

DÉPISTAGE NÉONATAL DE LA MUCOVISCIDOSE EN RÉGION LIÉGEOISE : PREMIÈRE ÉVALUATION APRÈS 4 ANS

THIMMESCH M (1), BOEMER F (2), LUIS G (2), LIBIOULLE C (3), DIDEBERG V (3), BOBOLI H (4)

RÉSUMÉ : Depuis janvier 2020, un dépistage néonatal de la mucoviscidose a été officiellement implémenté en Fédération Wallonie-Bruxelles. Ce dépistage se base sur le dosage de la trypsine immunoréactive (TIR1) entre le 2ème et le 4ème jour de vie, associé à la recherche de 12 variants pathogènes du gène de la mucoviscidose (CFTR) et à un filet de sécurité consistant en un contrôle éventuel du dosage de TIR au jour 21. Le but de cette étude est d'évaluer la performance du dépistage en région liégeoise selon les critères de qualité définis par le groupe de travail sur le dépistage néonatal de la Société Européenne de la Mucoviscidose. Au terme de quatre années de dépistage officiel, 58.762 nouveau-nés ont été testés. Dix-neuf enfants atteints de mucoviscidose ont été diagnostiqués : 14 via le dépistage néonatal, 3 dans un contexte d'iléus méconial, 1 en raison d'une histoire familiale suggestive, 1 faux-négatif du dépistage diagnostiqué sur base clinique. De plus, 39 porteurs sains et 2 bébés avec un diagnostic incertain (CFSPID) ont été également dépistés. Le taux de sensibilité du dépistage est de 93,33 % (cible $\geq 95\%$), la valeur prédictive positive (VPP) de 17,7 % (cible $\geq 30\%$). L'élévation du seuil de TIR1 de 0,1 en 0,1, en allant du P99 au P99,5, est associée à une moins bonne sensibilité et à une amélioration non significative de VPP. Une évaluation du dépistage néonatal de la mucoviscidose à l'échelon national est à réaliser.

MOTS-CLÉS : *Mucoviscidose - Dépistage néonatal - Trypsine immunoréactive*

INTRODUCTION

La mucoviscidose est la maladie génétique autosomique récessive la plus fréquente dans la population caucasienne. Elle résulte d'un dysfonctionnement de la protéine «Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator» (CFTR), responsable du passage de l'ion chlorure (Cl^-) au travers de la membrane cellulaire. Bien que ce canal soit présent dans de nombreux organes, c'est l'atteinte pulmonaire qui conditionne le pronostic. En l'absence de

NEONATAL SCREENING FOR CYSTIC FIBROSIS IN THE LIÈGE REGION : FIRST EVALUATION AFTER 4 YEARS

SUMMARY : Since January 2020, neonatal screening for cystic fibrosis (CF-NBS) has been implemented in the Wallonia-Brussels Federation. It's based on the immunoreactive trypsin (IRT1) assay between day 2 and day 4, associated with a 12 CFTR pathogenic variants analysis and with an IRT control on day 21. The aim of this study is to evaluate the performance of our CF-NBS in Liège according to the quality criteria defined by the European Cystic Fibrosis Society's working group on neonatal screening. After four years, 58,762 newborns have been screened. Nineteen children with cystic fibrosis were diagnosed : 14 by NBS, 3 following a meconium ileus, 1 by family history and 1 false negative diagnosed on clinical basis. Furthermore, 39 healthy carriers and 2 uncertain diagnosis (CFSPID) were identified. The sensitivity of CF NBS is 93,3 % (target $\geq 95\%$), the positive predictive value (PPV) 17,7 % (target $\geq 30\%$). Increasing the TIR1 threshold by 0,1 in 0,1 from P99 to P99,5, would be associated with a lower sensitivity and a non-significant improvement of PPV. A national assessment of CF NBS needs to be carried out.

KEYWORDS : *Cystic fibrosis - Neonatal screening - Immunoreactive trypsin*

sécrétion de cet ion dans la lumière bronchique, le mucus est trop visqueux, ce qui mène au dysfonctionnement de la clairance mucociliaire (1). Grâce à des thérapies symptomatiques, au développement de nouveaux traitements modulateurs de la protéine CFTR, mais également au diagnostic précoce via le dépistage néonatal (DN) de la maladie, le pronostic des patients s'est nettement amélioré, avec une espérance de vie moyenne actuelle de 60 ans (2).

