



RAPPORT D'ACTIVITÉ 2013



LE LABORATOIRE NATIONAL DE SANTÉ

- 01. Département de Médecine Légale**
 - 01. 1 Service d'identification génétique (SIG)
 - 01. 2. Service de toxicologie
 - 01. 2. 1 Unité de toxicologie médico-légale
 - 01. 2. 2 Unité de toxicologie clinique

- 02. Département de Médecine**
 - 02. 1 Service de l'anatomie pathologique
 - 02. 2 Service de génétique
 - 02. 2. 1 Unité de cytogénétique
 - 02. 2. 2 Unité du conseil génétique
 - 02. 2. 3 Unité des hémoglobinopathies
 - 02. 2. 4 Unité d'hémato-oncologie
 - 02. 3 Service de cytologie
 - 02. 4 Service de biochimie
 - 02. 5 Service d'hématologie
 - 02. 6 Registre morphologique des tumeurs (RMT)

- 03. Département de Microbiologie**
 - 03. 1 Service de bactériologie, parasitologie et mycologie
 - 03. 2 Service de virologie et sérologie
 - 03. 3 Service d'immunologie
 - 03. 4 Service de la surveillance épidémiologique des maladies infectieuses (SEMI)
 - 03. 5 Plateau technique bio-informatique et séquençage (BIOSEQ)

- 04. Département des Laboratoires officiels d'analyses de contrôle**
 - 04. 1 Service de la surveillance alimentaire
 - 04. 2 Service de la chimie pharmaceutique
 - 04. 3 Service de la radio-protection
 - 04. 4 Service de la surveillance biologique & hygiène du milieu (SUBI)

- 05. Département administratif et financier**
 - 05. 1 Service Ressources Humaines
 - 05. 2 Service Finances
 - 05. 3 Service Informatique
 - 05. 4 Service Infrastructure et Logistiques
 - 05. 5 Service Achats
 - 05. 6 Service Gestion des Projets de Recherche

- 06. Bureau d'assurance qualité**

LA CRÉATION



Le besoin de créer un laboratoire de médecine à Luxembourg s'est fait sentir depuis plusieurs années suite au développement des sciences naturelles, notamment la microbiologie, à la fin du 19ème siècle.

Avant 1886 un laboratoire in officiel du Collège Médical existait dans la rue du Nord en face du Palais de Justice. Suite à un incendie, ce laboratoire a été transféré en 1886 vers la rue Clairefontaine.

Ce laboratoire était dirigé par le Dr Auguste Praum à partir de 1897. L'exposé des motifs de l'avant-projet de loi déposé en 1897 et portant création du Laboratoire pratique de Bactériologie est résumé ci-dessous :

- travaux exclusivement bactériologiques ;
- travaux de nature hygiénique ;
- travaux de diagnostic médical ;
- travaux de médecine légale incluant autopsies plus difficiles ;
- examen des cheveux, de taches, d'empreintes ;
- analyse d'aliments décomposés et altérés ;
- examens de personnes atteintes de maladies microbiennes nécessitant la séquestration ;
- transmission de maladie d'un individu à un autre ;
- anthropométrie ;
- photographie judiciaire.



Les grandes dates du Laboratoire national de Santé

1897 Statut in officiel

1900 Projet de loi portant création du Laboratoire Pratique de Bactériologie

1903-1907 Construction à Luxembourg-Verlorenkost

1954-1960 Construction d'un deuxième bâtiment dans la rue du Laboratoire

1965 Réorganisation et changement de dénomination en Institut d'Hygiène et de Santé Publique

1980 Réorganisation et changement de dénomination en Laboratoire national de Santé (LNS)

1988 Création du Centre de Recherche Public –Santé auprès du LNS et du CHL

1992 Construction d'un premier laboratoire préfabriqué suivi de la construction de plusieurs autres immeubles du même type

2009 Premier coup de pelle pour le nouveau bâtiment à Dudelange

2013 Déménagement du Laboratoire national de Santé de Luxembourg à Dudelange



Les directeurs successifs

Dr PRAUM Auguste, 1897-1928

Dr SCHMOL Pierre, 1928-1954

Dr SCHWACHTGEN Fernand, 1954-1975

Dr OST Eugène, 1975-1976

Dr BETZ Arsène, 1977-1988

Dr SCHNEIDER François, 1988-2008

Dr SCHEIDEN René, 2008-

Depuis sa création, le laboratoire n'a jamais porté officiellement le nom de « Laboratoire de l'Etat », alors que ce nom lui est couramment attribué.

Evolution des ressources humaines

En 1907, le personnel du laboratoire comportait 1 directeur-médecin ainsi qu'un appariteur et en cas de besoin et à titre temporaire 1 médecin, 1 vétérinaire et 1 chimiste, donc en total 5 personnes.

En 2013, les effectifs du Laboratoire national de Santé s'élèvent à 220 employés.

Mission légale et statut

D'après la loi du 7 août 2012, le Laboratoire national de Santé a pour mission:

de développer des activités analytiques et d'expertise scientifique liées à la prévention, au diagnostic et au suivi des maladies humaines

d'assurer le rôle d'un laboratoire national de contrôle ou de référence

d'assurer des missions à caractère médico-légal.

CONSEIL D'ADMINISTRATION

Claude A. HEMMER Président Ministère de la Santé	Serge HOFFMANN Vice-président Inspection Générale des Finances
Laurent MERTZ Membre Ministère de la Santé	Dr Carlo BOCK Membre Médecin-spécialiste
Jean-Marie FEIDER Membre	Dr Michel NATHAN Membre Médecin-spécialiste
Charles-Louis ACKERMANN Membre Administrateur de sociétés	Luc REDING Membre Ministère de la Justice
Josiane ENTRINGER Membre Ministère la Recherche publique	Patrizia LUCHETTA Membre Ministère de l'économie
Georges OSWALD Membre	Frank MAAS Membre Représentant du personnel

1. DÉPARTEMENT DE MÉDECINE LÉGALE

- 01. 1** Service d'identification génétique (SIG)
- 01. 2** Service de toxicologie
- 01. 2. 1** Unité de toxicologie médico-légale
- 01. 2. 2** Unité de toxicologie clinique

01.1 - SERVICE D'IDENTIFICATION GÉNÉTIQUE (SIG)

Missions

Le Service d'Identification Génétique (SIG) a pour but la réalisation d'expertises génétiques à la demande exclusive des autorités judiciaires pour identification et/ou la détermination de la filiation des individus dans le domaine médico-légal par la méthode des empreintes génétiques.

1. Activités

L'année 2013 a été une année riche pour le Service d'Identification Génétique.

En effet, en complément de la forte sollicitation pour les analyses (activité de routine) : notre système d'assurance qualité a été reconnu fiable par l'octroi de l'accréditation selon la norme ISO 17025, la continuité de la qualité de nos expertises a été démontrée par la participation avec succès aux exercices inter-laboratoires organisés par le groupe GEDNAP, la valeur de nos travaux a été soulignée par l'élargissement de nos relations internationales par la participation aux groupes de travail (ISFG, ENFSI) et aux réunions scientifiques spécifiques du domaine.

La réponse du service d'identification génétique pour le compte des magistrats fait l'objet de la convention relative aux modalités d'exécution de missions à caractère médico-légal par le Laboratoire national de Santé signée entre ce dernier et l'Etat du Grand-Duché de Luxembourg.

Le comité d'accompagnement (réunissant des représentants de tous les acteurs du domaine - Justice, Police et Santé) veille au bon fonctionnement de cette collaboration.

Malgré le déménagement de la majeure partie des services du LNS vers les nouveaux locaux de Dudelange, l'activité et le fonctionnement du SIG n'ont pas été impactés. En effet, bénéficiant de locaux parfaitement adaptés à son activité, le SIG reste installé dans les bâtiments de Luxembourg, dans l'attente de la construction de la phase II du bâtiment de Dudelange.

2. Variation par rapport à 2012

Le nombre d'expertises réalisées (et par extension le nombre d'échantillons traités) est d'environ 30% supérieur à celui des expertises réalisées en 2012. Nous avons apporté une réponse de qualité à l'ensemble des sollicitations des magistrats, dans un délai extrêmement satisfaisant.

3. Les moyens humains

3 ingénieurs

2 laborantins

2 secrétaires (mi-temps)

4. Conclusion

L'ensemble des objectifs pour l'année 2013 du service d'identification génétique a été atteint. En complément du maintien de la qualité de nos réponses aux sollicitations des magistrats et de notre disponibilité tant pour les délais d'expertise que pour les échanges, nos principaux objectifs 2014 sont la formation de personnel qualifié à l'expertise, l'automatisation d'une partie de nos analyses et le travail en collaboration avec les sociétés savantes ad hoc dont nous sommes membres pour le maintien et l'évolution de nos compétences.

Des données judiciaires ne pouvant être communiquées publiquement pour des raisons juridiques, le SIG s'est limité à fournir un aperçu général, non détaillé de son activité.

01. 2 - SERVICE DE TOXICOLOGIE

01. 2. 1 Unité de toxicologie médico-légale

01. 2. 2 Unité de toxicologie clinique

1. Activités

Missions

Toxicologie médico-légale : expertises toxicologiques dans le cas d'autopsies et d'affaires judiciaires sur le vivant à la demande des autorités judiciaires et des forces de l'ordre

Toxicologie analytique : identification et dosage de stupéfiants

Toxicologie clinique: examens toxicologiques sur les prélèvements biologiques dans un but de diagnostic d'intoxications aiguës, de TDM et de surveillance

1.1. Nombre d'analyses

Les analyses toxicologiques effectuées en 2013 sont résumées ci-dessous:

	Cas	Echantillons
Toxicologie médico-légale		
Autopsies	93 (76)	783 (673)
Affaires judiciaires sur le vivant	274 (267)	440 (442)
Alcoolémies dans le cadre de la conduite automobile	302 (303)	302 (303)
Analyses capillaires	437 (209)	437 (209)
Analyse de saisies	504 (477)	1202 (1195)
Toxicologie clinique		
Intoxications	230 (304)	243 (334)
Dépistage de drogues/médicaments	4214 (4807)	4214 (4807)
Dosage sérique de médicaments « TDM »	921 (778)	840 (778)
Marqueur d'abus d'alcool (CDT)	385 (357)	385 (357)

(entre parenthèses les cas et échantillons reçus en 2012)

1.2. Toxicologie médico-légale

Comparé à l'année 2012, le nombre des autopsies est en augmentation de 22,4%.

Après la progression des affaires judiciaires sur le vivant en 2012, leur nombre est resté élevé avec une augmentation supplémentaire de 2,6 % en 2013. Cette progression depuis 2012 est due notamment à l'introduction en mai 2012 d'un test salivaire dans le cadre de la recherche de conducteurs sous influence de psychotropes.

Le nombre des examens pour alcoolémies dans le cadre de la conduite automobile est resté à peu près stable.

Le nombre des analyses capillaires a plus que doublé en 2012 confirmant l'augmentation des années précédentes. Ceci est dû notamment au nombre croissant de demandes émanant du Ministère du Développement durable et des Infrastructures, Département des Transports pour l'obtention, le maintien ou la réobtention après un retrait du permis de conduire. Ces analyses sont indispensables pour les personnes ayant eu un contact avec des drogues ou un problème d'abus d'alcool.

1.3 Analyses de saisies

Le nombre de cas et d'échantillons de saisies de stupéfiants s'est stabilisé à un niveau élevé. En 2013, il y a eu une augmentation de 6% du nombre de cas (demandes).

Il faut noter qu'en 2013 nous avons pu identifier une nouvelle drogue de synthèse ensemble avec des chercheurs allemands (équipe du Dr F. Westphal, LKA Kiel, Allemagne). Il s'agit de la « N-éthyl-4-méthylnorpentédrone », un stimulant apparenté aux cathinones. Cette drogue n'avait pas encore été décrite auparavant. Le ministère de la santé et l'observatoire européen des drogues à Lisbonne (EMCDDA) en ont été informés début 2014.

1.4. Toxicologie clinique

Le nombre total d'échantillons reçus est comparable à celui de 2012. Le volume de travail a cependant fortement augmenté dû à l'augmentation de dosages sériques (TDM) et au nombre important de confirmations à effectuer pour d'autres laboratoires. En particulier :

baisse du nombre d'analyse d'intoxication. Cette rubrique regroupe les demandes d'intoxication proprement dites, mais également les demandes de recherche de certains médicaments (benzodiazépines, antidépresseurs, paracétamol, salicylés, alcool) et drogues dans le sang. Si les demandes des médecins ne sont pas explicites et elles sont alors traitées comme les intoxications. L'évolution négative est probablement liée à plusieurs aspects : le service n'est pas intégré dans un hôpital ; il n'y a pas de service de garde la nuit et le week-end ; les médicaments deviennent de plus en plus fiables et les tests rapides effectués dans les hôpitaux sont généralement suffisants pour traiter les urgences.

baisse du nombre de dépistages urinaires de drogues et médicaments (-12%). L'année précédente il y avait une augmentation importante. Cependant il faut noter qu'une partie de plus en plus importante de ces analyses sont des analyses et confirmations (sang et urines) que nous effectuons pour des laboratoires privés. Ces analyses sont liées à des analyses par GC/MS ou HPLC/MS et nécessitent un travail intensif. Le volume de travail investi a augmenté par rapport aux années précédentes.

augmentation d'un marqueur d'abus d'alcool sérique (CDT) (+8%). Cette évolution est observée depuis plusieurs années.

augmentation importante des demandes « Therapeutic drug monitoring, TDM » (+19%). Cette augmentation est surtout liée au dosage de deux médicaments : Lamotrigine et Lévétiacétam. Comme ces analyses ne se font pas par tests rapides mais nécessitent plusieurs étapes (extraction et analyse), le volume de travail a augmenté.

1.5. Recherche et développement

Un effort non négligeable a été effectué en matière de recherche et de développement pour une meilleure interprétation des résultats d'analyse, pour la mise au point de nouvelles techniques analytiques et pour le dépistage de nouveaux médicaments/drogues.

Dans ce contexte, il y a eu 10 publications dans des revues internationales et 4 communications ou posters présentés à des congrès internationaux.

2. Collaborations nationales

Depuis des années le service de toxicologie collabore avec :

les autorités judiciaires et les forces de l'ordre

les autres départements du LNS

la division de la pharmacie et des médicaments de la direction de la santé

la division de l'inspection sanitaire de la direction de la santé

la « Jugend an Drogenhëllef » et le programme méthadone du Ministère de la Santé

les hôpitaux du Luxembourg

le CRP-Santé

3. Publications en 2013

3.1. Articles

S. Schneider, R. Bebing, C. Dauberschmidt.

Detection of pesticides in seized illegal cannabis plants.

Analytical Methods. 6, (2014), 515-520.

E. Perspicace, V. Jouan-Hureau, R. Ragno, F. Ballante, S. Sartini, C. La Motta, F. Da Settimo, B. Chen, G. Kirsch, S. Schneider, B. Faivre, S. Hesse.

Design, synthesis and biological evaluation of new classes of thieno[3,2-d]pyrimidinone and thieno[1,2,3]triazine as inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2). European Journal of Medicinal Chemistry, 63 (2013), 765-781.

Pauly C, Yegles M, Schneider S.

Pregabalin determination in hair by ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

J Anal Toxicol. 2013; 37(9):676-9.

Thon N, Weinmann W, Yegles M, Preuss U, Wurst FM.

Direct metabolites of ethanol as biological markers of alcohol use: basic aspects and applications.

Fortschr Neurol Psychiatr. 2013;81(9):493-502.

Kerekes I, Yegles M.

Coloring, bleaching, and perming: influence on EtG content in hair.

Ther Drug Monit. 2013;35(4):527-9.

Kirchen L, Yegles M. Influence of hair straightening on ethyl glucuronide content in hair,

Toxicchem Krimtech (Special Issue) 2013;80:357-358.

Sterneck M, Yegles M, von Rothkirch G, Staufer K, Vettorazzi E, Schulz KH, Tobias N, Graeser C, Fischer L, Nashan B, Andresen-Streichert H.

Determination of ethyl glucuronide in hair improves evaluation of long-term alcohol abstention in liver transplant candidates.

Liver Int. 2013 (sous presse).

Wurst FM, Thon N, Weinmann W, Yegles M, Preuss U.

What ethanol metabolites as biological markers tell us about alcohol use.

Wien Med Wochenschr. 2013 (sous presse).

Marques, Tippetts AS, Yegles M

Ethylglucuronide in hair is a top predictor of impaired driving recidivism, alcohol dependence, and a key marker of the highest BAC interlock tests.

Traffic Injury Prevention (sous presse).

Crunelle CL, Yegles M, Nuijs AL, Covaci A, De Doncker M, Maudens KE, Sabbe B, Dom G, Lambert WE, Michielsen P, Neels H.

Hair ethyl glucuronide levels as a marker for alcohol use and abuse: A review of the current state of the art.

Drug Alcohol Depend. (sous presse).

3.2. Posters et communications

Kirchen L, Yegles M. (Poster). Influence of hair straightening on ethyl glucuronide content in hair, XVIII GTFCh-Symposium, Mosbach (Allemagne) (17-24.04.2013)

Ettlinger J, Kirchen L, Yegles M (communication). Hair straightening: Influence on ethyl glucuronide content in hair. Annual Meeting of the Society of Hair Testing, Genève (28-30.08.2013)

A. Gras, Ch. Lambert, G. Iserentant, K. Iranyumviye, O. Collignon, C. Masquelier, S. Schneider, K. Klein, J.C. Karasi, J-C. Schmit, U. M. Zanger, C. Devaux. (Poster). Impact of Novel and Known Allelic CYP2B6 Variants on Efavirenz and Nevirapine Plasma Concentrations and their Metabolites in Antiretroviral Therapy-Treated Patients from Rwanda. 14th EACS, Bruxelles Belgium, October 16-19, 2013.

Ettlinger J, Yegles M (communication). Influence of thermal hair straightening on Tetrahydrocannabinol and Cannabinol. 5èmes Journées Internationales de Toxicologie, Liège (17-18.10.2013).

4. Les moyens humains

2 ingénieurs

5 laborantins (dont 2 à 50%)

1 atm (50%)

2 secrétaires (à 50%)

2. DÉPARTEMENT DE MÉDECINE

- 02. 1 Service de l'anatomie pathologique
- 02. 2 Service de génétique
 - 02. 2. 1 Unité de cytogénétique
 - 02. 2. 2 Unité du conseil génétique
 - 02. 2. 3 Unité des hémoglobinopathies
 - 02. 2. 4 Unité d'hémo-oncologie
- 02. 3 Service de cytologie
- 02. 4 Service de biochimie
- 02. 5 Service d'hématologie
- 02. 6 Registre morphologique des tumeurs (RMT)

02. 1 - SERVICE DE L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Missions

Le service d'anatomie pathologique a pour but :

le diagnostic du cancer et des lésions précancéreuses dans les différents organes d'un patient.

le diagnostic de lésions inflammatoires banales ou spécifiques et de lésions pseudo-tumorales.

le diagnostic de malformations.

1. Activités

En 2013, des prélèvements biopsiques et des pièces opératoires de 52.745 patients(es) ont été techniques. Ce travail correspond entre autres à 175.599 coupes histologiques, 7.971 frottis cytologiques non-gynécologiques, 29.944 lames avec des colorations spéciales.

Parallèlement ont été réalisés : 433 blocs pour des examens extemporanés préopératoires intéressant 262 patients, 15.556 examens immuno-histochimiques, et 375 blocs de paraffine pour 14 cas d'autopsies médicales à visée scientifique.

Dans le cadre des démarches d'assurance de qualité, l'équipe du service a participé aux tests de contrôle de l'Association Française d'Assurance de Qualité en Anatomie et Cytologie Pathologique (AFAQAP). Les tests en question intéressaient aussi bien les procédures techniques standards (H.E.) que les techniques spéciales histochemiques (P.A.S. et réticuline) ainsi que les examens immuno-histochimiques (récepteurs hormonaux œstrogéniques et progestéroniques respectivement la surexpression de la protéine HER-2/neu).

2. Moyens humains

- 7 médecins spécialistes (dont 1 à 50% et 1 à 75%)
- 1 ingénieur en biologie moléculaire à temps partiel (50 %)
- 1 cytotechnicienne
- 18 assistants techniques médicaux (dont 6 à 50% et 1 à 25%)
- 9 secrétaires (dont 3 à 50% et 2 à 75%)
- 3 aides (en technique et en secrétariat)

3. Conclusion

Il y a une diminution globale de -0,6% du nombre des patients/comptes rendus, ainsi qu'une diminution de -2,6% du nombre des coupes histologiques et des examens immuno-histochimiques par rapport à l'année 2012.

02. 2 - SERVICE DE GÉNÉTIQUE

Missions

diagnostic et conseil génétique des anomalies chromosomiques constitutionnelles (prélèvements de liquide amniotique, villosités chorales, lymphocytes, fibroblastes) avec des techniques de banding classiques et de cytogénétique moléculaire (FISH) ;

aiguillage des analyses des maladies héréditaires et géniques aux laboratoires correspondants à l'étranger.

02. 2. 1 Unité de cytogénétique

1. Activités

En 2013, le service de cytogénétique a reçu un total de 1.276 prélèvements, dont :

726 analyses de liquides amniotiques dont 352 ont été étudiés par caryotype et analyse PCR, 11 par caryotype et par FISH pour recherche spécifique du S 22q11 (ou Catch 22) et 64 par caryotype et CGH.

465 analyses sanguines dont 3 ont eu une étude de CGH en plus du caryotype ; analyses de lymphocytes.

52 analyses de fibroblastes.

33 analyses de villosités chorales.

153 prélèvements avec des demandes d'études spécifiques (80 études pour mucoviscidose, 21 pour s. de l'X fragile, 40 pour microdélétions de l'Y et 12 pour des syndromes différents) ont été envoyés à l'étranger pour analyse.

2. Conclusion

Depuis 2013, les analyses de PCR sont faites au service de cytogénétique. Les analyses CGS se font encore à l'étranger mais le service est en train de développer la technique.

