles des différents laboratoires du LNS pour les membres du personnel.
- 28 Ratification du « Memorandum of Understanding » dans le domaine du contrôle analytique alimentaire par Lydia Mutsch, ministre de la Santé, Fernand Etgen, ministre de l'Agriculture et la Protection des Consommateurs, et Reinhold Jost, ministre de l'Environnement et de la Protection des Consommateurs de la Sarre (DE).

MARS

- 06 Mise en place du Plan National Antibiotiques 2018-2022 : forte implication du département de microbiologie.
- 15 Découverte d'un nouveau génotype HPV, article publié dans le journal *Genome Announcements* et signé par une équipe du LNS comprenant le Dr Ardasher Latsuzbaia, le Dr Marc Fischer, Jessica Tapp et Joël Mossong, PhD
- 21 Sensibilisation de notre personnel à la Journée mondiale de la trisomie 21.
- 23 Présence du LNS au Moovijob Tour Luxembourg à Luxembourg Congrès.
- 24 Participation d'une équipe du LNS au Relais pour la Vie pour montrer notre solidarité avec les patients atteints du cancer.
- 25 « Vaccination HPV : première étude sur le Luxembourg » par le Dr Ardasher Latsuzbaia et Joël Mossong, PhD, du service d'épidémiologie et de génomique microbienne, publiée dans la revue internationale en ligne *Vaccine*.

AVRIL

- 01 Autorisation d'opérer pour une période de 2 ans en tant que centre national de diagnostic réalisant des tests en anatomie pathologique et en génétique humaine.
- 26 Visite d'une délégation de représentants d'Europa Donna Luxembourg.
- 26 Dr Marc Fischer « Aspects du dépistage du cancer du col utérin : cytologie et test HPV haut risque : co-testing ; un plaidoyer » à la conférence « Dépistage du cancer du col de l'utérus par une nouvelle approche combinée, cytologie PAP test et dépistage des HPV à haut risque » au Synlab Academy à Liège (B).

MAI

- 02 Le Dr Barbara Klink nommée chef du département de génétique.
- 07 Lancement du Plan National des Maladies Rares. Le LNS est impliqué dans le Comité de Pilotage et les différents groupes de travail.
- 16 Réunion du PEARL Scientific Advisory Board (SAB) au LNS avec la présence des professeurs en neuropathologie Pr Bjarne W. Kristensen (Odense), Pr Dietmar R. Thal (KU Leuven), Pr Pieter Wesseling (Utrecht/Amsterdam) et Pr Nicolas Wood (UCL London).
- 17 Le Dr Ardasher Latsuzbaia, du service d'épidémiologie et de génomique microbienne, gagne le prix Camille Gira d'une valeur de 250 € pour la meilleure présentation d'un étudiant en doctorat au National Microbiology Day, organisée chaque année par la Luxembourg Society for Microbiology (LSfM) au LIST à Belvaux.
- 18 4^e édition du Welcome Day, la matinée d'accueil pour les nouvelles recrues du LNS.

JUIN

- Sessions d'information sur le RGPD (Règlement Général pour la Protection des Données) pour le personnel du LNS.
- 08 Joël Mossong, PhD, nommé chef ad interim du département de microbiologie par le Conseil d'administration.
- 20 Soirée conférence organisée par Europa Donna Luxembourg avec, parmi les orateurs, le Pr Dr Friedrich Mühlischlegel sur les tests oncologiques en rapport avec le cancer du sein.
- 22 Visite d'une délégation du LNS au service national des maladies infectieuses et au laboratoire de microbiologie du CHL.
- 27 Participation du Dr sc. Gilbert Moris comme formateur à l'atelier de formation de la Commission européenne sur le contrôle des OGM à Geel (B).
- 28

JUILLET

- 02 Le Pr Dr An Van Nieuwenhuysse nommée chef du département des laboratoires protection de la santé et Alessandra Lanfrancini responsable du service RH.
- 07 2^e édition du BBQ d'été du LNS.
- 19 Le ministre de la Justice Félix Braz et la ministre de la Santé Lydia Mutsch lancent officiellement l'Unité médico-légale de documentation des violences (umedo).
- 23 Projet de recherche « Epimérisation des alcaloïdes de l'ergot » par le service de surveillance alimentaire.
- 31

- 28 Lancement officiel de la convention CARES. Le LNS participe au volet HPV du projet remarquable.

- 30 30 juin – 5 juillet : participation du Dr sc. Serge Schneider et d'Anais Rodrigues au « 28th Annual ICRS Symposium on the Cannabinoids » à Leiden (NL).

La Fondation Cancer finance le projet de recherche innovant « Integrated Imaging and Data Management for Neurosurgical Neurooncology » du service national de neurochirurgie du CHL. Ce travail de recherche sur les tumeurs cérébrales sera réalisé en collaboration avec l'Interventional Neuroscience Group du LCSB, le LIH et l'unité de pathologie du Centre National de Pathologie du LNS.

SEPTEMBRE

- 01** Lancement de l'unité de formation doctorale « *Microbiomes in One Health* » financée par le FNR et coordonnée par le LCSB : deux étudiants en doctorat et un chercheur post-doctorant mèneront des recherches sur ce thème au LNS pendant les 5 prochaines années sous la supervision de Joël Mossong, PhD, et du Pr Dr Friedrich Mühlischlegel.
- 04** Présentation par le Dr pharm., Dr sc. Patricia Borde, chef du département de biologie médicale, de 3 cas cliniques de maladies métaboliques à Athènes (GR) avec les neuro-pédiatres du CHL.
- 07**
- 26** Visite d'une délégation de scientifiques japonais du RIKEN Center for Integrative Medical Sciences à Yokohama. Les chercheurs japonais sont venus à Luxembourg dans le cadre d'un symposium destiné à consolider leurs liens avec le LCSB, en collaboration avec le LIH, l'IBBL et le LNS.
- 26** Participation du Dr sc. Carole Dauberschmidt, du service de surveillance alimentaire, à l'atelier EURL-NRL sur les Pesticides à Almería (ES).
- 28**
- 29** Participation de collaborateurs du LNS à la course de solidarité Lët'z Go Gold organisée par la Fondatioun Kriibskrank Kanner.
- L'accréditation ISO/CEI 17025:2005 du service de surveillance biologique et hygiène du milieu est maintenue.

NOVEMBRE

- 07** Organisation de la première édition d'un événement au LNS s'adressant aux professionnels de la santé.
- 12** Participation de Claude Marson, de la plateforme de toxicologie analytique – chimie pharmaceutique, au CAP meeting de l'EDQM à Copenhague (DK).
- 14**
- 13** Participation du Dr sc. Claude Schummer, du service de surveillance alimentaire, à l'atelier EURL-NRL sur les contaminants à Copenhague (DK) et participation de Maud Servais, du service de surveillance alimentaire, à l'atelier EURL-NRL sur les pesticides dans les céréales à Copenhague (DK).
- 15**
- 15** Visite d'une délégation du Planning familial.
- 15** 15 novembre – 19 décembre : participation de l'équipe umedo à l'Orange Week 2018 « Lët'z say no to violence against women ».
- 19** Participation du Pr Dr An Van Nieuwenhuysse, chef du département des laboratoires de protection de la santé, en tant qu'instructeur dans le projet H2020 « Coordinating and advancing Human Biomonitoring in Europe to provide evidence for policy making » (HBM4EU), Radboud Medical University, à Nimègue (NL).
- 23**
- 20** Les Hôpitaux Robert Schuman, en collaboration avec le Centre National de Radiothérapie François Baclesse (CFB) et le LNS, créent et certifient avec succès un réseau multidisciplinaire de médecins spécialisés dans le diagnostic, la prise en charge et le suivi du cancer de la prostate. Il s'agit de la première certification oncologique de ce type au Luxembourg pour le cancer le plus fréquent chez l'homme. La certification se base sur plus de 120 critères de la Société allemande du cancer (Deutsche Krebsgesellschaft - DKG).
- 30** 5^e édition du Welcome Day, la matinée d'accueil pour les nouvelles recrues du LNS.

AOÛT

- 01** Le service de surveillance alimentaire classé « A-lab » dans un test comparatif inter-laboratoires organisé par le réseau européen de laboratoires de référence pour les résidus de pesticides.
- 09** 09 août – 06 septembre : exposition « Ma vie continue / Mein Leben geht weiter » par la Fondation Cancer au LNS.
- 10** Conférence de presse présentant le rapport annuel 2017 du LNS en présence de la ministre de la Santé Lydia Mutsch.
- 16** Le Dr Thorsten Schwark, du service médico-judiciaire, interviewé par RTL radio sur l'impact des insectes dans l'élucidation d'un meurtre.
- 22** Visite guidée de l'exposition « Thierry! D'EXPO » pour le personnel du LNS.
- Mise à disposition du réseau EDUROAM pour le personnel du LNS.

OCTOBRE

- 02** Interview du Dr Monique Perrin, du service de bactériologie, mycologie, antibiorésistance et hygiène hospitalière, au sujet de la résistance des bactéries publiée dans le quotidien Luxemburger Wort.
- 02** Participation à la 32^e conférence internationale sur le papillomavirus à Sydney (AU) de Joël Mossong, PhD, et du Dr Ardassel Latsuzbaia, du service d'épidémiologie et de génomique microbienne.
- 06**
- 05** Interview du Dr sc. Elizabet Petkovski, du service d'identification génétique, sur les tests DNA publiée dans la newsletter Paperjam.
- 06** Participation d'une équipe du LNS au Broschkriibslaf 2018 organisé par Europa Donna Luxembourg.
- 14** Participation du Dr pharm., Dr sc. Patricia Borde, chef du département de biologie médicale à la 11^e réunion européenne de l'International Society of Neonatal Screening à Bratislava (SK) où elle a présenté le programme de dépistage néonatal mis en œuvre au Luxembourg. La prochaine réunion aura lieu au Grand-Duché en 2020 sous l'égide du LNS.
- 17**

DÉCEMBRE

- 15** Participation d'une équipe du LNS au Pink Mob organisé par le CHEM dans le cadre de la campagne de communication « Octobre Rose ».
- 17** Présentation par Joël Mossong, PhD, chef ad interim du département de microbiologie, à la 19^e réunion du « National Focal Points for Microbiology » à l'ECDC, Stockholm (SE), du nouveau cadre légal relatif aux laboratoires de référence en microbiologie au Luxembourg.
- 18** Réunion du conseil scientifique : le Pr Oliver Kurzai (Würzburg) visite le département de microbiologie.
- 19**
- 23** Visite à Luxembourg de chercheurs de l'Oncopole-IUCT (Toulouse).
Maintien de l'accréditation du service de cytologie gynécologique.
- 01** Présentation du département des laboratoires de protection de la santé avec une interview de notre directeur, le Pr Dr Friedrich Mühlischlegel, publiée le 2 décembre dans le journal Lëtzeburger Journal.
- 14** Conférence IMI (Innovative Medicines Initiative) dans les locaux du LNS avec l'intervention du Pr Dr Friedrich Mühlischlegel sur la crise de résistance aux antibiotiques.
- 14** Fête de fin d'année du LNS avec la première prestation du LNS music band.
- 14** Participation du Dr sc. Serge Schneider à la « Table ronde PiPaPo » sur les résultats du projet PiPaPo.
- 18** Le Dr Thorsten Schwark, du service médico-judiciaire, est l'invité de RTL Radio dans le programme « Am Gespréich ».
- 20** Interview du Dr sc. Elizabet Petkovski, du service d'identification génétique, sur les tests de paternité dans le journal Le Jeudi.
- Les membres du personnel du LNS collectent des produits dans le cadre de l'« Action caritative du calendrier de l'Avent » au bénéfice des défavorisés.

02

En s. O.

DIRECTION



Améliorer en permanence la protection des données personnelles

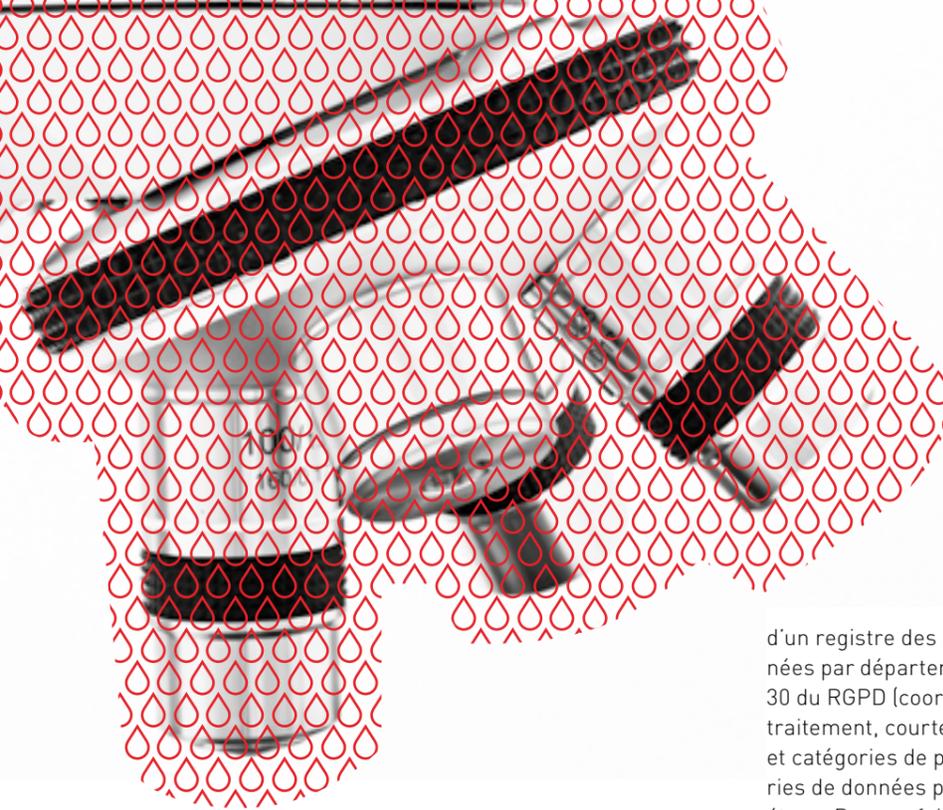
Le 25 mai 2018, le règlement général sur la protection des données (RGDP) entrain en vigueur. Les citoyens de l'Union européenne ont à présent un plus grand contrôle sur leurs données personnelles et la garantie que les informations les concernant sont bien protégées. Le RGPD entend par données à caractère personnel toute information se rapportant à une personne physique identifiée ou identifiable comme un nom, une photo, une adresse email, des coordonnées bancaires, des mises à jour sur les réseaux sociaux, des données de localisation, une adresse IP ou une information d'ordre médical. En tant qu'institut multidisciplinaire travaillant dans le secteur de la santé et possédant une masse importante de données personnelles – et la plupart du temps très sensibles –, le LNS doit impérativement se conformer aux règles édictées par le RGPD.

Selon Alice Xavier, juriste auprès du LNS, l'institution publique a pris plusieurs initiatives en vue de renforcer la protection des données personnelles bien avant l'entrée en vigueur du RGPD.