Depuis janvier 2020, un DN de la mucoviscidose a été implanté en Fédération Wallonie-Bruxelles (FWB), basé sur le dosage de la trypsine immunoréactive (TIR1) et d'une étude d'un nombre limité de variants pathogènes du gène CFTR associé à un filet de sécurité lors d'une concentration initiale de TIR1 très élevée sans variants retrouvés (3). L'objectif primaire de cette étude est d'évaluer le rendement des quatre premières années du DN en région liégeoise selon les critères de qualité définis par le groupe de travail sur le DN de la Société Européenne de la Mucoviscidose (4-5). L'objectif secondaire est d'évaluer l'impact d'une élévation du seuil pathologique de TIR1 sur la sensibilité et la valeur prédictive positive (VPP) du DN.

(1) Unité de Pneumologie pédiatrique, Centre de Mucoviscidose Liégeois, CHC MontLégia, Liège, Belgique.

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

(3) Laboratoire de Biologie Moléculaire Constitutionnelle, Service de Génétique Humaine, CHU de Liège, Belgique.

(4) Unité de Pneumologie pédiatrique, Centre de Mucoviscidose Liégeois, CHU de Liège, Belgique.

MÉTHODES

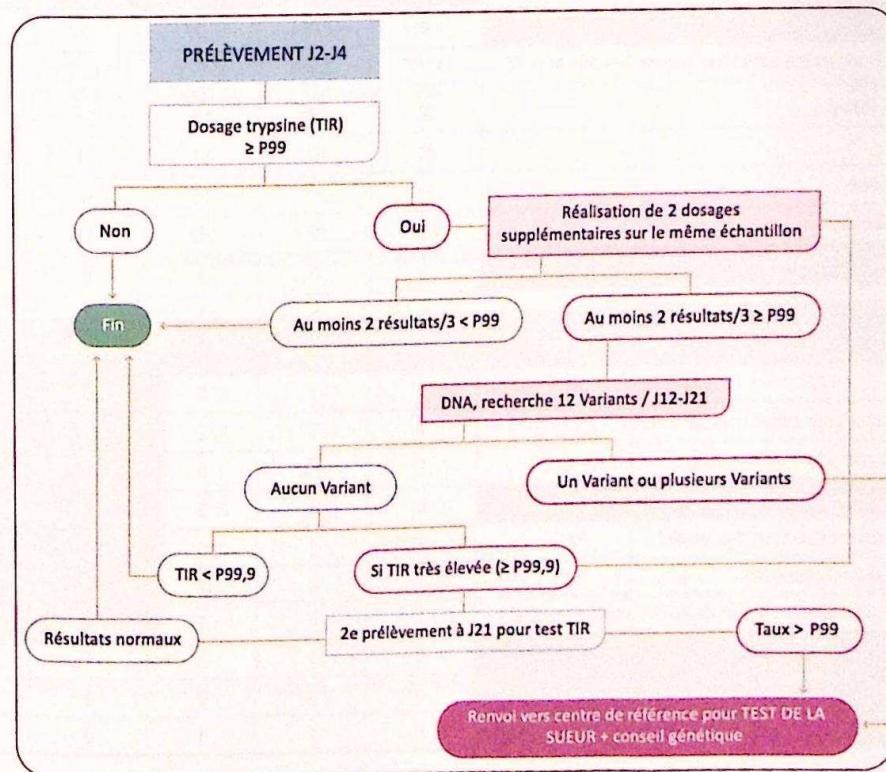
Les données se basent sur une étude monocentrique rétrospective conduite entre le 1^{er} janvier 2020 et le 31 décembre 2023 au centre de référence liégeois pour la mucoviscidose. Ce dernier gère le dépistage néonatal pour 13 maternités en Fédération Wallonie-Bruxelles. La concentration de TIR1 est mesurée sur le sang séché du papier buvard prélevé entre le 2^{ème} et le 4^{ème} jour de vie à l'aide du kit Neonatal IRT Screening (Zentech, Liège, Belgique). L'étude des 12 variants pathogènes les plus fréquents causant la mucoviscidose dans la population belge est initiée lorsque la TIR1 est \geq 99^{ème} percentile (P99). Si un ou deux variants sont identifiés, l'enfant est orienté vers notre centre pour un test de la sueur (TS) afin de confirmer le diagnostic. Si aucun variant n'est détecté, mais que la TIR1 est \geq P99,9, cette valeur est contrôlée sur un deuxième échantillon prélevé au jour 21 (TIR21). Si la TIR21 reste $>$ P99, l'enfant est référé pour un TS. Un séquençage complet du gène CFTR est initié si nécessaire afin de mettre en évidence un deuxième variant au sein de ce

