

Les marqueurs non invasifs dans l'évaluation de la fibrose hépatique chez des sénégalais porteurs chroniques du virus de l'hépatite B : à propos de 404 cas.

Non-invasive markers in the evaluation of liver fibrosis in Senegalese patients chronic hepatitis B: about 404 cases.

Touré PS¹, Berthé A¹, Diop MM¹, Diarra AS¹, Lô G², Sow-Sall A², Lawson ATD¹, Gaye A³, Daveiga JA¹,
Dioussé P¹, Ndiaye BP², Diop BM¹, Touré-Kane NC², Kâ MM¹, Mboup S²

1) UFR des sciences de la Santé, Université de Thiès/Sénégal

2) Institut de recherche en santé, de surveillance épidémiologique et de formation (IRESSEF) Dakar/Sénégal

3) Centre Hospitalier National Dalal Jamm Dakar/Sénégal

Auteur correspondant : Dr Papa Souleymane Touré

Résumé

Contexte et objectifs

L'évaluation de la fibrose hépatique est une étape capitale dans la prise en charge de l'infection chronique au VHB. Notre travail avait pour objectif de comparer différents marqueurs non invasifs de fibrose dans une population sénégalaise de porteurs chroniques du VHB et d'évaluer leur performance diagnostique.

Patients et méthodes

Il s'agissait d'une étude prospective transversale impliquant 404 patients porteurs chroniques du VHB. Etaient exclus de l'étude les patients co-infectés au VIH, ou au VHC, et tout patient ayant eu un quelconque traitement antiviral. Les scores APRI, FIB4 et GPR étaient calculés et le Fibroscan effectué chez tous les patients.

Résultats

L'âge moyen était de 36 ans ($\pm 11,11$ ans) avec une prédominance masculine à 60,9%. La valeur moyenne du Fibroscan était de 7,59 kPa ($\pm 5,95$) avec 59,9% des patients classés à F0-F1, 23% à F2-F3, 10,9% à F4 et 6,2% de cirrhose. Nous avons retrouvé une corrélation positive entre le Fibroscan et les scores biologiques de fibrose avec des coefficients de 0,145 pour APRI, 0,171 pour FIB4 et 0,170 pour GPR (p -value $< 0,05$). Les scores biologiques de fibrose avaient des performances moyennes pour détecter une fibrose significative avec des AUROC respectives de 0.675, 0.650 et 0.593 pour GPR, APRI et FIB4.

Conclusion

Les scores GPR, APRI, FIB4 comparés au Fibroscan ont des performances significatives pour l'évaluation de la fibrose hépatique au cours de l'infection chronique par le VHB dans la population sénégalaise. Des études similaires doivent être réalisées en Afrique sub-saharienne ; afin de mieux évaluer leurs performances diagnostiques.

Mots-clés : Hépatite virale B chronique, marqueurs non invasifs, fibrose hépatique, Sénégal.

Summary

Introduction

Fibrosis staging is an essential step in the clinical assessment of patients with chronic HBV (CHB) infection to identify those who require treatment. The aim of this study was to compare various non-invasive markers of fibrosis in a Senegalese population with chronic HBV and to estimate their diagnostic performance.

Methodology

It was a transversal forward-looking study involving 404 treatment-naïve patients with CHB from May 2013 to April 2017. The patients co-infected in the HIV, or in the VHC were excluded from the study. The scores aspartate transaminase-to-platelet ratio index (APRI), Fibrosis-4 (FIB-4), gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) were calculated and Transient elastography (Fibroscan) was performed on all patients.

Results

The patients mean age was 36 years (± 11.11) and sex-ratio was (H/F) 1.5. The average value of Fibroscan was of 7.59kPa (± 5.95) with 59.9% of the patients classified in F0-F1, 23% in F2-F3, 10.9% in F4 and 6.2% of cirrhosis. We found a positive correlation between Fibroscan and biological scores of fibrosis with coefficients of 0.145 for APRI, 0.171 for FIB4 and 0.170 for GPR ($p < 0.05$). The biological scores of fibrosis had average performances to detect a significant fibrosis with respectively AUROC of 0.675 (95% CI, 0.621 to 0.729), 0.650 (95% CI, 0.594 to 0.706) and 0.593 (95% CI, 0.536 to 0.649) for GPR, APRI and FIB4.