« *NOUS AVONS PRIS PLUSIEURS INITIATIVES EN VUE DE RENFORCER LA PROTECTION DES DONNÉES PERSONNELLES BIEN AVANT L'ENTRÉE EN VIGUEUR DU RGPD.* »

Alice Xavier
Juriste





REGISTRE DES ACTIVITÉS DE TRAITEMENT

« En 2017 déjà, nous avons convié nos médecins à une session d'information donnée par la Commission Nationale pour la Protection des Données (CNPD) sur les fondements et le vocabulaire spécifique du RGPD », explique Alice Xavier. « Nous avons également initié un processus de mise en conformité avec le RGPD en trois étapes. La tenue

d'un registre des activités de traitement des données par département, tel que décrit à l'article 30 du RGPD (coordonnées du responsable du traitement, courte description, finalités, nombre et catégories de personnes concernées, catégories de données personnelles), a été la première étape. Pour ce faire, nous avons mis en place une quinzaine d'ateliers avec les parties prenantes, à savoir les chefs de département et autres représentants clés, après leur avoir au préalable distribué des questionnaires. Sur base des réponses aux questionnaires et de l'information collectée lors des ateliers, nous avons identifié les activités de traitement des données personnelles et les avons classées par niveau de risque de manière à établir les priorités pour les prochaines étapes. Les résultats ont été revus et validés par les parties prenantes. »

ÉVALUATION DE LA CONFORMITÉ ET LES RECOMMANDATIONS

La deuxième étape a consisté en un diagnostic des écarts de conformité avec les principales exigences du RGPD (existence ou non de procédures spécifiques, considérations de protection de la vie privée, gestion des données, etc.). « Des réunions de travail avec les services en charge du juridique, de la mise en conformité et de l'information – en ce compris la sécurité – nous ont permis de créer une matrice contenant, d'un part, la liste des principales exigences du RGPD et, d'autre part, leur niveau de conformité au sein du LNS et les écarts correspondants », poursuit Alice Xavier. « Nous avons ensuite proposé un plan d'actions avec des recommandations pratiques groupées par priorité et une feuille de route pour mettre en œuvre ces recommandations. Les résultats de ces réunions de travail, la matrice RGPD, les recommandations et la feuille de route ont été résumés dans un rapport final. »

NOMINATION D'UN DÉLÉGUÉ À LA PROTECTION DES DONNÉES

« Après la validation de ce rapport, nous avons engagé un délégué à la protection des données (DPO) externe pour nous aider à appliquer les recommandations et à répondre aux plus importants risques critiques avant l'entrée en vigueur du RGPD. A cet égard, 2018 a été une année cruciale pour notre département des affaires juridiques. Nous avons présenté au conseil d'administration les recommandations et les premières étapes du DPO, défini les procédures de mise en conformité, décrit les rôles et les responsabilités au sein du LNS et organisé des sessions de formation en allemand, anglais et français. Ces sessions avaient pour but de s'assurer que chaque membre du personnel ait le même niveau de connaissance des règles du RGPD (qu'est-ce qu'une donnée personnelle, quels sont les droits des patients¹, que faire en cas de violation des données, etc.), soit conscient de sa responsabilité individuelle en matière de protection des données et puisse appliquer efficacement les procédures. »

« Pour 2019, nos principaux objectifs seront d'engager un délégué à la protection des données interne, de renforcer davantage la cyber-sécurité et d'approfondir nos procédures d'un point de vue technique », conclut Alice Xavier. « La protection des données personnelles est un travail d'équipe permanent. »

¹ Le RGPD donne aux individus 8 droits fondamentaux liés à leurs données personnelles : le droit d'accès, le droit à l'oubli, le droit à la portabilité des données, le droit d'être informé, le droit de rectification, le droit à la limitation du traitement, le droit d'opposition, le droit d'être notifié en cas de piratage, violation ou incident sur ses données.



Affaires juridiques

ACTIVITÉS

- Participation depuis novembre 2018 au groupe de travail ELIXIR, composé de professionnels de la protection des données. L'objectif est de trouver une compréhension commune comme la définition du contrôleur/processeur, les meilleures pratiques en matière d'information et de formulaires de consentement, l'interprétation et les limitations de la recherche en la matière, etc.
- Coordination des revues juridiques des différents cahiers des charges dans le cadre d'une procédure de marché public et support juridique à l'IC pour l'interprétation de la nouvelle loi sur les marchés publics (loi du 8 avril 2018 sur les marchés publics et son règlement d'application).

Communication

ACTIVITÉS

- Drink de bienvenue pour les membres du personnel du LNS, de l'IBBL et du LMV. Objectif : apprendre à mieux se connaître.
- Inauguration officielle de la phase II.
- Lunch avec les membres du personnel qui fêtent leur anniversaire.
- Barbecue d'été pour les membres du personnel et leur famille.
- Visite culturelle à l'exposition « Thierry ! D'EXPO » à Dudelange.
- Christmas party pour les membres du personnel.
- Première édition d'une soirée dédiée aux professionnels de la santé au LNS.
- Présence du LNS au Relais pour la Vie, LëtZGoGold et Broschtkriibslaf.
- Organisation, en collaboration avec les RH, de deux Welcome Days destinés à présenter le LNS aux nouvelles recrues.
- Exposition « Ma vie continue/Mein Leben geht weiter ».
- Visites guidées du LNS pour groupes.
- Huit vidéos présentant les différents aspects du LNS à travers les yeux de son personnel et une vidéo présentant l'extérieur de l'immeuble du LNS.
- Projet de gestion du changement pour définir la vision et les valeurs du LNS.
- Encadrement de la série « 20' from the administration » présentant à intervalles réguliers des sujets administratifs au personnel du LNS.
- Participation d'équipes LNS à l'ING Night Marathon, au Leopard UTML Ultratrail du Müllerthal, à l'ING Route du Vin et au Trail Uewersauer.
- Mises à jour régulières de l'intranet avec des articles et autres sujets susceptibles d'intéresser le personnel.
- Relations avec la presse.

Qualité, hygiène, sécurité, environnement, métrologie (QHSEM)

ACTIVITÉS

Métrologie

- Acquisition d'une balance 6 digits pour l'internationalisation de la métrologie des pipettes.
- Mise en place d'une assistance métrologie (système de tickets et suivi).

Qualité

- Rattachement du service QHSEM à la Direction.
- Renforcement de l'équipe avec l'embauche d'une assistante qualité.

Sécurité

- Renforcement des moyens et compétences des premiers secours.
- Réorganisation complète des accès aux locaux.
- Validation par un audit externe de la nouvelle coordination d'incendie.

Reporting projets

ACTIVITÉS

- Le plan stratégique 2016-2018 compte 233 objectifs opérationnels dont 157 ont été réalisés fin décembre 2018 avec un taux de réussite oscillant entre 75 et 100%. Un compte-rendu détaillé de tous les objectifs opérationnels par département a été consigné dans un rapport final.
- Le nouveau plan stratégique 2019-2022 se veut plus complet, plus flexible et davantage collectif et a pour but de créer une plateforme robuste et facilement exploitable qui permettra d'atteindre les objectifs identifiés. Le nouveau plan rejoint le précédent en fournissant des stratégies clés qui s'adaptent aux éléments de la vision du LNS et qui, lorsqu'elles seront appliquées, mettront en place les différents aspects de cette vision. Des objectifs spécifiques ont été définis par département pour toutes les stratégies clés communes et seront gérés de manière plus adaptée et plus fluide que dans le plan précédent.
- Le service a pris en charge la mise en application de la loi du 14 septembre 2018 relative à une administration ouverte et transparente au sein du LNS.
- Un premier lot de données a été électroniquement publiés.
- Fin 2018, le LNS a publié 47 articles scientifiques en rapport avec les thèmes de recherche de ses départements.



2020

DÉPARTEMENT
DE MÉDECINE LÉGALE

Les nouvelles techniques au service médico-judiciaire

La médecine légale couvre plusieurs domaines. Les plus connus sont les autopsies médico-légales qui aident à établir la cause du décès et contribuent aux enquêtes policières. L'image médicale peut parfois se révéler très utile dans la préparation de ces examens. A cet effet, les radiographies conventionnelles des cadavres ont toujours fait partie des activités de routine au sein du LNS. Depuis janvier 2018, une collaboration avec le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) permet aux experts légistes d'avoir accès à un scanner de nouvelle génération et à une équipe hautement qualifiée de radiologues et de techniciens en imagerie médicale. L'utilisation de cette technologie performante ouvre de nouvelles perspectives dans le travail des médecins légistes.

« LA TOMODENSITOMÉTRIE POST MORTEM APORTE UNE VALEUR AJOUTÉE À NOTRE TRAVAIL DE ROUTINE ET LA COLLABORATION ENTRE LE LNS ET LE CHL NOUS PERMET D'ÊTRE EN CONFORMITÉ AVEC LES STANDARDS INTERNATIONAUX. »

Martine Schaul
Spécialisée en médecine légale



« Nous réalisons une centaine d'autopsies par an à la demande des juges d'instruction », explique Martine Schaul, une des trois spécialistes en médecine légale du service. « Dans environ 30% des cas, un scanner du corps avant autopsie peut s'avérer pertinent. Une fois que le juge d'instruction demande cet examen sur base de notre recommandation, le cadavre est placé dans une housse mortuaire supplémentaire et transporté au CHL. La réalisation d'un CT-scan du corps entier ne prend que quelques minutes. Nous interprétons ensuite les résultats avec les radiologues du CHL. En 2018, nous avons effectué 27 tomographies post mortem avant autopsie. »

UNE TECHNOLOGIE PLUS PRÉCISE

« Les radiographies simples, que nous nous pouvons réaliser au LNS, ne permettent qu'une vue en deux dimensions et sont souvent difficiles à interpréter », précise Martine Schaul. « Pour détecter la localisation exacte de corps étrangers tels que des projectiles, nous devons prendre des images sous des angles différents, ce qui nécessite souvent de repositionner le corps. Grâce au scanner, les projectiles peuvent être visualisés et localisés avec précision. Sur base de cette information, nous pouvons cibler notre travail de dissection et retirer de tels corps étrangers avec précaution et sans les endommager. De plus, les données du scanner documentant l'état du corps avant autopsie sont archivées et peuvent être réutilisées ultérieurement si de nouvelles questions ou de nouveaux indices devaient survenir au cours de l'enquête. Les clichés pourraient ainsi être réévalués par d'autres experts, même si le cadavre a été incinéré dans l'intervalle. »

Sur base de ces données et à l'aide de logiciels d'imagerie médicale, les médecins légistes, en

collaboration avec les radiologues du CHL, peuvent reconstituer des fractures pertinentes pour l'enquête, les illustrer par des images claires et neutres ou même réaliser, grâce à une technologie d'impression 3-D, des copies de lésions osseuses. Ces impressions peuvent servir au tribunal pour expliquer et appuyer les conclusions d'expertise des médecins légistes.

UNE MÉTHODE COMPLÉMENTAIRE À L'AUTOPSIE

« En comparaison avec l'autopsie, la tomographie post mortem présente plusieurs points forts », poursuit Martine Schaul. « Alors que certaines parties du corps sont difficiles d'accès pendant l'autopsie, le CT-scan visualise chaque os de la tête au pied. Si aucune pathologie osseuse particulière n'est détectée au scanner, l'autopsie sera limitée à une étendue habituelle afin de préserver au mieux le corps pour la famille. Documenter les lésions osseuses dans leur état original nous donne souvent une meilleure vision des fractures car la dissection peut causer une séparation des fragments. Outre le fait de détecter les lésions osseuses et les corps étrangers, la tomographie peut également détecter de manière fiable les accumulations de gaz et de fluide. Elle permet également de mettre en évidence des traits anatomiques particuliers ou des implants permettant l'identification de corps inconnus. Enfin, les mesures du trajet d'une balle ou d'un coup de couteau sont plus précises sur les clichés du scanner en raison de la préservation de l'intégrité du corps. »

« La tomographie post mortem ne remplacera pas l'autopsie », conclut Martine Schaul. « Les deux méthodes sont complémentaires. Chacune apporte à l'autre de la valeur ajoutée. »



Plateau technique de toxicologie analytique – chimie pharmaceutique

PROJET DE RECHERCHE

Démarrage d'un projet d'analyse de médicaments saisis par la douane à l'aéroport de Luxembourg. Plusieurs centaines de médicaments et compléments alimentaires venant surtout d'Inde et de Chine sont saisis chaque année parce qu'ils ne disposent pas d'autorisation de mise sur le marché au Grand-Duché. Les échantillons sont analysés en collaboration avec le ministère de la Santé quant à leur qualité pharmacologique (pureté, concentration du produit pharmacologique, présence de contaminants de synthèse...).

ACCREDITATION

Attestation et accréditation selon la norme 17025 en cours.

1 202

ANALYSES EN CHIMIE
PHARMACEUTIQUE

8 179

ANALYSES EN TOXICOLOGIE
ANALYTIQUE

9 381

NOMBRE TOTAL
D'ANALYSES

Toxicologie médico-légale

ACTIVITÉS

- Augmentation importante des analyses capillaires en 2018 par rapport à 2017 - + 38% - due entre autres à un afflux d'échantillons provenant de la Belgique pour la détermination d'un marqueur spécifique d'une consommation de cannabis dans les cheveux (THC-COOH).
- Différentes études ont été effectuées lors de stages d'étudiants et de scientifiques :
 - > Influence du lissage thermique des cheveux sur les teneurs des cocaïniques dans les cheveux et mise en évidence après traitement thermique des cheveux positifs en cocaïne de l'anhydroecgonine méthylester (AEME), connu pour être un marqueur spécifique prouvant une consommation de crack.
 - > Mise au point d'une méthode optimisée pour la détermination du GHB (acide gamma-hydroxybutyrique) dans les cheveux et étude de corrélation entre le GHB capillaire et les doses consommées (étude réalisée en collaboration avec l'Université d'Anvers).
 - > Détermination de la zone de concentration du CBD, THC et CBN dans les cheveux de personnes consommant des extraits de chanvre contenant du CBD (étude réalisée en collaboration avec le service de toxicologie analytique).
 - > Influence de la coloration, de la décoloration et du frisage chimique des cheveux sur différents cannabinoïdes dans les cheveux.
 - > Développement d'un marqueur spécifique d'une consommation régulière d'alcool dans le sang : le phosphatidyléthanol (PEth).

855

ÉCHANTILLONS
PROVENANT D'AUTOPSIE

217

ANALYSES D'ALCOOLÉMIE

465

ÉCHANTILLONS
POUR ANALYSES ETG
URINAIRES

1 293

ÉCHANTILLONS
CAPILLAIRES

611

ÉCHANTILLONS D'AFFAIRES JUDICIAIRES SUR LE VIVANT

Médico-judiciaire

ACTIVITÉS

Lancement officiel de l'unité médico-légale de documentation des violences avec 11 cas en 2018 (juillet-décembre 2018).

95

AUTOPSIES

(dans 27 cas, une tomodynamométrie post mortem a été réalisée)

52

EXPERTISES

Identification génétique

ACTIVITÉS

- Pour répondre à la demande croissante, le service a renforcé son personnel en engageant en mars 2018 deux nouveaux collaborateurs, dont un expert. Le nombre d'expertises a été plus élevé de 24% et le total des échantillons analysés a augmenté de 37% par rapport à l'année passée.
- Outre son travail d'expertise, le service a continué à garantir les normes de qualité, l'exactitude technique et la disponibilité, et a maintenu son accréditation selon la norme ISO 17025.
- La coopération avec le service de police judiciaire du Grand-Duché s'est poursuivie avec succès, témoignant d'une collaboration fructueuse ainsi que d'une mise en commun de connaissances spécifiques.
- En étroite collaboration avec le service médico-judiciaire, le service s'est impliqué dans un projet international sur l'estimation de l'âge par l'analyse de la méthylation de l'ADN.

