

DÉPISTAGE NÉONATAL DE LA MUCOVISCIDOSE :

VERS UNE IMPLÉMENTATION NATIONALE EN BELGIQUE EN 2019

BOBOLI H (1), BOEMER F (2), MASTOURI M (3), SEGHAÏE MC (4)

RÉSUMÉ : La mucoviscidose a une prévalence en Belgique de 1/2.850 naissances, avec un âge médian au diagnostic de 7 mois selon les dernières données du registre belge de 2015. Dans notre pays, le diagnostic de mucoviscidose est majoritairement basé sur les signes et les symptômes de la maladie. Toutefois, la littérature scientifique ayant largement démontré les avantages d'un dépistage néonatal de la mucoviscidose, celui-ci sera implémenté en Belgique avant la fin 2019. Il convient que le programme de dépistage soit encadré de critères de qualité stricts afin d'obtenir la meilleure performance, avec le moins d'inconvénients possibles.

MOTS-CLÉS : *Mucoviscidose - Dépistage néonatal - Belgique*

NEONATAL SCREENING FOR CYSTIC FIBROSIS : TOWARDS A NATIONAL IMPLEMENTATION IN BELGIUM IN 2019

SUMMARY : Cystic fibrosis has in Belgium a prevalence of 1/2.850 births, with a median age at diagnosis of 7 months according to the latest data from the Belgian registry of 2015. In our country, the diagnosis of cystic fibrosis is always based on signs and symptoms of the disease. However, because the scientific literature has largely demonstrated the benefits of neonatal screening for cystic fibrosis, it will be implemented in Belgium before the end of 2019. The screening programme should be framed by strict quality criteria in order to obtain the best performance with the least possible inconvenience.

KEYWORDS : *Cystic fibrosis - Newborn screening - Belgium*

INTRODUCTION

La mucoviscidose (Cystic Fibrosis, CF) est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive. La maladie est causée par une mutation sur le gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), localisé sur le bras long du chromosome 7. Plus de 2.000 mutations sont actuellement identifiées sur ce gène depuis sa découverte en 1989. Le gène CFTR code pour une protéine CFTR, se situant essentiellement dans les membranes cellulaires du système respiratoire et du tractus digestif, dans les glandes sudoripares et dans le système reproductif. La protéine CFTR est un canal ionique impliqué dans la régulation du transport du chlore au travers de la membrane cellulaire. L'absence d'une protéine CFTR fonctionnelle est responsable d'une viscosité plus importante des sécrétions exocrines causant des dysfonctions de nombreux organes. Les principales manifestations de la maladie sont l'infection pulmonaire chronique et l'insuffisance pancréatique exocrine. Au niveau du tractus respiratoire, le mucus épais induit une infection et une inflammation chronique, résultant en une obstruction bronchique et une destruction progressive du parenchyme pulmonaire fonctionnel. Dans le pancréas, les sécrétions pancréatiques exocrines épaisses conduisent à

une obstruction des canaux. La diminution de la sécrétion des enzymes pancréatiques conduit à une malabsorption, notamment des graisses, responsable d'une stéatorrhée et d'un retard de croissance.

Selon les dernières données du registre belge de la mucoviscidose de 2015, la prévalence dans notre pays est de 1/2.850 naissances, avec un nombre de patients vivant en Belgique de 1.255. Chaque année, en Belgique, la maladie est diagnostiquée chez quelque 35 patients, essentiellement des enfants avec un âge médian au diagnostic de 7 mois. Parmi les patients suivis en 2015, 59,7 % étaient des adultes avec un âge médian de 22 ans (1). La moyenne d'âge des patients atteints de mucoviscidose au moment du décès a considérablement augmenté au cours des dernières décennies. Pour les enfants qui naissent aujourd'hui, on prévoit une espérance de vie moyenne d'au moins 50 ans. L'amélioration de la survie et de la qualité de vie de nos patients est attribuable à une amélioration constante du traitement symptomatique, dispensé dès un âge précoce dans des centres spécialisés en mucoviscidose.