02. 2. 2 Unité du conseil génétique

Missions

Diagnostic de prédispositions aux cancers et maladies héréditaires en utilisant les ressources de la génétique clinique.

L'activité de la génétique clinique et du conseil génétique consiste à aider les familles touchées par une affection génétique à comprendre son origine, son mode de transmission, le risque de récurrence éventuel, les possibilités de dépistage pour les individus risque et les moyens de diagnostic prénatal. La mission est de donner un service de haute qualité pour le conseil génétique, ceci en collaboration avec les laboratoires de diagnostic de cytogénétique et moléculaire.

1. Activités

Accueil.

Etablissement d'un arbre généalogique.

Relevé des antécédents médicaux.

Demande de documents médicaux.

Prise de sang pour analyse(s) de laboratoire diagnostique.

Envoi de l'ADN aux différents laboratoires.

Evaluation critique de toutes les données cliniques et laboratoires.

Elaboration d'un diagnostic/diagnostic différentiel.

Organisation de consultations pluridisciplinaires au sein des différentes structures hospitalières du pays pour certaines maladies rares génétiques (amylose liée à la transthyrétine).

Développement de filières de soin avec des Centres d'expertises reconnus.

Evaluation du risque génétique pour la personne elle-même / sa descendance.

Si souhaité, orientation vers associations.

En 2013, au total 241 patients ont été vus en consultation, dont 132 avec des diagnostics récents. Il y a eu une proposition de tests génétiques pour 100 d'entre eux et une sous-traitance à l'étranger pour 68 échantillons. Actuellement, seul 123 rapports de consultations ont été réalisés.

Type de gènes étudié	Nombre de patients
BRCA1/BRCA2 (cancer du sein familial)	35 dont 8 lors de démarches prédictives (famille avec mutation)
MYH/APC/MLH1/MSH2/MSH6 (cancer du côlon familial)	5 dont 1 démarche prédictive
TTR (amylose)	9 dont 5 lors de démarches prédictives
Néphropathies	3
Mucoviscidose	1
DIVERS	15

2. Contact avec les associations de patients

Participation à la demande de l'ALAN (association de familles avec maladies rares au Grand-duché de Luxembourg) à l'Euroman, sous forme de réunion préparatoire et d'animation du workshop 1 le 19/11/13 avec le Dr Yolande Wagner. Ce groupe de travail qui a réuni les différents intervenants était consacré au centre d'expertise et diagnostic génétique.

02. 2. 3 Unité des hémoglobinopathies

Missions

Diagnostic des maladies héréditaires du globule rouge, en particulier des anomalies de l'hémoglobine à savoir les alpha- et β -thalassémies ainsi que l'identification des mutants de l'hémoglobine (ex. : HbS, HbC, HbD etc).

Exécution des analyses génétiques dans le cadre de l'étude du risque thrombotique et dans le diagnostic des hémochromatoses.

En collaboration avec le Service de l'anatomie pathologique activité de pathologie moléculaire : Recherche de mutations au niveau des gènes K-Ras, EGFR à partir de coupes histologiques de tumeurs colorectales et de cancer du poumon ceci pour explorer la sensibilité de la tumeur aux anti-EGFR avant traitement. Recherche de la mutation BRAF V600E(K) dans le cadre du mélanome malin afin de déterminer la sensibilité au Vemurafenib ou à d'autres inhibiteurs de BRAF.

Mise en place de nouveaux outils diagnostiques en pathologie moléculaire (séquençage «NextGen» de panels de gènes).

Recherche de la mutation V617F du gène Jak2 dans le diagnostic des syndromes myélo-prolifératifs.

Recherche des réarrangements des lymphocytes B et T dans les hémopathies malignes.

Exécution des extractions d'ADN pour les analyses de génétique oncologique qui sont sous-traitées vers différents laboratoires à l'étranger.

Mise en place d'une plateforme aCGH.

Conseils vis-à-vis d'autres laboratoires: diagnostics difficiles et/ou complexes; problèmes techniques.

1. Activités de laboratoire

1.1. Hémoglobines

591 dossiers examinés : mise en évidence de 223 anomalies nouvelles, dont 105 mutations et 117 thalassémies nouvelles. Parmi les thalassémies, on note 40 alpha-thalassémies génétiquement identifiées dont 6 alpha-thalassémies et 77 beta-thalassémies hétérozygotes.

1 cas d'hémoglobinopathie majeure à savoir : 1 cas d'HbS HOMOZYGOTE (drépanocytose),

1.2. Analyses génétiques pour explorer le risque de faire des thromboses et pour le diagnostic génétique de l'hémochromatose

1500 patients ont été vus, nécessitant pour chacun entre 1 et 6 analyses génétiques différentes (recherche de différentes mutations sur plusieurs gènes).

1.3. Cancérologie

Dans le cadre d'une aide au diagnostic d'une maladie de Vaquez, d'une thrombocythémie essentielle ou d'une myélofibrose, 199 recherches de mutation V617F au niveau du gène JAK2 ont été réalisées.

Dans les cancers colorectaux, 332 analyses de recherche de mutations au niveau du gène k-ras ont été pratiquées avant thérapie.

Dans les cancers du poumon, 222 analyses de recherche de mutations au niveau du gène EGFR ont été pratiquées avant thérapie.

Dans les mélanomes malins, 97 analyses de recherche de mutations au niveau du gène BRAF ont été pratiquées avant thérapie.

115 études de réarrangements B et T dans les hémopathies malignes ont été effectuées (en collaboration avec l'unité hémato-oncologique).

1.4. Extractions d'ADN pour analyses génétiques envoyées à l'étranger

128 extractions ont été réalisées dans le cadre du conseil génétique du Dr. Dahan

1.5. Mise en place d'une plateforme d'aCGH à haute résolution (Agilent)

Celle-ci aura de multiples applications en diagnostic prénatal (en collaboration avec l'unité de cytogénétique) et en onco-hématologie (en collaboration avec l'unité hémato-oncologique).

1.6. Développement et mise en place conjointement avec la plateforme de Bio-Séquençage du LNS d'un panel de gènes pour utilisation dans le cadre de l'approche de la Médecine Personnalisée.

2. Variations par rapport à 2011

Le nombre de dossiers des patients examinés pour anomalies de l'hémoglobine est en légère augmentation (+2,1%), le nombre d'hémoglobinopathies diagnostiquées est en augmentation (+23,2%) par rapport à 2012.

Consolidation du nombre de recherches de mutations dans les cancers.

La réorganisation interne avec la création d'un service de Génétique et de biologie moléculaire a mené vers une approche de développement et d'implémentation de nouvelles technologies analytiques à haute résolution par plateaux. Ainsi, nous avons mis en place une plateforme d'aCGH dernière génération et nous travaillons également, en collaboration avec la plateforme de Bio-séquençage, à l'implémentation de technologies de séquençage haut-débit dans le cadre de la pathologie moléculaire des cancers.

3. Conclusion

L'année 2013 a vu une consolidation des activités « historiques » et un développement de nouveaux outils et de compétences en biologie moléculaire qui seront mis à disposition d'autres services du LNS en vue des synergies internes au LNS.

02. 2. 4 Unité d'hémato-oncologie

Missions

Étude, diagnostic et suivi cytogénétique et moléculaire des états pathologiques (principalement cancéreux) du sang et des organes affectant l'être humain.

1. Activités

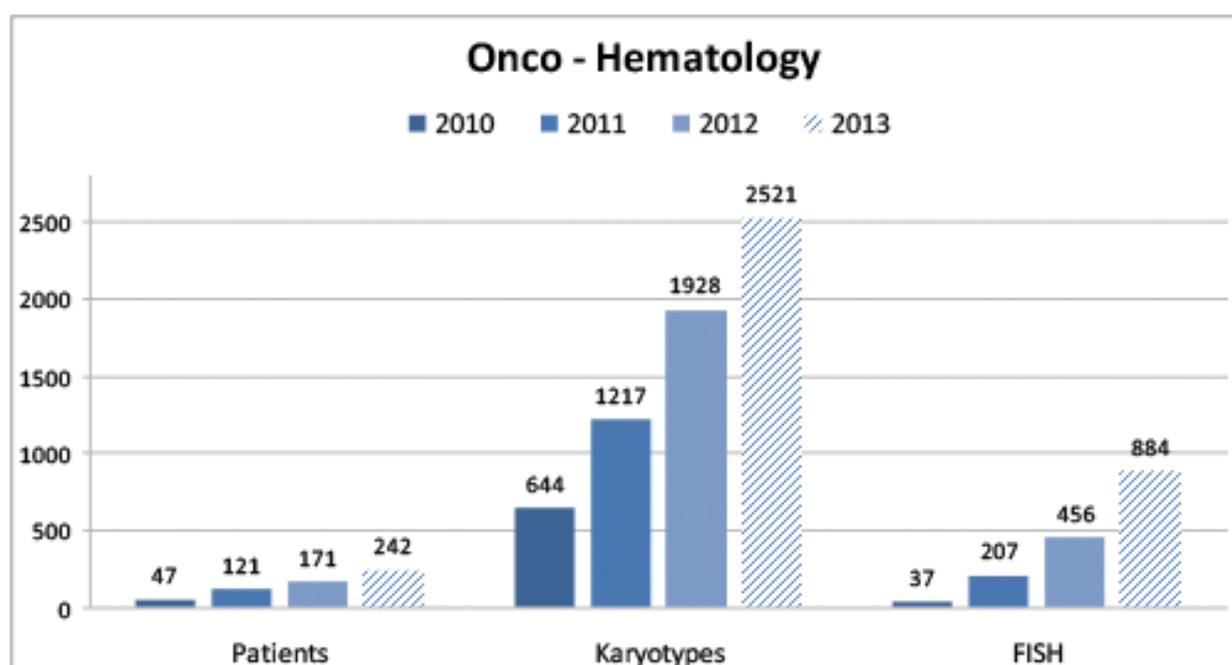
1.1. Cytogénétique Onco-Hématologique

242 cas ont été réalisés en 2013 sur sang et/ou moelle osseuse incluant la mise en culture avec obtention de 2.521 caryotypes et de 884 analyses FISH dans le cadre d'hémopathies malignes avec interprétation médicale.

80 types de sondes FISH différentes spécifiques des loci morbides sont utilisées en 2013 permettant le diagnostic et le suivi d'un panel très étendu de pathologies cancéreuses.

Pour rappel, l'ouverture du laboratoire d'Onco-Hématologie durant l'année 2010 s'était amorcée avec le traitement de 47 cas suivis en 2011 de 121 cas (incluant 1.017 caryotypes et 207 FISH), Cf. graphe 1.

Graphe 1

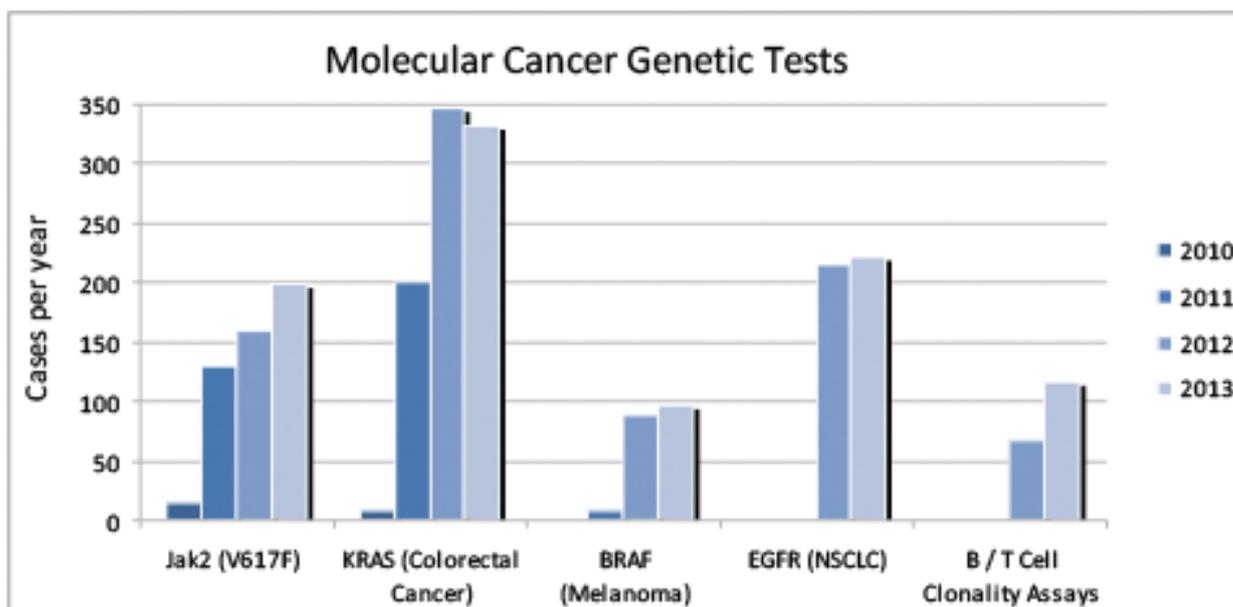


1.2 Génétique moléculaire Onco-Hématologique

967 analyses moléculaires onco-hématologiques ont été réalisées en 2013 soit sur des prélèvements sanguins/médullaires soit à partir de tissus tumoraux fixés et enrobés en paraffine dont 117 études de clonalité B et T à but diagnostic ou de suivi. 850 analyses moléculaires ont été réalisées dans le but de rechercher des cibles thérapeutiques

dont 222 recherches de mutations EGFR (contre 216 en 2012), 332 recherches de mutations KRAS (contre 346 en 2012), 97 recherches de mutations BRAF (contre 89 en 2012) et 199 (contre 160 en 2012) recherches de mutations JAK2, Cf. graphe 2).

Graphe 2



2. Conclusion :

L'année 2013 s'est avérée être encore une année très favorable pour l'ensemble des diagnostics cytogénétiques et moléculaires avec une augmentation constante des demandes pour les diagnostics moléculaires de thérapie ciblées mais une nette progression des identifications de marqueurs diagnostics des leucémies, myélomes, etc.

02. 3 SERVICE DE CYTOLOGIE

Missions

Le service de cytologie a pour but:

le dépistage précoce des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ;

le dépistage précoce des lésions tumorales ou cancéreuses de l'endomètre ;

le dépistage de lésions inflammatoires ;

le dépistage de lésions virales souvent associées à des cancers.

(Le service de cytologie assume le volet laboratoire et diagnostic du programme de dépistage précoce du cancer du col utérin initié en 1962 par la Direction de la Santé).

1. Activités

En 2013, ont été techniques et interprétées 130.445 lames de frottis cervico-vaginaux conventionnels correspondant à 101.926 analyses adressées par 113 médecins prescripteurs.

Ainsi, en 2013 ont été diagnostiqués 1.889 frottis lésionnels d'après la définition du système international BETHESDA 2001 pour 101.926 cas envoyés pour dépistage correspondant à 92.754 femmes concernées (84.334 patientes sont venues 1x ; 7.947 patientes sont venues 2x ; 433 patientes sont venues 3x et 3 patientes sont venues 5x).

Par ailleurs, le service a continué la méthode immuno-cyto-chimique de détection du bio-marqueur P16 INK4a associé au marqueur de prolifération Ki-67 (Kit CINTEC PLUS). Ce test est effectué en routine sur tous les frottis lésionnels (ASC-US, ASC-H, AGC-NOS, AGC-NEO, LSIL, HSIL).

Le service est accrédité depuis le 5 mars 2012 par l'OLAS sous le numéro d'accréditation 1/024 selon ISO 15189. Une cytotechnicienne est affectée à mi-temps à la tâche de responsable d'assurance qualité (RAQ).

Au cours de l'année 2013, les voies ont été ouvertes pour l'implémentation des techniques de la cytologie en couche mince (liquid-based cytology) et du test HPV high risk. De plus, le service passera, simultanément avec son passage à la cytologie en couche mince, à l'automatisation du screening. Les techniques retenues sont le THINPREP®, l'IMAGER® pour la lecture numérisée ainsi que le test APTIMA® en ce qui concerne le test HPV. Le passage vers ces techniques est prévu courant 2014, l'installation de l'équipement technique ayant déjà eu lieu fin 2013, pour une grande partie du matériel de laboratoire. Une formation spécialisée des lecteurs pour la lecture des frottis en couche mince a déjà eu lieu fin 2013, pour une partie du personnel du service.

2. Les moyens humains

1 médecin anatomo-pathologiste

11 cytotechniciens dont 7 à plein temps et 4 à mi-temps.

2 secrétaires plein temps

3 aide-techniciens

02. 4 SERVICE DE BIOCHIMIE

Missions

Exécuter toutes les analyses biochimiques et hormonales. Le service s'oriente vers les examens spécialisés en hormonologie, le dépistage prénatal de la trisomie 21, la détection néonatale de certaines maladies congénitales, le diagnostic et le suivi des maladies métaboliques ainsi que les analyses en rapport avec la médecine préventive

1. Activités

1.1. Analyses biochimiques et hormonales

Le nombre total des analyses effectuées par le service de chimie biologique était de 95.036 en 2013, chiffre en recul de -2.5% par rapport à l'année précédente. Ceci est dû à une réduction de nos activités de routine courante en biochimie suite à la quasi-disparition des prises de sang depuis le déménagement à Dudelange en octobre 2013. Ceci nous a permis de continuer la réorientation du service vers des analyses spécialisées.

Le volume de travail du laboratoire d'hormonologie reste important, avec 67.814 dosages hormonaux exécutés en 2013, ce qui correspond à une hausse de +3.5 % par rapport à 2012.

1.2. Le dépistage néonatal en 2013

Dans le cadre de la médecine préventive, le dépistage néonatal de deux maladies métaboliques (la phénylcétonurie et la déficience en MCAD), ainsi que de deux affections endocrines (l'hypothyroïdie congénitale et l'hyperplasie congénitale des surrénales) est réalisé au LNS. Un des points forts du programme est la mise en place d'un système de tracking permettant de vérifier si tous les enfants nés au Luxembourg profitent du dépistage. Sur 6.802 enfants nés en 2013, ont été dépistés 4 cas d'hypothyroïdie congénitale, 1 cas de phénylcétonurie, ainsi que 1 cas de MCADD, soit un taux de 1 enfant atteint pour 1.134 nouveau-nés. Grâce à la rapidité des résultats fournis, le traitement de tous ces enfants affectés a pu être instauré dans les meilleurs délais.

Des représentants du service ont participé au meeting des laboratoires du Benelux qui font le dépistage néonatal.

1.3. Les maladies métaboliques rares

Dans le cadre du diagnostic et du suivi thérapeutique des maladies métaboliques rares un programme d'analyses comprenant la détermination des acides aminés, des acides organiques, des mucopolysaccharides et des acylcarnitines est pratiqué. Ainsi, 453 analyses ont été effectuées en 2013 (contre 310 en 2012, +46%). Ces examens n'étaient jusqu'à maintenant pas réalisables au Luxembourg et étaient exécutés dans des laboratoires spécialisés à l'étranger. La mesure de ces métabolites est le complément logique du dépistage néonatal.

Des membres du service ont participé au 12e International Congress of Inborn Errors of Metabolism, meeting qui a lieu tous les 4 ans.

1.4. Le dépistage prénatal

En 2013, a eu lieu une progression importante du nombre des dépistages prénataux par rapport à 2012.

Au total, 5.763 tests de dépistage ont été réalisés en 2013 (contre 5.109 en 2012, soit +13% d'augmentation). 220 tests intégrés sont en cours et se termineront dans les semaines à venir.

Ces 5.763 tests correspondent à 5 paramètres (AFP, Estriol libre, HCG totale et Free-beta HCG, PAPP-A), ce qui fait un total de 18.040 analyses.

La part des tests intégrés est légèrement en baisse (3.519 tests intégrés, soit 61%), alors que celle des tests combinés au premier trimestre augmente (1.137 tests combinés, soit 19.7%). La part des triple tests reste stable (1.107 triple tests, soit 19.2%). Cette évolution est due au développement du test diagnostic prénatal non invasif, pour lequel il est recommandé d'avoir au préalable un facteur de risque positif.

Le nombre de dépistages positifs est de 7.5 % (soit 430 cas), tous tests de dépistage confondus, ce qui est discrètement supérieur à nos attentes.

En vue d'une amélioration du retour des issues de grossesse au cours de l'année 2013, une meilleure collaboration des médecins, gynécologues et pédiatres avec notre service est soutenue. Dans le cadre de la formation continue, la participation aux réunions des biologistes français agréés pour le dépistage prénatal continuera.

1.5 Les Lithiases

L'analyse des examens des lithiases urinaires ou biliaires réalisée depuis 2012 montre une nette augmentation de ces demandes depuis leur réalisation au LNS. En 2013, 450 calculs ont été examinés, 418 en 2012, 332 en 2011 et 308 en 2010. Cette analyse est entièrement manuelle et demande un certain temps d'interprétation et de rédaction.

2. Organisation du service

En 2013, Monsieur Jean-Paul Hoffmann a pris sa retraite après plus de 40 ans à la tête du service de Biochimie. La Société de Pédiatrie et le service de Biochimie ont organisé une matinée scientifique le 5 octobre pour lui rendre hommage et le remercier de son implication professionnelle pendant toutes ces années, notamment pour le dépistage néonatal.

Depuis le 1^{er} avril 2013, le service a augmenté ses activités dans le cadre de ses démarches en vue d'une accréditation selon la norme ISO 15189.

Le déménagement du LNS vers Dudelange a entraîné une réorganisation du service afin de participer à la création d'une réception centralisée, en déléguant une secrétaire temps plein et un poste de technicien pour ce service. La réception centralisée se trouve à l'heure actuelle sous la responsabilité du chef de service de Biochimie.