1 871

EXPERTISES

10 492

ÉCHANTILLONS

3.
2.
0.

CENTRE NATIONAL
DE PATHOLOGIE



La cartographie des profils de méthylation de l'ADN : un puissant outil pour améliorer le diagnostic des tumeurs cérébrales

Le département de pathologie morphologique et moléculaire, devenu le Centre National de Pathologie (CNP) depuis le 1^{er} avril 2018, est le plus important en nombre de collaborateurs. Il est impliqué dans les soins d'environ 180.000 patients par an et comporte deux services : le service de cytologie gynécologique et le service d'anatomie pathologique.

« EN CLASSANT LES TUMEURS EN
FONCTION DE LEUR SIGNATURE
ÉPIGÉNÉTIQUE, NOUS POUVONS LES
DIAGNOSTIQUER DE MANIÈRE PLUS
PRÉCISE. »

Pr Dr Michel Mittelbronn
Neuropathologiste
Chaire PEARL (FNR) en neuropathologie
Chef du Centre National de Pathologie





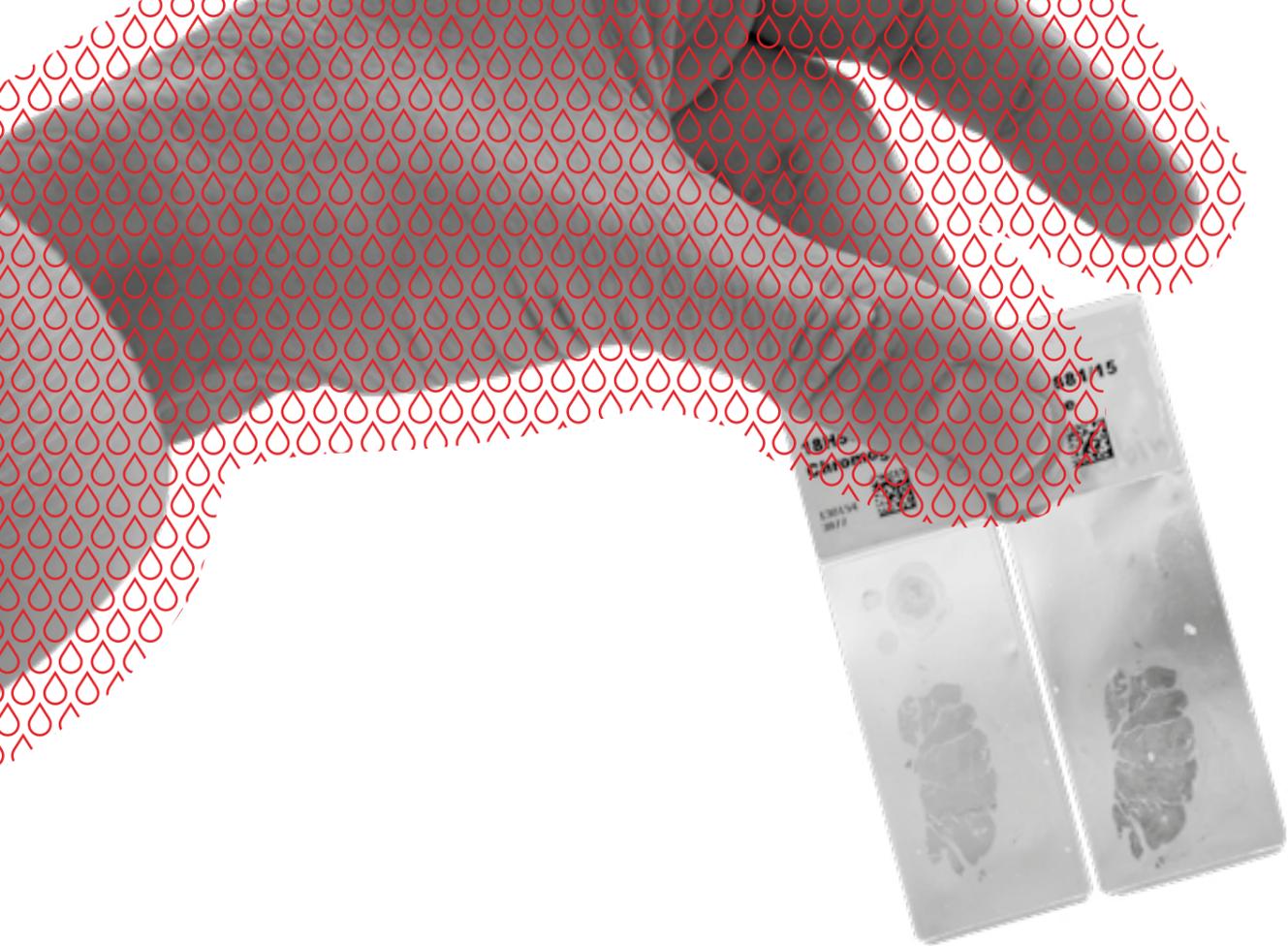
10 À 15% DE DIAGNOSTICS IMPRÉCIS AVEC LES MÉTHODES STANDARDS

Le Centre National de Pathologie est de plus en plus impliqué dans la mise en place de nouvelles techniques et de nouveaux tests moléculaires comme la cartographie des profils de méthylation de l'ADN. Basée sur des biomarqueurs épigénétiques, cette nouvelle méthode améliore de manière significative le diagnostic des tumeurs cérébrales. « Alors que la génétique traditionnelle explique la façon dont les séquences d'ADN passent d'une génération à l'autre, l'épigénétique décrit comment les gènes s'expriment dans les différents types de cellules », détaille le Pr Dr Michel Mittelbronn à la tête du CNP. « Nous savons qu'une des manières de fonctionner de l'épigénétique se fait par l'ajout ou le retrait de marqueurs chimiques qui peuvent inhiber ou désinhiber l'information contenue dans des gènes particuliers. Ces marqueurs chimiques, ou groupes méthyles¹, sont utilisés pour modifier surtout la cytosine (C), une des 4 bases chimiques qui constituent le code génétique de notre ADN. Lorsque la cytosine est méthylée, l'ADN maintient la même séquence mais l'expression des gènes méthylés peut être considérablement différente. Depuis quelques années, nous avons découvert que la méthylation de l'ADN est relativement stable dans les différentes entités tumorales et que de nombreuses tumeurs ont leur propre profil de méthylation épigénétique. En classant les tumeurs en fonction de leur signature

épigénétique, nous pouvons les catégoriser avec beaucoup plus de précision. »

D'après le Pr Dr Michel Mittelbronn, ce nouvel outil peut changer le diagnostic dans 15% des cas. « En utilisant les méthodes standards comme l'analyse au microscope, nous, en tant que pathologistes, avons probablement classé de manière imprécise entre 10 et 15% de toutes les tumeurs. Ces diagnostics imprécis peuvent s'expliquer pour plusieurs raisons. Souvent, le pathologiste reçoit seulement quelques petits fragments de la tumeur parce qu'elle peut être difficile à réséquer et une résection complète pourrait être trop invasive et donc dangereuse pour le patient. Le diagnostic peut également être biaisé par l'interprétation subjective de l'image microscopique par le pathologiste. Ainsi, nous devons souvent déterminer si une tumeur est bénigne ou plutôt maligne. De prime abord, certains fragments d'une tumeur apparaissent morphologiquement comme bénins et pourraient donc ne pas requérir un traitement particulier. Pourtant, il arrive parfois qu'une signature épigénétique indique au contraire une tumeur particulièrement maligne comme le glioblastome, un des cancers du cerveau parmi les plus agressifs qui doit être traité rapidement par chimiothérapie et radiothérapie. »

¹ Les groupes méthyles sont l'une des unités structurales les plus communes des composés organiques. Ils consistent en un atome de carbone entouré de trois atomes d'hydrogène. Sa formule est CH₃.



LE POTENTIEL DE TRANSFORMER LA PATHOLOGIE TUMORALE

« Vous pouvez comparer la signature épigénétique d'une tumeur à la carte d'identité d'un individu », ajoute le Pr Dr Mittelbronn. « Même si les personnes se camouflent sous un déguisement, nous serons toujours capables de les reconnaître grâce à leur numéro d'identification. La même logique prévaut pour la cartographie des profils de méthylation de l'ADN. Ce puissant outil nous permet de poser des diagnostics plus précis et moins biaisés, en particulier en neuropathologie et probablement aussi pour les tumeurs des tissus mous et osseux, et de mieux répartir les patients en fonction des stratégies de traitement. »

« Pour déterminer les profils de méthylation de l'ADN dans les échantillons, nous appliquons d'abord un traitement au bisulfite », précise le Pr Dr Mittelbronn. « Lorsque la cytosine est méthylée, le traitement au bisulfite ne modifie pas la méthylation et laisse les résidus de cytosine

intacts. Au contraire, lorsque la cytosine n'est pas méthylée, le traitement au bisulfite convertit les résidus de cytosine en uracile, une des 4 bases présentes dans l'acide ribonucléique (ARN). Les échantillons d'ADN traités au bisulfite sont ensuite amplifiés, fragmentés et hybridés sur des puces qui sont scannées par un système d'imagerie optique au laser et à très haute résolution. Pour faire simple, ce scanner, qui est capable de lire des centaines de milliers de méthylation de manière très précise, nous permet de calculer le pourcentage de méthylation en fonction de la présence ou de l'absence d'uracile dans chaque portion d'ADN du patient. La présence ou l'absence de la méthylation de l'ADN est mise en évidence par différentes couleurs. »

« Et ceci n'est que le début », poursuit le Pr Dr Mittelbronn. « Cette cartographie des profils de méthylation de l'ADN a le potentiel de transformer radicalement la pathologie tumorale grâce à la nouvelle génération de méthodes de classification des tumeurs basées sur l'intelligence artificielle. »



Cytologie gynécologique

ACTIVITÉS

- Maintien de l'accréditation ISO15189.
- Présentations données par le Dr Marc Fischer, responsable du service:
 1. « Aspects du dépistage du cancer du col utérin : cytologie et test HPV haut risque : co-testing ; un plaidoyer » à la conférence "Dépistage du cancer du col de l'utérus par une nouvelle approche combinée, cytologie PAP test et dépistage des HPV à haut risque » au Synlab Academy à Liège (B), 26/04/2018.
 2. « From conventional cytology to LBC with HPV testing: cervical screening in Luxembourg » au Congrès européen de Cytologie, Hologic satellite symposium à Madrid (ES), 12/06/2018.
 3. « Wechsel von konventioneller Zytologie zur Dünnschichtzytologie mit HPV-Testung: ein Erfahrungsbericht aus Luxemburg » au symposium « Qualitative Verbesserung des Zervixkarzinom-Screenings » du Fachgruppensitzung Pathologie à Vienne (AT), 10/10/2018.

123 120

**FROTTIS
CERVICO-VAGINAUX**
(en chromatographie
liquide et
conventionnels)

27 353

**ANALYSES DE BIOLOGIE
MOLÉCULAIRE :
 DÉTECTION DU
PAPILLOMAVIRUS
HUMAIN (HPV-HR)**

4 978

**ANALYSES DE BIOLOGIE
MOLÉCULAIRE :
GÉNOTYPAGE
DU PAPILLOMAVIRUS
HUMAIN (HPV-GT)**

12 233

**ANALYSES DE BIOLOGIE
MOLÉCULAIRE:
CHLAMYDIAE
TRACHOMATIS
ET NEISSERIA
GONORRHAEEAE**
(test combiné: COMBO 2)

5 766

**ANALYSES DE BIOLOGIE
MOLÉCULAIRE :
MYCOPLASMA
GENITALIUM (MGEN)**

173 450

**NOMBRE
TOTAL
D'ANALYSES**

Anatomie pathologique

ACTIVITÉS

- Mise en place du projet de télépathologie dans les 4 sites hospitaliers (CHEM, CHL, CHdN, HRS).
- 19 publications en 2018 (dont celles de Nature (IF: 41.5), d'Autophagy (IF: 11.1) et d'Embo Molecular Medicine (IF: 10.3)).
- Création d'un secrétariat technique/gestion de projet.
- Nomination d'un gestionnaire de qualité.
- Mise en place d'un système de transmission électronique des rapports (CHL, HRS) en collaboration avec le département administration, finances et services support.
- Participation à la création du premier Centre du cancer de la prostate (projet OnkoZert).
- Acquisition d'un nouveau microscope confocal à balayage LSM.
- Installation d'une plateforme épigénétique.

101 153

**BIOPSIES, FROTTIS NON
GYNÉCOLOGIQUES ET
PIÈCES OPÉRATOIRES**

489

**ANALYSES EN CYTOLOGIE
HÉMATOLOGIQUE,
HÉMOSTASE
ET COAGULATION**

29

AUTOPSIES CLINIQUES



De l'importance de détecter les contaminants naturels dans la nourriture

Le service de surveillance alimentaire est l'un des deux services du département des laboratoires protection de la santé. Ses activités consistent à effectuer des analyses chimiques, biochimiques et microbiologiques sur les denrées alimentaires, les aliments pour animaux et les semences qui ont été prélevés par les différentes administrations impliquées dans le contrôle officiel de la chaîne alimentaire. Une de ses missions essentielles est de détecter et d'analyser les contaminants dans la nourriture. Contrairement à ce que l'on pourrait croire, la nourriture et les boissons ne sont pas uniquement contaminées par des substances résultant de pratiques agricoles ou industrielles (pesticides, nitrates, matériaux en plastique, métaux lourds, PCB, dioxines, contaminants de transformation comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les nitrosamines et l'acrylamide). Il existe également des toxines naturelles produites par des organismes vivants comme les bactéries, les champignons et certaines plantes.