Le traitement est essentiellement basé sur la prise en charge respiratoire, digestive et nutritionnelle du patient. Ce traitement est chronophage, le patient passe, en moyenne, deux heures par jour pour mener à bien toutes les opérations thérapeutiques. Pour encore améliorer l'espérance et la qualité de vie et pour, *in fine*, guérir les patients atteints de mucoviscidose, de nouveaux traitements sont nécessaires. Les études scientifiques tentent d'identifier de nouvelles molécules agissant en amont des symptômes, plus haut dans la cascade physio-

(1) Chef de Clinique, (3) Consultante, (4) Professeur Liège Université, Chef de Service, Service de Pneumologie Pédiatrique, Département de Pédiatrie, CHU de Liège, Belgique.

(2) Chef de Laboratoire, Laboratoire de Biochimie Génétique, CHU de Liège, Belgique.

pathologique de la maladie pour cibler le gène ou la protéine CFTR défectueuse.

En Belgique, sept centres de rééducation fonctionnelle pour la mucoviscidose associés à une université bénéficient, depuis 1999, d'une convention avec l'INAMI. Les centres de référence pour la mucoviscidose sont des entités fonctionnelles et organisationnelles, caractérisées par une expertise spécifique en matière de mucoviscidose et par un fonctionnement multidisciplinaire en équipe. Le but d'une telle approche est de garantir des soins optimaux sur les plans médical, paramédical, psychologique et social. La littérature scientifique a bien démontré que le suivi régulier et rigoureux des patients dans un centre de référence expert en matière de mucoviscidose contribue largement à l'amélioration du pronostic vital et de la qualité de vie des patients. Parmi les sept centres belges de référence pour la mucoviscidose, un seul se situe en Wallonie, dans le service de Pédiatrie du CHU de Liège au CHR de la Citadelle.

DIAGNOSTIC ET DÉPISTAGE DE LA MUCOVISCIDOSE

Les patients atteints de mucoviscidose présentent une teneur accrue en chlore et en sodium dans la sueur. Dès lors, le test de la sueur avec dosage de chlore et de sodium est utilisé pour diagnostiquer la maladie chez les patients qui en présentent les signes et les symptômes.

Néanmoins, dans notre pays, environ 17 % des enfants sont diagnostiqués via le dépistage néonatal de la mucoviscidose puisque la Belgique n'a pas encore implémenté, de façon officielle à l'échelle nationale, un programme de dépistage néonatal (1). Inclure la mucoviscidose dans les pathologies recherchées par le test de Guthrie reste, à l'heure actuelle, une initiative locale des maternités. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose est réalisé par le Centre de Dépistage néonatal du CHU de Liège depuis 1982.

De nombreux autres pays ont implémenté le dépistage néonatal de la mucoviscidose depuis plusieurs années : Irlande du Nord en 1984, France en 2002, Angleterre en 2007, Pays-Bas en 2011, Norvège en 2012, Portugal en 2015, Etats-Unis entre 1982 et 2004 selon les états ... Suite à une pression constante de l'Association belge de la Mucoviscidose et des centres de référence pour la mucoviscidose auprès des politiques de notre pays, un programme de dépistage néonatal national de la mucoviscidose verra le jour en Belgique avant la fin 2019. En exécution du protocole d'accord sur l'implémenta-

tation d'un dépistage national belge, un groupe de travail technique chargé d'élaborer une proposition relative à la mise en œuvre de ce dépistage néonatal a été mis en place. Il a comme objectif d'identifier, pour notre population belge, la stratégie de dépistage la plus performante permettant les meilleures sensibilité et valeur prédictive positive, avec une identification la plus faible possible des porteurs, des cas équivoques ou des formes légères de la maladie.