3. Les moyens humains

1 médecin spécialiste en biologie clinique

1 pharmacien-biologiste

10 laborantins dont 4 à plein temps et 6 à mi-temps

7 ATM dont 3 à plein temps et 4 à mi-temps

2 secrétaires dont 1 à plein temps et 1 à mi-temps

02. 5 SERVICE D'HÉMATOLOGIE

Missions

Étude, diagnostic et surveillance des états pathologiques affectant le sang et les organes hématopoïétiques ;

Cytologie du sang et de la moelle osseuse ;

Hémostase et coagulation du sang ;

Interprétations médicales de différents bilans et les renseignements écrits ou oraux fournis aux médecins-prescripteurs ;

Consultance vis-à-vis d'autres laboratoires pour les diagnostics difficiles et/ou complexes ; problèmes techniques.

Formation de stagiaires de différentes filières.

Collaboration avec le Registre Morphologique des Tumeurs dans le domaine des hémopathies malignes.

1. Activités

1.1 Cytologie hématologique:

1700 numérations d'éléments figurés du sang ;

560 formules sanguines manuelles (au microscope), analyses cytochimiques et recherche des parasites sur frottis ;

260 numérations des réticulocytes ;

400 vitesses de sédimentation ;

234 myélogrammes, dont 88 avec les colorations spéciales (Perls, PAS, peroxydase), avec les rapports médicaux détaillés.

1.2 Hémostase et coagulation:

environ 600 analyses de routine, notamment pour le monitoring des traitements anticoagulants et pour les bilans préopératoires ;

1310 dosages des facteurs de la coagulation ;

4550 dosages des inhibiteurs physiologiques de la coagulation.

1.3 Validation biologique et médicale des analyses de la biologie moléculaire

1.4 Participation occasionnelle aux prises de sang pratiquées au LNS

1.5 Accueil de différents stagiaires (futurs techniciens, lycéens, étudiants)

1.6. Variations par rapport à 2012

diminution du nombre de numérations-formule sanguine et des analyses de routine en coagulation, surtout après le déménagement vers Dudelange (diminution des prises de sang), compensée partiellement par l'arrivée des échantillons de l'Inspection sanitaire ;

myélogrammes et analyses cytochimiques sont en nette augmentation ;

analyses spéciales dans le domaine de l'hémostase et de la coagulation sont stables.

2. Conclusion

L'année 2013 a vu une stagnation, sinon diminution des analyses de la grande routine, situation due en grande partie aux changements survenus dans le monde de la biologie clinique au Luxembourg.

La collaboration avec l'Inspection sanitaire pour les demandeurs de la protection internationale a été fructueuse.

Le service a continué le travail en vue d'une accréditation du laboratoire selon la norme ISO 15189 malgré les effectifs très réduits.

3. Les moyens humains

- 1 médecin-spécialiste en biologie clinique
- 1 ingénieur à mi-temps
- 1 laborantine plein temps
- 1 assistante technique médicale plein temps
- 1 secrétaire (2 h/jour)

02. 6 - REGISTRE MORPHOLOGIQUE DES TUMEURS (RMT)

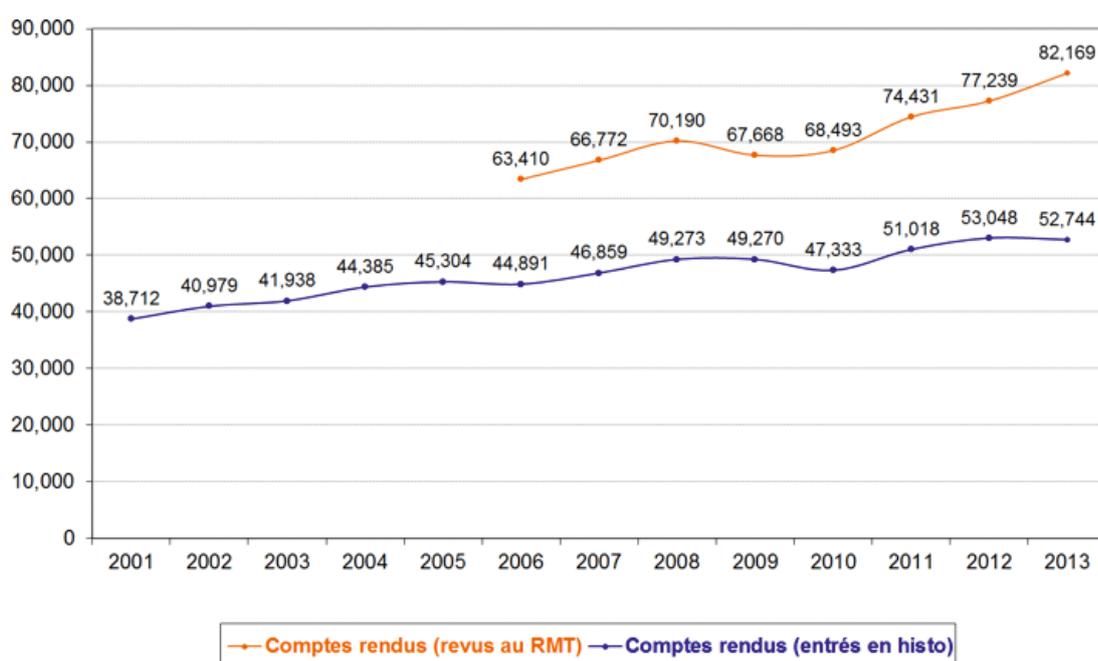
Missions

Le Registre Morphologique des Tumeurs (RMT) a pour premier but celui de collecter les données nécessaires pour établir les statistiques annuelles des nouveaux cas de cancer diagnostiqués au Luxembourg sur des bases morphologiques à partir des résultats des examens de pathologie fournis par les divisions d'anatomie pathologique et d'hématologie.

1. Activités

En 2013, le RMT a revu 82.169 comptes rendus et compléments de rapport anatomopathologiques constituant 52.745 dossiers anatomopathologiques. 10.208 rapports étaient relatifs à 5.582 patients souffrant d'une maladie cancéreuse. Tous ces cas ont été enregistrés par le RMT. Au total, 2.518 nouveaux cas de cancer invasif ont été diagnostiqués en 2013. Le RMT recherche de façon active les rapports dont la copie ne lui est pas parvenue automatiquement et assure dans le cadre de son activité d'assurance de qualité la révision des comptes rendus.

Ainsi, l'activité du RMT comprend la vérification du codage CIM-O et TNM inclus dans les rapports anatomopathologiques et l'ajout des différents codes manquants dans les rapports réalisés à l'étranger.



Comme mesure pour assurer la qualité et l'actualité du RMT, un renouvellement du logiciel de saisie du RMT a été initié. Un codage selon la CIM-O version 3 sera fait à partir du 1er janvier 2014, parallèlement au codage selon la version 1 conservé pour un an. Une révision de la consistance interne des données de la base de données sera effectuée lors de la conversion des codes actuels.

Le RMT a répondu à quelques demandes internes de données provenant de l'Anatomo-Pathologie, ainsi qu'à des demandes externes, provenant de certains médecins au sujet de leurs propres patients atteints d'un cancer. Les statistiques sur le cancer colorectal demandées par la Direction de la Santé ont donné lieu à une collaboration dans un projet de recherche à visée épidémiologique.

Le RMT a été appelé à participer à plusieurs réunions organisées par la Direction de la Santé concernant la mise en place d'un Registre National du Cancer, l'élaboration d'un Plan Cancer national et d'un programme de détection du cancer colorectal.

2. Publications

Les données du RMT sont à la base de deux publications faites en 2013 :

Brochure annuelle « Nouveaux cas de cancer au Grand-Duché de Luxembourg, année 2011 », ISBN 978-2-919938-10-0.

Hammer GP, Pescatore P, Braun M, Wagener Y, Scheiden R: Inzidenz des kolorektalen Karzinoms und Überleben der Patienten im Großherzogtum Luxemburg. Soumis au Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

Autres publications :

Yousif L, Hammer GP, Emrich K, Blettner M, Zeeb H: Occupational risk factors for testicular cancer: a registry-based case-control study in Rhineland Palatinate-Germany. *Ger Med Sci.* 2013;11:Doc16. doi: 10.3205/000184.

Yousif L, Hammer GP, Blettner M, Zeeb H: Testicular cancer and viral infections: a systematic literature review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2013;85(12):2165-75. doi:10.1002/jmv.23704.

Hammer GP, Scheidemann-Wesp U, Samkange-Zeeb F, Wicke H, Neriishi K, Blettner M: Occupational exposure to low doses of ionizing radiation and cataract development: a systematic literature review and perspectives on future studies. *Radiat Environ Biophys.* 2013;52(3):303-19. doi: 10.1007/s00411-013-0477-6.

Rey JW, Grass V, Galle PR, Werner C, Hoffman A, Kiesslich R, Hammer GP: Education in organ donation among students in Germany - results of an intervention study. *Ann Transplant.* 2013;18:23-30. doi: 10.12659/AOT.883794.

En préparation :

Mortality from cancer and other causes in commercial airline crews: a joint analysis of cohorts from 10 countries

Mortality risk in a historical cohort of nuclear power workers in Germany – results from a second follow-up

A retrospective cohort study of shift work and risk of incident cancer in male German chemical workers

A historical cohort study of shift work and risk of incident prostate cancer in male German chemical workers

3. Conclusion

A part la saisie et l'évaluation statistique à visée épidémiologique des cas de cancer diagnostiqués par des moyens morphologiques au Luxembourg, les activités en 2013 du RMT se sont également axées comme les années précédentes sur des études d'assurance de qualité dans le domaine de l'anatomie pathologique.

3. DÉPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE

- 03. 1** Service de bactériologie, parasitologie et mycologie
- 03. 2** Service de virologie et sérologie
- 03. 3** Service d'immunologie
- 03. 4** Service de la surveillance épidémiologique des maladies infectieuses (SEMI)
- 03. 5** Plateau technique bio-informatique et séquençage (BIOSEQ)

03. 1 - SERVICE DE BACTÉRIOLOGIE, PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

Missions

Diagnostic de maladies bactériennes, mycologiques et parasitaires par recherche de pathogènes et/ou mise en évidence d'antigènes spécifiques,
caractérisation moléculaire et phénotypique de pathogènes ayant un intérêt de santé publique (MRSA, C.difficile...),
laboratoire de référence en mycobactériologie (tuberculose et mycobactéries atypiques),
laboratoire accrédité ISO/IEC 17025 pour l'identification, le sérotypage et l'antibiogramme des Salmonelles,
surveillance de la colonisation des installations sanitaires par les Legionella,
support analytique et logistique au programme de dépistage du cancer du côlon.

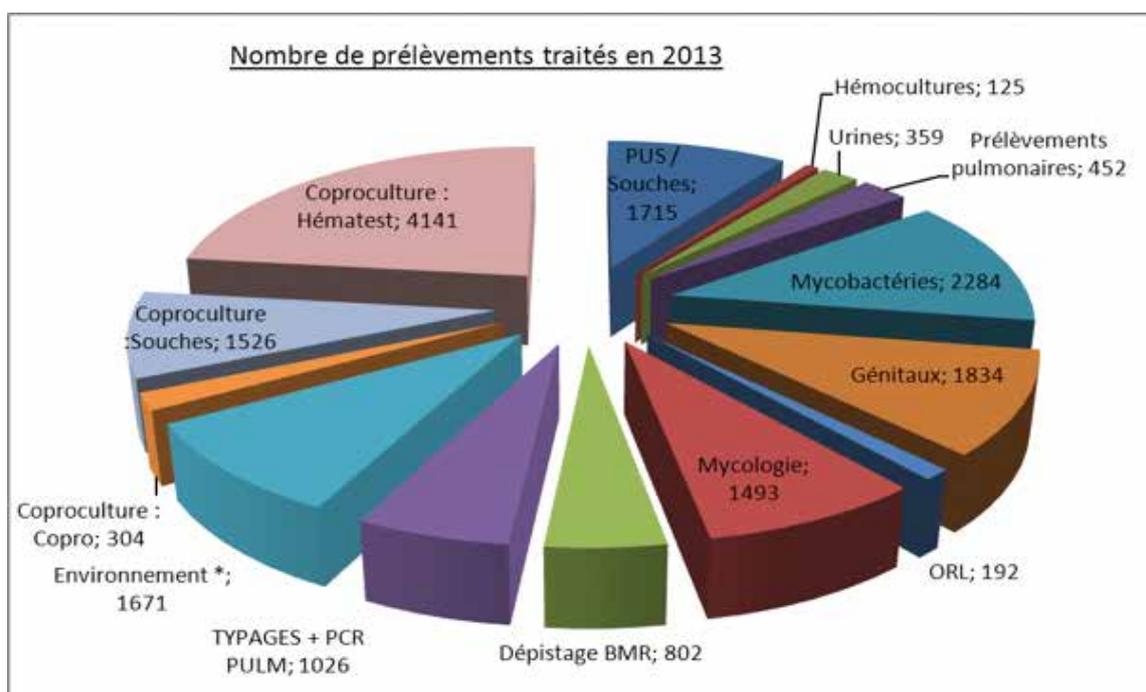
1. Activités

1.1 Aperçu général

17.924 prélèvements ont été traités en 2013, représentant 41.689 actes.

Comme en 2012, certains postes se détachent très nettement des autres, par leur volume d'activité:

il s'agit des prélèvements génitaux, des recherches de mycobactéries, des analyses de mycologie, des analyses de pus/souches, des typages et des PCR pulmonaires, de la caractérisation des souches de pathogènes gastro-entériques, des analyses d'environnement et de la recherche de sang dans les selles (programme national de dépistage du cancer colo-rectal).



1.2 Surveillance de pathogènes spécifiques

Dans le cadre de la surveillance de pathogènes spécifiques, 405 souches de *Staphylococcus aureus* méthicilline résistant (MRSA) ont été génotypées et le ribotypage de 249 souches de *Clostridium difficile* a été effectué. Par ailleurs, 240 entérobactéries multi-résistantes par production d'ESBL ont été caractérisées et la recherche de carbapénémases par PCR en temps réel a été effectuée 68 fois.

Dans le cadre de la surveillance des pathogènes gastro-entériques, 1.526 souches ont été caractérisées.

1.3 Autres activités

La méthode de recherche de sang occulte a été modifiée. Le test FOB-Plus, plus sensible et surtout spécifique de l'hémoglobine humaine, remplace désormais l' HemocultSensa.

Depuis octobre, le laboratoire interprète ses antibiogrammes, non plus selon la norme CLSI, mais selon la norme EUCAST (norme européenne recommandée pour l'expertise des antibiogrammes).

Outre les contrôles de qualité nationaux et internationaux auxquels il participe depuis plusieurs années, le service a participé au Contrôle Qualité Externe destiné aux Laboratoires de Référence pour la détection des EPC (entérobactéries productrices de carbapénémases).

Le paramétrage de GLIMS BACTERIO, initialement prévu en 2012, est en voie de réalisation.

2. Déménagement à Dudelange et mise en route

Si les préparatifs et le déménagement en lui-même se sont plutôt bien passés, il n'en a pas été de même pour l'installation dans les nouveaux locaux. Le déménagement anticipé vers Dudelange était accompagné de certains problèmes: absence de gaz (notamment de CO₂), flux laminaires et autoclaves non fonctionnels, Laboratoire P3 encore en travaux.... nécessitant de continuer certaines activités à Luxembourg-ville pendant 3 semaines !

3. Conclusion

De gros bouleversements ont eu lieu en 2013 :

changement de statut ;

réorganisation des différentes divisions avec création d'un département de microbiologie comprenant les services de :

Bactériologie-Mycologie-Parasitologie,

Sérologie-Virologie,

Surveillance et Epidémiologie des Maladies Infectieuses : SEMI,

et une plate-forme de Biologie-Séquençage : BIOSEQ ;

déménagement à Dudelange, dans une nouvelle structure, en octobre 2013.

En dépit du déménagement, le Service de Bactériologie-Mycologie-Parasitologie a réussi à maintenir et même à augmenter légèrement son niveau d'activité, par rapport à celui de 2012.

03. 2 - SERVICE DE VIROLOGIE ET SÉROLOGIE

Missions

Diagnostic et épidémiologie de maladies infectieuses par des techniques sérologiques, de culture cellulaire et de biologie moléculaire.

1. Unité de sérologie

- 45.154 analyses de sérologie ont été traitées au LNS, 559 échantillons ont été envoyés à l'extérieur.
- Il y a eu 960 demandes pour la recherche d'une tuberculose latente.

2. Unité de virologie

- Dans sa fonction de centre national de la grippe (WHO/OMS et ECDC) le laboratoire recherche les virus influenza par culture cellulaire et par détection d'acides nucléiques par PCR (Polymerase Chain Reaction). L'année 2013 a été marquée par une activité grippe normale avec comme point culminant le début du mois de février. Trois virus grippaux A(H1N1)v, A(H3N2) et type B co-circulaient. 950 échantillons ont été analysés et la souche virale identifiée par sous-typage. Suite à l'apparition d'une nouvelle souche de grippe aviaire H7N9 en Chine en mars 2013, l'introduction sans délai d'une méthode pour identifier cette nouvelle variante, ainsi que d'une nouvelle méthode PCR pour détecter le nouveau coronavirus (Mers-CoV, Middle East respiratory syndrome), responsable d'un syndrome respiratoire aigu, apparu au mois de mai 2013 en Europe centrale a été réalisée. Aucun cas positif n'a été détecté, ni pour le H7N9 ni pour le Mers-CoV.
- 407 demandes de recherche de Norovirus par PCR dans les selles ont été enregistrées.

2.1. Recherche de virus par culture cellulaire

- 549 demandes d'isolement de virus, dont 143 cultures pour isolement du virus influenza
- et 406 cultures pour isolement d'autres virus.

2.2. Recherche de virus par PCR

- 3.925 tests de PCR pour détection de virus, dont 950 pour détection de typage du virus influenza (A, H1N1v, H1N1, H3N2, H7N9 et B)
- et 2.889 pour la détection d'autres virus tels que CMV, HSV, VZV, HHV6, EBV, Adénovirus, Norovirus, Polyomavirus, Entérovirus, Hépatite A, B et C, Parvovirus, etc.

2.3. Séquençage de souches influenza

L'analyse de variants par le séquençage de gènes de l'hémagglutinine et de la neuraminidase du virus de la grippe a été introduite en routine en 2013. Les séquences obtenues ont été déposées auprès de la base de données GISAID pour aider à la sélection de souches vaccinales.

03. 3 - SERVICE D'IMMUNOLOGIE

1. Introduction

Le département est connu internationalement comme Institut d'Immunologie de Luxembourg. L'Institut est un département du Laboratoire national de Santé et du CRP-Santé. Créé en 1992, il intègre les analyses cliniques avec la recherche scientifique et la formation de Troisième Cycle. Le département fonctionne principalement sur base de projets de recherche compétitifs, financés par les organismes nationaux (Centre de Recherche Public-Santé, Fonds National de Recherche, Ministères) et internationaux (Organisation Mondiale de la Santé, l'Union Européenne, l'industrie diagnostique et les producteurs de vaccins). Les projets de recherche sont gérés par le Centre de Recherche Public-Santé, sur base de la convention du 13 novembre 2001, renouvelée en 2006.

Le département d'immunologie est un des 3 Centres Collaborateurs de l'OMS pour la Rougeole et le Centre de Référence Européen pour la Rougeole et la Rubéole. L'Institut fait partie du Forschungsinstitut für Psychobiologie de l'Université de Trêves et de l'Ecole doctorale BIOSE de l'Université de Nancy ainsi que de la Faculté de Médecine de l'Université de Saar (Homburg). Le département dirige depuis fin 2011 le LaoluxLab, Institut Pasteur du Laos à Vientiane, travaillant dans la recherche sur des différents virus. Aujourd'hui, le département d'Immunologie compte plus que 30 chercheurs, ingénieurs, techniciens et étudiants en thèse de doctorat. En 2013, le département a produit 22 publications dans des revues scientifiques internationales et des chapitres dans des livres standards plus 6 articles sous presse (ce qui porte le nombre des publications à plus de 262 au total). Les chercheurs de l'Institut ont fait 52 présentations aux congrès (plus de 820 au total dans 50 pays). 2 doctorants ont défendu leur thèse en 2013 et 2 étudiants ont soumis leur thèse au courant de 2013, dont la défense aura lieu en 2014, 12 thèses (PhD) sont en cours. Prof. Muller est honoré avec le Grand-Prix de l'Institut Grand-Ducal du Luxembourg.

2. Principaux axes de recherche

Les missions et activités scientifiques du département s'orientent autour des problèmes de santé publique liés à l'immunologie et l'épidémiologie moléculaire des agents infectieux : Surtout dans le domaine de l'immunologie des paramyxovirus, le département jouit d'une réputation nationale et internationale : L'OMS fait appel à notre expertise scientifique en tant que Laboratoire national de Référence pour la Rougeole et la Rubéole, Centre de Référence Européen de l'OMS pour la Rougeole et la Rubéole, Centre Collaborateur de l'OMS pour la Rougeole.

Le département a continué ses activités de surveillance de la grippe aviaire en Europe et en Afrique et en Asie. L'expertise du département en épidémiologie moléculaire est valorisée au niveau national dans le cadre de la surveillance des maladies virales et aussi en cas d'éruptions de maladies infectieuses (grippe aviaire, hépatite B et C, influenza, norovirus, et les pathogènes des tiques transmis à l'homme, et autres). Le département a joué un rôle important dans la surveillance du nouveau H1N1 d'origine porcine. Des études séro-épidémiologiques ont été conduites sur les individus avec contact professionnel avec les porcs.

Les mécanismes de régulation du récepteur des glucocorticoïdes (GR): Le GR est un récepteur nucléaire avec de multiples effets sur le système immunitaire et est un médiateur important de la réponse au stress. Nous examinons la structure complexe du gène GR, l'utilisation différentielle des promoteurs et les facteurs intervenant dans la régulation de la transcription, de la translation et les interactions post-translationnelles. Ce domaine fait l'objet d'une collaboration avec l'Université de Trêves, où l'Institut est un département du Forschungsinstitut für Psychobiologie.