Conclusion

The scores GPR, APRI, FIB4 compared with Fibroscan has significant performances for the evaluation of the hepatic fibrosis during the chronic HBV infection among the Senegalese populations. Similar studies must be realized in sub-Saharan Africa; to better estimate their diagnostic performances.

Keywords: chronic hepatitis B, non-invasive markers, liver fibrosis, Senegal.

Introduction

L'infection chronique au VHB est un véritable problème de santé publique avec plus de 350 millions de personnes infectées à travers le monde. Elle est la principale cause de mortalité liée aux hépatopathies chroniques virales [1].

Au Sénégal, près de 80% de la population ont au moins un marqueur du VHB avec un taux de portage chronique de 11%. La prise en charge de cette infection nécessite une évaluation précise du degré de fibrose hépatique, qui est l'aboutissement de la plupart des affections du foie.

Pour explorer les hépatopathies virales chroniques, la ponction biopsie hépatique a longtemps été la référence en matière d'évaluation de la fibrose hépatique. Elle permet la mesure directe de la fibrose hépatique. Cependant, elle présente des limites du fait de son caractère invasif, des erreurs d'échantillonnage et des risques de survenue de complications [2]. De nombreuses techniques non invasives ont été proposées comme alternatives pour évaluer la fibrose hépatique. Actuellement il existe plusieurs méthodes non invasives basées sur des tests biologiques peu coûteux pour prédire la fibrose hépatique, notamment les scores APRI (aspartate aminotransférase to platelet ratio index) [3], le FIB-4 (fibro index 4) [4] et le GPR (gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio) entre autres [5].

A côté de ces méthodes biologiques, il existe des méthodes physiques dont l'élastométrie impulsionnelle à vibration contrôlée ou Fibroscan®. Le Fibroscan® est une méthode validée avec une bonne performance pour évaluer la fibrose hépatique au cours de l'infection par le VHB [6, 7].

En Afrique sub-saharienne ces marqueurs de fibrose ont été peu étudiés, posant ainsi le problème de leur applicabilité dans nos pays à forte prévalence et aux ressources limitées [5].

Nos objectifs à travers ce travail étaient de comparer certains de ces marqueurs non invasifs de fibrose hépatique et d'évaluer en même temps leur performance diagnostique dans l'évaluation de la fibrose hépatique chez des sénégalais porteurs chroniques du VHB.

Matériels et méthode

Il s'agissait d'une étude prospective transversale au sein des trois hôpitaux de la région de Thiès (Sénégal). Elle s'est déroulée du 1^{er} mai 2013 au 30 avril 2017 dans le cadre du programme PROLIFICA (Prevention of Liver Fibrosis and Cancer in Africa). en collaboration avec l'Imperial College of Medicine de Londres.

Critères d'inclusion

Tous les patients porteurs chroniques de l'Ag HBs âgés de 18 ans et plus, quelque soit leur sexe, du projet PROLIFICA dépistés durant la période d'étude.

Critères de non inclusion

Tous les patients porteurs du VIH et/ou du VHC, ou ayant reçu un quelconque traitement antiviral, ou ayant une ou des lésions suspectes de CHC à l'échographie. Le protocole a été édicté conformément à la déclaration d'Helsinki et a été approuvé par le comité d'éthique sénégalais.

Les patients répondant aux critères d'inclusion ont été inclus après avoir signé un formulaire de consentement éclairé.

Recueil et analyse des données

Pour chaque patient, les données sociodémographiques ont été recueillies (sexe, âge, lieu de résidence, niveau d'étude, profession, situation matrimoniale), les comorbidités (antécédents personnels d'hypertension artérielle, de diabète, de tabagisme, d'alcoolisme, la prise de médicaments modernes et/ou traditionnels).