AVANTAGES DU DÉPISTAGE NÉONATAL

L'étude de Sims et coll. a bien démontré qu'un diagnostic clinique après l'âge de 2 mois est associé à un pronostic plus sombre et à une charge thérapeutique plus lourde (2). Par conséquent, l'objectif du dépistage néonatal de la mucoviscidose est de diagnostiquer les patients avant l'âge de deux mois. L'analyse des risques et bénéfices du dépistage néonatal de la mucoviscidose doit être envisagée sous différents aspects : clinique, psycho-social, économique et éthique. La littérature sur le sujet foisonne d'études observationnelles et d'études basées sur les données de différents registres nationaux. Il n'existe que deux essais randomisés contrôlés (RCT) britannique (3) et du Wisconsin aux Etats-Unis (4).

I. AVANTAGES CLINIQUES

A) ASPECT NUTRITIONNEL

L'avantage le plus clairement démontré est l'amélioration de l'état nutritionnel de l'enfant résultant en une croissance statur pondérale meilleure à long terme. Le RCT du Wisconsin a démontré que les z-scores de poids et de taille étaient significativement meilleurs au diagnostic pour les enfants du groupe ayant bénéficié du dépistage néonatal et que cet avantage persistait durant les 10 années de suivi, avec les différences les plus importantes pour le poids durant les 5 premières années de vie (4). La revue Cochrane a conclu que la malnutrition sévère est moins commune dans le groupe des patients ayant bénéficié du dépistage néonatal (5). Un autre avantage nutritionnel du dépistage néonatal est l'introduction précoce des suppléments vitaminiques, notamment de la vitamine E dont un taux plasmatique bas peut être associé à de moins bonnes fonctions cognitives. Une analyse d'un sous-groupe d'enfants issus du RCT du Wisconsin présentant, au moment du diagnostic, une déficience sévère en vitamine E, a démontré une différence significative des scores cognitifs en faveur des enfants dépistés.

Il semble ainsi que la prévention d'un déficit précoce et prolongé en vitamine E constitue une opportunité d'un développement cognitif meilleur (6).

B) ASPECT RESPIRATOIRE

En ce qui concerne l'aspect respiratoire, les bénéfices attendus sont moins clairement établis. Plusieurs études suggèrent qu'une intervention nutritionnelle précoce pourrait ralentir le déclin de la fonction pulmonaire (7, 8). Le RCT du Wisconsin a évalué la fonction pulmonaire entre l'âge de 7 et 16 ans et ne démontre pas de différence significative entre les groupes ayant ou non bénéficié du dépistage néonatal. En ce qui concerne les scores radiologiques, il démontre qu'au moment du diagnostic et jusque l'âge de 5 ans, les scores radiologiques sont significativement meilleurs dans le groupe des enfants dépistés (GD) que dans celui des sujets non dépistés (GND). Cependant, à un âge ≥ 10 ans, les scores radiologiques et la fonction pulmonaire deviennent moins bons dans le groupe GD ($p < 0,05$). L'analyse des co-variables révèle que les déclinés plus importants dans ce dernier groupe s'observent uniquement chez les patients colonisés par le *Pseudomonas Aeruginosa*. Or, il a été constaté que les patients dépistés ont été infectés par cette bactérie plus tôt et plus fréquemment que les non-dépistés. Cela est attribuable au fait qu'un des centres ne faisait pas, dans les premières années de l'étude, de ségrégation des patients en fonction de la microbiologie dans les voies respiratoires (4). Des études ultérieures ont démontré que le dépistage néonatal n'affectait pas négativement l'âge d'acquisition de *Pseudomonas Aeruginosa* pour autant qu'une politique de ségrégation des patients soit établie (9, 10). Certaines études observationnelles et de registre objectivent un effet positif du dépistage néonatal sur le statut respiratoire du patient. Une étude de cohorte australienne, publiée en 2005, a démontré que les enfants dépistés ont une meilleure fonction pulmonaire et de meilleurs scores radiologiques et cliniques que les enfants diagnostiqués sur base des signes et des symptômes, cet avantage persistant jusque l'âge de 15 ans (11). Une étude française démontre que les scores radiologiques déclinent de 8 % entre l'âge de 1 et 9 ans dans le GD *versus* 20 % dans le GND avec, à chaque âge, des scores meilleurs dans le GD ($p < 0,05$). De même, le score clinique était meilleur dans le GD à tous les âges (12). L'étude des données du registre anglais démontre des scores radiologiques et des scores cliniques meilleurs dans le GD à un âge entre 1 à 9 ans ($p < 0,05$) (13).

