Revue Africaine de médecine Interne
(RAFMI)
JUIN 2021

Comparaison des marqueurs sériques et de la biopsie hépatique dans l'évaluation de la fibrose hépatique chez des sénégalais porteurs du virus de l'hépatite virale B : à propos de 52 cas

Comparison of serum markers and hepatic biopsy in the evaluation of hepatic fibrosis in Senegal people carriers of the viral hepatitis B virus: about 52 cases

Touré PS[1,2], Thioub D[1,3], Berthé A[1,4], Koné PAN[2], Diallo BM[1,2], Lawson STDA[1,3], Faye FA[4], Dione H[1,2], Diop MM[1,4], Ka MM[1]

1. UFR des Sciences de la Santé Université de Thiès, Sénégal
2. Service de Médecine Interne Hôpital Abdou Aziz Sy de Tivaouane Thiès, Sénégal
3. Service des Maladies infectieuses Hôpital Abdou Aziz Sy de Tivaouane Thiès, Sénégal
4. Service de Médecine Interne Hôpital Régional Thiès, Sénégal

Auteur correspondant : Dr TOURE Papa Souleymane

Résumé

Introduction : La prise en charge l'infection chronique au VHB nécessite une évaluation précise du degré de fibrose . La biopsie hépatique en est l'examen de référence . L'objectif de notre travail était de comparer différents marqueurs sériques de fibrose et d' évaluer leur performance diagnostique par rapport à la biopsie hépatique chez des sénégalais porteurs chroniques du VHB .
Patients et méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective ayant colligé 52 patients porteurs chroniques du VHB . Etaient exclus de l'étude les patients dont le compte rendu de l'histologie n'était pas retrouvé et/ou l'exploration biologique ne permettait de calculer les scores étudiés . Les scores APRI , FIB 4 et GPR étaient calculés et la biopsie réalisée chez les patients.
Résultats : L'âge moyen était de 41,2 ans ±10, 75 ans. Le sexe masculin représentait 71,2% de nos patients . A la biopsie hépatique , 71,2% des malades avaient une fibrose minime, 25,0% une fibrose significative et 3,8% une cirrhose. Le score moyen d'APRI était de 2,05 avec respectivement 67,3%, 19,2% et 13,5% de fibrose minime , significative et de cirrhose . La valeur moyenne du score FIB4 était de 1,95 avec respectivement 67,3%, 21,2% et 11,5% de fibrose minime , significative et de cirrhose . Le score moyen de GPR était de 0,42 avec respectivement 75,0%, 9,6% et 15,4% de fibrose minime, significative et de cirrhose. La valeur de l'AUROC était de 0,831 pour le score APRI, 0, 807 pour le GPR et 0,723 pour le FIB 4 .
Conclusion : Les scores GPR, APRI, FIB4 ont de bonnes performances diagnostiques comparés à la biopsie hépatique pour l'évaluation de la fibrose . Ils constituent ainsi une alternative à la biopsie hépatique dans les pays de forte endémicité d'hépatite B.
Mots -clés : Hépatite virale B - Biopsie hépatique - Marqueurs sériques.

Summary

Introduction: The management of chronic HBV infection requires an accurate assessment of the degree of fibrosis . The liver biopsy is the gold standard . The objective of our work was to compare different serum fibrosis markers and to assess their diagnostic performance compared to liver biopsy in Senegalese chronic HBV carriers.
Patient and methods : This was a retrospective study involving 52 patients with chronic HBV. Patients whose histology report was not found and / or the biological examination did not allow the scores studied to be calculated were excluded from the study . The APRI , FIB4 and GPR scores were calculated and the biopsy performed in the patients.
Results : The mean age was 41.2 years ± 10.75 years . The male sex represented 71.2% of our patients . On liver biopsy , 71.2% of patients had minimal fibrosis , 25.0% significant fibrosis and 3.8% cirrhosis . The mean APRI score was 2.05 with 67.3%, 19.2% and 13.5%, respectively , of minimal , significant fibrosis and cirrhosis . The mean value of the FIB4 score was 1.95 with 67. 3% , 21 .2% and 11 .5% , respectively , of minimal , significant fibrosis and cirrhosis . The mean GPR score was 0.42 with 75 .0% , 9.6% and 15 .4% , respectively , of minimal , significant fibrosis and cirrhosis . The AUROC value was 0.831 for the APRI score , 0.807 for the GPR and 0.723 for the FIB4.
Conclusion : GPR , APRI , FIB 4 scores have good diagnostic performance compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis . They so constitute an alternative to liver biopsy in countries with a high hepatitis B endemicity.
Keywords: Viral hepatitis B - Liver biopsy - Serum markers.

Introduction

Les maladies chroniques du foie sont une cause importante de mortalité et de morbidité dans le monde. La consommation excessive d'alcool, l'infection virale chronique par les virus de l'hépatite C (VHC) et B (VHB) et la stéatose hépatique en sont les causes essentielles **[1-3]**. L'hépatite virale chronique B demeure un problème de santé publique, malgré la disponibilité d'une prophylaxie vaccinale efficace. On estime qu'un tiers de la population mondiale est infectée par le VHB au cours de sa vie **[4, 5]**. Au Sénégal, pays de forte endémicité, 85 % de sa population générale ont au moins un marqueur du VHB. Ainsi, 11% de la population sénégalaise sont porteurs chroniques dont 20 à 30% évolueront vers la cirrhose et le cancer du foie **[6]**.