Tous les patients inclus ont été examinés dans la semaine suivant leur inclusion par un des trois médecins formés pour la réalisation du projet. Ils ont bénéficié de l'examen avec le Fibroscan® modèle 502 avec sonde M. Les analyses biologiques ont été prélevées soit le même jour, soit le lendemain de la réalisation du Fibroscan®. Elles ont été effectuées au laboratoire de bactériologie virologie de l'Hôpital Aristide Le Dantec de Dakar (pour la charge virale du VHB selon la méthode PCR en temps réel avec comme agent intercalent le SYBRGreen) et le laboratoire de l'hôpital Saint Jean de Dieu de Thiès pour les autres paramètres biologiques. Il n'y a pas eu de biopsie hépatique.

Les données biologiques dont la valeur de l'ADN du VHB, les transaminases, les phosphatases alcalines, les gamma-glutamyl transférases, la bilirubine, les plaquettes étaient recueillies. Le score APRI qui est égal au ratio des ASAT (exprimés en «nombre de fois la normale supérieure») $\times 100/\text{plaquettes}$ a été calculé pour chaque patient en utilisant la LSN du laboratoire de 40UI/l. Un score APRI $\leq 0,5$ correspondait à une fibrose minimale ; un score $\geq 1,5$ correspondait à une cirrhose. Le score FIB-4 dont la formule est : $\text{âge (en années)} \times \text{ASAT (UI/L)}/\text{plaquettes} \times \text{ALAT}$ a été calculé pour chaque patient. Un score FIB-4 $\leq 1,45$ correspondait à une fibrose minimale ; un score $\geq 3,25$ correspondait à une cirrhose. Le score GPR dont la formule est : $[(\text{GGT/LSN})/\text{plaquettes}] \times 100$ a été calculé pour chaque patient avec comme limite supérieure de la normale du GGT (gamma-glutamyl-transpeptidase) du laboratoire de 35. Un GPR $< 0,32$ correspondait à une fibrose minimale; alors qu'un GPR $> 0,56$ correspondait à une cirrhose.

Tous les patients ont été évalués au Fibroscan® selon un protocole standardisé. Celui-ci était réalisé après un jeun d'au moins 4 heures dans le lobe droit du foie à travers les espaces intercostaux, avec le patient allongé en position de décubitus dorsal, le bras droit en abduction maximale. Plusieurs acquisitions réussies ont été effectuées sur chaque patient. Le résultat a été exprimé comme la valeur médiane de 10 acquisitions valides (qui mesure la raideur du foie). La gamme interquartile (IQR) a également été déterminée. Après évaluation par l'élastographie impulsionnelle (EI), les seuils définis pour classer les stades de fibrose (F) entre 0 à 4 étaient : EI $\leq 7,1$ kPa = F0-F1, EI entre 7,2 et 8,1 kPa = F2, EI entre 8,2 et 11 kPa = F3 et EI ≥ 11 kPa = F4 ; correspondant respectivement à une fibrose minimale, significative, sévère et cirrhose.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm écart-type et les variables qualitatives en pourcentage. La performance diagnostique des marqueurs de fibrose a été analysée en utilisant, le test de corrélation de Pearson et la courbe ROC (receiver operating curve) pour les comparer. La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives ainsi que l'aire sous la courbe (AUROC) ont été calculées pour chaque marqueur avec un intervalle de confiance (IC) de 95%. Une p-value $< 0,05$ a été considérée comme significative. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide de SPSS version 21.0.

Résultats

Entre mai 2013 et avril 2017 404 patients répondant à nos critères d'inclusion ont été sélectionnés. Les caractéristiques épidémiologiques et biologiques des patients inclus dans l'étude sont présentées dans les Tableaux 1 et 2. Les hommes représentaient 60,9% des patients contre 39,1% pour les femmes. L'âge moyen des patients était de 36 ans ($\pm 11,11$ ans) avec des extrêmes de 18 et 72 ans.