Stratégies vaccinales contre les agents cancérogènes: Nous avons développé un conjugué de la toxine de la diphtérie avec le carcinogène benzo(a)pyrène (BaP) qui induit des anticorps intervenant dans la pharmacodynamique et la

pharmacocinétique du BaP. Nous avons démontré que les anticorps réduisent les effets néfastes du BaP sur le système immunitaire. Les anticorps contrôlent aussi les effets pharmacologiques du BaP sur les récepteurs NMDA impliqué dans de nombreuses fonctions du cerveau. L'étude des effets des anticorps au niveau de l'adduction du BaP à l'ADN sont en cours.

Programmation périnatale du système immunitaire: L'environnement périnatal et les événements d'enfance peuvent avoir des conséquences importantes sur le comportement adulte et la vulnérabilité à certaines maladies. Notre groupe étudie également les effets à long terme d'événements précoces, tels que les maladies infectieuses infantiles, sur le système immunitaire. En particulier, nous nous intéressons au rôle de la méthylation de l'ADN dans la programmation périnatale du système immunitaire.

3. Compétences scientifiques / Méthodologies appliquées

Immunologie et biologie cellulaire: hybridome de cellule T et B, T and B cell epitope mapping, différent format d'immuno assay, cytométrie de flux and cell sorting, Pepsican, cytokines par ELISA et RT-PCR, microsphères

Virologie et biologie moléculaire: Next Generation Sequencing, culture et production de virus, tests sérologiques, génotypage, analyse phylogénétique, séquençage, PCR à temps réelle ; laboratoire de biosécurité de niveau 3, animalerie SPF

Chimie : synthèse de peptides, dérivatisation et conjugaison de haptènes, HPLC, Electrospray mass spectrométrie (ion trap).

Plateformes technologiques : Specific pathogen free animal facility; synthèse et analyse des peptides; plateforme protéomique: 2-DIGE, MALDI-TOF spectrométrie de masse, LC-MS typhoon 2D scanner, automated digester.

4. Nominations, conférences organisé, et autres « highlights »

11.2013 Prof. Dr. Claude P. Muller reçoit le premier des Grands Prix en Sciences de l'Institut Grand-Ducal, Luxembourg dans le domaine des sciences biologiques, ceci pour honorer son activité de recherche de plus de trente ans, recherche qui est reconnue au niveau national et au niveau international.

11.2013 LNSI a à nouveau atteint le score parfait du « proficiency panel » (contrôle de qualité) pour la grippe aviaire et maladies de New Castle. Seulement 7 des 55 centres nationaux ont atteint ce score. Le LNSI a commencé sa participation en 2007 et a toujours atteint le score parfait.

06.2013 Participation entant Centre de Référence de l'OMS pour la Région Européenne à la 11ième Conférence de l'OMS "Global Measles and Rubella Laboratory Network", Genève, Suisse, avec 4 présentations.

07.2013 L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) renomme le Département d'Immunologie pour la 4ième fois Centre de Référence de l'OMS pour les virus de la rougeole et de la rubéole. Depuis 1998, le LNSI ne fait que confirmer son excellence en tant qu'expert dans le domaine de la rougeole. L'OMS témoigne sa confiance envers le Département d'Immunologie qui compte bien poursuivre les efforts d'ores et déjà initiés dans la surveillance et le contrôle de l'ensemble des maladies contagieuses inhérentes à la Santé Publique.

06.2013 Axel Dubois reçoit le prix pour le meilleur poster portant le titre "Complexity and Modeling of the B cell Repertoire of OmniRat, an Ig-Knockout Rat carrying Germline Human Heavy and Light Chain Loci" à la Conférence ESF-EMBO "B cells: From Bedside to Bench and back again", Pultusk, Pologne 03.-06.09.2013.

06.2013 Défense de thèse de doctorat S Trifonova "Ultradian and stress - induced glucocorticoid pulsatility and their role in the kinetics of immune and transcriptional response", Université de Trèves, Allemagne (magna cum laude).

04.2013 Une collaboration a été signée entre le Département de l'Immunologie, le Centre de Recherche Public de la Santé et l'Université de Vienne dans le cadre de la Visite de l'Etat de l'Autriche. Cette collaboration entre l'Institut de Hygiène de l'Université de Vienne et le LNSI consiste de développer et d'optimiser le diagnostic de la maladie de Lyme.

04.2013 Vesna Botic, étudiante au Lycée à Esch-sur-Alzette, a participé avec 15 autres groupes de jeunes scientifiques au 42ième Concours Annuel des Jeunes Scientifiques. Le travail pratique consistait d'étudier les effets antiviraux de l'ail sur le virus de la grippe, réalisé au LNSI. Vesna a été invitée au Forum International de Jeunes Scientifiques-LIYSF à Londres en août 2013.

04.2013 John Reeder, directeur du TDR-Programme Spécial de Recherche et de Formation sur les Maladies Infectieuses au sein de l'Organisation Mondiale de la Santé visite le Département d'Immunologie.

03.2013 LNSI organise l'atelier "Zecken & Krankheiten" du Science Club Luxembourg au LNSI

03.2013 Linda Theisen est invitée par le Conseil Scientifique du Prix Nobel à la 63ième Conférence du Prix Nobel en Chimie (30.06-05.07.2013) à Lindau. Seulement 550 des jeunes scientifiques les plus doués ont la chance d'assister à cette conférence, pour qui plusieurs milliers d'étudiants ont posé leur candidature.

01.2013 Le Ministère de Santé nomme CP Muller (président) et JM Hübschen dans le Comité de Vérification National (NVC) pour l'élimination du virus de la rougeole et rubéole.

01.2013 Défense de thèse de doctorat S Vernocchi "Translational control of glucocorticoid receptor expression" à Université de Trèves, Allemagne (summa cum laude).

5. Publications 2013

1. LL Theisen, CAJ Erdelmeier, GA Spoden, F Boukhallouk, A Sausy, L Florin, CP Muller. Tannins from Hamamelis virginiana bark extract: Characterization and improvement of the antiviral efficacy against influenza A virus and human papillomavirus. Submitted.
2. N Luetkeke, A Sausy, AP Black, F Wildschutz, CP Muller. Neutralizing antibodies against Influenza A in pigs before and after the 2009 pandemic, Luxembourg. *Veterinary Microbiology*. In press.
3. H Kweder, M Ainouze, SL Cosby, CP Muller, C Lévy, E Verhoeyen, FL Cosset, E Manet, R Buckland. Measles virus (MV): resistance to neutralizing human anti-MV sera can be facilitated not only by mutations in the H protein but also in the F and M proteins. *Advances in Virology*. In press.
4. M Martínez-Ramírez, A González-Praetorius, FD Ory-Manchón, Y Martínez-Benito, MV García-Rivera, J Hübschen, JE Echevarría-Mayo. Re-emergence of measles in the province of Guadalajara, Spain. Is it time to establish new strategies for its elimination? *Enferm Infec Microbiol Clin*. Epub ahead of print.
5. CP Muller and JR Kremer. Measles – Rubeola. In: *Conn's Current Therapy 2014*. Invited Book Chapter. ET Bope and RD Kellermann, Elsevier Saunders. In press.
6. JM Hübschen and CP Muller. Rubella and Congenital Rubella. In: *Conn's Current Therapy 2014*. Invited Book Chapter. ET Bope and RD Kellermann, Elsevier Saunders. In press.
7. CJ Snoeck, AT Adeyanju, AA Owoade, E Couacy-Hymann, BR Alkali, U Ottosson, CP Muller. Genetic diversity of Newcastle disease virus in wild birds and pigeons in West Africa. *Appl Environ Microbiol* 79, 7867-74, 2013.
8. J Nedeljković, SR Adrović, B Lazić, V Kovačević, G Lončarević, M Kanazir, Z Šeguljev, V Petrović, V Milošević, N Zakula, I Begović, CP Muller, JM Hübschen. Measles situation in Serbia in an era of measles elimination (period 2007-2009). *Archives of Biological Sciences*. 65, 1169-1173, 2013.

9. IE Andernach, OE Hunewald, CP Muller. Bayesian Inference of the Evolution of HBV/E. 8(11) e81690, PlosOne 2013.
10. L Cao-Lei, S Suwansirikul, P Jutavijittum, SB Mériaux, JD Turner, CP Muller. Glucocorticoid receptor gene expression and promoter CpG modifications throughout the human brain. *J Psychiatric Research*, 47(11) 1597-1607, 2013.
11. IT Kondova, Z Milenkovic, SP Marinkovic, G Bosevska, G Kuzmanovska, G Kondov, S Alabakovska, CP Muller, JM Hübschen. Measles outbreak in Macedonia: epidemiological, clinical and laboratory findings and identification of susceptible cohorts. *PlosOne* 8(9), e74754, 2013.
12. MT Schellenberger, N Grova, S Farinelle, S Willième, H Schroeder, CP Muller. Modulation of Benzo[a]pyrene induced neurotoxicity in female mice actively immunized with a B[a]P-diphtheria toxoid conjugate. *Toxicology and Applied Pharmacology* 271, 175-183, 2013.
13. P Jutavijittum, IE Andernach, A Yousukh, B Samounry, K Samounry, T Thammavong, J Keokhamphue, K Toriyama, CP Muller. Occult hepatitis B infections among blood donors in Lao PDR. *Vox Sanguinis* 106, 31-37, 2014.
14. A Kuehn, C Hilger, C Lehnert-Weber, F Codreanu-Morel, M Morisset, C Metz-Favre, G Pauli, F de Blay, D Revets, CP Muller, L Vogel, S Vieths, F Hentges. Identification of enolases and aldolases as important fish allergens in cod, salmon and tuna: component resolved diagnosis using parvalbumin and the new allergens. *Clinical and Experimental Allergy* 43, 811-22, 2013.
15. CJ Snoeck, AA Owoade, E Couacy-Hymann, BR Alkali, MP Okwen, AT Adeyanju, GF Komoyo, E Nakouné, A Le Faou, CP Muller. High genetic diversity of Newcastle disease virus in poultry in West and Central Africa: co-circulation of genotypes XIV and newly defined genotypes XVII and XVIII. *Journal of Clinical Microbiology*, 51, 2250-2260, 2013.
16. S Vernocchi, N Battello, S Schmitz, D Revets, AM Billing, JD Turner, CP Muller. Membrane glucocorticoid receptor activation induces proteomic changes aligning with classical glucocorticoid effects. *Molecular and Cellular Proteomics* 12, 1764-79, 2013.
17. ST Trifonova, M Gantenbein, JD Turner, CP Muller. The use of saliva for assessment of cortisol pulsatile secretion by deconvolution analysis. *Psychoneuroendocrinology* 38 (7) 1090-1101, 2013.
18. NP Komaz, U Vickos, JM Hübschen, A Béré, A Manirakiza, CP Muller, A Le Faou. Cross-sectional study of hepatitis B virus in rural communities, Central African Republic. *BMC Infectious Diseases* 13, 286, 2013.
19. C Hilger, S Kler, K Arumugam, D Revets, CP Muller, C Charpentier, C Lehnert, M Morisset, F Hentges. Identification and isolation of a Fel d 1 like molecule as a major rabbit allergen. *J Allergy Clin Immunol*. Epub ahead of print. 2013.
20. ST Trifonova, J Zimmer, JD Turner, CP Muller. Diurnal redistribution of human lymphocytes and their temporal associations with salivary cortisol. *Chronobiology International* 30, 669-81, 2013.
21. VR Perovic, CP Muller, HL Niman, N Veljkovic, U Dietrich, DD Tomic, S Glisic, V Veljkovic. Novel Phylogenetic Algorithm to Monitor Human Tropism in Egyptian H5N1-HPAIV Reveals Evolution toward Efficient Human-to-Human Transmission. *PLOSone* 8(4), e61572, 2013..
22. MC Tahita, JM Hübschen, Z Tarnagda, D Ernest, E Charpentier, JR Kremer, CP Muller, JB Ouedraogo. Rubella seroprevalence among pregnant women in Burkina Faso. *BMC Infectious Diseases* 13, 164, 2013.
23. CJ Snoeck, M Marinelli, E Charpentier, A Sausy, T Conzemius, S Losch, CP Muller. Characterization of Newcastle disease viruses in wild and domestic birds in Luxembourg from 2006 to 2008. *Appl Environ Microbiol* 79, 639-645, 2013.

24. AL Reye, V Stegnyy, NP Mishaeva, S Velhin, JM Hübschen, G Ignatyev, CP Muller. Prevalence of tick-borne pathogens in Ixodes ricinus and Dermacentor reticulatus Ticks from Different Geographical Locations in Belarus. PLOSone 8(1), Epub 2013.
25. PJ Lech, GJ Tobin, R Bushnell, E Gutschenritter, LD Pham, R Nace, E Verhoeyen, FL Cosset, CP Muller, SJ Russell, PL Nara. Epitope Dampening Monotypic measles virus hemagglutinin glycoprotein in resistance to cocktail of monoclonal antibodies. PlosOne 8(1), Epub 2013.
26. World Health Organization. Anonymous. Rubella virus nomenclature Update 2013. Weekly Epidemiological Record 88, 337-343, 2013.
27. CP Muller and JR Kremer. Measles – Rubeola. In: Conn’s Current Therapy 2013. Invited Book Chapter. ET Bope and RD Kellermann, Elsevier Saunders. In press. 2013
28. JM Hübschen and CP Muller. Rubella and Congenital Rubella. In: Conn’s Current Therapy 2013. Invited Book Chapter. ET Bope and RD Kellermann, Elsevier Saunders. In press. 2013.

03. 4 - SERVICE DE LA SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES (SEMI)

Missions

- *Laboratoire national de référence pour le typage de Salmonella.*
- *Surveillance des maladies infectieuses d'un intérêt de santé publique en collaboration avec les autorités sanitaires nationales et internationales, notamment l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) à Stockholm.*
- *Détection d'épidémies de pathogènes gastro-entériques et respiratoires, notification des autorités sanitaires nationales et internationales compétentes.*
- *Soutien épidémiologique et microbiologique pour caractériser les pathogènes à l'origine d'une épidémie afin d'identifier/retracer la source.*
- *Collaborations avec autorités nationales compétentes: Direction de la Santé – inspection sanitaire (INSAN), laboratoire de médecine vétérinaire (LMVE), Organisme pour la sécurité et la qualité de la chaîne alimentaire (OSQCA), Administration des services techniques de l'agriculture (ASTA).*
- *Registre des maladies infectieuses.*
- *Gestion d'une microbiobanque contenant des souches bactériennes d'origine humaine, vétérinaire, environnementale et alimentaire à des fins épidémiologiques et scientifiques.*

1. Activités de laboratoire

1.1. Campylobacter

Le service a reçu 931 souches de Campylobacter pour la caractérisation moléculaire dont 842 souches d'origine humaine (+41% par rapport à 2012), 58 souches vétérinaires/alimentaires, 14 souches environnementales et 17 souches de contrôle qualité externe (EQA). Dans le cadre d'une collaboration, 143 souches humaines nous ont été transmises par le laboratoire de référence belge des Campylobacter afin de réaliser une caractérisation poussée par multilocus sequence typing (MLST).

Dans le cadre du projet de recherche HypoCamp financé par le Fonds National de la Recherche-FNR (C09/BM/09) et de la Priorité Nationale définie par les autorités compétentes sur la thématique Campylobacter, environ 60% des souches ont été caractérisées par séquençage des 2 gènes *porA* et *gyrA* (pour la détection de clusters humains, 1.148 analyses). Trente-six pourcent des souches ont été plus finement caractérisées par MLST (séquençage de 7 gènes) afin de mieux documenter l'origine possible des sources d'infection (2361 analyses).

1.2. Salmonella

Caractérisation moléculaire de 235 souches de salmonelles (évolution constante par rapport à 2012) dont 131 souches d'origine humaine, 30 souches vétérinaires/alimentaires, 5 souches environnementales/aliment pour animaux et 69 souches de référence (EQA).

Pulsed Field Gel Electrophoresis - PFGE (110 analyses) ; Multilocus variable number tandem repeat analysis (MLVA) sur *S. Typhimurium* (105 analyses) et *S. Enteritidis* (50 analyses).

Enquête d'une contamination dans un laboratoire externe. La source de la contamination a pu être mise en évidence grâce au typage moléculaire.

1.3. Verotoxin producing E. coli (VTEC)

Le SEMI a maintenu ses compétences en matière de typage des VTEC en participant à l'EQA 2013 organisé par l'ECDC (PFGE et détermination du sous-type des toxines *vtx1* et *vtx2*). Il n'y a pas eu de cas regroupés en 2013 nécessitant une caractérisation moléculaire des vérotoxines.

1.4. Listeria monocytogenes

Microbiobanque *Listeria* alimentaire pour la surveillance : 203 souches de *Listeria monocytogenes* d'origine alimentaire collectées en 2013 pour investigation épidémiologique (rechercher les liens avec les cas humains).

Caractérisation par PFGE de 12 souches alimentaires pour comparaison avec le seul cas humain signalé en 2013 et recherche de liens possibles (source non identifiée).

Mise en place d'une méthode de sérotypage par polymérase chain réaction (PCR), recommandée par ECDC pour la surveillance des cas humains au niveau européen. Cette même méthode a été utilisée pour trier les souches non humaines par sérotype en cas d'investigation épidémiologique (28 analyses pour triage et 56 pour EQA).

1.5. Yersinia enterocolitica

Mise en place d'analyses PCR déterminant la pathogénicité de *Yersinia enterocolitica* d'origine humaine et vétérinaire/alimentaire (présence/absence des gènes *ail*, *myfA*, *yadA* et *ystA*).

1.6 Whole genome sequencing

Séquençage de 22 génomes bactériens complets sur le Miseq : *Campylobacter jejuni/coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* et MRSA.

2. Activités d'assurance qualité

Participation avec succès à 4 contrôles qualité externes (EQA) organisés par ECDC sur la caractérisation moléculaire des Salmonella (PFGE et MLVA Typhimurium), Listeria (PFGE et sérotypage par PCR) et VTEC (subtyping des vérotoxines vtx1 et vtx2) ; notre participation à l'EQA Listeria (PFGE) en décembre 2013 a été annulée suite à un problème technique inattendu lié à la contamination bactérienne du circuit d'eau distillée dans le nouveau bâtiment.

Participation en collaboration avec le LMVE au ring test « identification d'espèces » organisé par le laboratoire de référence européen EU-RL Campylobacter (SVA, Uppsala, Suède).

Organisation d'un essai inter-laboratoire MLVA Salmonella Enteritidis en collaboration avec le laboratoire de référence belge (ISP-WIV, Bruxelles) avec échange de souches.

Organisation d'un essai inter-laboratoire identification d'espèces « Campylobacter & related organisms » avec le laboratoire de référence belge (Hôpital St Pierre, Bruxelles) avec échange de souches.

Participation aux réunions internes organisées par le bureau assurance qualité (BAQ).

3. Activités de surveillance épidémiologique

3.1. Pathogènes d'origine alimentaire

Les informations ci-dessous ont été transmises aux autorités nationales compétentes :

Identification en janvier 2013 de cas regroupés de gastro-entérites à Salmonella Mishmarhaemek (4 cas), un sérotype très rare (source non-identifiée).

Identification de cas regroupés à Salmonella typhi-murium avec le même profil MLVA (3-15-14-13-311) concernant 13 personnes au total entre juin et début septembre 2013 (source non identifiée).

Déclaration d'un cas de Salmonella Typhi (agent de la fièvre typhoïde) d'une patiente de retour de voyage.

Déclaration d'un cas de listériose en mai 2013.

Identification d'un cas de salmonellose chez un jeune enfant lié à la présence de tortues importées. Enquête réalisée en collaboration avec l'INSAN et le LMVE. Une souche du même sérotype rare a été détectée auprès du patient et des tortues.

Enquête sur une « pseudo-épidémie » de yersiniose au Luxembourg. Suivi des cas tout au long de l'année avec l'INSAN, caractérisation moléculaire de toutes les souches reçues, comparaison avec des souches animales isolées par le LMVE. Par la suite, nos techniques de caractérisation ont été adaptées en collaboration avec le centre national de référence français (Institut Pasteur, Paris).

Dans le cadre de la Priorité Nationale « Campylobacter », le service a participé au groupe de travail piloté par l'OSQCA. En 2013, une synthèse des résultats a été présentée au groupe suite aux campagnes de prélèvements réalisées en 2012.

3.2. Surveillance sentinelle de la grippe

Collecte et analyse des données cliniques du réseau des médecins sentinelles.

Mise à jour hebdomadaire de l'évolution de la grippe sur www.lns.public.lu (33 bulletins publiés).

Transfert hebdomadaire des données cliniques nationales vers l'ECDC.

3.3. Registre des maladies infectieuses

Continuation du développement d'un outil informatique concernant le registre des maladies infectieuses: génération automatique de fichiers à transférer à ECDC, génération automatique de rapports pour le bulletin de la grippe.

Collaboration avec l'INSAN, le service de bactériologie et le service de virologie/sérologie sur un avant-projet de loi pour les maladies à déclaration obligatoire.

Déclaration à l'INSAN des cas humains *Campylobacter*, *Salmonella*, *VTEC*, *Shigella*, *Yersinia* et *Listeria* signalés au département de microbiologie.

Participation et mise en place du projet « Molecular surveillance pilot » d'ECDC avec l'objectif de transférer les profils génétiques des souches de *Salmonella*, de *VTEC* et de *Listeria* en temps réel : upgrade du logiciel Bionumerics et installation des plug-ins nécessaires.

4. Activités de recherche et de développement

Coordination et finalisation du projet de recherche HypoCamp (Environmental sources of *Campylobacter* infections in Luxembourg) en partenariat avec les CRP-Gabriel Lippmann et CRP-Santé, financé par le FNR; le rapport final du projet a reçu un avis favorable par le conseil scientifique et le conseil d'administration du FNR.

Poursuite de la collecte de données épidémiologiques pour une étude « cas témoins campylobactériose » avec 911 personnes interrogées.

Essais de diverses plateformes bio-informatiques publiques online pour déterminer la caractérisation, les facteurs de virulence et les mécanismes de résistance de souches bactériennes sur base de la technologie Miseq-Illumina (www.mlst.net; www.cge.dk).