« LES CONTAMINANTS ALIMENTAIRES
NE SONT PAS SEULEMENT DUS
AUX ACTIVITÉS HUMAINES. IL
EXISTE AUSSI DES CONTAMINANTS
NATURELS PRODUITS PAR D'AUTRES
ORGANISMES VIVANTS. »

Dr sc. Gilbert Moris

Responsable du service de surveillance alimentaire





BACILLUS CEREBUS, UN PATHOÈNE HUMAIN OMNIPRÉSENT

« Des bactéries comme *Bacillus cereus* sont largement présentes dans l'environnement », constate le Dr sc. Gilbert Moris, responsable du service de surveillance alimentaire. « Ce type de bactérie produit des toxines qui peuvent causer deux types de maladies : l'une est caractérisée par des diarrhées et l'autre par des nausées et des vomissements déclenchés par la production d'une toxine émétique appelée céréulide. *Bacillus cereus* est présent dans une variété d'aliments, en particulier le riz, les légumes, les sauces, les soupes et autres aliments préparés, et peut rapidement se multiplier à température ambiante. Nous disposons de différentes méthodes pour le détecter. D'abord, nous utilisons un milieu gélosé. Après avoir préparé une suspension mère de l'échantillon à analyser selon un rapport de 1 à 10 (1 part d'aliment + 9 parts de diluant sur un total de 10), nous en prélevons 1% (1 ml) et l'ensemencions dans un milieu contenant le produit gélifiant agar-agar, un substrat chromogénique qui colore la bactérie, et des antibiotiques qui empêchent la croissance d'autres bactéries. Après un ou deux jours d'incubation, *Bacillus cereus* apparaît sous la forme de colonies caractérisées par une coloration verte. Une autre méthode basée sur la biologie moléculaire est la réaction en chaîne par polymérase (PCR), une technique qui multiplie les copies d'une région spécifique de l'ADN *in*

vitro (dans un tube plutôt que dans un organisme). L'objectif est de détecter la présence du gène qui produit la toxine et d'évaluer le pourcentage de bactéries qui possèdent cette séquence génétique et l'exprimeront. »

LES EFFETS NOCIFS DES MYCOTOXINES

Certains champignons (du type moisissures) peuvent également avoir un impact négatif sur la santé humaine en contaminant les produits agricoles sur le champ ou pendant le stockage en produisant des mycotoxines. L'apparition de ces métabolites toxiques sur les grains et la nourriture animale vulnérables à une infestation fongique est influencée par des facteurs environnementaux comme la température, le niveau d'humidité et/ou les précipitations pendant les périodes de végétation, de récolte et de post-récolte. Quand un foyer d'infection se déclare, les mycotoxines sont produites dans les denrées alimentaires, dont certaines sont utilisées dans l'alimentation animale, et y resteront présentes à chaque stade de production de la nourriture. Les mycotoxines sont très résistantes et ne sont pas détruites par la plupart des procédés utilisés dans la production de la nourriture animale. Quand celle-ci est consommée par les animaux ou les humains, les conséquences peuvent être très néfastes, pouvant même jusqu'à provoquer la mort. Les mycotoxines peuvent pro-

voquer d'importants problèmes de santé comme des troubles neurologiques, une insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque.

« *Aspergillus*, *Penicillium* et *Fusarium* sont les moisissures productrices de mycotoxines les plus courantes », explique le Dr sc. Gilbert Moris. « Les moisissures du genre *Aspergillus* sont surtout présentes dans les régions (sub)tropicales et affectent principalement les céréales, les fruits à coque et les épices. Elles produisent des mycotoxines qui peuvent avoir un sérieux impact sur la santé humaine et animale comme les aflatoxines, les stérigmatocystines, l'ochratoxine et les fumonisines. L'aflatoxine B1 est la plus hépatotoxique et la plus hépatocancérogène des aflatoxines produites par *Aspergillus*. Le genre *Penicillium* se retrouve principalement dans les céréales, les pommes et le café. Ainsi, *Penicillium expansum* produit de la patuline, une toxine qui a des effets neurotoxiques, immunotoxiques et gastro-intestinaux chez les animaux et est potentiellement génotoxique pour les êtres humains. Les moisissures du type *Fusarium* sont à l'origine de pertes économiques importantes dans de nombreuses cultures en vigueur dans nos pays comme le blé, l'orge ou l'avoine. Certaines espèces sont connues pour coloniser les grains de céréales stockés, causant non seulement des pertes importantes, mais produisant également des mycotoxines potentiellement dangereuses pour les animaux et les êtres humains. »

La chromatographie liquide ultra haute performance couplée à une spectrométrie de masse (UPLC-MS/MS) est principalement utilisée pour détecter les mycotoxines. Cette technique analytique combine les capacités de séparation physi-

co-chimiques de la chromatographie liquide avec les capacités d'analyse de masse de la spectrométrie de masse et peut identifier plusieurs mycotoxines en même temps.

DES ALCALOÏDES PYRROLIZIDINIQUES DANS LES HERBES

Certaines plantes produisent également des toxines, en particulier les alcaloïdes pyrrolizidiniques. La plupart d'entre elles sont des mauvaises herbes pouvant pousser dans les champs et contaminer les cultures. Les alcaloïdes pyrrolizidiniques peuvent être d'une toxicité aiguë et certains d'entre eux sont capables d'endommager l'ADN et provoquer un cancer. Les alcaloïdes pyrrolizidiniques restent stables pendant le processus de transformation et se retrouvent dans les thés, le miel, les infusions, les épices et d'autres produits alimentaires comme les céréales. « Étant donné la complexité du sujet et le grand nombre de composés en jeu, le risque global pour la santé n'a pas encore été complètement évalué », fait remarquer le Dr sc. Gilbert Moris. « Il y a des centaines de molécules, qui se ressemblent toutes mais sont toutes différentes. L'Autorité européenne de sécurité des aliments [European Food Security Authority ou EFSA] en a sélectionné une vingtaine dans les aliments pour les êtres humains et les animaux que nous devons identifier. Nous utilisons le même type de méthode de détection que pour les mycotoxines mais celle-ci n'est pas encore totalement mise en place. L'EFSA doit encore fixer la limite de la quantification au-delà duquel la santé humaine ou animale peut être mise en danger. »



Surveillance alimentaire

ACTIVITÉS

- Accréditation de deux nouvelles méthodes, dont l'une pour l'analyse des alcaloïdes de l'ergot du seigle dans les aliments et aliments pour animaux à base de céréales et l'autre pour l'analyse des colorants azoïques dans les épices. L'accréditation et l'implémentation en routine de la méthode d'analyse des alcaloïdes, ensemble avec des essais d'implémentation d'une méthode pour l'analyse des alcaloïdes pyrrolizidiniques, constitue un premier pas pour le laboratoire en direction des nouvelles méthodes demandées par le Laboratoire Européen de Référence pour les mycotoxines et les toxines des plantes, et aide le laboratoire à consolider son rôle de laboratoire national de référence dans ce domaine. De plus, l'analyse des alcaloïdes de l'ergot du seigle constitue une méthode très importante et fortement demandée de l'ASTA, pour qui le laboratoire a analysé une trentaine d'aliments pour animaux.

- Démarrage de la collaboration du laboratoire avec le « Landesamt für Verbraucherschutz » de Saarbrücken. Dans ce cadre, le laboratoire a analysé 60 échantillons sur la présence de mycotoxines, furane et colorants azoïques.
- Au niveau des analyses de microbiologie, le laboratoire a intensifié sa collaboration avec le laboratoire de médecine vétérinaire de l'Etat (LMVE), surtout via la participation conjointe à des essais inter-laboratoires organisés dans le cadre de notre statut de laboratoire national de référence en Salmonelles et *E.coli* entérohémorragiques (EHEC). Dans le cas des EHEC, le laboratoire a pu élargir sa palette de détection à 13 sérotypes, conformément aux exigences de du Laboratoire Européen de Référence.
- En ce qui concerne la détection des OGM, le laboratoire a continué à élargir sa gamme de détection afin de couvrir tous les nouveaux OGM pour lesquels un dossier d'autorisation a été soumis auprès de la Commission européenne.

14 475

ANALYSES
MICROBIOLOGIQUES

205

ANALYSES CONCERNANT
LA PRÉSENCE D'OGM

4 371

ANALYSES CONCERNANT
LA PRÉSENCE
DE PESTICIDES,
CONTAMINANTS OU
AUTRES ADDITIFS

19 051

NOMBRE TOTAL
D'ÉCHANTILLONS
ANALYSÉS

Surveillance biologique et hygiène du milieu

ACTIVITÉS

- Le service a élargi ses activités au domaine des pollutions intérieures en assistant le ministère de la Santé dans les prélèvements sur le terrain dans les maisons privées, les écoles, les crèches, etc.
- Pour le marché des produits de consommation, le service a été accrédité ISO 17025 pour l'analyse du nickel en bijouterie.
- Le service a poursuivi ses analyses dans les denrées alimentaires et les matériaux en contact avec les aliments et a obtenu l'aval pour l'équipement nécessaire destiné à développer ce type d'analyses dans le futur.
- Le LNS a rejoint l'initiative de biosurveillance humaine HBM4EU dans le cadre du programme Horizon 2020 et le service a été accepté en tant que participant dans les tests inter-laboratoires à l'échelle européenne pour la biosurveillance des métaux.
- Pour les activités de biosurveillance humaine, il a été décidé de mettre fin à l'accréditation ISO 17 025 en mars 2018 et de donner la priorité à l'accréditation ISO 15189 requise pour le remboursement de ce type d'analyses au Luxembourg. A cet effet, les départements des laboratoires protection de la santé et de biologie médicale ont créé une plateforme commune. A moyen/long terme, les analyses de biosurveillance humaine seront à nouveau accréditées ISO 17025, ceci pour rester en phase avec la stratégie au niveau européen.

62 895

ANALYSES
D'HYGIÈNE
DU MILIEU

15 365

ANALYSES
DE SURVEILLANCE
BIOLOGIQUE



Les virus influenza en point de mire

Au sein du département de microbiologie, les services de virologie et sérologie (VIRO) et d'épidémiologie et génomique microbienne jouent, depuis plusieurs années, un rôle essentiel dans la surveillance de la grippe.

Chaque année, d'octobre à avril dans l'hémisphère Nord et d'avril à octobre dans l'hémisphère Sud, les épidémies de grippe touchent des millions de personnes dans le monde. Si la grippe saisonnière reste la plupart du temps bénigne, elle est cependant responsable de millions de cas graves et de centaines de milliers de décès par an. D'après le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (*European Centre for Disease Prevention and Control* ou *ECDC*), entre 291.000 et 646.000 personnes dans le monde meurent chaque année des suites d'une maladie respiratoire liée à la grippe saisonnière.

La grippe est causée par les virus influenza qui appartiennent à la famille des orthomyxoviridae. Cette famille de virus s'attaque principalement aux voies respiratoires (nez, gorge, bronches). Les symptômes apparaissent de 1 à 4 jours après la contamination et se caractérisent par l'apparition d'une forte fièvre, de douleurs musculaires, de maux de tête, d'une sensation de malaise, d'une toux sèche, d'une gorge irritée et d'une rhinite. Même si la plupart des personnes atteintes guérissent en une à deux semaines sans traitement médical, la grippe peut provoquer de graves complications chez les populations déjà vulnérables comme les jeunes enfants, les personnes âgées et les malades souffrant de pathologies chroniques (pneumopathies, problèmes cardiaques et rénaux, cancer, immunosuppression, etc.). Pour ces groupes à risques, une vaccination contre la grippe est recommandée.

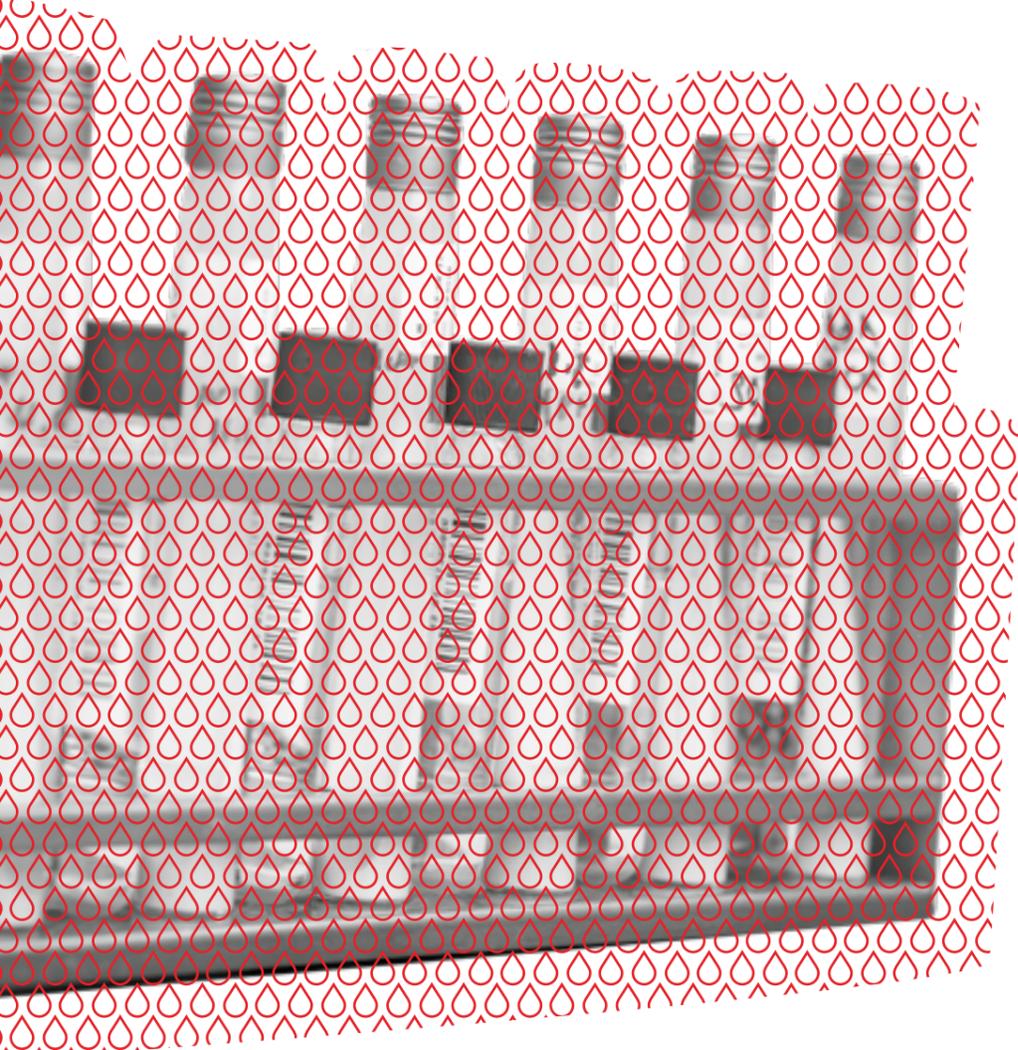
« NOUS SOMMES LE SEUL LABORATOIRE DU PAYS À POUVOIR DIAGNOSTIQUER ET MANIPULER DES VIRUS GRIPPaux HAUTEMENT PATHOGÈNES. »

Dr sc. Guillaume Fournier
Responsable adjoint du service
de virologie et sérologie



VIRO

DÉPARTEMENT
DE MICROBIOLOGIE



UNE LARGE VARIÉTÉ DE VIRUS SE MODIFIANTE EN PERMANENCE

« Pour lutter contre les épidémies saisonnières, des mécanismes de surveillance ont été mis en place à la fois au niveau national et international », précise le Dr sc. Guillaume Fournier, responsable adjoint du service de virologie et sérologie. « Mais la tâche n'est pas aisée. Le simple rhume et la grippe ont en commun de nombreux symptômes et il est parfois difficile, voire impossible, de faire la différence entre les deux en se basant uniquement sur ceux-ci. Souvent, les patients ne réalisent même pas qu'ils ont la grippe. Dans 80% des cas, l'infection grippale passe inaperçue ou est assimilée à un léger refroidissement.