Tableau 1: Caractéristiques épidémiologiques des patients.

Données épidémiologiques	Nombre	Résultats
Age (moyen \pm SD) (années)	404	36,8 \pm 11,1
Sexe masculin (%)	246	60,9
IMC (moyen \pm SD) Kg/m ²	404	23,4 \pm 4,7
Antécédents personnels:		
Tabagisme (%)	50	12,4
Alcoolisme (%)	26	06,4
Phytothérapie	37	09,2

IMC, indice de masse corporel en Kg/m²

Tableau 2: Caractéristiques biologiques des patients.

Données biologiques	Nombre	Résultats
HBV charge virale (moyen ± SD) (10 ³ copies/ml)	404	1409±1130
HBV charge virale >20 10 ³ copies/ml (n, %)	52	12,9
ALAT (moyen ± SD) (U/l) ^[11] _{SEP}	404	29,7 ±23,9
ALAT>IN (n, %)	61	15,1
ASAT (moyen ± SD) (U/l) ^[11] _{SEP}	404	32,8 ±20,4
BIRIRUBINE TOTALE (moyen ± SD) (U/l)	404	11,4 ±6,6
PAL (moyen ±SD) (U/l)	404	127,4 ±63,7
GGT (moyen ±SD) (U/l)	404	30,4 ±19,3
PLAQUETTES (moyen ±SD) (10 ³ /ml) ^[11] _{SEP}	404	231,4 ±60

ALAT, alanine aminotransférase ; ASAT, aspartate aminotransférase ; HBV, hépatite virale B ; PAL, phosphatases alcalines ; GGT, gamma-glutamyl-tranférases , N, normale

Les patients vivaient dans 76,5% des cas en zone urbaine contre 23,5% en zone rurale. L'IMC moyen était de 23,43 kg/m² ±4,27 kg/m²; 7,6% de nos patients étaient des obèses.

Sur le plan biologique, les valeurs moyennes des transaminases étaient de 29,71UI/L ±23,90 UI/L pour les ALAT et 32,81 UI/L ±20,44 UI/L pour les ASAT. La valeur de charge virale moyenne était de 1409136 copies/ml ±1304710 copies/ml avec des charges virales indétectables retrouvées chez 37,6% des patients.

En ce qui concerne les marqueurs de fibrose, les valeurs moyennes ainsi que les valeurs selon le degré de fibrose de chacun des 4 scores sont répertoriées dans le tableau 3.

Tableau 3: Valeurs des scores de fibrose selon les stades

	MOYENNE SELON SCORE	FIBROSE MININE	FIBROSE SIGNIFICATIVE	FIBROSE SEVERE
FIBROSCAN	7,59	59,9%	23 %	17,1%
APRI	0,39	83,7 %	14,6%	1,7%
FIB4	1,07	84,4%	13,9%	1,7%
GPR	0,42	48,3%	35,9%	15,8%

Fibrose minime (F0-F1), fibrose significative (F2-F3), fibrose sévère (F4-cirrhose)

L'analyse de corrélation de Pearson entre le Fibroscan et les scores de fibrose révélait des coefficients de 0,145 pour APRI, 0,171 pour FIB 4 et 0,170 pour GPR (avec des p-value <0,05)

Le GPR était le score le plus sensible (67,9%) et le moins spécifique (59,1%). Le FIB 4 était le moins sensible (21,6%) avec par contre une spécificité très élevée (88,4%). Le score APRI avait la meilleure spécificité (91,3%), avec une sensibilité intermédiaire (27,8%).

La valeur prédictive positive (VPP) du score APRI était de 68,2%. Alors que celles du GPR et du FIB 4 étaient respectivement de 52,6% et 55,6%. La valeur prédictive négative (VPN) du score APRI était de 91,3%. Celles du GPR et du FIB 4 étaient respectivement de 89,7% et 88,4%.