C) MORTALITÉ PRÉCOCE ET SURVIE

Les études semblent montrer qu'une diminution de la mortalité précoce est associée au dépistage néonatal (11, 12, 14, 15). Une étude de 2011 a démontré un âge d'acquisition plus précoce et un taux plus élevé de *Pseudomonas Aeruginosa* à l'âge de 18 ans dans le GND *versus* le GD ($p \leq 0.01$), un volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) et un indice de masse corporelle (IMC) significativement meilleurs dans le GD que le GND. Chaque augmentation du VEMS (%) était associée à une diminution de 3 % ($p = 0,001$) du risque de mortalité et chaque augmentation de 1 kg/m² de l'IMC contribuait à une diminution de 44 % ($p < 0,001$) du risque de mortalité. Il en résulte une amélioration significative de la survie à l'âge de 25 ans dans le GD ($p = 0,01$) (16). Une revue systématique de toutes les études publiées entre 1997 et 2003 sur l'impact du dépistage néonatal sur la survie dans la mucoviscidose suggère une survie améliorée chez les enfants ayant bénéficié du dépistage néonatal (17).

D) HOSPITALISATION ET CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Le RCT anglais, plusieurs études de cohorte et une analyse de données du registre américain démontrent une réduction significative des hospitalisations dans le GD, liée à la précocité du diagnostic (3, 12, 18). Il existe néanmoins actuellement moins de preuves de l'impact du diagnostic précoce sur la charge thérapeutique, bien qu'une étude du registre anglais le suggère (13).

E) QUALITÉ DE VIE (QOL)

L'étude de Kosciak et coll. ne démontre pas de différence significative concernant la QOL entre le GD et le GND (19). Cependant, le questionnaire de QOL utilisé était non spécifique de la mucoviscidose et l'étude a été menée longtemps après le diagnostic, chez des enfants âgés de 10 à 15 ans.

II. AVANTAGES PSYCHO-SOCIAUX

Le diagnostic clinique précoce de la mucoviscidose est difficile car les symptômes présentés ne sont pas spécifiques. Cela occasionne des investigations inutiles pour l'enfant ainsi qu'une grande anxiété chez les parents (20). Epargner cette «odyssée diagnostique» aux parents est un bénéfice important du dépistage néonatal (21). Celui-ci permet également aux couples de prendre des décisions éclairées pour des grossesses ultérieures (22). Les techniques de fécondation *in vitro*, associées à un diagnostic génétique pré-implantatoire, sont utiles dans ce contexte.

III. AVANTAGES ÉCONOMIQUES

Il existe peu de données fiables, dans la littérature, susceptibles d'alimenter des modèles économiques relatifs au dépistage néonatal de la mucoviscidose. Certaines études démontrent, cependant, que les bénéfices économiques du dépistage néonatal se ressentent à la fois pour le diagnostic (23) et pour le traitement (2). L'économie est, en partie, liée à la diminution du nombre de tests à la sueur demandés grâce au dépistage néonatal ainsi qu'à la réduction des hospitalisations et de la charge thérapeutique rapportée chez les enfants dépistés. Certaines études ont démontré que les économies dans le coût du traitement, si l'enfant est dépisté à la naissance, dépasseraient le coût d'un programme de dépistage (24). Les conséquences budgétaires de la mise en place du dépistage néonatal de la mucoviscidose en Belgique ont été récemment estimées à un peu plus d'un million d'euros par an pour l'ensemble du pays. L'économie de coût réelle est difficile à calculer de façon anticipative, vu le grand nombre d'hypothèses à établir. Dans son rapport de 2010, le Centre fédéral d'Expertise en Soins de santé (KCE) a conclu qu'insuffisamment de données étaient disponibles pour calculer une éventuelle économie de coûts relative à l'implémentation du dépistage néonatal de la mucoviscidose en Belgique (25).