« De plus, il n'existe pas un mais plusieurs virus influenza. Ces virus qui peuvent affecter l'être humain sont de trois types : A, B et C. Les types A¹ et B sont à l'origine des épidémies saisonnières mais le type A peut parfois provoquer des pandémies. Ce dernier peut en effet évoluer génétiquement par deux mécanismes distincts. Le premier est appelé glissement antigénique. Des modifications

mineures dans les gènes du virus apparaissent au fur et à mesure de sa multiplication. Ces mutations génétiques produisent généralement des virus semblables aux précédents mais qui, par accumulation avec le temps, aboutissent à des virus antigéniquement différents. Lorsque cela se produit, le système immunitaire peut ne pas les reconnaître. Le deuxième mécanisme est appelé cassure antigénique et se caractérise par un échange de matériel génétique entre deux virus influenza ou plus. Ce nouveau virus peut être si différent que la plupart des gens ne sont pas immunisés contre lui. Il peut donc s'étendre très rapidement et causer une pandémie. »

Les modifications génétiques constantes des virus influenza imposent d'ajuster chaque année la composition du vaccin. Pour ce faire, le réseau mondial de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) collecte et analyse toutes les données virologiques et épidémiologiques relatives à la grippe en provenance des quatre coins du globe. Sur base des informations recueillies par le réseau, l'OMS sélectionne les souches de la grippe qui seront à la base de la production du nouveau vaccin.

¹ Les virus de type A sont divisés en deux sous-types basés en fonction de la nature de leurs protéines de surface : l'hémagglutinine (H1 à H 18) et la neuraminidase (N1 à N11).

LE RÔLE CAPITAL DU DÉPARTEMENT DANS LE RÉSEAU SENTINELLE

Au Luxembourg, le département de microbiologie, la Direction de la Santé et un réseau de médecins généralistes et de pédiatres répartis dans tout le pays collaborent chaque année, d'octobre à avril, pour assurer une surveillance sentinelle de la grippe. « Les médecins du réseau nous communiquent chaque semaine la proportion de leurs patients qui ont présenté une infection respiratoire aigüe (IRA) ou un syndrome grippal (Influenza like Illness ou ILI) pendant une journée de consultations », explique le Dr sc. Guillaume Fournier. « Ils nous envoient également les prélèvements de nez et gorge des patients présentant un syndrome grippal. Nous les analysons ensuite en utilisant un procédé de réaction en chaîne par polymérase (PCR) ainsi que des méthodes de séquençage pour détecter la présence du virus de la grippe et en caractériser le type et la souche. Une fois par semaine, nous mettons à jour les données relatives à l'activité de la grippe et informons les médecins, le ministère de la Santé ainsi que le grand public via notre newsletter et la page Surveillance de la grippe du site web du LNS. Dans le même temps, nous transmettons nos statistiques et les résultats des PCR à l'ECDC. »

« A la fin de la saison grippale, nous transférons toutes nos données relatives aux souches des virus influenza ayant circulé au Luxembourg aux autorités sanitaires européennes et mondiales (ECDC et OMS) pour leur permettre de réaliser

une surveillance épidémiologique globale et choisir les souches appropriées à inclure dans le vaccin pour la prochaine saison épidémiologique. Les gripes saisonnières peuvent varier fortement d'une année à l'autre. Par exemple, la saison 2017-2018 a été particulièrement intense. Nous avons reçu deux à trois fois plus d'échantillons : 2.000 avec 54% de cas positifs contre 600 avec 36% de cas positifs l'année précédente. Les virus en circulation étaient également très diversifiés avec 27% de type B, 24% de type A H1N1 et 3% de type A H3N2. »

UN LABORATOIRE NATIONAL DE RÉFÉRENCE POUR LA GRIPPE ET AUTRES MALADIES INFECTIEUSES

La surveillance sentinelle ne constitue qu'une partie des missions du LNS comme laboratoire national de référence pour l'influenza. « Nous apportons également notre expertise aux hôpitaux ainsi qu'aux autres laboratoires et les aidons dans le cas d'épidémies ou de découverte d'un sous-type inattendu », ajoute le Dr sc. Guillaume Fournier. « Nous sommes le seul laboratoire de diagnostic du pays à disposer d'une installation de biosécurité de niveau 3 (BSL-3) dédiée à la surveillance de la grippe. Cela signifie que notre environnement de travail nous permet de diagnostiquer et de manipuler des virus grippaux hautement pathogènes. De plus, depuis l'entrée en vigueur de la loi du 1^{er} août 2018 sur la déclaration obligatoire de certaines maladies dans le cadre de la protection de la santé publique, le rôle du département dans la surveillance de certaines maladies infectieuses va certainement augmenter. »



L'équipe de virologie et de sérologie

Bactériologie, mycologie, antibiorésistance et hygiène hospitalière

ACTIVITÉS

- 2 challenges réussis :
 - > L'installation de la Plateforme d'Antibiorésistance, dans le cadre du Plan National Antibiotiques 2018-2022, destinée à centraliser les données de résistance aux antibiotiques pour tout le pays.
 - > L'accréditation ISO 15189 de toute l'activité « Mycobactéries », de l'examen direct à l'antibiogramme en passant par les PCR et les cultures, faisant du secteur « Mycobactéries » du LNS le 1^{er} labo P3 accrédité du Luxembourg.
- 4 secteurs d'activité en hausse :
 - > Le secteur « Mycobactéries », où la PCR MTB/MDR, mise en place en cours d'année, permet désormais la détection d'une tuberculose multi-résistante directement à partir du prélèvement clinique.
 - > Le secteur « Mycologie » qui est devenu un secteur de pointe dans les diagnostics, notamment grâce à ses 2 PCR « in-house » (PCR Dermatophytes et PCR Trichophyton rubrum sur prélèvement clinique) et à sa capacité de séquençage des pathogènes fongiques détectés en culture (dermatophytes, champignons filamenteux ou levures) ;
 - > Le secteur des « Prélèvements génitaux » qui offre un large panel d'analyses accréditées ISO 15189, aussi bien en terme de PCR [C.trachomatis, N.gonorrhoeae, T.vaginalis et M.genitalium] que de cultures spécifiques [N.gonorrhoeae, mycoplasmes uro-génitaux, levures].
 - > Le secteur « Souches : identification, antibiogramme et typage moléculaire » qui a connu une explosion du nombre de demandes d'analyse de séquençage du génome complet (analyse WGS : +220% en un an), principalement pour la comparaison de souches hospitalières multi-résistantes : MRSA, VRE ou entérobactéries productrices de carbapénémases.
- Encadrement de 2 stagiaires et accueil des collègues infectiologues et microbiologistes du CHL, ainsi que les médecins des plannings familiaux du pays.
- Réalisation de 3 posters dont un en collaboration avec le LMVE (Laboratoire de Médecine Vétérinaire de l'Etat) et présenté au congrès de la RICAI à Paris en décembre 2018.

34 990

ANALYSES

Virologie et sérologie

ACTIVITÉS

- En tant que laboratoire national de référence pour l'influenza, le service a enregistré un niveau record de l'activité grippale pendant l'hiver 2017-2018. L'épidémie a été marquée par la prédominance des types B (Yamagata) et A (H1N1v). Le laboratoire a également absorbé une partie de l'activité des hôpitaux suite à la défaillance de certains tests rapides de diagnostic de la grippe.
- Participation au projet Metagenomics relatif à l'étiologie des méningoencéphalites. L'objectif est d'évaluer, à la demande des médecins du CHL, la pertinence du séquençage de nouvelle génération pour identifier les potentiels agents infectieux dans les cas de méningoencéphalites idiopathiques.
- Collaboration active avec le Luxembourg Institute of Science and Technology (LIST) en vue de développer une approche commune pour séquencer les entérovirus cliniques et environnementaux.
- Mise en application des procédures du laboratoire BSL-3 pour apporter des réponses opérationnelles et efficaces à une série de menaces biologiques.
- Participation à la troisième réunion du réseau européen de laboratoires experts spécialisés dans les maladies virales émergentes (EVD-LabNet) dont l'objectif est de développer des outils diagnostiques pour les maladies vectorielles.

27 957

ANALYSES
EN SÉROLOGIE

15 123

ANALYSES PCR
EN VIROLOGIE

86

CULTURES CELLULAIRES

Épidémiologie et génomique microbienne

ACTIVITÉS

- Participation à la surveillance européenne des agents pathogènes alimentaires basée sur le séquençage du génome entier : données nationales comparées avec 40 souches épidémiques au niveau international. 1400 isolats séquencés par analyse du génome entier.
- Nouveaux projets de recherche : CampyLOmic (One Health Genomics of Campylobacter) impliquant 5 partenaires, unité de formation doctorale MICROH (Microbiomes in One Health) financée par le FNR, autorisation de superviser les étudiants en doctorat obtenue par le Dr sc. Catherine Ragimbeau et Joël Mossong, PhD, recrutement d'un étudiant en doctorat et d'un chercheur post-doctorant.
- Lancement du projet de développement international CARES sur le virus HPV au Sénégal et en Guinée-Bissau financé par le ministère de la Coopération et en collaboration avec le LIH (Luxembourg Institute of Health) et le CHL (Centre Hospitalier de Luxembourg).
- Mise en place d'un projet de recherche financé par le Personalised Medicine Consortium et en collaboration avec les médecins du CHL sur l'utilisation de la métagénomique comme outil de diagnostic des méningoencéphalites.
- Première participation réussie au « Food Metagenomic Ring Trial » organisé par COMPARE, un projet financé par l'Union européenne.
- 6 publications dans des revues spécialisées, 5 présentations à des conférences internationales, 1 prix pour la meilleure présentation d'un étudiant en doctorat au Dr Ardashes Latsuzbaia lors du Luxembourg Microbiology day.

9 742

ANALYSES EN BIOLOGIE
MOLÉCULAIRE

1 400

ANALYSES
DU GÉNOME ENTIER



2018

CENTRE NATIONAL
DE GÉNÉTIQUE

Le Centre National de Génétique est devenue une réalité

2018 a été une année charnière pour le département de génétique. Mis en place en 2016 dans le but de créer un centre national de génétique humaine tel que prévu dans le Plan National Cancer (2014-2018), le département de génétique est officiellement devenu cette année le Centre National de Génétique (CNG).

« LE CNG A POUR OBJET DE COUVRIR TOUS LES ASPECTS DE LA GÉNÉTIQUE HUMAINE NÉCESSAIRE AU LUXEMBOURG, NOTAMMENT EN ASSURANT DES SOINS MÉDICAUX COMPLETS ET EN PROPOSANT DES TESTS GÉNÉTIQUES POUR L'ENSEMBLE DE LA POPULATION. »

Dr Barbara Klink
Chef du Centre National de Génétique



« Le CNG a pour objet de couvrir tous les aspects de la génétique nécessaire au Luxembourg, notamment en assurant des soins médicaux complets et en proposant des analyses génétiques pour l'ensemble de la population », poursuit le Dr Barbara Klink, une spécialiste en génétique humaine nommée en mai 2018 à la tête du nouveau centre. « Sont compris, entre autres, le conseil génétique et la gestion des patients dans un contexte multidisciplinaire, un large spectre de diagnostics pour les maladies héréditaires et la caractérisation génétique des cancers pour les indications diagnostiques et thérapeutiques. Nos missions nécessitent en outre le développement constant et la mise en place de nouveaux tests et méthodes génétiques pour réaliser des diagnostics actualisés ainsi que des travaux de recherche translationnelle centrés sur la santé des patients. Le CNG donne également des avis d'experts aux différentes parties prenantes (comme, par exemple, les médecins, les représentants du ministère de la Santé et les participants au Plan National Cancer). Nous avons activement pris part au Plan National Maladies Rares qui a démarré en 2018, aussi bien dans le conseil d'administration que dans des groupes de travail spécifiques. Enfin, depuis l'entrée en vigueur de la nouvelle loi du 8 mars 2018 relative aux établissements hospitaliers, tous les tests de diagnostic génétiques effectués au Luxembourg doivent être pris en charge par le CNG. »

DES OBJECTIFS AMBITIEUX ET DÉJÀ DE BELLES RÉALISATIONS

Pour réaliser ces objectifs ambitieux, le centre a dû opérer un développement profond et rapide. « Et nous n'en sommes qu'au début », précise le Dr Barbara Klink. « De nombreux collaborateurs, moi y compris, ont été engagés en 2018 et le processus de recrutement est loin d'être terminé. Des postes clés sont toujours vacants. Trouver des spécialistes en génétique est un véritable défi car la discipline est nouvelle, complexe et se développe rapidement. Environ 80% des 8.000 maladies rares identifiées sont d'origine génétique et 85% d'entre elles ne disposent pas à ce jour de traitement permettant d'en guérir. Grâce aux nouvelles techniques comme le séquençage de nouvelle génération (Next Generation Sequencing ou NGS), nous découvrons d'année en année de plus de plus de mutations de gènes à l'origine de nombreuses maladies. »

Face à tous ces défis, le centre a su aboutir à des résultats significatifs pendant cette courte période de temps. « Pour couvrir le spectre des méthodes génétiques indispensables au Luxembourg, des diagnostics sont réalisés au sein des unités de cytogénétique, de génétique moléculaire et d'hématologie », explique le Dr Barbara Klink. « Dans toutes ces unités, il y a eu un accroissement considérable de l'activité de diagnostic durant ces deux dernières années. En 2018, 7.987 tests génétiques ont été effectués contre approximativement 4.200 en 2016. Nous nous attendons à une augmentation de près de 50% en 2019 – plus de 11.000 tests sont prévus. Une autre phase importante en 2018 a été la création de LuxGen. Cette plateforme de séquençage commune au Luxembourg Institute of Health (LIH) et au LNS et installée au sein du CNG nous permet de réaliser des analyses génétiques basées sur la toute dernière technologie de séquençage de nouvelle génération (NGS) et ce dans tous les domaines. De nouveaux tests ont également été mis au point : un test génétique pour la mucoviscidose en diagnostic de routine en janvier 2018 et un diagnostic génétique des maladies tumorales héréditaires à l'aide d'un panel de séquençage multigénique en avril 2018. Une plateforme de test non-invasif prénatal (NIPT) pour les trisomies 13, 18 et 21 (syndrome de Down) a été acquise en décembre 2018. Nous prévoyons de l'utiliser en diagnostic de routine d'ici le troisième trimestre 2019 avec un nombre de tests oscillant entre 5.000 et 6.000 par an. »

« Nous avons également franchi une étape décisive en direction d'une médecine personnalisée du cancer au Luxembourg », ajoute le Dr Barbara Klink. « Nous sommes actuellement en train d'analyser les différents types de pathologies cancéreuses pour permettre à l'avenir une caractérisation plus globale des cancers. Ces tests ne font pas partie des diagnostics de routine et ne sont limités qu'à des cas particuliers, là où les traitements ordinaires ont échoué. Ils nous aident à identifier les traitements alternatifs possibles et sont réalisés conjointement avec le Centre National de Pathologie (CNP) du LNS et l'Institut National du Cancer (INC). En outre, depuis décembre 2018, le CNG et le CNP participent aux Réunions de Concertation Multidisciplinaires (RGP) récemment mis en place par l'Institut National du Cancer (INC). »



DES CONSULTATIONS DE CONSEIL GÉNÉTIQUE EN FORTE AUGMENTATION

Le conseil génétique constitue une autre partie importante des activités du CNG. Il a pour mission d'informer les patients ainsi que leur famille sur leur maladie génétique : sa nature, son mode de transmission, les risques pour les autres membres de la famille, les tests génétiques pour en établir ou en confirmer le diagnostic.