5. Formations

Initiation aux techniques de typage moléculaire d'une stagiaire pendant 6 mois qui a rejoint notre service en juillet 2013.

Formation Miseq, organisé par Illumina.

6. Autres activités

Représentation nationale auprès de l'ECDC: participation à 2 réunions en Suède (National microbiology focal point et Food and waterborne diseases).

Participation au Groupe National de Guidance en matière de Prévention de l'Infection Nosocomiale (GNPIN).

Préparation du déménagement du plateau de biologie moléculaire sur le nouveau site à Dudelange.

Déménagement du service en octobre 2013, mise en place des nouveaux flux de travail, gestion des problèmes techniques liés à la contamination bactérienne du circuit interne d'eau distillée.

7. Publications et communications orales

Proof-of-concept study for successful inter-laboratory comparison of MLVA results. Larsson JT, Torpdahl M, MLVA working group, Møller Nielsen E. Euro Surveill, 2013 Aug 29;18(35):20566.

Rapid and robust phylotyping of spa t003, a dominant MRSA clone in Luxembourg and other European countries. Engelthaler DM, Kelley E, Driebe EM, Bowers J, Eberhard CF, Trujillo J, Decruyenaere F, Schupp JM, Mossong J, Keim P, Even J. BMC Infect Dis. 2013 Jul 23;13(1):339. doi: 10.1186/1471-2334-13-339.

Laboratory preparedness for detection and monitoring of Shiga toxin 2-producing Escherichia coli O104:H4 in Europe and response to the 2011 outbreak. Rosin P, Niskanen T, Palm D, Struelens M, Takkinen J; Shiga toxin-producing Escherichia coli Experts of European Union Food- and Waterborne Diseases and Zoonoses Network. Euro Surveill. 2013 Jun 20;18(25).

Prevalence, risk factors and molecular epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) colonization in residents of long-term care facilities in Luxembourg, 2010. Mossong J, Gelhausen E, Decruyenaere F. et al. Epidemiol Infect. 2013 Jun;141(6):1199-206.

Co-culture amibe/Campylobacter : une alternative pour la detection dans l'eau? Penny C, Walczak C, Collard D, Cauchie HM, Ragimbeau C. Poster. 9è Congrès National de la Société Française de Microbiologie. Lille (France), 7-8 February 2013.

Détection de Campylobacter dans l'eau : influence des conditions hydro-climatologiques. Poster Fauvel B, Penny C, Ogorzaly L, Walczak C, Collard D, Ragimbeau C, Cauchie HM. 9è Congrès National de la Société Française de Microbiologie. Lille (France), 7-8 February 2013.

Hydro-climatological settings influence Campylobacter diversity and densities in surface water. Poster. Fauvel B, Penny C, Ragimbeau C, Cauchie HM. 17th International Symposium on Health-Related Water Microbiology – WaterMicro 2013. Florianopolis (Brasil), 15-20 Sept 2013.

Real-time surveillance of Campylobacter linked to detection in environmental waters and wastewater. Penny C, Mossong J, Walczak C, Devaux A, Collard D, Colin S, Gadisseux L, Fauvel B, Cauchie HM, Ragimbeau C. 17th International Workshop on Campylobacter, Helicobacter & Related Organisms. Aberdeen (Scotland), 15-19 September 2013.

Campylobacter in surface water and wastewater: links to human epidemiology. Penny C, Walczak C, Devaux A, Olinger C, Mossong J, Ragimbeau C, Cauchie HM. 17th International Symposium on Health-Related Water Microbiology – WaterMicro 2013. Florianopolis (Brasil), 15-20 Sept 2013.

03. 5 - PLATEAU TECHNIQUE BIO-INFORMATIQUE ET SÉQUENÇAGE (BIOSEQ)

Missions

Organisation du séquenceur de nouvelle génération (NGS) au LNS.

Accompagnement du personnel des autres services du LNS utilisant cette technique :

- Assurer la préparation des échantillons pour le séquençage NGS en cas de besoin.*
- Analyse primaire des données de séquençage NGS.*
- Assurer le stockage des données de séquençage NGS.*
- Soutenir les autres services du LNS dans l'analyse bio-informatique des données de séquençage.*
- Réaliser des projets bio-informatiques ensemble avec les autres services du LNS*
- Soutenir les services du LNS dans des projets de biologie moléculaire.*
- Organiser le plateau de biologie moléculaire du département de Microbiologie.*
- Suivre l'évolution du domaine de la recherche au Luxembourg et conseiller les services du LNS dans ce domaine.*

1. Activités de développement

Développement d'un outil 'Biobank' pour le registre des maladies infectieuses (RMI). Cet outil permet de mettre en place et de maintenir un inventaire digital des souches stockées au LNS.

Développement et mise en place initiaux des outils bio-informatiques nécessaires pour l'analyse de données de séquençage de nouvelle génération.

Mise en place initiale de stratégies de copies de sauvegarde des résultats de séquençage.

Continuation du développement du registre des maladies infectieuses:

- Développement d'un module permettant de détecter l'apparition de cas groupés de maladies dans le temps. Ceci s'ajoute au module de détection de cas géographiques regroupés.
- Développement d'un module permettant de suivre la participation des médecins de la sentinelle.

2. Autres activités

Mise en place du plateau de bio-informatique et de séquençage.

Supervision du déménagement du plateau de biologie moléculaire du département de Microbiologie.

Début d'organisation d'une réunion nationale de tous les utilisateurs de nouvelles méthodes de séquençage en collaboration avec le CRP Gabriel Lippman et la Luxembourg Bioinformatics Network a.s.b.l.

Séjour de 2 jours à Oxford dans l'équipe de surveillance des maladies infectieuses de Prof. Martin Maiden pour apprendre l'utilisation de la banque de données internationale « PubMLST » dans le cadre de la surveillance moléculaire.

4. DÉPARTEMENT DES LABORATOIRES OFFICIELS D'ANALYSES DE CONTRÔLE

- 04. 1** Service de la surveillance alimentaire
- 04. 2** Service de la chimie pharmaceutique
- 04. 3** Service de la radio-protection
- 04. 4** Service de la surveillance biologique &
hygiène du milieu (SUBI)

04. 1 - SERVICE DE LA SURVEILLANCE ALIMENTAIRE

Missions

Les activités du laboratoire consistent concrètement en l'exécution d'analyses chimiques, biochimiques et microbiologiques sur des échantillons alimentaires prélevés par les différentes administrations impliquées dans le contrôle officiel de la chaîne alimentaire (service de la sécurité alimentaire de la Direction de la Santé ; administration des services vétérinaires, administration des services techniques de l'agriculture).

Le laboratoire peut aussi accepter des échantillons du secteur privé ou de personnes privées.

1. Activités

L'année 2013 a été doublement importante pour le LNS dans la mesure où elle a marqué le passage vers le statut d'établissement public et le déménagement vers le nouveau site à Dudelange. En raison des contraintes administratives et logistiques imposées par ces deux événements, cette année a aussi été une année de transition au niveau analytique. En effet, le volume de documents dits « qualité » à changer pour tenir compte des changements administratifs liés au nouveau statut ainsi que les activités nécessaires au bon déroulement physique du déménagement n'ont pas laissé beaucoup de place à de nouveaux développements analytiques. De surcroît, le déménagement à Dudelange ayant entraîné la suspension automatique de notre accréditation, des activités supplémentaires ont dû (et le sont toujours) être consacrées à la réaccréditation (prévue pour printemps 2014).

Désormais, notre laboratoire est donc le seul laboratoire luxembourgeois impliqué dans le contrôle officiel des denrées alimentaires ayant le statut d'établissement public et qui a le statut de laboratoire de référence national (LNR) auprès de la commission européenne dans 6 domaines analytiques différents (produits laitiers, pesticides, OGM, mycotoxines, «food contact materials», hydrocarbures aromatiques polycycliques).

En 2013, une bonne dizaine de méthodes OGM que l'on va soumettre à l'approbation de l'OLAS lors du prochain audit ont été validées. Par ailleurs, le laboratoire a été co-signataire d'un article publié avec des collègues allemands et qui décrit la détection et la caractérisation d'un riz Basmati transgénique non autorisé (et découvert initialement par le LNS en 2011).[4]

1.1. Analyses microbiologiques

Au niveau des analyses microbiologiques, une méthode de détection de *Clostridium perfringens* a été implémentée. En ce qui concerne le domaine des mycotoxines, l'implémentation des méthodes de détection pour les fumonisines et les toxines T-2 et HT-2 au moyen de notre LC-MS/MS a été poursuivie. L'acquisition d'une chaîne UPLC-FLD a permis d'implémenter une méthode chromatographique pour le dosage de la zéaralénone.

1.2. Food contact materials

Au niveau des matériaux et objets en contact avec les aliments, le laboratoire a effectué une campagne d'essais sur des articles en polyamide (dosage du relargage de PAA), sur des articles en mélamine (dosage du relargage de formaldéhyde et de mélamine), et de bisphénol A dans des produits en boîtes. De plus, le laboratoire a continué ses efforts de mise en place et de validation d'une méthode d'essais sensoriels sur des récipients en plastique. A côté des analyses de routine, le laboratoire a participé à des tests inter-laboratoires du Laboratoire Européen de Référence,

afin d'acquérir les connaissances nécessaires pour pouvoir effectuer ces analyses au laboratoire en cas de demande. Ces tests comprenaient des tests de caractérisation et d'identification de polymères dans des plastiques mono- et multicouches, et des essais d'extraction et d'identification de phthalates à partir du nouveau simulant alimentaire « Tenax ».

1.3. Pesticides

Au niveau des pesticides, le laboratoire a implémenté son GC-MS/MS en routine.

Comme les références de pesticides commerciales ont des dates de péremption de plus en plus courtes, un système laborieux de suivi de références de pesticides purs a été mis en place. En plus une collaboration dans un projet de recherche avec le service de toxicologie du LNS a donné lieu à une publication scientifique [].

1.4. Analyses enzymatiques de lactose

Au niveau des analyses enzymatiques le lactose a été analysé dans une vingtaine d'échantillons étiquetés 'sans lactose'. Par ailleurs, la présence de protéines allergènes de lait et d'œuf dans des produits étiquetés 'sans allergène' a été analysée avec des kits ELISA.

1.5. Contaminants

Au niveau des contaminants, la méthode de dosage des hydrocarbures aromatiques polycycliques a été optimisée et validée pour les matrices à teneur en eau élevée et moyenne, et pour les huiles alimentaires afin d'accréditer cette méthode lors du prochain audit. Des essais d'optimisation de la méthode pour le thé ont été menés, et une campagne d'essais sur du thé fumé a donné lieu à une publication scientifique []. La méthode de dosage du furane dans le café et les aliments à base de céréales, implémentée en 2012, a été validée en vue d'une accréditation lors du prochain audit. Une campagne d'analyses sur les colorants interdits Soudan I, II, III et IV dans les épices, réalisée en 2012, a également donné lieu à une publication scientifique []. Concernant l'acrylamide, plusieurs campagnes d'analyse ont été réalisées sur les frites et les aliments à base de céréales.

1.6. Conclusion

En conclusion, nous espérons que cette année de transition 2013 aura permis de mettre le laboratoire sur les bons rails. A part les analyses de routine dans le domaine des aliments en général, le service a su développer et valider de nouvelles méthodes (cf. tableau 2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4 ; 2.5) à implémenter dans nos systèmes d'analyses.

1 Schneider S, Dauberschmidt C, Bebing R (2014): Detection of pesticides in seized illegal cannabis plants. *Anal Methods* 6 (2), 515-520 Justine Pincemaille, Claude Schummer, Eric Heinen and Gilbert Moris. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in smoked and non-smoked black teas and tea infusions. *Food Chemistry* 145 (2014) 807-813

2 Justine Pincemaille, Claude Schummer, Eric Heinen and Gilbert Moris. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in smoked and non-smoked black tea and tea infusions. *Food Chemistry* 145 (2014) 807-813

3 Claude Schummer, Jeannine Sassel, Pascale Bonenberger and Gilbert Moris. Low-level detections of Sudan I, II, III and IV in spices and chili-containing foodstuffs using UPLC-ESI-MS/MS. *J. Agricul. Food Chem.* 61 (2013) 2284-2289

4 Ralf Reiting, Lutz Grohmann, Gilbert Moris, Dietrich Mäde. Detection and characterization of an unknown rice event in Basmati rice products. *Eur. Food Res. & Technology* (2013) 236: 715-723

Le tableau ci-dessous donne un aperçu qualitatif et quantitatif des analyses effectuées en 2013.

Le nombre total d'échantillons analysés a été de 3.296 et se répartit comme suit :

2. Activités analytiques pour 2013

2.1. Microbiologie

2.255 échantillons correspondant à 13.090 analyses individuelles:

Paramètres	Nombre d'échantillons
Bacillus cereus	1.173
Coliformes	801
E.coli	2.186
Enterobactéries	710
Staphylocoques coagulase +	2.180
Germes aérobies mésophiles	1.942
Levures	250
Moisissures	251
Salmonelles	2.224
Listeria monocytogenes	1.372
Clostridium perfringens	1
TOTAL	13.090

2.2. Mycotoxines

Matrice	Mycotoxines recherchées	Nombre d'échantillons/nombre d'analyses
Céréales consommation humaine	Désoxynivalenol	19/19
Poudres de lait pour bébés	Aflatoxine M1	10/10
Biscuits pour bébés	Désoxynivalénol, Ochratoxine A, zéaralénone	3/7
Céréales pour bébés	Désoxynivalénol, Ochratoxine A, zéaralénone aflatoxines	25/44
Aliments-bébés à base de maïs	Fumonisine B1	
Fumonisine B2	14/14	
pains	Zéaralénone	10/10
Café	Ochratoxine A	14/14
épices	Aflatoxines B et G	20/20
vins	Ochratoxine A	14/14
Jus de pommes	Patuline	19/19
Lait cru	Aflatoxine M1	43/43
Noix, fruits à coque, pâtes de noix	Aflatoxines B et G	36/36
Aliments pour animaux	Aflatoxines	9
TOTAL		236/259

2.3. Pesticides

Matrice	Nombre d'échantillons	Nombre de substances actives
Fruits	8	9
Herbes aromatiques	3	0
Légumes	10	1
Céréales brutes	53	0
Aliments pour animaux	1	0
Épices	3	0
TOTAL	78	10

2.4. Chimie divers

Matrice	Paramètre	Nbre d'échantillons
Biscuits pour bébés	Acrylamide	2
Biscuits pour bébés	Furane	2
Biscuits pour bébés	Hydrocarbures aromatiques polycycliques	1
Céréales bébés	Acrylamide	2
Céréales bébés	Furane	2
Céréales bébés	Hydrocarbures aromatiques polycycliques	7
Pots bébés	Acrylamide	4
Pots bébés	Nitrates	10
Pots bébés	Hydrocarbures aromatiques polycycliques	10
Céréales pour consommation humaine	Gluten	4
Produits pour grignotage	Acrylamide	4
Frites	Acrylamide	16
Pain	Gluten	13
Café	Acrylamide	4
Café	furane	4
Pains	Acrylamide	4
Pains	furane	4
Müslis	Acrylamide	4
Müslis	furane	4
Riz	As	16
Champignons	Pb, Cd	13
Vins	Sulfites	15
Salades, épinards	Nitrates	52
Soft drinks	Agents conservateurs	10

Soft drinks	Édulcorants	20
Produits de boulangerie étiqu. avec cannelle	Coumarine	10
Produits de boulangerie étiqu. avec cannelle	furane	4
Aliments sans allergènes	Gluten	3
Aliments sans allergènes	Lactoprotéines	15
Aliments sans allergènes	Lactose	10
Aliments sans allergènes	Ovoprotéines	17
Anchois, thon	Histamine	108
Pâtisseries	sulfites	10
Sauces soja	3-monochloropropanediol	10
Crustacés	Sulfites	10
Epices	glutamate	1
Plats préparés crus	Glutamate/sulfites	9
Pommes de terre	Glutamate/sulfites	12
Poissons	Azote basique volatil	60
Ustensiles en nylon	PAA	10
Ustensiles en mélamine	Formaldéhyde/mélamine	15
Légumes en conserve	Bisphénol A	17
Biberons	Bisphénol A	29
TOTAL		577

2.5. OGM

Matrice	Nb d'échantillons	Nb de cibles ADN par échantillon	Total cibles ADN
Riz	46	moyenne: 6.72	310
Pommes de terre	20	moyenne: 1.8	26
Aliments base soja	20	moyenne: 4.25	85
Aliments base maïs	15	moyenne: 3.6	54
Aliments pour animaux	7	moyenne: 6.71	47
Semences maïs	11	moyenne: 3.36	37
Courges	10	moyenne: 4	40
Papayes	21	moyenne: 2.33	49
TOTAL	150	Moyenne: 4.32	648

3. Les moyens humains

3 ingénieurs (2 à plein-temps et un poste à 75 %)

6 laborant(e)s (dont 3 à plein-temps et 3 à mi-temps)

5 assistants techniques médicaux (dont 2 à plein temps, 2 à 75% et 1 à 50%)

1 employée de bureau à mi-temps

04. 2 - SERVICE DE LA CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Missions:

assurer le rôle d'un laboratoire national de contrôle ou de référence, développement, harmonisation, promotion des méthodes et techniques de laboratoire en étroite collaboration avec les laboratoires d'analyse du pays et de l'étranger, activités de recherche et d'enseignement.

1. Objectifs

Les objectifs du Service ont été:

effectuer, en collaboration avec la Division de la Pharmacie et des Médicaments (DPM) (Direction de la Santé), des contrôles analytiques réguliers d'échantillons prélevés sur le marché luxembourgeois, soit des médicaments commercialisés, soit des préparations magistrales, afin de vérifier leurs conformités par rapport aux spécifications prévues dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché, ceci afin de garantir la sécurité du patient.

effectuer des analyses de produits suspectés de contenir des substances médicamenteuses (médicaments falsifiés/ contrefaits, compléments alimentaires, produits d'origine inconnue) en collaboration avec la DPM et la Sécurité Alimentaire (SecuAli) (Direction de la Santé).

effectuer des analyses pour des particuliers (pharmaciens, médecins, privés, autres services du LNS) sur demande spécifique.

promouvoir, en participant à des groupes de travail au niveau international, la reconnaissance des compétences du Service de la chimie pharmaceutique (SCP) parmi les autres laboratoires européens ou institutions.

maintenir et d'améliorer continuellement un système Assurance Qualité, selon la norme ISO 17025, au niveau du Service.

2. Spécificités des activités du SCP

Le SCP n'est pas un laboratoire de «routine», mais effectue des analyses de médicaments et autres produits sur demande. Chaque demande d'analyse, respectivement étude, nécessite une approche particulière notamment dans la façon de résoudre un problème spécifique. De ce fait, il est toujours difficile de prévoir à l'avance le temps que l'analyse d'un échantillon va prendre. Cet aspect est aussi reflété dans la portée du système assurance qualité du Service.

Des réunions régulières ont lieu avec la DPM en vue de coordonner nos activités et de définir des programmes communs d'analyses. Une approche similaire a lieu avec le Service de la Sécurité Alimentaire de la Direction de la Santé, en vue d'analyses très spécifiques sur certains compléments alimentaires.

2.1. Activités analytiques

Les études suivantes ont été effectuées :

Contrôle de qualité de médicaments prélevés sur le marché luxembourgeois. Il s'agit de médicaments à base de : atorvastatine, lovastatine (18 échantillons).

Contrôle de qualité de médicaments (Zerit) prélevés sur le marché européen (France, Roumanie, Italie); analyses effectuées pour le compte de l'Agence Européenne des Médicaments (7 échantillons).

monitoring de médicaments stockés en cas de pandémie (Tamiflu) (6 échantillons respectivement lots).

Analyses de médicaments de produits d'origine inconnue (falsifiés/contrefaits) : entre autres les substances médicamenteuses suivantes ont été détectées: dysfonction érectile (vardénafil, sulfoaldénafil), produits dopants (testostérone, methandiénone, déhydroépiandrostérone), hormones de croissance (somatropine, melanotan II), anesthésiques (lidocaine, prilocaine, tetracaine), divers (amoxicilline, épinéphrine oxoproline, chlorobutanol, albendazole, loratadine, acide salicylique, caféine, théobromine, synéphrine, acétylcystéine, diphénhydramine, vinpocétine, nicotine, anatabine, diosgénine, saliciline, saligénine (22 échantillons).

Analyses de compléments alimentaires en collaboration avec la Sécurité Alimentaire et la Division de la Pharmacie (60 échantillons); les substances (médicamenteuses) suivantes ont été détectées: sildénafil, tadalafil, aminotadalafil, icariine, caféine, théobromine, synéphrine, créatine, vitamines, capsaïcine, resvératrol, chavicine, curcumène, yohimbine, méthoxyisoflavone, diosgénine, bornéol, vératramine jervine, sophoridine, crinamidine, dimethylsulfone, glucosamine.

Analyses pour des particuliers: les substances médicamenteuses suivantes ont été détectées: tamoxifène, morphine, méthanol, pravastatine, simvastatine, amphétamine, sibutramine, méthandiénone, ethinyl estradiol, nandrolone décanoate, testostérone énanthate, piroctone, huiles essentielles, vitamines (30 échantillons).

Contrôle de préparations magistrales (méthadone) (162 échantillons).

Analyses dans le cadre de l'Assurance Qualité (16 échantillons).

Analyses dans le cadre de la standardisation de méthodes (Pharmacopée Européenne et OMS) : méthylprednisolone, péthidine, rémifentanil, mémantine, ciprofloxacine, sitagliptine, (79 échantillons).

Les divers échantillons analysés (produits et substances médicamenteuses) sont au nombre de 400 (319 quant à 2012). Le nombre total d'inscriptions s'élève à 3.969 (y incluant le nombre de dossiers à traiter dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché, procédure centralisée).