Pour ce qui est des performances diagnostiques (Figure 1), les AUROC des scores étaient de 0,675(IC 0,621-0,729) pour le GPR, 0,650 (IC 0,594-0,706) pour le score APRI et 0,593(IC 0,536-0,649) pour le FIB 4.

L'analyse de corrélation de Pearson entre le Fibroscan et les scores de fibrose révélait des coefficients de 0,145 pour APRI, 0,171 pour FIB4 et 0,170 pour GPR (avec des p-value <0,05). Le GPR était le score le plus sensible (67,9%) et le moins spécifique (59,1%). Le FIB4 était le moins sensible (21,6%) avec par contre une spécificité très élevée (88,4%).

Le score APRI avait la meilleure spécificité (91,3%), avec une sensibilité intermédiaire (27,8%). La valeur prédictive positive (VPP) du score APRI était de 68,2%. Alors que celles du GPR et du FIB 4 étaient respectivement

de 52,6% et 55,6%. La valeur prédictive négative (VPN) du score APRI était de 91,3%. Celles du GPR et du FIB 4 étaient respectivement de 89,7% et 88,4%.

Pour ce qui est des performances diagnostiques (Figure 1), les AUROC des scores étaient de 0,675(IC 0,621-0,729) pour le GPR, 0,650 (IC 0,594-0,706) pour le score APRI et 0,593(IC 0,536-0,649) pour le FIB 4.