« Nous travaillons en étroite collaboration avec les hôpitaux et les médecins des différentes disciplines », poursuit le Dr Barbara Klink. « Lorsque ceux-ci suspectent une maladie génétique, en fonction de son type et de sa complexité, soit ils nous envoient un échantillon pour analyse, soit ils orientent leurs patients vers notre centre pour un conseil génétique. Nous en discutons également au cours de nos réunions interdisciplinaires. Dans tous les cas, si le résultat du test pathologique se révèle positif, nous le communiquons et l'expliquons au patient dans le cadre de nos consultations de conseil génétique. Avant que nous puissions réaliser un test génétique, nous avons besoin du consentement éclairé du patient. Cette étape est cruciale car un test génétique peut avoir

des conséquences importantes, non seulement pour les individus eux-mêmes mais aussi pour leurs familles. Nos consultations concernent les maladies génétiques constitutionnelles comme la déficience intellectuelle ou la prédisposition génétique à des cancers ainsi que le conseil génétique préconceptionnel et prénatal. »

« Le nombre de consultations de conseil génétique a considérablement augmenté en 2018. Nous avons conseillé plus de 780 familles, soit 918 patients, contre seulement 460 l'année précédente. Depuis octobre 2018, nous proposons nos consultations en français, en allemand et en anglais. De plus, nous participons aux réunions hebdomadaires multidisciplinaires prénatales au CHL. Nous avons pour objectif d'augmenter notre activité de conseil – nous tablons sur environ 2.000 familles par an dans les prochaines années – et notre travail interdisciplinaire en fonction de nos capacités. »

« Le CNG est un projet excitant », conclut le Dr Barbara Klink. « Nous abordons tous les domaines de la génétique humaine : du diagnostic aux activités académiques en passant par les services cliniques et la recherche translationnelle. »



Centre National de Génétique

GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

4 291

ANALYSES EN GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE

1 179

ANALYSES EN GÉNÉTIQUE SOMATIQUE

CYTOGÉNÉTIQUE

1 253

ANALYSES CYTOGÉNÉTIQUES

GÉNÉTIQUE ONCO-HÉMATOLOGIQUE

1 174

ANALYSES ONCO-HÉMATOLOGIQUES

HÉMOGLOBINOPATHIES

2 537

TESTS DE SÉPARATION ET DE QUANTIFICATION DE L'HÉMOGLOBINE

CONSEIL GÉNÉTIQUE

918

PATIENTS ET FAMILLES VUS AU LNS OU DANS LES HÔPITAUX POUR DES CONSULTATIONS DE CONSEIL GÉNÉTIQUE

nos

DÉPARTEMENT
DE BIOLOGIE MÉDICALE



Le dépistage néonatal s'étend à la mucoviscidose

Au sein du département de biologie médicale, l'unité de dépistage néonatal et des maladies métaboliques a pour objectif de repérer les bébés atteints de maladies rares, souvent d'origine génétique, de manière à pouvoir les diagnostiquer le plus rapidement possible et appliquer dès les premiers jours de vie un traitement efficace pour prévenir des déficiences sévères, voire le décès. Jusqu'il y a peu, l'unité détectait par prélèvement de sang séché sur papier buvard les quatre maladies suivantes : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales et la déficience en MCAD. Le 2 janvier 2018, un nouveau projet pilote a été lancé sous les auspices de la Direction Nationale de la Santé : le dépistage de la mucoviscidose pour tous les nouveau-nés au Luxembourg.

« LA RECHERCHE A DÉMONTRÉ QUE LES ENFANTS MALADES PRIS EN CHARGE TRÈS TÔT CONSERVENT UN MEILLEUR ÉTAT GÉNÉRAL QUE CEUX DIAGNOSTIQUÉS PLUS TARDIVEMENT. »

Dr pharm., Dr sc. Patricia Borde
Chef du département



L'IMPORTANCE D'UN DIAGNOSTIC PRÉCOCE

La mucoviscidose est une maladie héréditaire et incurable qui entraîne la production d'un mucus anormalement épais et collant dans les poumons. Les symptômes qui en découlent sont des infections broncho-pulmonaires fréquentes, associées à des désordres nutritionnels. La recherche a démontré que les enfants malades pris en charge très tôt conservent un meilleur état général que ceux diagnostiqués plus tardivement. Le diagnostic et la prise en charge précoces améliorent la croissance, permettent aux poumons de rester plus sains, réduisent les séjours à l'hôpital et augmentent l'espérance de vie.

« Le dépistage de la mucoviscidose chez les nourrissons est un peu différent des autres dépistages dans la mesure où il est mené en collaboration avec le Centre National de Génétique », précise le Dr pharm., Dr sc. Patricia Borde, chef du département. « Comme pour les autres maladies, le dépistage s'effectue sur le même échantillon de sang séché, la carte Guthrie, au même âge – le troisième jour de vie – et est basé sur une technique en deux étapes. »

La première étape consiste à doser une protéine, la trypsine immunoréactive (TIR), sur l'échantillon de sang. Si la concentration en TIR est supérieure à la normale et à condition qu'un accord parental ait été consenti par écrit, la carte Guthrie est transférée au Centre National de Génétique pour un test génétique. En l'absence d'un accord écrit, les parents sont contactés par la maternité et informés de la nécessité de poursuivre les examens avec un deuxième dosage TIR sur une deuxième carte Guthrie. Le test génétique ne couvre pas toutes les mutations possibles du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), qui régule le transport du chlore à travers la membrane des cellules – il y en a plus de 2.000 - mais les 50 plus fréquentes, ce qui est un chiffre élevé si l'on compare avec les pays voisins¹.

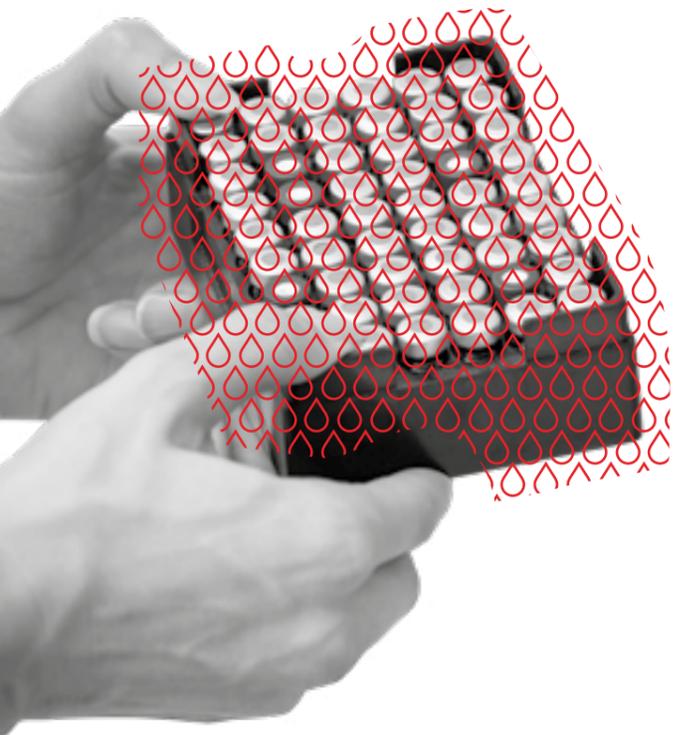
LA PERTINENCE DU TEST DE LA SUEUR

Différents cas de figure sont possibles après les analyses génétiques. Si deux mutations sont identifiées, le bébé doit être examiné dans un centre spécialisé, le Centre Luxembourgeois de Mucoviscidose et des Maladies Apparentées (CLMMA) au Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), pour confirmer ou infirmer le diagnostic par le test de la sueur. Ce test mesure la quantité de chlorure dans la sueur du bébé. Le chlorure fait partie de l'équilibre électrolytique du corps, il se combine avec le sodium pour former le sel présent dans la sueur. Une compresse inodore et incolore, imprégnée de pilocarpine qui stimule la transpiration, est placée sur une petite portion de peau (généralement sur le bras ou la jambe). Une électrode est ensuite posée sur la compresse pour faire transpirer la zone stimulée. Ce procédé ne provoque aucune douleur chez l'enfant, seulement une sensation de chaleur dans la zone. La transpiration est recueillie et envoyée au laboratoire de l'hôpital pour analyse. Les enfants atteints de mucoviscidose ont un taux élevé de chlorure dans leur sueur.

Si une seule mutation est détectée, l'enfant peut être un porteur sain de la maladie (comme l'un de ses parents), ce qui est le plus probable, ou en être atteint. Un test de la sueur au CHL est également nécessaire.

Si aucune mutation n'est détectée, un dosage TIR est effectué au 21^e jour de vie. Si le taux est toujours au-dessus de la moyenne, l'enfant doit être envoyé au CLMMA pour des examens complémentaires. Dans la plupart des cas, ces examens complémentaires permettront d'éliminer le diagnostic.

¹ En France, le test génétique ne détecte que les 30 mutations les plus fréquentes.



LES DIFFÉRENTES FORMES CLINIQUES DE LA MALADIE

« Pour certains enfants, il est parfois difficile d'émettre un diagnostic définitif », admet le Dr pharm., Dr sc. Patricia Borde. « L'expression clinique de la maladie peut être très variable. Il n'y a pas une mais plusieurs formes de la maladie. Le test de la sueur est un élément très important pour poser un diagnostic et faire la distinction entre les porteurs sains et les enfants atteints de l'une des formes de la mucoviscidose. »

Un an après le lancement du projet, le Dr pharm., Dr sc. Patricia Borde en tire un bilan positif. « Sur les 7.425 cartes Guthrie que nous avons reçues en 2018, nous en avons détecté trois où les bébés présentaient une forme typique de la mucoviscidose. Ceci tend à prouver que notre dépistage est utile et peut améliorer l'existence des enfants atteints de cette maladie. Nous travaillons actuellement à l'amélioration du formulaire de consentement à signer par les parents. Ceux-ci sont souvent stressés lorsqu'ils apprennent que des tests génétiques doivent éventuellement être effectués sur leur enfant. Une forte concentration en TIR n'est pas forcément synonyme de mucoviscidose. De nombreux nouveau-nés ont de l'hypertrypsiniémie sans pour autant être atteint de mucoviscidose. De plus, le test génétique est limité au gène CFTR et pas à tous les gènes de l'enfant. Le ministère de la Santé publiera au premier trimestre 2019 une brochure en 4 langues (anglais, allemand, français et portugais) pour mieux expliquer aux parents l'utilité et la nécessité de ce test. »



Biologie médicale

ACTIVITÉS

- Lancement de tests allergologiques spécialisés en juillet. Ces tests permettent de diagnostiquer et d'identifier l'origine des allergies aux médicaments ou aux venins d'hyménoptères et de contrôler l'efficacité des protocoles de désensibilisation. Ils sont prescrits par les allergologues et accompagnés d'un bilan clinique évocateur.
- Acquisition d'un tout nouveau spectromètre de masse pour développer les analyses toxicologiques et réduire le délai des analyses métaboliques, en particulier celles des acides aminés.

36 225
ANALYSES DE DÉPISTAGE NÉONATAL

1 400
ANALYSES DE MALADIES MÉTABOLIQUES RARES

11 144
ANALYSES DE DÉPISTAGE PRÉNATAL

25 744
ANALYSES DE TOXICOLOGIE CLINIQUE

27 127
DOSAGES HORMONAUX

101 640
NOMBRE TOTAL D'ANALYSES



820

DÉPARTEMENT
ADMINISTRATION, FINANCES
ET SERVICES SUPPORT

En route vers la digitalisation

Le service informatique a pour mission de mettre en place, administrer et développer les systèmes et réseaux IT nécessaires aux activités professionnelles du LNS. En 2018, le service a été impliqué dans deux projets importants visant à numériser la transmission des données : eHospital et eDoctor.

« LA DIGITALISATION DE LA TRANSMISSION DES DONNÉES A UN IMPACT POSITIF SUR L'IMAGE DU LNS ET RENFORCE LA CONFIANCE DE NOS PARTIES PRENANTES. »

Thibaut Lenfant
Responsable du service informatique





PLUS DE TRANSPARENCE ET DE TRAÇABILITÉ

« En tant que laboratoire national de référence, nous recevons chaque année des centaines de milliers de requêtes pour l'analyse médicale d'échantillons de la part de nos différentes parties prenantes : les médecins, les hôpitaux et les laboratoires privés », révèle Thibaut Lenfant, responsable du service. « D'après nos estimations, nous réceptionnons 232.280 demandes par an, ce qui représente 1.106.255 envois papier de rapports et ce chiffre risque d'augmenter avec le temps. Grâce à la digitalisation de la transmission des données, nous pourrions économiser une quantité appréciable de papier, mais ce n'est pas le seul avantage ! Le processus global de traçabilité et le suivi des données seront grandement améliorés. A l'avenir, tous les échantillons seront identifiés et localisés de manière univoque avant même leur réception au sein du LNS. Chaque création, modification, suppression ou transmission de données sera stockée et tracée, ce qui donnera plus de transparence entre les différents acteurs concernés : le LNS, les prescripteurs et les organisations partenaires. La numérisation des données donnera également la garantie de disposer de données stables et normalisées à travers tout le processus avec les parties prenantes et réduira les temps de transmission. »

« Plus concrètement, nous voulons créer un modèle bidirectionnel qui se présentera comme suit. Le LNS mettra en ligne son catalogue d'analyses qui permettra à ses partenaires de réaliser leurs e-ordres et de les envoyer électroniquement au LNS. En agissant ainsi, ils vont générer des numéros d'identification uniques qui feront le lien entre chaque e-prescription et chaque échantillon et garantiront un suivi de l'échantillon entre les différentes parties prenantes. Les résultats des analyses seront eux aussi envoyés électroniquement. Tout le processus – des prescriptions aux résultats – sera entièrement digital. »

LES PREMIÈRES ÉTAPES : eHOSPITAL ET eDOCTOR

En 2017, le service IT a initié les premières étapes de la digitalisation du LNS. « Nous avons lancé cette année-là les phases tests et pilotes de notre projet e-Hospital », précise Thibaut Lenfant. « L'objectif final est de permettre l'échange de données structurées – les noms et les codes du médecin ainsi que ceux de son patient, la date et l'heure de l'échantillonnage, la date et l'heure de l'analyse, etc. – avec les laboratoires privés et les 4 hôpitaux du pays (via le protocole HL7¹) et le ministère de la Santé (via le langage XML). En 2018, nous sommes passés à la phase de production pour 2 hôpitaux et envoyons directement les rapports dans les dossiers de leurs patients. Pour le moment, l'échange est seulement unidirectionnel. Notre prochain défi sera de le rendre bidirectionnel. Nous le ferons d'abord avec un hôpital en mettant en place un système électronique d'entrée des demandes. Cette base de données aura pour objectif d'assurer la gestion de l'identité de chaque patient, ce qui permettra de fournir une information simple, fiable et de qualité pour des échanges efficaces avec les partenaires du LNS. »

En novembre 2018, le service a lancé le projet eDoctor. « Le but est de connecter les 140 médecins avec lesquels nous avons le plus d'activités – ils envoient plus de 100 prescriptions par an au LNS », détaille Thibaut Lenfant. « La phase pilote durant laquelle nous envoyons à 20 médecins des rapports à la fois de manière électronique (via la solution d'échange de données Regibox) et sous format papier prendra fin après la validation du processus en 2019. Après cette phase, la transmission papier sera supprimée si le destinataire le demande. »

D'après Thibaut Lenfant, la transmission électronique des données sera généralisée dans les prochaines années. « Nous nous attendons dans un futur proche à un nombre croissant de résultats délivrés par voie digitale. En 2019, environ un cinquième des rapports – 225.000 sur un total de 1,1 million – sera numérique. De plus, cette digitalisation a un impact positif sur l'image du LNS et renforce la confiance de nos parties prenantes. Nous avons ainsi constaté que les médecins impliqués dans la phase pilote du projet eDoctor nous envoient plus de prescriptions que par le passé ! »

¹HL7 est un ensemble de normes internationales utilisé par les professionnels de la santé pour les échanges informatisés de données cliniques, financières et administratives entre systèmes d'information hospitaliers.