2.2. Assurance Qualité

Le Service est attesté par DEQM, selon la norme ISO 17025. Cette attestation est reconnue par les autres membres du réseau des OMCL, par l'EMA et par la Commission Européenne (CE) à Bruxelles. Le Service participe régulièrement à un programme d'essais d'aptitude de laboratoire (contrôle de qualité) organisé par la DEQM. Un audit de réévaluation du service a été programmé pour janvier 2014.

Il faut aussi noter que des discussions sont en cours au niveau européen pour rapprocher ce système d'attestation de la part de DEQM de la procédure d'accréditation au niveau des états membres.

2.3. Activités complémentaires

Le responsable du Service est membre du Comité National d'Éthique en Recherche (CNER) et membre du Conseil d'administration de l'Agence Luxembourgeoise Antidopage. Il participe également en tant qu'expert aux réunions du Conseil d'Administration du Centre de Recherche Public Santé.

Au niveau des activités internationales, le Service a participé à divers groupes de travail, en y présentant un certain nombre de rapports. Ces activités soulignent l'intégration du Service dans le domaine du médicament au niveau de l'U.E.:

2.3.1. Agence Européenne des Médicaments (EMA) :

Comité des médicaments à usage humain (CHMP); ce comité scientifique est chargé de donner un avis à la Commission Européenne pour les demandes d'A.M.M. (procédure centralisée) (le responsable du service est membre coopté réélu pour un nouveau mandat en juillet 2013); divers rapports oraux ont été préparés pour le compte du CHMP

Groupe de Travail: Qualité des Médicaments (le responsable du service est chargé de la présidence de ce groupe).

Cette activité se fait avec l'appui administratif du CRP-Santé. Diverses contributions (rapports scientifiques) ont été faites pour le compte du CHMP.

2.3.2. Commission de l'Union Européenne à Bruxelles :

Travaux dans le cadre de l' «International Conference on Harmonisation», en tant qu'expert pour le compte de la CE et de l'EMA à Londres; le responsable du Service préside un groupe de travail sur l'implémentation de nouveaux standards de qualité dans le domaine pharmaceutique.

2.3.3. Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM, Conseil de l'Europe) :

Pharmacopée Européenne, le responsable du service est membre d'un groupe de travail (produits synthétiques) et a été élu président de la Commission de la Pharmacopée Européenne pour un mandat de trois ans;

Réseau Européen du Contrôle de Qualité des Médicaments; participation à diverses réunions et études en relation avec le réseau. Cette collaboration est indispensable pour la reconnaissance du service comme laboratoire de contrôle des médicaments en Europe.

2.3.4. Organisation Mondiale de la Santé

Réunion d'experts dans le cadre de la préparation de monographies de médicaments contre le SIDA. Le responsable du service est expert auprès de l'OMS.

2.3.5. Divers

Diverses conférences ayant trait aux activités pharmaceutiques du Service devant un public professionnel (industrie pharmaceutique, autorités compétentes).

3. Conclusion et expansion des activités

Les analyses des échantillons prélevés sur le marché national y compris les préparations magistrales, en collaboration avec la Division de la Pharmacie et des Médicaments et du Service de la Sécurité Alimentaire, seront poursuivies, afin d'y marquer la présence de contrôles et d'éviter ainsi la commercialisation de lots non conformes pouvant présenter un risque pour le patient. Ceci est d'autant plus important qu'avec la globalisation et le coût des médicaments, ce risque peut augmenter. Il est prévu notamment de comparer le médicament original avec le(s) produits(s) génériques(s).

En collaboration avec la DPM et la Douane, il est prévu d'intensifier les contrôles en vue de détecter la présence éventuelle de médicaments contrefaits ou produits dopants. S'il y a quelques années encore les médicaments contrefaits étaient essentiellement un problème des pays en voie de développement, cela est également devenu aujourd'hui un problème en Europe. Cette activité est basée sur une directive de la Commission Européenne (médicaments falsifiés). Il est aussi prévu d'effectuer plus de dosages de substances nocives (allergènes, phthalates,

autres conservateurs, formaldéhyde, hydroquinone, etc) dans des produits cosmétiques. La mise en service d'un QTOF-LC/MS devrait permettre une meilleure détection de substances médicamenteuses qui jusqu'à présent ne pouvaient pas être analysées. Le SCP est maintenant en mesure d'analyser des hormones (p.ex. hormone de croissance), polypeptides, macromolécules, mucopolysaccharides, nouveaux dérivés d'inhibiteur PDE-5.

Les activités internationales, nécessaires pour la reconnaissance du service au niveau européen, seront maintenues. Dans ce même ordre d'idées, la participation à des études multinationales, organisées par DEQM, sera intensifiée. Dans le futur, le principe du «work-sharing» entre laboratoires européens prendra de plus en plus d'importance. La collaboration avec l'OMS fait partie de nos responsabilités de contribuer à la mise à disposition de médicaments de bonne qualité pour les pays en voie de développement.

04. 3 - SERVICE DE LA RADIO-PROTECTION

Missions

Les missions du Service d'Analyses Radiologiques (SAR) étant liées à celles de la Division de la Radioprotection (DRP), elles consistent principalement à évaluer, réduire voire empêcher l'exposition aux rayonnements ionisants pouvant engendrer des risques pour la santé. Ces missions sont principalement l'exécution du Traité Euratom ratifié par le Luxembourg en 1957.

La connaissance de l'exposition de la population aux rayonnements ionisants et une appréciation des risques liés à une exposition potentielle sont des éléments indispensables pour accomplir ces missions. Différents types de mesure des rayonnements ionisants sont réalisés:

la mesure de l'exposition des patients en médecine,

la mesure de l'exposition aux rayonnements ionisants sur le lieu de travail,

la mesure de la radioactivité dans la chaîne alimentaire et dans l'environnement.

Les missions sont définies principalement par deux règlements, à savoir un règlement concernant l'exposition à des fins médicales, et un deuxième qui traite l'exposition de la population contre les dangers des rayonnements ionisants. Ces deux règlements se basent sur deux directives européennes (cf. chap.7).

Des informations supplémentaires sur les activités du Service d'Analyses Radiologiques et plus largement de la DRP sont accessibles sur le site Internet <http://www.radioprotection.lu>.

1. Activités liées à l'accident nucléaire à Fukushima

Le 11 mars 2011, un accident majeur s'est produit à la centrale nucléaire de Fukushima Dai-ichi au Japon. Cet accident qui était très médiatisé et a eu un profond impact dans les sociétés envers la sûreté nucléaire. Même si cet accident s'est produit dans l'autre bout du monde, il est sans discussion que l'accident nucléaire survenu à Fukushima a très sollicité la DRP sur plusieurs plans et ceci dès les premières alertes en provenance du Japon. Des mesures complémentaires avaient été conduites en 2011, diffusées quotidiennement sur notre site internet et publiées dans les rapports mensuels. Encore en 2013, quatre demandes d'analyses dans les denrées alimentaires importées directement du Japon ont été réalisées pour le Service de la Sécurité alimentaire.

2. L'exercice « 3en1 » : phase 3

Du 25 au 28 juin 2013, la Lorraine, le Grand-Duché de Luxembourg, la Sarre, la Rhénanie-Palatinat, et la Belgique ont exercés la troisième phase et dernière phase de la série d'exercices nucléaires « 3en1 », organisé au niveau de la Grande Région.

Rappelons, que cet exercice de mesures d'urgence et de protection civile était divisé en trois phases: une première phase axée sur l'activation de la cellule de crise, une deuxième phase portant sur l'extension des mesures d'urgence et la planification de l'évacuation des populations et une troisième phase orientée vers la gestion du post-accidentel.

La dernière phase de l'exercice « 3en1 », était orientée sur la gestion de la situation du post-accidentel, qui n'a jamais été exercée au Luxembourg. Il y avait donc un certain défi pour tous les acteurs nationaux impliqués dans cette dernière phase de l'exercice.

La participation luxembourgeoise au niveau du Service d'Analyses Radiologiques se concentrait essentiellement sur la réception et la mesure d'échantillons prélevés sur la zone contaminée en territoire luxembourgeois. 63 échantillons ont été réceptionnés les 25 et 26 juin 2013 par le Service. Au total, 630 radionucléides furent analysés au cours des deux journées. Les résultats étaient envoyés au plus tard à la fin de chaque journée au centre de crise national. Ces données ont servi de base à une modélisation par les autorités françaises de répartition des émissions radioactives.

Cet exercice a permis de tester la réactivité du Service en cas d'accident nucléaire proche du Luxembourg.

3. Surveillance individuelle des travailleurs exposés aux rayonnements ionisants en 2013

exposition aux rayonnements gamma

Les travailleurs ciblés sont ceux de la médecine nucléaire (MNUC). La surveillance du personnel de médecine nucléaire consiste à collecter des échantillons d'urines à un rythme régulier chez le personnel hospitalier. Ces échantillons sont analysés au SAR. Une réunion bilan annuelle est régulièrement organisée avec la Médecine du Travail et les responsables des services de MNUC. En 2013, 38 échantillons ont été contrôlés dans le cadre de ce programme.

exposition au radon et à ses produits de filiation

L'exposition des travailleurs qui au cours de leurs activités professionnelles sont soumis à des expositions du radon et de ses produits de filiation, correspond à une concentration moyenne de 1000 Bq/m³ de gaz radon sur base d'un temps de travail de 1700 heures annuelles. Le service contrôle régulièrement depuis plus de 10 ans les lieux de travail susceptibles d'avoir une exposition élevée au radon. En 2013, 4 établissements ont été surveillés. Aucun changement par rapport aux années précédentes n'a été constaté.

4. Mesures de la radioactivité dans l'environnement et dans la chaîne alimentaire

Au sein de la Division de la Radioprotection (DRP), les mesures de la radioactivité dans la chaîne alimentaire et dans l'environnement sont faites par un réseau de stations et par le Service d'Analyses Radiologiques (SAR). Ces mesures par réseau et par le SAR sont des applications des articles 35 et 36 du Traité EURATOM. C'est pourquoi le SAR envoie chaque année via le programme RemData de la Commission européenne, la majorité de ses données au centre JRC d'Ispra en Italie.

En complément au réseau de stations de mesures de l'air ambiant, le SAR contrôle les activités d'échantillons issus de la chaîne alimentaire et de l'environnement prélevés au Luxembourg. Au cours de l'année 2013, 933 échantillons

ont été réceptionnés par le SAR. Ce chiffre reste stable par rapport aux années précédentes. La répartition des échantillons permet de constater que 2/3 d'entre-eux sont issus de l'environnement (eaux de surface et de pluie, boue, terre,...) et de la chaîne alimentaire (lait, fruits, légumes,...). La mesure du radon n'est pas intégrée dans ces chiffres.

La surveillance radiologique de l'eau potable est intégrée dans un programme distinct de celui de l'environnement et de la chaîne alimentaire s.str. Ce programme permet de contrôler l'eau de distribution produite au Luxembourg par 43 producteurs (syndicats d'eau, communes,...) auxquels s'ajoutent 3 brasseries et 1 société. Ce programme va devoir être revu au cours de 2014 en raison de la publication de la Directive européenne 2013/51.

Les résultats de la surveillance du réseau automatique ainsi que les échantillonnages dans divers milieux biologiques et dans la chaîne alimentaire n'ont pas révélé d'augmentation significative de la radioactivité artificielle résiduelle. Dans l'ensemble, l'exposition de la population luxembourgeoise demeure faible.

Les résultats de la surveillance des 18 stations de mesure d'aérosols du réseau ainsi qu'une partie des résultats des échantillons issus de l'environnement et de la chaîne alimentaire sont publiés mensuellement.

5. Mesures du radon dans l'air

Comme mentionné au chapitre 3, certains lieux de travail font l'objet d'un contrôle régulier en ce qui concerne le radon dans l'air. Le service fait également des mesures pour le public. Au total, 55 mesures ont été réalisées en 2013. Ces mesures faites dans les habitations privées permettent d'accumuler des données qui vont être incorporées dans une carte radon. Une collaboration avec l'Agence Fédérale de Contrôle Nucléaire de Belgique a été mise en place en 2013. Le service a eu plusieurs réunions à ce sujet à Bruxelles ou encore à Mons.

6. Accréditation ISO/CEI 17025

En avril 2013, le service a passé son troisième audit de suivi OLAS. Un nouvel auditeur, Monsieur P. Vermaercke du SCK de Mol (Belgique) a commencé son cycle d'audit de 3 ans. L'audit interne de novembre 2013 a été réalisé par une équipe d'auditeurs de l'IRE de Fleurus (Belgique). Cet audit a permis de faire un bilan sur la mise au point d'une nouvelle technique de mesure de l'indice d'activité en alpha-global dans les eaux qui pourrait être accréditée en 2014. Ces audits sont à chaque fois une plus-value pour le service grâce aux échanges d'expériences. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle le service insiste pour maintenir voire élargir ses contacts avec les laboratoires de radiophysique des pays voisins (Allemagne, France et Belgique).

7. Directives européennes

La DRP et donc le service d'analyses radiologiques étaient impliqués dans la négociation au groupe des questions atomiques et la transposition des directives européennes suivantes :

Directive 2013/59/EURATOM du conseil du 5 décembre 2013 fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire contre les dangers résultant de l'exposition aux rayonnements ionisants. La directive adresse avec ses 109 articles tous les domaines de radioprotection ce qui explique le délai de transposition de 4 ans.

Directive 2013/51/EURATOM du Conseil du 22 octobre 2013 fixant des exigences pour la protection de la santé de la population en ce qui concerne les substances radioactives dans les eaux destinées à la consommation humaine à transposer dans un délai de 2 ans.

8. Commission belgo-luxembourgeoise

La mise en place de cette Commission émane d'un accord passé le 14 mai 2013 entre le Ministre belge de l'Intérieur et le Ministre luxembourgeois de la Santé, portant sur l'organisation de la coopération bilatérale en matière de sûreté nucléaire et de radioprotection. La première réunion de la Commission Belgo-Luxembourgeoise de Sûreté Nucléaire et de Radioprotection a eu lieu le 19 décembre 2013 à Bruxelles. Il a été décidé que les activités du SAR portant sur le radon et les mesures radiologiques de routine dans l'environnement et dans la chaîne alimentaire seront intégrées dans cet accord. Les personnes de contacts ont été désignées officiellement lors de la réunion de décembre 2013. Une prochaine rencontre aura lieu en décembre 2014 à Luxembourg.

04. 4 - SERVICE DE LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE & HYGIÈNE DU MILIEU (SUBI)

Missions

Les activités du LHMSB sont orientées sur la détection d'éléments et de substances chimiques dans l'environnement domestique ou professionnel ainsi que sur l'évaluation de leur impact sur la santé. Les analyses de substances organiques volatiles, biocides, retardateurs de flamme, phthalates et autres, sont effectuées sur des échantillons d'air ambiant, sur des échantillons matriciels et sur des produits et objets usuels. L'identification de l'origine d'une exposition nocive permet de réduire et d'améliorer la qualité de vie des personnes concernées.

Dans le cadre de la surveillance biologique de personnes exposées à domicile ou sur leur lieu de travail, des analyses spécifiques de biomonitoring sont effectuées sur des échantillons biologiques (programme de Human biomonitoring).

Le développement permanent de prestations spéciales permet de répondre aux besoins de l'évolution foudroyante du secteur « environnement et santé ».

1. Activités

1.1. Analyses « environnement et santé »

En 2013, le nombre d'analyses et de recherches quantitatives effectuées dans le cadre de la médecine de l'environnement est au total de 44.452 recherches et dosages de substances volatiles, aldéhydes, biocides, phthalates, retardateurs de flamme et d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). Ceci représente une nouvelle croissance de 19,1% du nombre de paramètres analysés par rapport à 2012 (37.315) et de 9,1% en nombre d'échantillons traités. S'y rajoutent les dosages semi-quantitatifs moléculaires complexes (312 échantillons) ainsi que quelques 3.000 dosages d'éléments dans différentes matrices de type environnemental.

De nouvelles prestations telles que le dosage des aldéhydes dans l'air ambiant (12 nouveaux paramètres) depuis 2011/2012 ou le dosage de métaux lourds (analyse multiélément) sur des échantillons matriciels (tels poussières p.ex.) depuis 2012 ont su compléter notre offre d'analyses ainsi que le développement en 2013 d'une méthode pour le dosage des polychlorobiphényles (PCB) à partir de 2014.

Les services étatiques de la médecine du travail et de la médecine de l'environnement ont été à la base de plus de 85% des demandes d'analyse.

Une collaboration future de contrôle du marché a été envisagée avec l'ILNAS (couleurs de tatouage, cigarettes électroniques) pour 2014/2015.

À noter que l'évolution dans ce domaine de plus en plus complexe nécessite des compétences spécifiques et de haut niveau.

1.2. Analyses toxicologiques, pharmaceutiques, alimentaires et vétérinaires

En sous-traitance pour différents services internes (TOX ; MED ; ALI) et externes (VET), des dosages de métaux lourds (notamment plomb, mercure, cadmium et arsénique) ont été réalisés par le service d'Hygiène du Milieu et de Surveillance Biologique.

Les demandes complexes de spéciation d'éléments (p.ex. arsénique organique/inorganique) émanant notamment des services de la Direction de la Santé n'ont malheureusement pas pu être réalisées faute d'équipement et de ressources humaines.

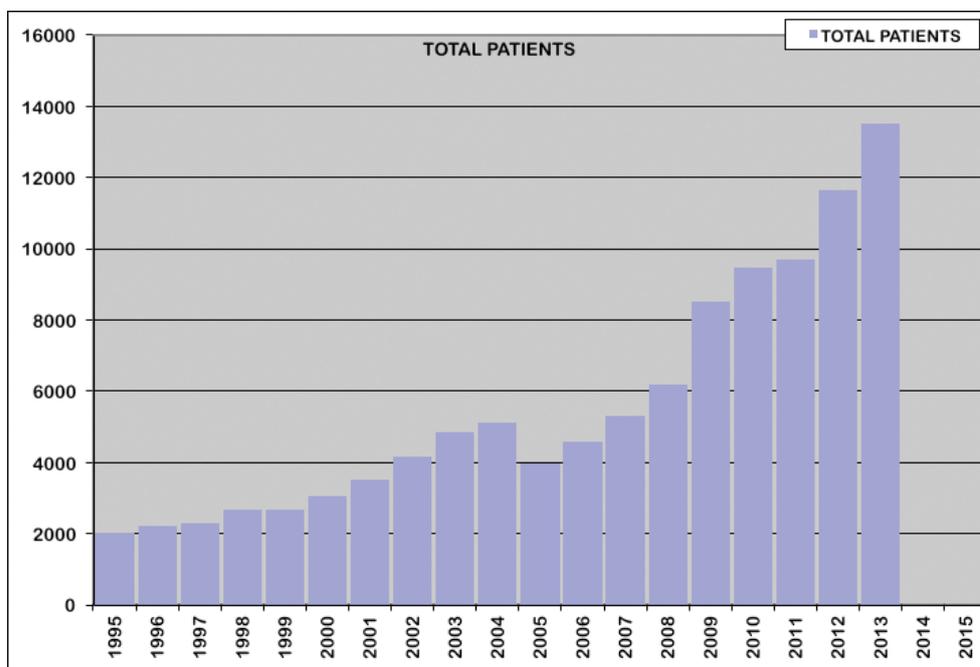
1.3. Programme de surveillance des crèches et garderies pour enfants

Un total de 10 crèches et garderies d'enfants furent surveillées en 2013 afin de détecter la présence éventuelle de substances nocives auxquelles pourraient être exposés les plus jeunes.

44 échantillons ont ainsi été transmis au LHMSB pour analyses des mousses de matelas, des poussières domestiques, des produits de nettoyage, des objets usuels ou des tapis.

1.4. Analyses élémentaires

Le nombre de patients a augmenté de +1.7% en 2013 pour un total de 24.458 recherches (24.030 en 2012 ; 18.945 en 2011) et analyses biologiques effectuées sur 13.504 dossiers de patients (11.636 en 2012 ; 9.718 en 2011).



(Graphique : Evolution des demandes d'analyses biologiques traitées depuis 1995 par le LHMSB)

La progression disproportionnée du nombre de dossiers (+16% par rapport à 2012) par rapport au nombre d'analyses résulte notamment de la progression des demandes mono-élémentaires en sélénium sérique d'une étude médicale (8.216 en 2013 contre 6.329 en 2012).

Le développement de dosages de type érythrocytaire développés en 2010 a connu une vraie explosion en 2013 ce que révèle notamment le paramètre du magnésium intracellulaire (2.178 dosages réalisés en 2013 par rapport à 725 en 2012, respectivement 256 en 2011). À noter que ce paramètre demande une pré-analytique complexe non repris spécifiquement dans la nomenclature de la CNS.

Des analyses de métaux lourds sur des échantillons de denrées alimentaires, de lait de vache et de poussières domestique ont été effectuées à la demande et pour le compte de tiers (établissement de contrôles étatiques).

Le dosage des paramètres accrédités selon ISO 17025 constitue près de 70% des analyses élémentaires effectuées.

1.5. Surveillance biologique du saturnisme

Le LHMSB effectue la surveillance biologique de la protection de la santé des travailleurs exposés au plomb (R.g.-d. du 30 juillet 2002). Notamment sur ordonnance médicale des services de santé au travail, 501 dosages de plomb sanguin et de zinc-protoporphyrines (341) et d'acide delta-aminolévulinique (32) ont été effectués.

Toutefois, le LHMSB, orienté aussi bien vers les analyses biologiques et non-biologiques comme laboratoire de référence en ce qui concerne le dosage d'éléments, compte transférer en 2014 les analyses non-élémentaires (acide delta-aminolévulinique, zinc-protoporphyrines et lysozyme) vers le service de la Biochimie et de reprendre le dosage du iode urinaire (des raisons économiques et écologiques justifient le dosage par ICP-MS) afin de consolider sa position de laboratoire de référence en matière de dosage élémentaire.