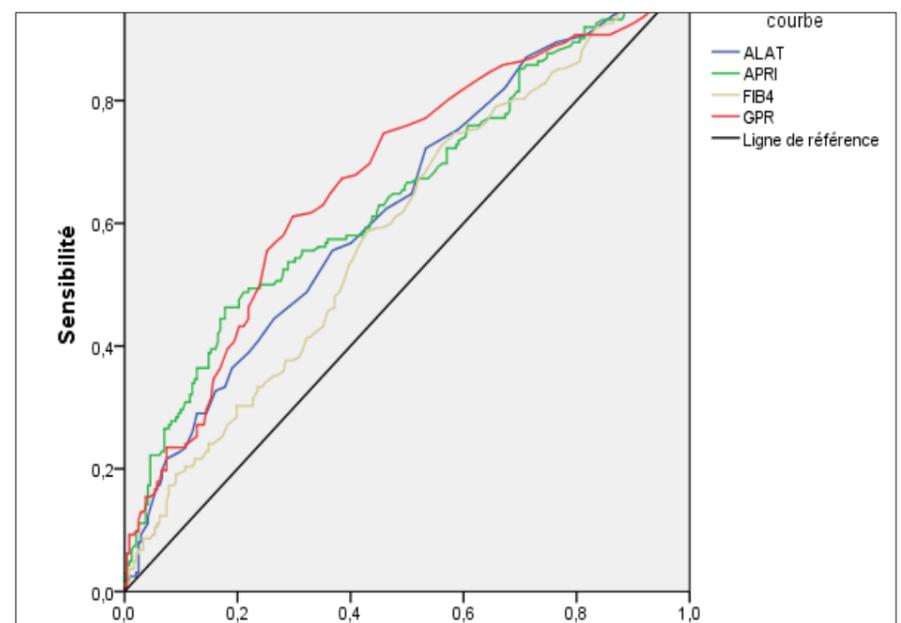


Figure 1 : Courbe ROC des 3 scores biologiques

Discussion

Une évaluation précise de la fibrose hépatique est essentielle pour la prise en charge de l'infection chronique au virus de l'hépatite B. La biopsie du foie a été considérée comme le gold-standard pour le diagnostic de l'insuffisance hépatique chronique, l'évaluation de l'activité nécrotico-inflammatoire et de la fibrose hépatique [8, 9]. Cependant, la biopsie a des limites liées aux erreurs d'échantillonnage, le risque de survenue de complications et elle ne convient pas aux évaluations répétées car elle est invasive. [10, 11]. L'absence d'histopathologistes aussi fait que la biopsie du foie reste difficile à réaliser dans nos pays à ressources limitées. Des marqueurs non invasifs sont donc nécessaires pour identifier les patients qui ont besoin de traitement antiviral. L'absence de marqueurs non-invasifs peu coûteux de la fibrose pour l'évaluation de l'infection chronique par le VHB demeure ainsi l'un des principaux obstacles à la prise en charge des personnes porteuses chroniques du VHB en Afrique [12]. S'il est vrai que L'OMS recommande l'utilisation du score APRI comme un test non invasif de la cirrhose dans nos pays aux ressources limitées ; cependant, la preuve de son apport en pratique courante reste limitée en Afrique subsaharienne, où seulement quatre études ont évalué le rendement diagnostique des marqueurs non invasifs au cours de l'infection au VHB à ce jour [5, 13- 15].

Le FibroScan® pourrait être rendu plus facilement disponible, car l'appareil est facile à utiliser et l'équipement simple à entretenir. Le FibroScan® est maintenant une méthode validée avec une bonne performance pour évaluer la fibrose hépatique au cours du VHB.

Dans ce travail nous avons comparé et évalué les performances diagnostiques des méthodes non invasives, que sont le score APRI, le FIB 4, le GPR avec le Fibroscan, chez de sénégalais porteurs chroniques du VHB. Les limites de ce travail étaient l'absence d'une sonde XL pour les patients obèses qui du reste constituaient une faible proportion dans notre population d'étude (7,6%).

La valeur moyenne de l'élastométrie chez nos patients était de 7,59 kPa ± 5,95 kPa avec des valeurs comprises entre 2,3 et 75 kPa.

Au Sénégal Mbaye et al rapportaient en 2011, une valeur moyenne comparable de 6,6 kPa avec des extrêmes de 3,3 kPa et 39,1kPa, mais l'AUROC du Fibroscan était jugé faible d'après les auteurs [14], en comparaison avec ceux de Lemoine et al, en Gambie, et Bonnard et al au Burkina avec 0,86(IC95% : 0,78-0,91) et 0,87(IC95% : 0,79-0,96) d'AUROC [5, 13].

Ding et al [16] rapportaient dans une population chinoise de porteurs chroniques de VHB une élastométrie moyenne de 10,6 kPa. L'AUROC du Fibroscan était de 0,86.

Dans notre étude les scores de fibrose que sont le GPR, le score APRI et le FIB4 avaient une bonne performance diagnostique par rapport au Fibroscan pris comme référence comme le montre leur concordance dans le test de corrélation de Pearson.

Le GPR semblait être dans notre série le marqueur le plus performant avec une AUROC de 0,675 (IC 0,621-0,729), une valeur prédictive négative élevée et une bonne sensibilité.

Lemoine et al qui ont développé cet indice, avaient rapporté une AUROC plus significative dans leur travail aussi bien dans la population noire africaine que celle française [4]. En Chine, Zeng et al rapportaient une AUROC de 0,726 dans une série de 308 patients porteurs chroniques du VHB [17].

Le GPR semblait être ainsi un marqueur non invasif de choix, surtout pour les pays à ressources limitées, grâce à son accessibilité, parce qu'étant constitué de tests de laboratoire de routine peu coûteux et reproductible. Cependant seule une étude antérieure a été réalisée en Afrique subsaharienne sur ce marqueur d'où le manque de données suffisantes pour son intégration éventuelle dans les lignes directrices des sociétés savantes.

Tableau 4 : Auroc des scores GPR, APRI, FIB-4 selon différents auteurs.

AUTEURS	ANNEE	PATIENTS	AUROC		
			GPR	APRI	FIB-4
NOTRE ETUDE	2017	404	0.67	0.65	0.59
LEMOINE et al [5]	2015	135	0.81	0.66	0.66
BONNARD et al [13]	2010	59	-	0.61	0.71
LI et al [18]	2017	131	0.89	0.79	0.70
REN et al [19]	2017	160	0.72	0.65	0.72
ZENG et al [17]	2015	308	0.72	0.61	0.62
LI et al [20]	2016	372	0.80	0.72	0.75
WANG et al [21]	2016	312	0.79	0.71	0.76

Le score APRI suivait avec une AUROC de 0,650 (IC95% : 0,594-0,706), une très grande spécificité et une valeur prédictive négative élevée. Cependant le score APRI était peu sensible.