gène (Figure 1). Indépendamment du DN, l'iléus méconial (IM) est en soi une indication de test de la sueur et doit être exclu des statistiques du dépistage, ainsi que les diagnostics basés sur une histoire familiale suggestive (HF).

Le DN est considéré positif lorsqu'il engendre la réalisation d'un TS. Le diagnostic de mucoviscidose est confirmé si le Cl⁻ sudoral est \geq 60 mmol/L ou si deux variants pathogènes causant la mucoviscidose sont mis en évidence. Le diagnostic est incertain («Cystic Fibrosis Screening Positive Inconclusive Diagnosis» : CFSPID) lors de la présence d'un variant causant la mucoviscidose associé ou non à un variant à conséquence variable et/ou si le TS est douteux (30 mmol/L \leq Cl⁻ $<$ 60 mmol/L).

La sensibilité a été calculée selon le rapport de cas de mucoviscidose confirmés via le DN sur le nombre total de diagnostics de mucoviscidose, en excluant les IM et HF. La VPP a été évaluée en reprenant le nombre de cas de mucoviscidose sur le nombre total de TS réalisés dans le cadre du DN, en excluant à nouveau les IM et HF. La sensibilité et la VPP ont été comparées en fonction d'un seuil de TIR1 au P99,1, P99,2, P99,3, P99,4 et P99,5.

Figure 1. Algorithme du dépistage de la mucoviscidose en Belgique



TIR = trypsine immunoréactive.

RÉSULTATS

Au total, 58.762 nouveau-nés ont été dépistés, en excluant les IM et les HF ($n = 4$). Dans cette cohorte, 717 nouveau-nés (1,22 %) avaient une TIR $\geq P99$, dont 170 (0,29 %) $\geq P99,9$. Le diagnostic de mucoviscidose a été confirmé chez 19 nouveau-nés : 14 ont été identifiés par le DN, 3 ont été référés pour un IM, 1 a été identifié par un dépistage prénatal lié à une HF et 1 nouveau-né était faussement négatif (FN) au dépistage par TIR. Les 4 enfants avec IM/HF avaient une TIR $\geq P99$. Le patient FN a été diagnostiqué suite à des symptômes digestifs. Un second cas FN a été diagnostiqué dans notre centre suite à une atélectasie récidivante. Cependant, cette patiente a été exclue de notre étude car le DN a été réalisé dans un autre laboratoire (6). L'incidence de la mucoviscidose dans notre population est de 1/3.093.

Concernant le DN, la TIR1 $\geq P99$ et au moins un des 12 variants pathogènes ont conduit au diagnostic chez 13 nouveau-nés, et le filet de

sécurité (TIR21) a permis le diagnostic d'un patient supplémentaire. Le programme a identifié 39 porteurs sains et 2 CFSPID. Un TS a été réalisé chez 79 nourrissons. Treize patients ont réalisé un TS suite à une TIR21 $> P99$ et 11 patients avec un TIR1 $\geq P99,9$, sans variant identifié et sans contrôle au jour 21. Quatorze nourrissons ont été perdus de vue (0,02 %), et 7 sont décédés, 6 enfants sans contrôle de TIR21 et sans TS, et 1 enfant hétérozygote F508del sans contrôle de TS. L'âge médian au moment de la première consultation est de 21 jours (Tableaux I et II). La sensibilité est de 93,3 % et la VPP de 17,7 %. Pour un patient atteint de mucoviscidose, un seul variant a été identifié malgré un séquençage de tous les exons et les bordures introniques du gène CFTR. Cependant, les deux TS montraient un taux de Cl⁻ > 60 mmol/L et le patient a présenté une infection précoce à *Pseudomonas Aeruginosa*. Il a donc été considéré comme atteint de mucoviscidose. Pour tous les autres patients, deux variants pathogènes ont été à chaque fois identifiés.