1.6. Surveillance biologique de l'hydrargyrisme

Le Triple Test Mercurique (publié en 2004) est devenu un outil indispensable pour l'évaluation de la charge en mercure d'un patient. Ainsi, 90 programmes de comparaison multi-élémentaire avant/après chélation au DMPS comprenant des analyses capillaires et de chewing-gum ont été réalisés en 2013 dans le contexte de l'exposition hydrargyrique.

À noter que le LHMSB jouit d'une renommée internationale en ce qui concerne ce type d'analyse.

1.7. Surveillance biologique des hémodialysés vis-à-vis de leur exposition à l'aluminium

La surveillance biologique des patients des centres d'hémodialyse vis-à-vis de leur exposition à l'aluminium est effectuée par notre laboratoire conformément à une Résolution Communautaire. Dans ce cadre et considérant l'intérêt dans le contexte de vaccinations ainsi qu'en pédiatrie, 387 analyses d'aluminium sérique (347 en 2012 ; 327 en 2011) ont été réalisées en 2013.

1.8. Accréditation à la norme ISO 17025/2005, «Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'essais et d'étalonnage » :

Au cours de l'année 2013, le laboratoire a fait vivre son système qualité conformément à la norme ISO 17025/2005. Le premier cycle d'accréditation étant venu à terme en février 2011, l'audit de prolongation a confirmé à nouveau la qualité et la compétence du LHMSB.

Au vu du déménagement du LNS au site de Dudelange une suspension volontaire de l'accréditation a été introduite auprès de l'OLAS pour la fin d'octobre 2013. Une reprise est prévue pour la première moitié de 2014.

En vue d'une continuité dans les démarches qualité du LHMSB, suite à l'obtention du Prix Luxembourgeois de la Qualité en 2008 (terme de validité 2011), une prise de contact directe avec les principaux clients/partenaires existants et potentiels reste indispensable pour approfondir ou créer de nouvelles collaborations.

2. Divers

collaboration au projet européen « COPHES », UE FP7,
collaboration au projet européen « DemoCOPHES », UE Life+,
présentations et conférences ; MS, CRP-GL,
collaborations avec SME-DS, DST-DS, DCA-LNS, CRP-GL, LMVE, LAM, ILNAS, e.a.,
formation interne et externe du personnel ; cours INAP, OLAS, conférences SLBC, e.a.,
participation aux programmes EQAS de la UK-NEQAS, BGIA, CDC , e.a.,
participation aux travaux du Comité d'Accréditation OLAS,
consultance de plusieurs services du LNS dans le cadre de leur accréditation,
encadrement de stagiaires ATM et étudiants, travaux et rapports de fin d'études,
plusieurs publications scientifiques, posters, présentations et conférences.

3. Publications

Bellanger M, Pichery C, Aerts D, Berglund M, Castano A, Cejchanová M, Crettaz P, Davidson F, Esteban M, Exley K, Fischer ME, Gurzau AE, Halzlova K, Katsonouri A, Knudsen LE, Kolossa-Gehring M, Koppen G, Ligocka D, Miklavcic A, Reis MF, Rudnai P, Tratnik JS, Weihe P, Budtz-Jørgensen E, Grandjean P : Economic benefits of methylmercury exposure control in Europe: Monetary value of neurotoxicity prevention. *Environ Health*. 2013 Jan 7;12(1):3

Birgit Karin Schindler, Marta Esteban, Holger Martin Koch, Argelia Castano, Stephan Koslitz, Ana Canas, Ludwine Casteleyn, Marika Kolossa-Gehring, Gerda Schwedler, Greet Schoeters, Elly Den Hond, Ovnair Sepai, Karen Exley, Louis Bloemen, Milena Horvat, Lisbeth E. Knudsen, Anke Joas, Reinhard Joas, Pierre Biot, Dominique Aerts, Ana Lopez, Olga Huetos, Andromachi Katsonouri, Katja Maurer-Chronakis, Lucie Kasparova, Karel Vrbík, Peter Rudnai, Miklos Naray, Cedric Guignard, Marc E. Fischer, Danuta Ligocka, Beata Janasik, M. Fátima Reis, Sónia Namorado, Cristian Pop, Irina Dumitrascu, Katarina Halzlova, Eleonora Fabianova, Darja Mazej, Janja Snoj Tratnik, Marika Berglund, Bo Jönsson, Andrea Lehmann, Pierre Crettaz, Hanne Frederiksen, Flemming Nielsen, Helena McGrath, Ian Nesbitt, Koen De Cremer, Guido Vanermen, Gudrun Koppen, Michael Wilhelm, Kerstin Becker, Jürgen Angerer : The European COPHES/DEMOCOPHES project: Towards transnational comparability and reliability of human biomonitoring results. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* (in press)

4. Conference Proceedings

Roel Smolders, Elly Den Hond, Eva Govarts, Gudrun Koppen, Hanny Willems, Reinhard Joas, Ludwine Casteleyn, Anke Joas, Pierre Biot, Dominique Aerts, Angerer Jürgen, Marika Berglund, Louis Bloemen, Argelia Castaño, Milena Cerna, Pierre Crettaz, Marta Esteban, Karen Exley, Eleonora Fabianova, Ulrike Fiddicke, Marc Fischer, Arno Christian Gutleb, Adamos Hadjipanayis, Katarina Halzlova, Milena Horvat, Marek Jakubowski, Andromachi Katsonouri, Lisbeth Knudsen, Holger M. Koch, Marika Kolossa-Gehring, Andrea Krskova, Andrea Lehmann, Danuta Ligocka, Ioana-Rodica Lupsa, Darja Mazej, Maurice Mulcahy, Sónia Namorado, Jeanette Nielsen, Fátima M. Reis, Peter Rudnai, Gerda Schwedler, Ovnair Sepai, Janja Tratnik Snoj, Greet Schoeters : Interpreting biomarker data from the COPHES-DEMOCOPHES twin projects: Using lifestyle and environmental data to understand biomarker differences among countries. In proceeding of: 9th International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health, Manchester, United Kingdom, 09/2013

5. Presentations and Posters:

Gutleb AC, Fischer ME, Cocco E, Yegles M, Guignard C, Arendt M, Hoffmann L : DemoCophes in Luxembourg : A small countries perspective.

Fischer ME, Gutleb AC, Arendt M : Human Biomonitoring in Europe – Cophes DemoCophes.

6. Les moyens humains

1 ingénieur

2 laborantins (dont 1 à plein temps et 1 à mi-temps).

1 secrétaire mi-temps

5 ATM (dont 2 à plein temps, 2 à 75% et 1 à mi-temps)

7. Conclusion

L'année 2013 se caractérise par le transfert d'analyses existantes et le développement de nouvelles prestations analytiques, la migration informatique centralisée (GLIMS) du traitement des analyses biologiques (première étape) ainsi qu'une nouvelle forte progression en nombre d'analyses.

L'évolution quantitative et qualitative du service d'hygiène du milieu et de surveillance biologique depuis une décennie risque fortement de freiner son développement sans adaptation en matière organisationnelle, instrumentale et de ressources humaines. Toute évolution et progression des activités ainsi qu'au vu de la complexité croissante des analyses et des projets de développement en attente, l'organisation en matière de ressources humaines est à considérer comme une priorité pour 2014 justifiant les besoins scientifiques et de recherche de haut niveau.

La consolidation des activités centralisées au nouveau site et selon le nouveau statut du LNS, la migration informatique (GLIMS, phase 1), la formation et l'intégration de nouveaux collaborateurs liée à la réorganisation interne en raison de nouveaux besoins et de départs de personnes-clés, le développement de nouvelles prestations, la recherche de développements futurs ainsi que la standardisation de certaines procédures opérationnelles et d'analyses ont été les champs d'actions principaux de l'année 2013.



5. DÉPARTEMENT ADMINISTRATIF ET FINANCIER

- 05.1** Service Ressources Humaines
- 05.2** Service Finances
- 05.3** Service Informatique
- 05.4** Service Infrastructure et Logistiques
- 05.5** Service Achats
- 05.6** Service Gestion des Projets de Recherche

05. 1 - SERVICE RESSOURCES HUMAINES

Missions

Le service Ressources Humaines assure la gestion de tous les dossiers du personnel et est impliqué dans les engagements, promotions et sanctions.

1. Activités

Au 31 décembre 2013, le Laboratoire national de Santé compte un effectif total de 222 agents à titre définitif (En 2012: 211 agents), dont 71 collaborateurs bénéficient d'un travail à temps partiel.

En plus, 2 agents publics faisant partie de l'effectif du LNS sont détachés auprès d'autres organismes. Le premier est détaché depuis 2009, auprès du service de la sécurité alimentaire. Le deuxième est détaché depuis 2010 auprès de la représentation permanente à Bruxelles.

En 2013, le LNS a procédé aux engagements suivants :

22 nouveaux agents ont été embauchés à durée indéterminée (dont 1 démissionnaire au cours de l'année) et ce pour assurer le remplacement du départ des agents (8) ou pour occuper des postes nouvellement créés (14).

2 avenants sur des contrats à durée indéterminée ont été signés dans le cadre d'augmentations de tâches.

28 contrats ou avenants à durée déterminée ont été émis pour suffire aux remplacements de personnel absent (maladie, congés de maternité et parentaux).

Les postes nouvellement créés se situent essentiellement au niveau du département administratif et financier et s'expliquent par le changement de statut du LNS intervenu au 1er janvier 2013.

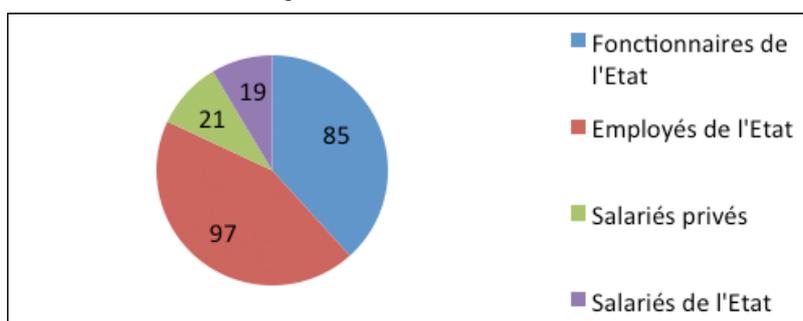
Outre des contrats de travail classiques, le LNS propose d'autres formes de conventions de collaborations: des contrats de stage (2013 : 13 stagiaires) et des contrats d'occupation d'élèves et d'étudiants (2013 : 17).

En matière de traitement de candidatures, le service ressources humaines a reçu un total de 1.335 candidatures dont 1.199 pour des postes annoncés et 136 candidatures spontanées.

En matière de gestion des compétences, le service collabore étroitement avec l' »Institut national d'administration publique » (INAP), l'Office Luxembourgeois d'Accréditation et de Surveillance (OLAS) et l' »Office Luxembourgeois d'Accroissement de la Productivité » (OLAP).

1.1. Ventilation des collaborateurs par statut

Base de référence : 222 agents au 31.12.2013



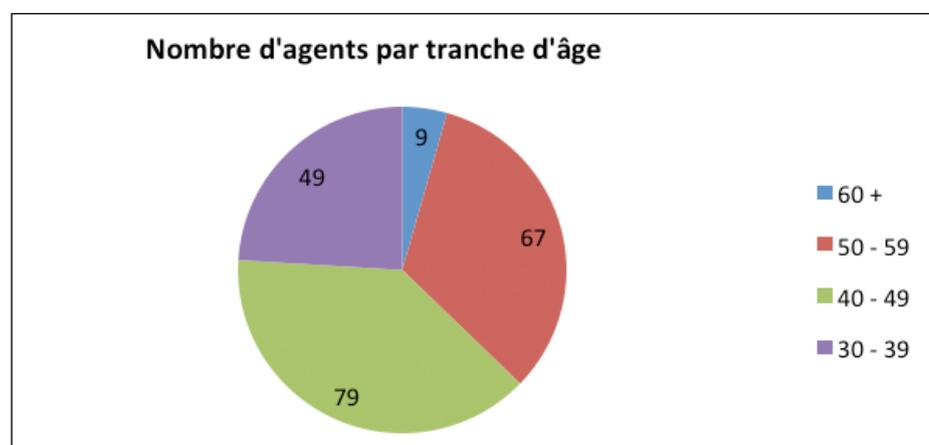
Plus que la majorité des agents du LNS travaillent sous le statut public, à savoir 90,50% (employés, fonctionnaires et salariés de l'Etat). Les agents avec un statut privé représentent actuellement 9,50%.

1.2. Ventilation par âge et par sexe

En analysant de près l'effectif du Laboratoire national de santé au 31.12.2013, on constate que l'effectif est composé à 66% de femmes et à 35% d'hommes.

En ce qui concerne l'âge moyen des agents, ce dernier se situe à 44,4 ans. Pour les femmes, l'âge moyen se situe à 44,7 ans, tandis que pour les hommes l'âge moyen est de 43,7 ans.

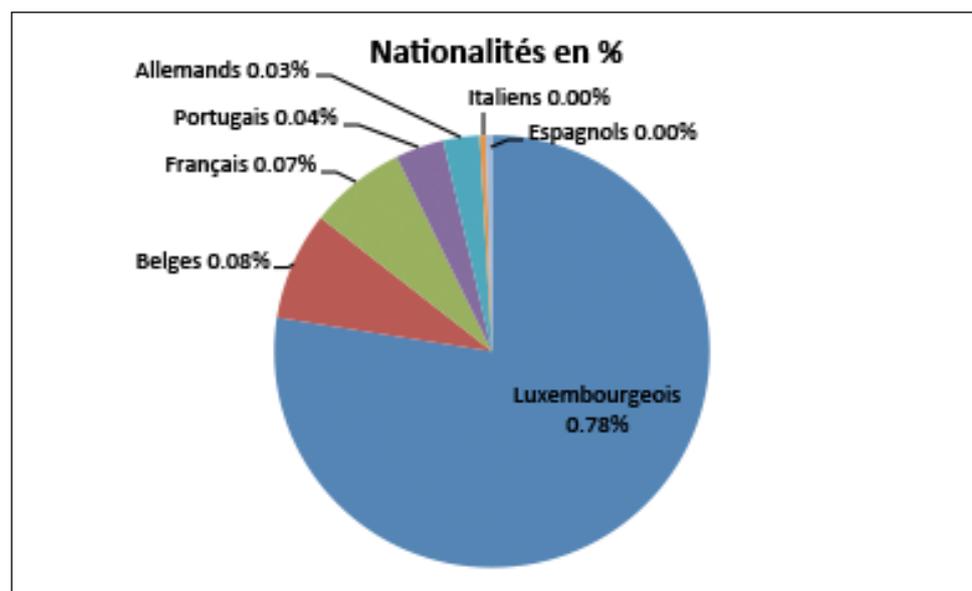
Classification suivant l'âge, base de référence : 222 agents au 31.12.2013



1.3. Ventilation par nationalité

Le Laboratoire national de santé compte 7 nationalités différentes.

Base de référence : 222 agents au 31.12.2013



2. Frais de personnel

Les frais de personnel ont augmenté de l'ordre de 4,11% par rapport à 2012. Ces derniers représentent toujours, à l'instar des exercices passés, la plus grande dépense budgétaire du LNS.

Cette augmentation s'explique par les éléments suivants :

nouveaux engagements ;

avancement de carrières ;

application de l'indexation de l'échelle mobile des salaires.

3. Activités « Médiation »

En 2013, la médiatrice a participé à une formation continue intitulée : « Mobbing ». D'après les statistiques 2012 de « Mobbing asbl, le « mobbing » génère des coûts d'absentéisme de l'ordre de 16,5 mio €/an au Luxembourg et les femmes sont les plus touchées (70% des cas). Rarement des conflits entre collègues sont à l'origine du mobbing mais des problèmes organisationnels en rapport avec la hiérarchie de l'entreprise ou de l'administration. On estime qu'en moyenne entre 10-15% du temps de travail du harceleur sont investis dans la planification des actions de mobbing.

En 2013, huit demandes d'intervention ont été adressées à la médiatrice. Ces demandes de médiation émanaient aussi bien de la part de la direction du LNS que de la part des agents. A noter que les demandes de médiation sont en progression par rapport à 2012 (3 demandes), ce qui peut être expliqué par le fait qu'en 2013 le Laboratoire national de Santé a changé son statut et est devenu établissement public. Cette nouvelle donne associée au déménagement à Dudelange a certainement pesé sur la confiance des agents et la gestion du changement n'a peut-être pas été maîtrisée à tous les niveaux.

4. Moyens humains

3 agents (dont un occupé à temps-plein et deux agents occupés à hauteur de 75%).

05. 2 - SERVICE FINANCES

Missions

Le service financier se compose de l'unité « comptabilité » et de l'unité « facturation ».

Les missions de l'unité « comptabilité » sont les suivantes :

- la vérification et la validation des bons de commandes ;*
- la vérification des factures fournisseurs par rapport aux bons de commandes ;*
- le contrôle et suivi des divers budgets d'exploitation attribués aux divers services ;*
- l'enregistrement et l'archivage de toute pièce comptable;*
- l'élaboration de rapports de gestion et de situation financière ;*
- la comptabilisation et le paiement des pièces fournisseurs ;*
- la comptabilisation et le paiement des analyses effectuées à l'étranger ;*
- la comptabilisation et le paiement des salaires des salariés privés ;*
- la comptabilisation et le paiement des indemnités et autres jetons de présence.*

Les missions de l'unité « facturation » consistent à :

- l'établissement de la facturation de toutes les analyses faites dans les différents services du LNS,*
- le suivi de cette facturation (envoi de factures, envoi des rappels, saisie des paiements, gestion des réclamations, etc.) ;*
- l'établissement de rapports réguliers sur l'état des recettes ;*
- améliorer le potentiel de facturation existant du LNS en identifiant toute nouvelle recette pouvant être facturée ;*
- identifier toute prestation réalisée par le LNS pouvant générer de recettes supplémentaires.*

1. Activités de l'unité comptabilité

Suite au changement de statut intervenu au 1er janvier 2013, l'unité « comptabilité » du LNS s'est vue octroyer de nouvelles missions, à savoir :

Implémentation d'une comptabilité commerciale ;

Introduction d'une comptabilité analytique ;

Configuration et manipulation d'un logiciel de gestion et de comptabilité ;

Formation du personnel aux techniques comptables commerciales et aux nouveaux logiciels de gestion et de comptabilité ;

Réalisation des paiements fournisseurs par l'interface électronique « Multiline » ;

Paiement des salaires, de primes, jetons et autres indemnité au personnel du LNS

L'unité facturation traite environs 5.000 factures fournisseurs par an, représentant un chiffre d'affaires global de l'ordre de 7 Mio d'euros par année. L'enjeu de l'unité comptabilité réside à faire respecter dans la mesure du possible, les divers seuils budgétaires accordés aux différents services du LNS et le cas échéant de traiter, respectivement de résoudre les problèmes de dépassement de budget d'un service particulier.

1.1. Moyens humains

Pour faire face à ces nouvelles missions, un nouvel agent a été recruté en 2013 et un agent à mi-temps y est occupé depuis mi 2013 à temps plein. Ainsi, au 31 décembre 2013 le nombre d'agents affectés à l'unité « comptabilité » s'élevait à 3 agents à temps-plein.

2. Activités de l'unité facturation

Le changement de statut du LNS intervenu en début d'année 2013, a entraîné pour l'unité « facturation » un regain d'activités. Ainsi, les recettes générées à partir de 2013 seront intégralement affectées au budget de fonctionnement de l'établissement et serviront à diminuer dorénavant le montant de la dotation étatique initiale nécessaire au fonctionnement du LNS, d'où l'intérêt pour le LNS d'en accroître le montant, respectivement d'en améliorer la perception. Les activités de l'unité « facturation » se résument comme suit :

Identifier et facturer toute nouvelle recette potentielle du LNS ;

Contrôle des ordonnances des services de sérologie, surveillance biologique, biochimie, hormones, hématologie dans le logiciel « GLIMS© » pour compléter, voire corriger la saisie de la réception centralisée ;

Saisie manuelle des services de bactériologie, cytogénétique, onco-hémato, toxicologie, toxicologie médico-légale dans « Glims ». (1.000/mois) ;

Agrafer et classer les ordonnances des différents services en provenance de la réception centralisée (3.000 à 4.000 ordonnances/mois) ;

Impression, tri et classement des ordonnances de cytologie nécessaires au remboursement par la CNS (entre 7.000 et 10.000/mois) ;

Suivi et saisie-envoi des factures (entre 300 à 500 par mois), des rappels et saisie des paiements de factures dans « Glims » ;

Introduction de corrections de factures dans « Glims » sur base du retour de la CNS, cette correction se fait manuellement en modifiant, respectivement en annulant moyennant des notes de crédit, les factures retournées par la CNS ;

Saisie des extraits des comptes bancaires dans des fichiers Excel (nouveau compte, ancien compte) – compte recette.

-Mise à jour du fichier relatif aux paiements de toute facture ou loyer rendu au LNS ;

-Mise à jour du fichier des factures non payées due au manque d'adresse exacte du patient.

2.1. Moyens humains

3 agents, dont 2 agents occupés à hauteur de 50%.

05. 3 - SERVICE INFORMATIQUE

Missions:

Les missions du service informatique se résument comme suit :

Gérer au quotidien une infrastructure informatique reprenant plus de 400 ordinateurs, que ce soit dans le domaine de la bureautique, dans le domaine de l'équipement des machines d'analyses, que dans le domaine des systèmes d'informations répartis sur une quarantaine de serveurs (Windows, vmWare et Linux etc...). Cette gestion s'articule non seulement aux applications informatiques et autres logiciels, mais également au matériel en dure, c'est-à-dire la « Hardware » ;

Entretenir et développer l'application informatique cœur du LNS dénommée « GLIMS » et utilisée par les différents services du LNS pour la gestion des patients, des analyses, l'établissement des rapports de résultats d'analyses, etc. ;

Assurer au quotidien un support technique à plus de 220 personnes utilisatrices des différents outils informatiques ;

Développer et mettre à jour des solutions informatiques aux fins de garantir l'évolution des techniques utilisées au sein du LNS, pour se conformer aux nouvelles réglementations imposées en matière informatique ;

Mettre à jour les informations des sites Intranet et Internet du LNS, ainsi que celui du IAM ;

Implémentation de règles de sécurité et autres procédures, aux fins d'assurer et de garantir l'intégrité et la sécurité des données informatiques au sein du LNS.