Finances

ACTIVITÉS

- L'année 2018 représente un important changement dans nos pratiques comptables et budgétaires et, de ce fait, dans la structuration financière du LNS. Elle correspond à l'entrée en vigueur de la loi hospitalière au 1^{er} avril. Les flux de financement s'en trouvent fondamentalement modifiés puisque les activités d'anatomopathologie et de génétique sont financées par la CNS selon le même principe que dans les hôpitaux, alors que les autres départements scientifiques restent essentiellement financés par le ministère de la Santé, le ministère de la Justice et la facturation des analyses.
- Cette situation introduit une dualité dans nos pratiques comptables et budgétaires. En effet, les règles comptables de la CNS diffèrent sensiblement des normes comptables luxembourgeoises en vigueur applicables à la comptabilité d'une société commerciale et utilisées dans nos comptes annuels. Des retraitements comptables sont ainsi nécessaires pour présenter nos comptes annuels selon les règles en pratique à la CNS tout en continuant de présenter nos comptes annuels selon le principe d'une société commerciale. Par ailleurs, ceci s'applique aussi à l'exercice budgétaire qui est dupliqué puisque nous devons produire un budget pour l'ensemble de l'activité du LNS mais aussi pour la CNS. La loi hospitalière implique non seulement un important surcroît d'activité pour le service contrôle de gestion, mais également pour le service facturation. En effet, bien qu'existantes antérieurement au 1^{er} avril 2018, les activités d'anatomopathologie et de génétique n'étaient jusqu'à cette date pas facturées.

Infrastructure et logistique

ACTIVITÉS

- Planification et mise en œuvre des mesures de réinstallation des laboratoires du département de BIOMOLSEQ suite à leur déménagement au 5e étage (achèvement : mai 2018).
- Construction d'un nouveau centre de stockage avec des racks électriques mobiles pour le stockage des bblocs de paraffine et les lames porte-objets du Centre National de Pathologique (achèvement : mai 2018).
- Préparation du cahier des charges pour l'appel d'offres public relatif au projet « Laboratoire MBC ».
- Développement d'une base de données de maintenance/ GMAO (Gestion de Maintenance assistée par Ordinateur) pour la planification des maintenances préventives.
- Installation d'une technologie média moderne dans la salle de conférences (achèvement : juillet 2018).

CONSUMMATION D'ÉNERGIE

5 303 **584 944**

MWh D'ÉLECTRICITÉ

m³ GAZ

2 240 **2 590**

MWh DE FROID
PRODUIT

MWh DE CHALEUR
PRODUITE

STOCK CENTRAL

12 257 **910**

MOUVEMENTS DE STOCKS
(ENTRÉES ET SORTIES)

ARTICLES
STOCKÉS

Informatique

ACTIVITÉS

- Mise à jour de notre système transverse de gestion des analyses, Glims, pour préparer les laboratoires à entrer dans l'ère de la digitalisation.
- Phase pilote du projet eDoctor avec 20 médecins pour leur délivrer les rapports d'analyses digitalement.
- Phase de production du projet eHospital visant à délivrer directement les rapports dans les dossiers des patients de 2 hôpitaux.
- Projet de télépathologie en production dans les 4 hôpitaux du pays.
- Nouveau système de sauvegarde pour gérer la croissance exponentielle des données au sein du LNS.

20

MÉDECINS CONNECTÉS
VIA eDOCTORS

40 000

RAPPORTS ENVOYÉS
ÉLECTRONIQUEMENT
VIA eHOSPITAL

> 150

SERVEURS VIRTUELS

3 000

REQUÊTES HELPDESK

550

ORDINATEURS GÉRÉS

150 TB

DE DONNÉES

Ressources Humaines

ACTIVITÉS

- Important recrutement pour faire face à une croissance et un développement organisationnel significatifs
 - > Plus de 50 nouveaux arrivants en 2018 (environ 50 nouveaux entrants en 2017) + 50 étudiants et stagiaires.
- Communication accrue et solide réputation en tant que partenaire RH de confiance
 - > Accompagnement sur le terrain aux managers et employés, en particulier pour résoudre des problèmes complexes liés à la structure organisationnelle et au personnel
 - > Groupe de travail et revue de la politique de gestion de la performance.
- Réponses proactives aux besoins des employés
 - > Mise en place réussie du CET (Compte Épargne Temps) pour les collègues de la fonction publique.
- Création d'un modèle de service RH robuste, structuré et moderne
 - > Rationalisation des processus administratifs RH et du module de recrutement.

265,5

ÉQUIVALENTS
TEMPS PLEIN

18

NOUVEAUX POSTES
(hors remplacements)

50

NOUVEAUX ENTRANTS
(18 CDD and 32 CDI)

42,7

ÂGE MOYEN
DU PERSONNEL

64,4%

DE FEMMES

35,6%

D'HOMMES

15

NATIONALITÉS

03

Actif

	2018	2017
Actif immobilisé		
Immobilisations incorporelles		
Concessions, brevets, licences, marques ainsi que droits et valeurs similaires	462 625,25	362 448,11
Acomptes versés et immobilisations incorporelles en cours	-	8 500,00
	462 625,25	370 948,11
Immobilisations corporelles		
Terrains et constructions	79 482 896,14	82 694 380,74
Installations techniques et machines	3 873 820,18	3 514 421,81
Autres installations, outillage et mobilier	822 606,52	686 489,84
Acomptes versés et immobilisations corporelles en cours	5 040,24	84 315,62
TOTAL ACTIF IMMOBILISÉ	84 184 363,08	86 979 608,01
Actif circulant		
Stocks		
Matières premières et consommables	218 803,42	142 672,40
Créances		
Créances résultant de ventes et prestations de services - dont la durée résiduelle est inférieure ou égale à un an	9 404 922,82	2 055 081,35
Autres créances		
- dont la durée résiduelle est inférieure ou égale à un an	13 938 075,81	13 384 066,00
- dont la durée résiduelle est supérieure à un an	288 577,29	293 978,89
Avoirs en banques et en caisse	5 097 832,40	8 522 321,05
TOTAL ACTIF CIRCULANT	28 948 211,74	24 398 119,69
Comptes de régularisation	178 521,19	220 134,53
TOTAL DE L'ACTIF	113 773 721,26	111 968 810,34

Capitaux propres et passif

	2018	2017
Capitaux propres		
Résultats reportés	5 195 323,84	7 701 925,61
Résultat de l'exercice	3 226 649,76	(2 506 601,77)
Subventions d'investissement en capital	82 600 882,48	87 350 556,12
TOTAL CAPITAUX PROPRES	91 022 856,08	92 545 879,96
Provisions		
Autres provisions	4 516 836,54	3 842 807,06
Dettes		
Dettes sur achats et prestations de services		
- dont la durée résiduelle est inférieure ou égale à un an	2 885 877,33	1 243 835,58
Autres dettes		
Dettes fiscales	222 468,68	-
Dettes au titre de la sécurité sociale	404 241,21	403 512,61
Autres dettes - dont la durée résiduelle est inférieure ou égale à un an	13 938 407,79	13 394 474,77
TOTAL DETTES	17 450 995,01	15 041 822,96
Comptes de régularisation	783 033,63	538 300,36
TOTAL CAPITAUX PROPRES ET PASSIF	113 773 721,26	111 968 810,34

Compte de profits et pertes

	2018	2017
Chiffres d'affaires net	21 057 348,86	6 353 192,74
Autres produits d'exploitation	30 011 617,82	37 062 611,64
Matières premières et consommables et autres charges externes		
Matières premières et consommables	(6 797 082,04)	(5 010 774,73)
Autres charges externes	(19 928 447,63)	(18 679 107,85)
Frais de personnel		
Salaires et traitements	(10 825 027,26)	(8 401 742,27)
Charges sociales couvrant les pensions	(767 870,10)	(571 991,79)
Autres charges sociales	(508 890,23)	(421 433,30)
Corrections de valeur		
Sur frais d'établissement et sur immobilisations corporelles et incorporelles	(6 441 424,66)	(9 458 509,20)
Autres charges d'exploitation	(2 575 316,06)	(3 383 654,72)
Autres intérêts et autres produits financiers		
Autres intérêts et produits financiers	2 049,73	4 873,11
Intérêts et autres charges financières		
Autres intérêts et charges financières	(308,67)	(65,40)
RÉSULTAT DE L'EXERCICE	3 226 649,76	(2 506 601,77)

PUBLICATIONS

04

Centre National de Pathologie

M. MITTELBRONN

Baumgarten P, Quick-Weller J, Gessler F, Wagner M, Tichy J, Forster MT, Foerch C, Seifert V, **Mittelbronn M**, Senft C [2018]. Pre- and early postoperative GFAP serum levels in glioma and brain metastases. *Journal of Neuro-Oncology*, 139(3), 541–546. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2898-1>

Blasel S, Vorwerk R, Kiyose M, **Mittelbronn M**, Brunenberg U, Ackermann H, Voss M, Harter PN, Hattingen E [2018]. New MR perfusion features in primary central nervous system lymphomas: pattern and prognostic impact. *Journal of Neurology*, 265(3), 647–658. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8737-7>

Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, Koelsche C, [...], **Koch A**, **Mittelbronn M**, Acke T, Hartmann C, Aldape K, Schüller U, Buslei R, Lichter P, Kool M, Herold-Mende C, Ellison DW, Hasselblatt M, Snuderl M, Brandner S, Korshunov A, Von Deimling A, Pfister S.M [2018]. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*, 555(7697), 469–474. <https://doi.org/10.1038/nature26000>

Dudvarski Stankovic N, Bicker F, Keller S, Jones DT, Harter PN, Kienzle A, Gillmann C, Arnold P, Golebiewska A, Keunen O, Giese A, von Deimling A, Bäumler T, **Niclou SP**, **Mittelbronn M**, Ye W, Pfister SM, Schmidt MH [2018]. EGFL7 enhances surface expression of integrin alpha5beta1 to promote angiogenesis in malignant brain tumors. *EMBO Molecular Medicine*, 10(9). <https://doi.org/10.15252/emmm.201708420>

Eisemann T, Costa B, Harter PN, Wick W, **Mittelbronn M**, Angel P, Peterziel H [2018]. Podoplanin expression is a prognostic biomarker but may be dispensable for the malignancy of glioblastoma. *Neuro-Oncology*, Volume 21, Issue 3, 326–336. <https://doi.org/10.1093/neuonc/ny184>

Eisemann T, Costa B, Strelau J, **Mittelbronn M**, Angel P, Peterziel H [2018]. An advanced glioma cell invasion assay based on organotypic brain slice cultures. *BMC Cancer*, 18(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4007-4>

Eriksson JA, Wanka C, Burger MC, Urban H, Hartel I, von Renesse J, Harter PN, **Mittelbronn M**, Steinbach JP, Rieger J [2018]. Suppression of oxidative phosphorylation confers resistance against bevacizumab in experimental glioma. *Journal of Neurochemistry*, 144(4), 421–430. <https://doi.org/10.1111/jnc.14264>

Jennewein L, Bartsch G, Gust K, Kvasnicka HM, Haferkamp A, Blaheta R, **Mittelbronn M**, Harter PN, Mani J [2018]. Increased tumor vascularization is associated with the amount of immune competent PD-1 positive cells in testicular germ cell tumors. *Oncology Letters*, 15(6), 9852–9860. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8597>

Mader L, Blank A E, Capper D, Jansong J, Baumgarten P, Wirsik NM, Zachskorn C, Ehlers J, Seifert M, Klink B, Liebner S, **Niclou S**, Naumann U, Harter PN, **Mittelbronn M** [2018]. Pericytes/vessel-associated mural cells (VAMCs) are the major source of key epithelial-mesenchymal transition (EMT) factors SLUG and TWIST in human glioma. *Oncotarget*, 9(35), 24041–24053. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25275>

Meyer N, Zielke S, Michaelis JB, Linder B, Warnsmann V, Raket S, Osiewacz HD, Fulda S, **Mittelbronn M**, Münch C, Behrends C, Kogel D [2018]. AT 101 induces early mitochondrial dysfunction and HMOX1 (heme oxygenase 1) to trigger mitophagic cell death in glioma cells. *Autophagy*, 14(10), 1693–1709. <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1476812>

Michelucci A, **Mittelbronn M**, Gomez-Nicola D [2018]. Microglia in Health and Disease: A Unique Immune Cell Population. *Frontiers in Immunology*. Switzerland. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01779>

Ronellenfisch MW, Zeiner PS, **Mittelbronn M**, Urban H, Pietsch T, Reuter D, Westphal M, Harter PN [2018]. Akt and mTORC1 signaling as predictive biomarkers for the EGFR antibody nimotuzumab in glioblastoma. *Acta Neuropathologica Communications*, 6(1), 81. <https://doi.org/10.1186/s40478-018-0583-4>

Salazar N, Carlson JC, Huang K, Zheng Y, Oderup C, Gross J, Jang AD, Burke TM, Lewén S, Scholz A, Huang S, Nease L, Kosek J, **Mittelbronn M**, Butcher EC, Tu H, Zabel BA [2018]. A Chimeric Antibody against ACKR3/CXCR7 in Combination with TMZ Activates Immune Responses and Extends Survival in Mouse GBM Models. *Molecular Therapy : The Journal of the American Society of Gene Therapy*, 26(5), 1354–1365. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.02.030>

Schotterl S, Huber SM, Lentzen H, **Mittelbronn M**, Naumann U [2018]. Adjuvant Therapy Using Mistletoe Containing Drugs Boosts the T-Cell-Mediated Killing of Glioma Cells and Prolongs the Survival of Glioma Bearing Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : ECAM*, 2018, 3928572. <https://doi.org/10.1155/2018/3928572>

Zeiner PS, Zinke J, Kowalewski DJ, Bernatz S, Tichy J, Ronellenfisch MW, Thorsen F, Berger A, Forster MT, Müller, A., Steinbach, JP., Beschorner, R., Wischhusen, J., Kvasnicka, HM., Plate, KH., Stefanović S, Weide B, **Mittelbronn M**, Harter PN [2018]. CD74 regulates complexity of tumor cell HLA class II peptidome in brain metastasis and is a positive prognostic marker for patient survival. *Acta Neuropathologica Communications*, 6(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s40478-018-0521-5>

Zeiner PS, Preusse C, Golebiewska A, Zinke J, Iriondo A, Müller A, Kaoma T, Filipski K, Müller-Eschner M, Bernatz S, Blank AE, Baumgarten P, Ilina E, Grote A, Hansmann ML, Verhoff MA, Franz K, Feuerhake F, Steinbach JP, Wischhusen J, Stenzel W, **Niclou SP**, Harter PN, **Mittelbronn M** [2018]. Distribution and prognostic impact of microglia/macrophage subpopulations in gliomas. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*. <https://doi.org/10.1111/bpa.12690>