Tableau I. Caractéristiques des patients dépistés

	2020	2021	2022	2023	Total
Nombre total d'enfants dépistés	14.917	14.954	14.673	14.222	58.766
Nombre total d'enfants dépistés sans histoire familiale et ni IM n TIR1 $\geq P99$ n TIR1 $\geq P99,9$	14.917 208 38	14.953 177 59	14.671 156 17	14.221 176 56	58.762 717 170
TIR21	30	43	13	44	130
Test de la sueur	14	33	15	17	79
Biologie moléculaire	208	191	142	175	716
Nombre total de mucoviscidose	4	6	3	6	19
Nombre de mucoviscidose via le dépistage	4	5	1	4	14
Porteurs sains	7	11	12	9	39
CFSPID	1	1	0	0	2
Test de la sueur pour échec contrôle TIR21	1	6	2	2	11
Test de la sueur pour TIR21 $> P99$	1	10	0	2	13
Nombre de patients perdus de vue	2	4	3	5	14
Nombre de patients porteur d'un variant	1	1	0	1	3
Nombre de patients décédés	1	2	2	2	7
Nombre de patients avec échec de TIR21 mais sans variant	1	1	1	2	6
Iléus méconial	0	1	1	1	3
Faux négatif	0	0	0	1	1
Histoire familiale	0	0	1	0	1

CFSPID : Cystic Fibrosis Screening Positive Inconclusive Diagnosis, TIR : Trypsine immunoréactive, IM : Iléus méconial, P : Percentile.

Tableau II. Caractéristiques des patients atteints de mucoviscidose et de CFSPID

	TIR (µg/ml)	≥ P90	≥ P99,9	TIR21	Génotype du dépistage néonatal de première ligne	Génotype post-séquençage du gène CFTR	Age à la 1 ^{re} consultation	Diagnostic	Test de la sueur
1	234	x	x	/	F508del/F508del	F508del/F508del	J15	CF	83
2	166,6	x	x	/	F508del/F508del	F508del/F508del	J21	CF	97
3	195,4	x	x	/	F508del/F508del	F508del/F508del	J23	CF	102
4	105,9	x	x	/	F508del/(-)	F508del/R117H-7T	J18	CFSPID	33
5	192,4	x	x	/	F508del/F508del	F508del/F508del	J16	CF	89
6	156,8	x	x	/	F508del/(-)	F508del/(-)	J21	CF	69
7	240,9	x	x	/	F508del/N1303K	F508del/N1303K	J15	CF	103
8	129	x		/	S125N-N1303K	S125N-N1303K	J22	CF	72
9	88	x		/	F508del/F508del	F508del/F508del	IM	CF	85
10	130,3	x	x	120,9	(-)/(-)	1677DelTA/1677DelTA	J21	CF	88
11	73	x		/	F508del/3849+10kbC>T	F508del/3849+10kbC>T	J28	CF	44
12	90	x		/	F508del/(-)	F508del/R117H-7T	J14	CFSPID	35
13	106,69	x		/	F508del/F508del	F508del/F508del	IM	CF	85
14	139,17	x	x	/	F508del/F508del	F508del/F508del	J20	CF	94
15	87,2	x		/	F508del/F508del	F508del/F508del	HF	CF	102
16	163,2	x	x	/	F508del/F508del	F508del/F508del	J29	CF	98
17	101,6	x	x	/	F508del/F508del	F508del/F508del	IM	CF	84
18	58,2			/	F508del/F508del	F508del/F508del	Faux-négatif	CF	90
19	134,8	x	x	/	F508del/F508del	F508del/F508del	J21	CF	97
20	172,23	x	x	/	F508del/F508del	F508del/F508del	J29	CF	94
21	199,5	x	x	/	F508del/2789+5G>A	F508del/2789+5G>A	J27	CF	87

TIR : Trypsine immunoréactive, P : Percentile, CF : Cystic fibrosis, CFSPID : Cystic Fibrosis Screening Positive Inconclusive Diagnosis, , IM : Ileus méconial, HF : Histoire familiale.