IV. AVANTAGES ÉTHIQUES

Cinq principes éthiques sont généralement appliqués aux soins de santé et à la recherche. Les quatre premiers principes - le respect de la personne, la protection de la vie privée, le ratio bénéfice/risque favorable, le principe de non-malfaisance - constituent des considérations importantes qui nécessitent une infrastructure permettant de mettre en place un programme utile et efficace. Le dernier principe de justice avec soins équitables est rencontré : le dépistage est la seule méthode de diagnostic qui peut être considérée comme équitable et égalitaire, chaque enfant ayant la même excellente opportunité d'un diagnostic précoce.

INCONVÉNIENTS DU DÉPISTAGE NÉONATAL

Les inconvénients du dépistage néonatal sont essentiellement d'ordre psycho-social et ils concernent notamment l'identification des porteurs, des cas équivoques ou des formes légères de la maladie. Un dépistage néonatal a

pour mission d'identifier des malades et, parmi ceux-ci, il n'a été démontré utile que pour les formes sévères de la maladie. Les séquelles psycho-sociales des faux positifs du dépistage sont également à prendre en considération. Il est indispensable que les parents d'enfants faux positifs du dépistage ne gardent aucun doute à court, moyen ou long terme sur la santé de leur enfant. Le risque de faux négatifs existe. Une étude française a objectivé, pour sa population, un taux de faux négatifs de 3,2 % (26). Ce chiffre est variable selon la stratégie de dépistage utilisée. Il y a lieu d'informer les professionnels de santé qu'un test de dépistage n'est pas un test de diagnostic. Il faut rester vigilant et éviter que le dépistage néonatal n'induisse un retard diagnostique chez les faux négatifs.

DÉPISTAGE NÉONATAL DE LA MUCOVISCIDOSE : ALGORITHME

L'algorithme précis de dépistage pour la Belgique est en cours de finalisation au sein du groupe de travail chargé du projet, mais il s'agira d'un protocole IRT-DNA. Le dosage de la trypsine immuno-réactive (IRT) sera réalisé sur l'échantillon de sang déjà prélevé actuellement en vue du test de Guthrie. Si l'IRT est supérieur au seuil fixé, une analyse génétique sera effectuée. La nature et le nombre de mutations recherchées sont en cours de discussion. Le but est d'inclure, dans le panel des mutations recherchées, celles dont la fréquence est $\geq 0,5$ % dans la population des patients belges. Toutefois, comme aucun kit commercial ne répond à cette exigence, d'autres solutions sont à l'étude. Si une ou deux mutations sont retrouvées, le médecin de la maternité sera prévenu du résultat et dirigera, sans délai, le patient vers un des sept centres de référence belge selon le choix du patient. Si aucune mutation n'est retrouvée, mais que le taux de trypsine initial est très élevé, un contrôle d'IRT à 21 jours est prévu et seuls les patients dont le contrôle IRT reste élevé seront dirigés vers un centre de référence. Ce centre pour la mucoviscidose sera responsable de la réalisation du test de la sueur, de poser le diagnostic et de fournir aux parents toutes les explications nécessaires. Le discours initial donné à la famille est primordial dans la compréhension de la maladie, du statut de porteur ou en cas de faux positifs et doit être assuré, sans délai, par un médecin ayant une connaissance approfondie de la maladie.

CONCLUSION

La mise en œuvre d'un programme de dépistage néonatal de la mucoviscidose en Belgique est prévue pour 2019. En plus de générer un gain pour la santé, le dépistage permettra d'éviter un parcours du combattant long, pénible et onéreux avant d'aboutir au diagnostic. Cependant, ces avantages ne l'emporteront sur les inconvénients que si des critères de qualité stricts encadrent ce dépistage. Un programme de qualité nécessite la mise sur pied d'une campagne d'information et de sensibilisation à l'intention des professionnels et des (futurs) parents.