Bien que l'APRI ait été recommandé comme « modèle non invasif parfait » pour évaluer la fibrose hépatique par l' Association de l'Asie-Pacifique pour l'Étude du Foie (APASL) et les directives sur l'hépatite chronique B de l'Organisation Mondiale de la Santé [22, 12] ; plusieurs autres études [23-26] ont conclu que le score APRI n'a qu'une sensibilité et une précision modérées pour évaluer la fibrose liée au VHB.

Le score FIB 4 avait la plus faible AUROC parmi les scores que nous avons étudiés : 0,593 (IC95% : 0,536-0,549). Une très grande spécificité à côté d'une sensibilité médiocre lui été corrélée dans notre cohorte. En 2009 dans une population de 138 français porteurs chroniques du VHB, Mallet et al rapportaient une AUROC de 0,81 (IC95% : 0,74-0,88) pour le FIB4 [27]. Kim et al en 2010 avaient obtenu une AUROC de 0,86 pour le FIB4 en Chine [28].

Des méta-analyses ont montré l'utilité des scores APRI et FIB 4 dans l'évaluation de la fibrose hépatique liée au VHB [29]. Toutefois nous n'avons pas trouvé une bonne performance diagnostique dans notre population sénégalaise de même que Lemoine et al. L'explication résiderait dans la nature de l'infection africaine au VHB avec des particularités clinico-biologiques et histologiques, en raison de la différence dans l'histoire naturelle de l'infection CHB. En Afrique subsaharienne la grande majorité des patients infectés sont en phase inactive avec des transaminases normales [30]. Ce qui n'est pas le cas en Asie où les porteurs chroniques du VHB présentent fréquemment une hépatite active avec des transaminases élevées [31].

Conclusion

Dans nos pays d'Afrique subsaharienne, où le traitement générique antiviral à base de ténofovir est désormais disponible, en plus de la décentralisation des prestations de soins ; il urge de disposer de méthodes non invasives simples et peu coûteuses afin d'identifier les patients porteurs chroniques du VHB qui nécessitent un traitement.

Les scores GPR, APRI, FIB4 comparés au Fibroscan sont des marqueurs avec des performances significatives pour l'évaluation de la fibrose hépatique au cours du VHB chez les populations sénégalaises. Des études similaires doivent être réalisées en Afrique sub-saharienne ; afin de mieux évaluer leurs performances diagnostiques.

Conflit d'intérêt: les auteurs déclarent qu'ils n'ont pas de conflit d'intérêt.