1. Activités:

Au cours de l'année 2013, le service informatique a réalisé les divers travaux suivants:

Installation d'une plateforme «Cyberlab » devant permettre une communication des rapports d'analyses via Internet, la première phase étant accomplie ;

Centralisation de la sauvegarde des données des différents sites et services vers un point central (Backups TSM) en supprimant les bandes (cassettes) isolées et par la même occasion, une réduction des manipulations ;

Réalisation d'un inventaire et d'une identification des besoins en matériel informatique ;

Intégration des services « bactériologie » et « surveillance biologique » à l'application centrale « GLIMS » en développant et personnalisant le rapport et le compte-rendu des résultats d'analyses y afférents. De même, la première étape pour l'intégration du service « toxicologie » est achevée ;

Suite au déménagement à Dudelange, le service informatique à assuré l'intégration de tous les nouveaux équipements d'analyses (de différents modèles et marques), à l'application « GLIMS », en fournissant les interfaces nécessaires (matériel et logiciel) pour une transmission des données dans les deux sens ;

Installation et configuration un système « Intranet » pour la communication en interne d'informations au personnel du LNS ;

Mise à jour régulière des différents sites de communications (internet et Intranet) du LNS pour assurer un haut niveau d'information en interne comme en externe au sujet du déménagement du LNS ;

Mise en place d'une procédure de réplique des données sauvegardées sur bandes pour le service d'identification génétique dans le but de répondre favorablement à un audit lors de son accréditation;

Soutien technique pour la mise en place de l'outil de gestion d'entreprise « WIGES », en l'alimentant par des informations et autres données d'expérience provenant de l'outil de gestion des commandes qui avait été développé en interne ;

Développement et mise en place d'une stratégie de consolidation des différents systèmes informatiques dans le cadre de la préparation du déménagement vers Dudelange ;

Intégration du service de toxicologie, initialement isolé sur le campus universitaire au Limpertsberg, dans l'infrastructure informatique globale du LNS, dans le but de faciliter son intégration générale au sein de la nouvelle structure à Dudelange ;

Organiser pour le nouveau bâtiment à Dudelange, avec la collaboration des architectes et autres responsables de l'Administration des Bâtiments publics et du Centre des technologies de l'Information de l'Etat, la totalité des besoins requis pour la nouvelle solution informatique ;

Réalisation, installation et sécurisation d'une nouvelle infrastructure complète dans le nouveau bâtiment de Dudelange: réseau, stockage, sauvegardes et serveur ;

Implémentation d'un support informatique aux différents systèmes techniques mis en œuvre au sein du nouveau bâtiment à Dudelange ;

Mise en place d'une solution de réplique de données et des machines entre les différents sites, Luxembourg-ville et le nouveau bâtiment à Dudelange ;

Développement et mise en place d'une solution d'impression par badge pour une meilleure gestion des imprimés ;

Organiser et déplacer des systèmes ainsi que des machines provenant d'un réseau « ouvert » de Luxembourg-ville vers des réseaux sécurisés dans la nouvelle infrastructure à Dudelange ;

Organiser le déménagement de tous les équipements informatiques qui sont requis dans le nouveau bâtiment à Dudelange ;

Gestion du système de contrôle d'accès du nouveau bâtiment à Dudelange et mise en place de la programmation des accès du personnel LNS, ainsi que l'impression des cartes d'accès personnalisée de chaque agent ;

Résolution de tous les problèmes informatiques rencontrés lors du déménagement à Dudelange ;

2. Moyens humains :

En début d'année 2013, l'équipe du service informatique comptait uniquement 2 collaborateurs. Compte tenu de l'ampleur des tâches à assumer à l'avenir, notamment liée à l'essor des nouvelles techniques informatiques mises en place au sein du nouveau site du LNS à Dudelange, un renforcement subséquent de l'équipe informatique était plus que nécessaire. Ainsi, l'année 2013 a été marquée par l'arrivée de 3 nouveaux informaticiens pour renforcer l'équipe existante.

05. 4 - SERVICE INFRASTRUCTURE ET LOGISTIQUES

Missions :

Le service infrastructure et logistiques se compose de l'unité sécurité, de l'unité technique interne, de l'unité nettoyage, de l'unité transport et de l'unité accueil. Les missions tombant dans le cadre du service infrastructure et logistiques sont :

La coordination de toutes les activités qui sont à mettre en œuvre pour veiller à la sécurité et à la santé de tout le personnel du LNS ;

La coordination du service technique interne ; dont notamment la gestion quotidienne des problèmes liées aux techniques et autres infrastructures du nouveau bâtiment à Dudelange ;

La coordination du service nettoyage qui s'occupe de l'entretien des bureaux, des laboratoires ainsi que de la stérilisation des outils de travail ;

La coordination du service de transport en charge d'acheminer les échantillons ;

La coordination du service accueil en charge d'accueillir les visiteurs et patients du LNS ;

La coordination des différentes entreprises relevant de tous les corps de métiers pour assurer la finition du nouveau bâtiment, dont notamment la réception de matériel, réception des techniques du nouveau bâtiment, l'organisation du déménagement, ainsi que l'exécution du déménagement, etc.

1. Activités

Suite au changement de statut du LNS au 1er janvier 2013, la division technique du LNS est transformée en un service infrastructures et logistique. Les anciens services du nettoyage et de l'accueil sont intégrés dans ce nouveau service et le nombre de personnes travaillant dans ledit service passe de 7 à 24 personnes.

L'année 2013 a été principalement marquée par la préparation et la mise en œuvre du déménagement ainsi que la prise en main du nouveau bâtiment à Dudelange. Au cours de ces différentes phases de changements, des procédures existantes depuis des années ont dû être révisées et appliquées.

2. Déménagement

Tous les départements et services du LNS ont déménagés entre le 14 et le 25 octobre 2013 de son ancien site à Luxembourg-ville vers le nouveau bâtiment à Dudelange et ont pu reprendre leurs activités sans trop de mal dans un délai raisonnable. Le déménagement des stocks est des archives a pris encore 9 jours supplémentaires.

Tous les sous-services du service infrastructures et logistique étaient, dès le premier jour du déménagement, opérationnels sur les 2 sites afin de garantir l'activité du LNS pendant la phase du déménagement.

3. Les moyens humains

Le service infrastructure et logistique compte :

- 1 responsable de service
- 2 concierges
- 3 chauffeurs

3 agents à l'accueil (dont 1 plein-temps et 2 mi-temps)
13 femmes de charge (dont 11 à temps-plein, 1 à mi-temps et 1 à 87,5%)
1 travailleur désigné

4. Conclusion

L'année 2013 a été une année très chargée pour le service infrastructures et logistique. La mise en marche du nouveau bâtiment va se poursuivre sur les 12 prochains mois (avec une période de froid et une période de chaud) et entrainera plein de nouveaux défis pour l'équipe en place.

Tous les agents ont trouvé leur place dans la nouvelle structure du service et se retrouvent également pleinement intégrés dans leurs nouvelles charges et attributions leurs confiées.

05. 5 - SERVICE ACHATS

Missions

Le service achats se compose de l'unité achats et de l'unité magasin et a comme mission d'augmenter l'efficacité des achats, ainsi que l'utilisation optimale des ressources et de communiquer à tous les services du LNS, les informations collectionnées liées aux achats externes de fournitures, d'équipements et de services. Le service achats gère les commandes de tous le LNS jusqu'à la livraison au sein du magasin central.

1. Activités

Le changement de statut du LNS ayant entraîné l'obligation d'une comptabilité analytique, un nouveau système de gestion des commandes « Wiges » a été installé en juillet 2013. De nombreuses adaptations aux besoins spécifiques des différents services du LNS ont été réalisées pendant les derniers mois. Les différentes bases de données de l'ancien système « base Access » ont été fusionnées et apurées afin de permettre une importation propre des données dans le nouveau logiciel. Les nouvelles bases de données (fournisseurs et articles) sont maintenant communes à tous les services. Toute nouvelle commande est gérée exclusivement dans le système « Wiges » à partir du 13.01.2014.

Toutes les informations collectionnées sur les fournisseurs (catalogues, prix, etc...) sont communiquées aux services concernés du LNS. Les visites des fournisseurs sont annoncées à toutes les personnes intéressées dans le but d'assister aux réunions et aux présentations de nouveaux produits.

Le magasinier, récemment engagé, travaille sous la responsabilité du service achats. Sa mission est de réceptionner toutes les marchandises commandées par le service achats pour les services du LNS, de les contrôler et d'organiser leur distribution aux services concernés.

2. Assurance qualité

Une première version de la procédure d'achats externes de fournitures, d'équipements et de services a été élaborée sur base des paramètres connus en 2013. Cette procédure sera révisée en 2014, vu le changement de plusieurs facteurs, comme p.ex.: l'installation du nouveau logiciel « Wiges », l'entrée en fonction du magasinier et la création de nouveaux services.

La procédure d'achats est approuvée par tous les services et fait partie intégrale de leurs accréditations. Elle sera révisée régulièrement en fonction des changements de paramètres. La publication de la procédure d'achats est assurée via la plateforme Intranet du LNS.

3. Moyens humains

Le service achat a été créé en début d'année 2013, après le changement de statut du LNS et compte au 31 décembre 2013, deux personnes à temps plein, à savoir le responsable des achats ainsi que le magasinier et une personne à mi-temps, l'aide-magasinier.

05. 6 - GESTION DE PROJETS DE RECHERCHE

Missions

Le service de gestion de projets de recherche a pour mission de :

Répertorier toutes les aides financières étatiques et institutionnelles mises à disposition de la recherche médicale ;

Etudier toute opportunité d'obtenir un projet de recherche pour le LNS,

Entreprendre toutes les démarches nécessaires aux fins de décrocher des aides financières dans le domaine de la recherche médicale ;

Assurer la gestion et le suivi de l'enveloppe budgétaire obtenue dans le cadre d'un projet de recherche ;

Encadrer, surveiller et contrôler les dépenses dans le cadre des divers projets de recherche ;

1. Activités

Le service de gestion des projets de recherche a été créé à la suite du changement de statut du LNS. La transformation du LNS d'une administration en un établissement public de droit privé, permet à ce dernier de décrocher dorénavant des aides financières pour la recherche, alors que cette activité lui était proscrite sous l'ancien statut. Le service de gestion des projets de recherche n'a pas encore eu l'opportunité de se mettre en valeur en 2013, du fait qu'aucun projet de recherche n'a été envisagé durant cette année charnière, principalement marquée par le déménagement physique du LNS à Dudelange.

2. Moyens humains

A ce jour, un agent du service des ressources humaines occupé à hauteur de 75% est affecté suivant les besoins, au service de gestion de projets de recherche.



6. BUREAU D'ASSURANCE QUALITÉ

06. - BUREAU D'ASSURANCE QUALITÉ

Missions

La mission du service comprend les tâches suivantes :

améliorer le système d'assurance qualité en place,

exécuter des audits et gérer les accréditations qualité de l'établissement public,

établir et suivre les indicateurs internes,

entretenir et améliorer les contacts qualité avec les clients externes.

A côté de ses engagements en matière d'assurance qualité, le BAQ est également responsable de la communication externe du Laboratoire national de Santé.

1. Activités

1.1. Amélioration du système qualité

1.1.1. Orientation stratégique et politique qualité

Sur demande de la Direction du LNS, le BAQ a été chargé d'élaborer une proposition d'orientation stratégique pour le nouvel établissement public ; le BAQ a participé entre le 18 janvier et le 2 mars 2013 à 6 réunions du CA et a rédigé entre autres les documents ci-après :

« Entrevues Conseil d'administration–Services LNS_Rapport de réunion » du 28/01/13, lequel uniformise les informations et les avis de perspective émis par les différents responsables de service du LNS.

« Vision et lignes directrices pour l'établissement public Laboratoire national de Santé » du 28/01/12, lequel propose une orientation sur base de la situation économique, politique et scientifique du LNS.

Sur demande la Direction, le BAQ a soumis une proposition globale concernant la politique Qualité du LNS dans les documents suivants :

« La politique Qualité de l'établissement public LNS – Première proposition » du 10/01/13.

« Politique Qualité du Laboratoire national de Santé – Proposition » de juillet 2013.

Le BAQ a participé au groupe de travail chargé de finaliser le règlement d'ordre interne (ROI) de l'établissement public LNS.

1.1.2. Entrevues des responsables d'assurance qualité

Afin de coordonner et de stimuler la collaboration entre les différents points qualité de l'établissement, le BAQ a convoqué entre le 13 février et le 13 novembre 2013 7 entrevues avec les responsables assurance qualité des différents laboratoires d'analyse du LNS (équipe ERAQ). L'objectif poursuivi est de communiquer transversalement, d'uniformiser le système qualité et d'exploiter les synergies pouvant se présenter dans divers domaines du système.

Durant ces 8 réunions documentées, 33 tâches de travail ont été retenues et 26 accomplies avec succès.

1.1.3. Gestion des normes

En début de 2013, le BAQ a repris sous sa responsabilité la gestion centralisée des normes internes et de la veille normative au LNS. Il fait ceci :

en entérinant pour tous les services d'analyse une procédure de commandes de normes via le BAQ.

en supervisant la liste de diffusion pour environ 200 normes et règlements internationaux en vigueur au LNS.

Afin d'établir des contacts supplémentaires en la matière, le BAQ a participé à la 44e Journée mondiale de la normalisation, laquelle fut organisée le 14 octobre 2013 par Agence pour la normalisation et l'économie de la connaissance (ANEC).

1.1.4. Analyse et entérinement des flux de travail

Entre le 14/01/13 et le 20/12/13, le BAQ a participé et co-animé 10 entrevues de l'équipe de projet en charge d'analyser et de rendre plus robuste le flux de réception des prélèvements biologiques et non biologiques au LNS, échantillons qui lui sont transmis par les laboratoires cliniques publiques et privés, ainsi que par les cabinets des médecins prescripteurs. Les initiatives concrètes suivantes ont vu le jour à issu de ces discussions :

démarrage d'un projet-pilote avec le Centre hospitalier du Nord (CHdN), lequel consiste à relever chez le client tous les prélèvements moyennant un pointage mobile via code-barres et l'enregistrement électronique subséquent de ces listes de transfert au LNS.

l'élaboration et la diffusion par le BAQ de la procédure commune « P-ANA-RGE Réception générale et enregistrement des échantillons primaires » du 27/11/13, laquelle décrit complètement les diverses modalités de réception des échantillons externes, acheminés au LNS à Dudelange.

1.1.5. Initiation de formations

En 2013 le BAQ a organisé les séances de formation suivantes pour le personnel du LNS :

« Les évolutions de la version 2012 de la norme EN ISO 15189 », réalisée le 20/06/13 à l'Office luxembourgeois pour l'accroissement de la productivité (OLAP) (2 participants du LNS)

« Métrologie pratique au laboratoire », réalisée du 3 au 5 décembre 2013 en tant que formation groupée au LNS (15 participants du LNS)

1.2. ACCREDITATION DES COMPETENCES TECHNIQUES

Dans le cadre des services accrédités, le BAQ a participé aux efforts d'audits nécessaires pour vérifier la conformité normative des systèmes de travail en place :

il a réalisé un audit interne au Service de chimie pharmaceutique en janvier 2013, dont les constats et actions correctives proposés sont enregistrés dans le document « SCM_Rapport d'audit interne 2013-01-18 »

il a réalisé un audit interne au Service d'identification génétique en janvier 2013, dont les constats et actions correctives proposés sont enregistrés dans le document « Rapport d'audit 14-15 mars 2013 SIG _signé»

il a assisté à un audit externe du Service de radioprotection réalisé le 29/04/13 par l'Office luxembourgeois d'accréditation et de surveillance (OLAS).

Le BAQ a élaboré et continuellement évalué une feuille de route relative à l'état d'accréditation de chaque service d'analyses du LNS :

il a transmis des mises à jour régulières à l'OLAS suite au déménagement du LNS réalisé en octobre 2013 et compte tenu du fait que cette relocalisation implique des mises hors accréditation des services accrédités

il a soumis le 23/07/13 à la Direction du LNS une feuille de route d'accréditation et de certification de tous les services d'analyse et de support du LNS qui ne disposent pas encore d'une reconnaissance officielle auprès de l'OLAS (point 3.5 du document « Politique Qualité du Laboratoire national de santé-Proposition »).

Un projet d'accréditation a été officiellement démarré et documenté par le BAQ avec le Service de toxicologie moyennant 4 réunions de travail avec le personnel du service, lesquelles ont eu lieu entre le 07/06/13 et 22/08/13. Le projet a dû être suspendu suite aux préparatifs de déménagement en octobre 2013 et reprendra dès le début de 2014.

1.3. SUIVI DES INDICATEURS INTERNES

En 2013, le BAQ a suivi en détail et sur base mensuelle les délais de sortie des comptes rendus d'examen pour le Service d'anatomie pathologique. Il a fait ceci en calculant les délais de sortie moyen, minimum et maximum en nombre de jours ouvrables, ainsi que le nombre de cas mensuellement traités. La mise en page comportait de plus la part des examens traités complètement en interne au service SAP face à la part des cas ayant été sous-traités à des spécialistes externes au service.

Les 12 rapports de suivi SAP ont été régulièrement communiqués à la Direction et au responsable du service concerné.

En 2013, a été entrepris par le BAQ une révision complète de la liste des prestations offertes par les services d'analyse du LNS aux clients.

Le type d'information à revoir incluait :

le service responsable de l'analyse,

le paramètre d'analyse,

l'échantillon primaire à fournir,

la quantité minimale de matériel biologique à fournir pour une analyse,

la méthode d'analyse employée,

la fréquence hebdomadaire avec laquelle l'analyse concernée est réalisée,

le délai de rendu de résultat,

le délai pour ajout d'analyse après remise du premier échantillon,

les requis pré-analytiques à respecter,

les renseignements techniques complémentaires.

Ces informations ont été rassemblées dans une version révisée du « Carnet d'analyses du LNS », laquelle comporte aujourd'hui environ 1.000 analyses et examens provenant de tous les domaines d'activité du LNS et qui sera publiée en janvier 2014.

1.4. CONTACTS CLIENTS

En 2013, le BAQ a établi et soigné de multiples contacts avec les laboratoires cliniques et certains cabinets médicaux au sujet :

des manquements éventuels relatifs à la mise à disposition conforme d'échantillons primaires aux services d'analyses du LNS

des problèmes de transport ou d'aiguillage d'échantillons primaires au LNS

des dispositions particulières à prendre en vue du déménagement du LNS de Luxembourg à Dudelange

des contrats de sous-traitance d'analyses du client effectués au LNS.

Dans le but de simplifier toute collaboration existante et future entre le LNS et ses clients, le BAQ a finalisé le 16/05/13 un modèle de contrat de collaboration général pour le LNS, référencé « Contrat de collaboration LNS – proposition 16052013 », lequel détaille tous les aspects normatifs, réglementaires et légaux à observer dans les phases pré-analytiques, analytiques et post-analytiques des analyses sous-traitées au LNS. Cette proposition a été envoyée en 2013 pour discussion à deux importants clients du LNS.

1.5. COMMUNICATION EXTERNE

Le BAQ agit comme interface et organe de communication du LNS face aux médias et au publique, en accord avec la Direction de l'établissement. Les initiatives suivantes sont à citer à titre d'exemple :

rédaction de communiqués de presse relatifs au déménagement du LNS en octobre 2013 et l'accès à la présidence de la Pharmacopée Européenne du Dr Jean-Louis Robert du LNS le 25/03/13,

élaboration d'une brochure résumant les missions et le fonctionnement du nouvel établissement public à Dudelange; document référencé sous « Plaquette EP-LNS_octobre 2013_230913dir »,

interview RTL Télévision du 26/06/13 concernant l'achèvement du nouveau bâtiment du LNS à Dudelange,

co-organisation de la conférence de presse à l'occasion de l'inauguration ministérielle du nouveau bâtiment du LNS le 11/10/13,

article dans le magazine Revue du 18/12/13 concernant le fonctionnement et les missions du LNS-EP.

Le contenu arrivant sur le site internet du LNS est coordonné et / ou rédigé par le BAQ. A l'occasion du déménagement en octobre 2013, le BAQ a effectué une révision complète des informations existant sur 26 pages web du site www.lns.lu, ceci afin de les adapter à la nouvelle structure de fonctionnement de l'établissement public et au nouveau lieu de travail à Dudelange.

Le BAQ a géré en collaboration avec le Service infrastructure & logistiques une partie des préparatifs décidés avec l'entreprise de transport GEUER pour effectuer le déménagement du LNS à Dudelange. Il a ainsi constitué une liste complète de tous les réactifs chimiques employés ou en stock dans les différents services d'analyse, ceci afin de permettre leur classement et emballage conforme à la directive 88-599-CEE (ADR) et en relation avec leur transport sur voie publique. Le document concerné est référencé sous « Chemikalienliste LNS 02092013 v05 ».

2. CONCLUSION

L'année 2013 a permis au Bureau d'Assurance Qualité de formuler et de proposer une politique qualité, laquelle permettra d'adapter progressivement le management du système qualité à d'autres entités du LNS.

Sur le plan pratique, il fut possible de dégager certaines synergies dans la gestion de divers flux communs (veille normative centralisée, procédures de travail, communication latérale, formations groupées).

Le contact avec les clients du LNS a montré que des lacunes dans le transfert des échantillons primaires sont le mieux à combler en adoptant un partenariat avec tous les acteurs intervenant dans le flux de travail.

La mesure des processus a été entamée de manière convaincante. Elle est indispensable, si le but est de formuler des objectifs-qualité quantifiables.

Si l'année écoulée a montré que la communication externe est très importante pour le LNS, le BAQ a aussi réalisé que cette tâche demandera dans le futur un investissement en temps de travail non négligeable.