Tableau III. Adaptation des données en fonction du seuil de détection de la TIR1

Percentile de TIR	≥ P99	≥ P99,1	≥ P99,2	≥ P99,3	≥ P99,4	≥ P99,5	≥ P99,9
Test de la sueur (n)	79	76	74	74	67	64	40
Mucoviscidose (n)	14	14	13	13	13	13	12
Faux négatif (n)	1	1	2	2	2	2	3
Porteur (n)	39	35	34	34	27	24	11
CFSPID (n)	2	2	2	2	2	2	1
Sensibilité (%)	93,3	93,3	86,7	86,7	86,7	86,7	80,0
Valeur Préditive Positive (%)	17,7	18,4	17,6	17,6	18,4	20,3	30

TIR : Trypsine immunoréactive, CFSPID : Cystic Fibrosis Screening Positive Inconclusive Diagnosis.

En augmentant le seuil de TIR1 au P99,1, la sensibilité est inchangée pour une VPP à 18,4 %. Par contre, dès le P99,2, la sensibilité passe à 86,7 %. Au P99,5, la sensibilité est toujours de 86,7 %, pour une VPP de 20,3 %. Au P99,9, la sensibilité est de 80 % pour une VPP de 30 % (**Tableau III**). En 2021, 33 TS ont été réalisés dans le cadre de DN, ce qui est le double des autres années. Cependant, exclure l'année 2021 de l'analyse n'augmente que très faiblement la VPP (19,6 %).

DISCUSSION

Alors que le dépistage néonatal de la mucoviscidose était déjà officialisé dans nos pays voisins (France en 2002, Pays-Bas en 2011, Portugal en 2015, Grand-Duché de Luxembourg en 2018), c'est en janvier 2019 qu'il a été implanté officiellement en Belgique néerlandophone et en janvier 2020 en Fédération Wallonie-Bruxelles. Habituellement, le dépistage se base sur le dosage de la TIR (TIR1) entre le 2^{ème} et le 4^{ème} jour de vie. Cette protéine est produite à partir du trypsinogène, synthétisé par le pancréas. Lors de sa sécrétion dans l'intestin, le trypsinogène est transformé en enzyme active, et permet la digestion des aliments. En cas de mucoviscidose, l'obstruction des canaux pancréatiques empêche le passage du trypsinogène qui se retrouve en quantité excessive dans le sang du nouveau-né et est alors transformé en TIR.

L'algorithme de dépistage néonatal de la mucoviscidose est propre à chaque pays. En France, le seuil de TIR1 est de 65 µg/L, associé à un panel génétique de 29 variants (CF30v2 Elucigene[®]), avec un dosage de la TIR21 si la TIR1 est ≥ 100 µg/L sans variant génétique retrouvé (7). Au Luxembourg, le DN se base sur un taux de TIR1 > 60 ng/ml et un panel de 75 variants, avec un contrôle de TIR21 en cas d'absence de variant CFTR (8). Au Pays-Bas, le seuil de TIR1 est associé au dosage de protéine associée à la pancréatite (PAP). Un panel de 35 variants (INNO-Lipa) est réalisé si la TIR1 est ≥ 60 µg/L et < 100 µg/L avec une PAP ≥ 3 µg/L, si la TIR1 est ≥ 100 µg/L et < 124 µg/L avec une PAP ≥ 1,2 µg/L ou si la TIR1 est ≥ 124 µg/L sans tenir compte de la PAP. Si la TIR1 est ≥ 100 µg/L sans variant retrouvé, un séquençage complet du gène est réalisé (9).