F. FEOLI

Bourg C, Morisset M, Lens V, Gerhard R., **Feoli F**, & Wirtz, G. [2018] Multiple ulcerated tracheobronchial mucosal lesions in the eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Revue de Pneumologie Clinique*, Volume 74, Issue 6, 516-519. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2018.10.004>

M. FISCHER

Latsuzbaia A, Arbyn M, Dutta S, **Fischer M**, Gheit T, **Tapp J**, Tommasino M, Weyers S, **Mossong J** [2018] Complete Genome Sequence of a Novel Human Gammapapillomavirus Isolated from a Cervical Swab in Luxembourg. *Genome Announcements*, 6(11). <https://doi.org/10.1128/genomeA.00114-18>

PH. VIELH

Pusztaszeri M, Baloch Z, **Vielh P**, Faquin WC [2018] Application of the Milan system for reporting risk stratification in salivary gland cytopathology. *Cancer*, Volume 126, Issue 1, 69-70. <https://doi.org/10.1002/cncy.21945>

Département de microbiologie

J. MOSSONG

Gambino-Shirley K, Stevenson L, Concepcion-Acevedo J, Trees E, Wagner D, Whitlock L, Roberts J, Garrett N, Van Duyne S, McAllister G, Schick B, Schlater L, Peralta V, Reporter R, Li L, Waechter H, Gomez T, Fernández Ordenes J, Ulloa S, **Ragimbeau C**, **Mossong J**, Nichols M [2018]. Flea market finds and global exports: Four multistate outbreaks of human Salmonella infections linked to small turtles, United States-2015. *Zoonoses and Public Health*, 65(5), 560–568. <https://doi.org/10.1111/zph.12466>

Latsuzbaia A, Arbyn M, Dutta S, **Fischer M**, Gheit, **Tapp J**, Tommasino M, Weyers S, **Mossong J** [2018]. Complete Genome Sequence of a Novel Human Gammapapillomavirus Isolated from a Cervical Swab in Luxembourg. *Genome Announcements*, 6(11). <https://doi.org/10.1128/genomeA.00114-18>

Latsuzbaia A, Arbyn M, Weyers S, **Mossong J** [2018]. Human papillomavirus vaccination coverage in Luxembourg - Implications of lowering and restricting target age groups. *Vaccine*, 36(18), 2411–2416. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.054>

Roer L, Overballe-Petersen S, Hansen F, Johannesen TB, Stegger M, Bortolaia V, Leekitcharoenphon P, Korsgaard HB, Seyfarth A., **Mossong J**, Wattiau P, Boland C, Hansen DS, Hasman H, Hammerum AM, Hendriksen RS [2018]. ST131 fimH22 Escherichia coli isolate with a blaCMY-2/IncI1/ST12 plasmid obtained from a patient with bloodstream infection: highly similar to E. coli isolates of broiler origin. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 74, Issue 3, 557-560. <https://doi.org/10.1093/jac/dky484>

Van Walle I, Bjorkman JT, Cormican M, Dallman T, **Mossong J**, Moura A, Pietzka A, Ruppitsch W, Takkinen J [2018]. Retrospective validation of whole genome sequencing-enhanced surveillance of listeriosis in Europe, 2010 to 2015. *Euro Surveillance : Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 23(33). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.33.1700798>

Razavi-Shearer D, **Polaris Observatory Collaborators**, [2018] Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;3(6):383-403. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30056

M. PERRIN

Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, Kretzschmar ME, Devleeschauwer B, Cecchini M, Ouakrim DA, Oliveira TC, Struelens MJ, Suetens C, Monnet DL, Burden of **AMR Collaborative Group** [2018]. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with

antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018 Nov; 19(11):56-66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4).

Kohlenberg A, Struelens MJ, Monnet DL, Plachouras D, The Candida Auris **Survey Collaborative Group** (2018). Candida auris, Epidemiological situation, laboratory capacity and preparedness in European Union and European Economic Area countries, 2013 to 2017. *Euro Surveill*. 2018 Mar;23(13). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.13.18-00136.

G. FOURNIER & T. NGUYEN

Adlhoch C, Snacken R, Melidou A, Ionescu S, Penttinen P (2018). The **European Influenza Surveillance Network**. Dominant influenza A(H3N2) and B/Yamagata virus circulation in EU/EEA, 2016/17 and 2017/18 seasons, respectively. *Euro Surveill*. 2018 Mar;23(13). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.13.18-00146.

C. MÜLLER

[as formally attached to the LNS for this part of his work]

Hauck N, C Kirpach J., Kiefer C, Farinelle S, Maucourant S, Morris SA, Rosenberg W, He FQ, **Muller CP**, Lu IN (2018). Applying Unique Molecular Identifiers in Next Generation Sequencing Reveals a Constrained Viral Quasispecies Evolution under Cross-Reactive Antibody Pressure Targeting Long Alpha Helix of Hemagglutinin. *Viruses*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/v10040148>

Hubschen JM, Charpentier E, Weicherding P, **Muller CP** (2018). IgG antibody prevalence suggests high immunization needs in newcomers to Luxembourg, 2012. *Vaccine*, 36(6), 899-905. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.12.041>

Khounvisith V, Tritz S, Khenkha L, Phoutana V, Keosengthong A, Pommasichan S, Nouanthon P, Hübschen JM, Snoeck CJ, Reinharz D, **Muller CP**, Black AP, Paul, M (2018). High circulation of Hepatitis E virus in pigs and professionals exposed to pigs in Laos. *Zoonoses and Public Health*, 65(8), 1020-1026. <https://doi.org/10.1111/zph.12520>

Kolie D, Camara BS, Delamou A, Beavogui AH, Hermans V, Edwards, JK, Benedetti G, **Muller CP**, Griensven JV, Zachariah R (2018). The Ebola-effect in Guinea 2014-15: Tangled trends of malaria care in children under-five. *PLoS One*, 13(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192798>

Lu IN, Kirsteina A, Farinelle S, Willieme S, Tars K, **Muller CP**, Kazaks A (2018). Structure and applications of novel influenza HA tri-stalk protein for evaluation of HA stem-specific immunity. *PLoS One*, 13(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204776>

Munoz-Alia MA, **Muller CP**, Russell SJ (2018). Hemagglutinin-specific neutralization of subacute sclerosing panencephalitis viruses. *PLoS One*, 13(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192245>

Pauly M, Black AP, Khampanisong P, Nouanthon P, Hubschen JM, Nanthavong N, Sayasinh K, Jutavijittum P, Samouny B, Xeuatvongsa A, Diedrich S, **Muller CP** (2018). Immunity levels to poliovirus in Lao children and adults before the vaccine-derived poliovirus outbreak: A retrospective study. *PLoS One*, 13(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197370>

Sanou AM, Benkirane K, Tinto B, Cisse A, Sagna T, Ilboudo AK, Dording C, Tarnagda Z, **Muller CP**, Hubschen JM (2018). Prevalence of Hepatitis B virus and Hepatitis D virus Coinfection in Western Burkina Faso and molecular characterization of the detected virus strains. *International Journal of Infectious Diseases : IJID : Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 70, 15-19. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.02.004>

Snoeck CJ, Ponghsavath V, Luetetteke N, Kaufmann S, Sausy A, Samouny B, Jutavijittum P, Weber B, **Muller CP** (2018). Etiology of viral respiratory infections in Northern Lao People's Democratic Republic. *Journal of Medical Virology*, 90(10), 1553-1558. <https://doi.org/10.1002/jmv.25237>

Tritz SE, Khounvisith V, Pommasichan S, Ninnasopha K, Keosengthong A, Phoutana V, Camoin M, Hübschen JM, Black AP, **Muller CP**, Snoeck, CJ, Pauly M (2018). Evidence of increased Hepatitis E virus exposure in Lao villagers with contact to ruminants. *Zoonoses and Public Health*. <https://doi.org/10.1111/zph.12483>

Département de médecine légale

S. SCHNEIDER

Rodrigues A, **Yegles M**, Van Elsue N, **Schneider S** (2018) Determination of cannabinoids in hair of CBD rich extracts consumers using gas chromatography with tandem mass spectrometry (GC/MS-MS). *Forensic Science International*, 292, 163-166. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.09.015>

Belkhir L, Seguin-Devaux C, Elens L, Pauly C, **Gengler N, Schneider S**, Ruelle J, Haufroid V, Vandercam B (2018) Impact of UGT1A1 polymorphisms on Raltegravir and its glucuronide plasma concentrations in a cohort of HIV-1 infected patients. *Scientific Reports*, 8(1), 7359. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25803-z>

Nuijs A, Been F, Andres-Costa M J, Fatta-Kassinos DK, Emke E, Hernandez F, Ort C, Karolak S, Kokot Z, Krizman, I, Quintana JB, Yargeau V, Burgard D, Gerber C, Li X, Barron L, Kasprzk-Hordern B, Bijlsma L, Castiglioni S, Gonzalez-Marino I, Benaglia L, Kannan K, Covaci A, Gunnar T, Oberacher H, **Schneider S**, Simoes N, O'Brien J, Reid M, Thomaidis N, Berset J.-D, Christophoridis C, de Voogt P, Li A, Baz Lomba JA, Meyer M, Love A, Lopez de Alda M, Yin Lai F, Grabic, R, (2018) Six years of inter-laboratory exercises for the analysis of illicit drugs and metabolites in wastewater: development of a quality control system *Trends, Analytical Chemistry*, 103, 34-43 <https://doi.org/10.1016/j.trac.2018.03.009>

T. SCHWARK

Bornik A, Urschler M, Schmalstieg D, Bischof H, Krauskopf A, **Schwark T**, Scheurer E, Yen K (2018). Integrated computer-aided forensic case analysis, presentation, and documentation based on multimodal 3D data. *Forensic Science International*, 287, 12-24. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.03.031>

M. YEGLES

Van Elsue N, Crunelle CL, Verbrugge CA, van Baarle K, Rodrigues A, Neels H, **Yegles M** (2018). Gammahydroxybutyrate in hair of non-GHB and repeated GHB users: A new and optimized method. *Forensic Science International*, 291, 193-198. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.08.025>

Rodrigues A, **Yegles M**, Van Elsue N, **Schneider S** (2018). Determination of cannabinoids in hair of CBD rich extracts consumers using gas chromatography with tandem mass spectrometry (GC/MS-MS). *Forensic Science International*, 292, 163-166. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.09.015>

Département des laboratoires protection de la santé

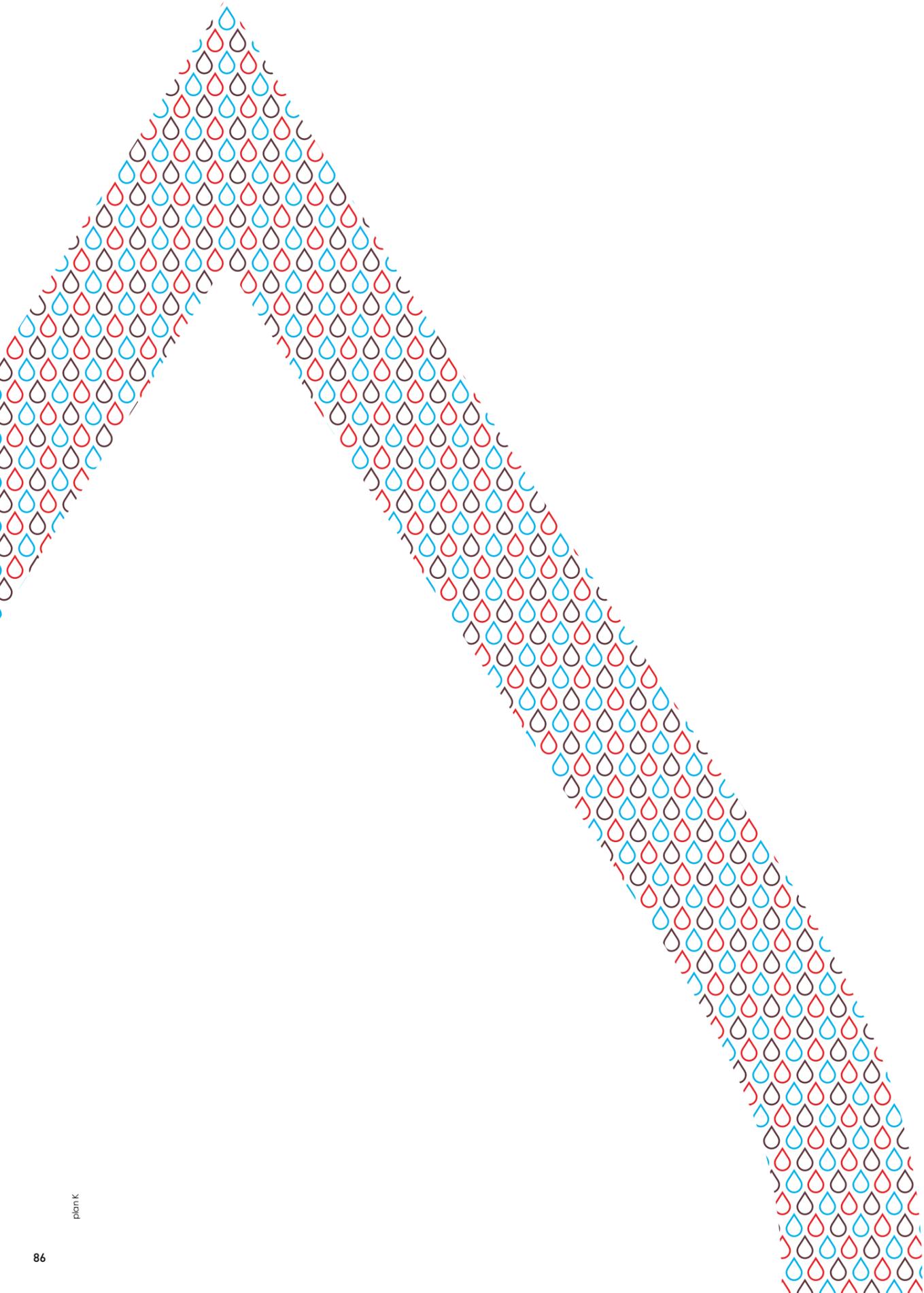
C. SCHUMMER

Schummer C, Brune L, **Moris G** (2018). Development of a UHPLC-FLD method for the analysis of ergot alkaloids and application to different types of cereals from Luxembourg. *Mycotoxin Research*, 34(4), 279-287. <https://doi.org/10.1007/s12550-018-0322-5>

A. VAN NIEUWENHUYSE

Guilbert A, De Cremer K, Heene B, Demoury C, Aerts R, Declerck P, Brasseur O, **Van Nieuwenhuyse A** (2018). Personal exposure to traffic-related air pollutants and relationships with respiratory symptoms and oxidative stress: A pilot cross-sectional study among urban green space workers. *The Science of the Total Environment*, 649, 620-628. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.08.338>

Aerts R, Honnay O, **Van Nieuwenhuyse A** (2018). Biodiversity and human health: mechanisms and evidence of the positive health effects of diversity in nature and green spaces. *British Medical Bulletin*, 127(1), 5-22. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldy021>



**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