REFERENCES

- Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity *Vaccine* 2012 ; 30 : 2212-19.
- Bedossa P, Carrat F. Liver biopsy: the best, not the gold standard. *J Hepatol* 2009 ; 50 (1): 1-3.
- Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 ; 38 : 518-26.
- Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple non invasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV co infection. *Hepatology* 2006 ; 43 : 1317-25.
- Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic in West Africa. *Gut*. 2016 ; 65:1369-76.
- Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta- analysis. *Hepatology* 2015 ; 61(1) : 292-302.
- Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009 ; 29 : 242-47.
- Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD et al. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009 ; 49 : 1017-94.
- Mani H, Kleiner DE. Liver biopsy findings in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009 ; 49 : S61-S71.
- Huang JF, Hsieh MY, Dai CY et al. The incidence and risks of liver biopsy in non cirrhotic patients: an evaluation of 3806 biopsies. *Gut*. 2007 ; 56 : 736-7.
- Myers RP, Fong A, Shaheen AA. Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population based study including 4275 biopsies. *Liver Int*. 2008 ; 28 : 705-12.
- OMS. Organisation mondiale de la santé. Directives pour la prévention, les soins et le traitement des personnes infectées par l'hépatite B chronique 2015. http://who.int/hiv/pub/hepatite/hepatite_b-lignes_directrices/fr/ (consulté le 17 décembre 2017).
- Bonnard P, Sombié R, Lescure FX et al. Comparison of elastography, serum marker scores, and histology for the assessment of liver fibrosis in hepatitis B virus (HBV)-infected patients in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg*. 2010 ; 82(3) : 454-8.
- Mbaye PS, Sarr A, Sire JM et al. Liver stiffness measurement and biochemical markers in Senegalese chronic hepatitis B patients with normal ALT and high viral load. *PLoS One*. 2011 ; 6(7) : e22291.
- Touré P S, Diop M M, Lô G, et al. Intérêt du FibroScan® et des marqueurs biologiques de la fibrose hépatique, chez des sénégalais porteurs chroniques du virus de l'hépatite B faiblement répliqués. *J Afr Hepatol Gastroenterol* 2016 ; 14-20.
- Ding D, Li H, Liu P, Chen L et al. FibroScan, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase ratio (AAR), aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI), fibrosis index based on the 4 factor (FIB-4), and their combinations in the assessment of liver fibrosis in patients with hepatitis B. *Int J Clin Exp Med*. 2015 ; 15 ; 8(11) : 20876-82.
- Zeng X, Xu C, He D, Li M et al. Performance of several simple, noninvasive models for assessing significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Croat Med J*. 2015 ; 56(3) : 272-9.
- Li Qiang, Lu Chuan, Li Weixia, et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio for non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and non-alcoholic fatty liver disease. *Oncotarget*. 2017 ; 25 ; 8(17) : 28641-49.
- Ren T, Wang H, Wu R, et al. Gamma-Glutamyl Transpeptidase-to-Platelet Ratio Predicts Significant Liver Fibrosis of Chronic Hepatitis B Patients in China. *Gastroenterol Res Pract*. 2017; 2017: 7089702.
- Li Q, Song J, Huang Y, et al. The Gamma-Glutamyl-Transpeptidase to Platelet Ratio Does not Show Advantages than APRI and Fib-4 in Diagnosing Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis B. A Retrospective Cohort Study in China. *Medicine (Baltimore)*. 2016 ; 95(16): e3372.

21. Wang RQ, Zhang QS, Zhao SX, et al. Gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio index is a good noninvasive biomarker for predicting liver fibrosis in Chinese chronic hepatitis B patients. *J Int Med Res* 2016 ; 44(6): 1302–13.
22. Sarin SK, Kumar M, Lau GK et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update 2015. *Hepatol Int*. 2016 ; 10 :1-98.
23. Gümüşay O, Ozenirler S, Atak A et al. Diagnostic potential of serum direct markers and non-invasive fibrosis models in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res*. 2013 ; 43 : 228-37.
24. Ma J, Jiang Y, Gong G. Evaluation of seven noninvasive models in staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 ; 25 : 428-34.
25. Ray Kim W, Berg T, Asselah T et al. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assesment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* . 2016 ; 64 : 773-80.
26. Ucar F, Sezer S, Giris Z et al. APRI, the FIB-4 score and Forn's index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* . 2013 ; 25 : 1076-81.
27. Mallet V, Dhalluin V, Roussin C et al. The accuracy of the FIB-4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 ; 29 : 409-15.
28. Kim BK, Kim DY, Park JY et al. Validation of FIB4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus –infected patients. *Liver Int*. 2010 ; 30(4) : 546-53.
29. Enomoto M, Hiroyasu M, Akihiro T, Norifumi K. Non-invasive assesment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2014 ; 20(34) : 12031-8.
30. Lemoine M, Njai HF, Shimakawa Y, et al. Rural and urban community-based screening for HBs antigen in the Gambia: assessment of chronic hepatitis B and proportion of eligible patients for antiviral therapy. *J Hepatol* 2013 ; 58.
31. Shin WG, Park SH, Jang MK, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) can predict liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2008 ; 40 : 267-74.