BIBLIOGRAPHIE

1. Registre Belge de la Mucoviscidose.— Annual report. Belgian Cystic Fibrosis Registry, 2015.
2. Sims EJ, Clark A, McCormick J, et al.— Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatr*, 2007, **119**, 19-28.
3. Chatfield S, Owen G, Ryley HC, et al.— Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: clinical assessment after five years of screening. *Arch Dis Child*, 1991, **66**, 29-33.
4. Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, et al.— Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 963-969.
5. Merelle ME, Nagelkerke AF, Lees CM, et al.— Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, CD001402.
6. Kosciak RL, Lai HJ, Laxova A, et al.— Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through NBS. *J Pediatr*, 2005, **147**, S51-S56.
7. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, et al.— Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr*, 2000, **137**, 374-380.
8. Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, et al.— Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr*, 2003, **142**, 624-630.
9. Baussano I, Tardivo I, Bellezza-Fontana R, et al.— Neonatal screening for CF does not affect time to first infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatrics*, 2006, **118**, 888-895.
10. Wang SS, FitzSimmons SC, O'Leary LA, et al.— Early diagnosis of CF in the newborn period and risk of Pa acquisition in the first 10 years of life: A registry-based longitudinal study. *Pediatrics*, 2001, **107**, 274-279.
11. McKay KO, Waters DL, Gaskin KJ.— The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in New South Wales. *J Pediatr*, 2005, **147**, S47-S50.
12. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, et al.— Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol*, 2003, **35**, 324-329.
13. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, et al.— Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr*, 2005, **147**, S42-S46.
14. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM.— The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr*, 2005, **147**, S57-S63.
15. Doull IJ, Ryley HC, Weller P, et al.— Cystic fibrosis-related deaths in infancy and the effect of newborn screening. *Pediatr Pulmonol*, 2001, **31**, 363-366.
16. Dijk FN, McKay K, Barzi F, et al.— Improved survival in CF patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child*, 2011, **96**, 1118-1123.
17. Grosse Sd, Rosenfeld M, Devine OJ, et al.— Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr*, 2006, **149**, 362-366.
18. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS.— Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*, 2005, **147**, S37-S41.
19. Kosciak RL, Douglas JA, Zaremba K, et al.— Quality of life of children with cystic fibrosis. *J Pediatr*, 2005, **147**, S64-S68.
20. Mérelle ME, Huisman J, Alderden-van der Vecht A, et al.— Early versus late diagnosis: psychological impact on parents of children with cystic fibrosis. *Pediatrics*, 2003, **111**, 346-350.
21. Parsons EP, Bradley DM.— Psychosocial issues in newborn screening for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*, 2003, **4**, 285-292.
22. Dudding T, Wilcken B, Burgess B, et al.— Reproductive decisions after neonatal screening identifies cystic fibrosis. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed*. 2000, **82**, F124-F127.
23. Lee DS, Rosenberg MA, Peterson A, et al.— Analysis of the costs of diagnosing cystic fibrosis with a newborn screening program. *J Pediatr*, 2003, **142**, 617-623.
24. Sims EJ, Mugford M, Clark A, et al.— Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study. *Lancet*, 2007, **369**, 1187-1195.
25. Faut-il un dépistage néonatal de la mucoviscidose en Belgique ? *KCE reports*, **132B**, 2010.
26. Munck A, Roussey M.— The French nationwide cystic fibrosis newborn screening program: strategy and results. *Arch Ped*, 2008, **15**, S1-S6.

Les demandes de tirés-à-part sont à adresser au Dr H. Boboli, Service de Pédiatrie du CHU de Liège, site CHR Citadelle, Boulevard du 12^{ème} de Ligne, 4000 Liège, Belgique.
Email : hedwige.boboli@chrcitadelle.be