En Belgique, le seuil de TIR1 est exprimé en percentile et non en valeur absolue pour niveler les différences de techniques entre les différents laboratoires de DN belges ainsi que les

différences saisonnières de TIR (10). Un panel de 12 variants est réalisé si la TIR1 est ≥ P99 avec un filet de sécurité de TIR21 si le seuil de TIR1 est ≥ P99,9 en l'absence de variant. Ce panel couvre 81,2 % des variants pathogènes identifiés en Belgique (11). Cependant, certains variants dont l'incidence est ≥ 0,5 % ne sont pas représentés dans ce panel. Le variant R117H (p.Arg117His) a été volontairement exclu étant donné sa variabilité phénotypique et sa faible pénétrance (12). Par contre, trois autres variants, dont deux causant la mucoviscidose et un à conséquence variable ne sont pas repris dans ce panel (**Tableau IV**). Auparavant, bien que le dépistage néonatal de la mucoviscidose ne fût pas encore officiellement implanté en Belgique, un dépistage local existait déjà en région liégeoise, basé sur un dosage de la TIR ≥ P99, associé à une étude de 39 variants CFTR, sans filet de sécurité au jour 21.

Dépister la mucoviscidose précocement présente de nombreux avantages. Sur le plan clinique, cela permet une meilleure croissance staturo-pondérale, un ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire, une amélioration du pronostic et une meilleure qualité de vie. Cela évite une errance diagnostique de parfois plusieurs mois, voire années. Les inconvénients sont l'anxiété générée par les faux-positifs et les dépistages des CFSPID ou formes légères

Tableau IV. Variants du panel génétique et incidence en Belgique (10)

Mutation du panel	Variant	% patients	% d'allèles
1	F508del	85,6	65,7
2	G542X	4,8	2,7
3	N1303K	4,8	2,6
4	3272-26A->G	4,2	2,1
5	S1251N	2,8	1,4
6	1717-1G->A	2,6	1,3
7	A455E	2,5	1,2
8	2789+5G->A	2,2	1,1
	L927P	1,9	1
	R117H	1,9	1
9	R553X	1,8	0,9
10	3849+10kbC->T	1,6	0,8
	2183AA->G	1,3	0,7
11	W1282X	1,3	0,7
	D1152H	0,9	0,5
12	R1162X	0,9	0,7

de la maladie (13). Plusieurs facteurs peuvent être la cause d'une élévation secondaire de la TIR, comme le poids de naissance < 2,5 kg, la prématurité, l'infection néonatale, une atrésie du tube digestif, la peau noire, les porteurs sains d'un seul variant CFTR ainsi que la transfusion de globules rouges (3, 10, 14). Lors d'un IM, la TIR peut s'avérer normale et l'IM reste donc une indication en soi de TS (3).

Il est indispensable d'évaluer régulièrement l'algorithme du DN et d'évaluer sa performance. Des critères de qualité ont été établis par le groupe de travail sur le dépistage néonatal de la Société Européenne de la Mucoviscidose, dont le pourcentage d'enfants dépistés positifs < 0,5 %, une VPP > 30 %, une sensibilité ≥ 95 %, la réalisation du test de la sueur le même jour que la consultation et un âge pour la première consultation < Jour 35 (5). La Flandre a déjà réalisé une première évaluation après trois années, basée sur 125.732 nouveau-nés dépistés. Dans cet échantillon, 76 patients ont été référés pour un TS, dont 68 pour une TIR1 ≥ P99 avec au moins une mutation, 3 pour une TIR21 > P99 et 5 pour un échec de contrôle de la TIR21. Au total, 24 enfants étaient atteints de mucoviscidose, 43 porteurs, 3 CFSPID et 6 ni malades ni porteurs. La sensibilité du DN du côté néerlandophone est de 100 %, la VPP de 31 % et le ratio mucoviscidose/CFSPID de 8. Le seuil de TIR1 a été adapté au P99,2 (15). En comparaison avec notre cohorte sur quatre années, 79 patients ont été référés pour un TS, dont 55 pour une TIR1 ≥ P99 avec au moins une mutation, 13 pour une TIR21 > P99 sans mutation et 11 pour un échec de contrôle de la TIR21. La sensibilité de notre dépistage est de 93,33 %, avec une VPP de 17,7 % et un ratio mucoviscidose/CFSPID de 7. Augmenter le seuil de TIR améliore faiblement notre VPP au détriment d'une moins bonne sensibilité.

CONCLUSION

La première analyse de notre dépistage néonatal de la mucoviscidose en région liégeoise est plutôt encourageante avec une bonne sensibilité. En revanche, la VPP est à améliorer. Les enfants sont vus rapidement dans notre centre de référence. Élever le seuil de TIR1 doit encore être évalué avec prudence, et un recul de plusieurs années est nécessaire. Une analyse complète en Fédération Wallonie-Bruxelles, ainsi qu'au niveau national est indispensable afin d'évaluer au mieux les performances de ce programme de dépistage, de diminuer le

nombre de faux-positifs et de CFSPID, tout en gardant une excellente sensibilité.

BIBLIOGRAPHIE

- Grasemann H, Ratjen F. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2023;389:1693-707.
- Keogh RH, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, Bilton D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data. *J Cyst Fibros* 2018;17:218-27.
- Lebecque P, Lebecque O, Proesmans M, Leal T. Mucoviscidose - 2019 : mise en place du dépistage néonatal en Belgique. *Louvain Med* 2019;138:509-18.
- Munck A, Southern KW, Castellani C, et al. European CF Society Neonatal Screening Working Group (ECFS NSWG). Defining key outcomes to evaluate performance of newborn screening programmes for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2021;20:820-3.
- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018;17:153-78.
- Thimmesch M, Tuerlinckx D, Habay M, Lebecque P. Atélectasie récidivante chez un nourrisson : à propos d'un cas de faux-négatif du dépistage néonatal pour la mucoviscidose. *Rev Med Liège* 2023;78:436-40.
- Munck A, Cheillan D, Audrezet MP, et al. Newborn screening for cystic fibrosis in France. *Med Sci (Paris)* 2021;37:491-9.
- Charatsi A-M, Garcia de la Fuente I, de la Barrière H, et al. P047 Experience after 1 year of neonatal screening for cystic fibrosis in Luxembourg. *J Cyst Fibros* 2019;18:S70.
- Dankert-Roelse JE, Bouva MJ, Jakobs BS, et al. Newborn blood spot screening for cystic fibrosis with a four-step screening strategy in the Netherlands. *J Cyst Fibros* 2019;18:54-63.
- Kloosterboer M, Hoffman G, Rock M, et al. Clarification of laboratory and clinical variables that influence cystic fibrosis newborn screening with initial analysis of immunoreactive trypsinogen. *Pediatrics* 2009;123:e338-46.
- Annual Data Report Belgian Cystic Fibrosis Registry (BCFR) 2021, Brussels, Belgium. Version publique: Annual Report Belgian Cystic Fibrosis Registry 2021 | sciensano.be. Available from: https://www.muco.be/wp-content/uploads/2023/12/rapport_bcfcr_2021-public_1-avec-compression.pdf (last accessed February 2024).
- Thauvin-Robinet C, Munck A, Huet F, et al. The very low penetrance of cystic fibrosis for the R117H mutation: a reappraisal for genetic counselling and newborn screening. *J Med Genet* 2009;46:752-8.
- Boboli H, Boemer F, Mastouri M, Seghaye MC. Dépistage néonatal de la mucoviscidose : vers une implémentation nationale en Belgique en 2019. *Rev Med Liège* 2018;73:497-501.
- Therrell BL Jr, Hannon WH, Hoffman G, et al. Immunoreactive trypsinogen (IRT) as a biomarker for cystic fibrosis: challenges in newborn dried blood spot screening. *Mol Genet Metab* 2012;106:1-6.
- Proesmans M, Regal L, Eyskens F, et al. P001 Cystic fibrosis newborn screening (CF-NBS) start-up in Flanders (Belgium): report of first evaluation after 3 years. *J Cyst Fibros* 2022;21:65.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Thimmesch M. Unité de Pneumologie pédiatrique, CHC MontLégia, Liège, Belgique.
Email : Matthieu.thimmesch@chc.be