L'évaluation de la fibrose hépatique est importante pour estimer le pronostic de l'hépatite chronique virale B. La biopsie hépatique en est l'examen de référence **[7]**. Cet examen, longtemps considéré comme le gold standard est cependant critiqué, principalement en raison de sa non-représentativité de l'ensemble du tissu hépatique et ce malgré l'optimisation des conditions de prélèvement. De plus, la variabilité inter-observateur peut conduire une évaluation inexacte du stade de fibrose pouvant atteindre 25% des cas **[7, 8]**. Conjointement aux contraintes techniques, le risque de complications liées à cet acte invasif (douleurs, hémorragies) ainsi que son impact financier limitent son utilisation et ont conduit au développement de nouvelles techniques non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique **[9]**. L'objectif de notre étude est de comparer les performances des marqueurs non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique en particulier les scores APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index), FIB4 (Fibro Index 4) et GPR (gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio) par rapport à la biopsie hépatique dans l'évaluation de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite virale chronique B.

Méthodologie

➢ Patients

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive allant de janvier 2010 et décembre 2017. Ont été inclus tous les patients porteurs chroniques de l'Ag HbS admis dans notre structure, chez qui une biopsie hépatique avait été effectuée avec étude histologique et une exploration biologique permettant de calculer les scores biologiques APRI, GPR et FIB4. Ont été exclus les patients chez qui l'histologie n'était pas disponible ou a confirmé un carcinome hépatocellulaire.

➢ Mesures de la fibrose hépatique

Les marqueurs sériques

Les scores de fibrose ont été calculés par le logiciel Medicalcul **[10]**. Les données biologiques dont : la valeur de l'ADN du VHB, les transaminases, les phosphatases alcalines (PAL), les gamma-glutamyl transférases (gamma GT), la bilirubine, les plaquettes étaient recueillies. Le score APRI a été calculé en utilisant la LSN du laboratoire de 40 UI/l. Un score APRI $\leq$ 0,5 correspondait à une fibrose minime ; un score $\geq$ 1,5 correspondait à une cirrhose. Un score FIB-4 $\leq$ 1,45 correspondait à une fibrose minime ; un score $\geq$ 3,25 correspondait à une cirrhose. Le score GPR dont la formule a été calculé avec comme limite supérieure de la normale du GGT (gamma-glutamyl-transpeptidase) du laboratoire de 35. Un GPR < 0,32 correspondait à une fibrose minime ; alors qu'un GPR > 0,56 correspondait à une cirrhose.

Biopsie hépatique

Elle a été réalisée chez tous les patients. La technique consistait à repérer la région à piquer en s'assurant d'éviter tous les axes vasculaires et de disposer d'un matelas de parenchyme substantiel sur un espace intercostal.

Après des mesures d'asepsie, il a été procédé à une anesthésie locale du trajet de ponction. Cette dernière est effectuée avec une aiguille de type aspiratif Hépafix® 16 G/1,6 mm adaptée à une seringue contenant environ 3 ml de sérum physiologique. La carotte recueillie était introduite dans un liquide de fixation. Puis, il était procédé au nettoyage du point de ponction, suivi d'un pansement compressif en décubitus latéral droit. Un examen clinique ainsi qu'une surveillance des paramètres vitaux étaient observés durant les 4 heures suivant la PBH.

➢ Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne ± écart-type et les variables qualitatives en pourcentage. La performance diagnostique des marqueurs de fibrose a été analysée en utilisant le test de corrélation et la courbe ROC (receiver operating curve). 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 était considérée comme significative. Les données ont été analysées avec le logiciel SPSS version 21.0 et Excel 2016.

Résultats

L'âge moyen des patients était de 41,2 ans ± 10,75 ans, avec un sex-ratio H/F de 2,47.

➢ **Les paramètres biochimiques**

Les valeurs moyennes des transaminases étaient élevées, La moyenne des plaquettes se trouvait dans les normes du laboratoire, et le taux moyen des Gamma-GT était de 54,65 UI/ml (tableau I).

Tableau I : **Paramètres biologiques des patients**

	Patients(n)	Minimum	Maximum	Moyenne	E-type
ASAT	52	14	2691	108.19	374.986
ALAT	52	12	2008	92.22	285.715
Gamma GT	52	11	350	54.65	91.983
Plaquettes	52	250	391	222.13	66.426
TP	52	68	100	89.09	16.814

➢ **La virémie**

La charge virale moyenne était de 28.190.272,31 UI/ml. Elle était indétectable chez 15,4% (tableau II).

Tableau II : **Virémie par tranche selon les effectifs**

Virémie (UI/ml)	**Effectifs(n)**	**Pourcentage (%)**
Indétectable	8	15,4
< 2000	15	28,8
]2000 - 20000]	17	32,7
> 20000	12	23,1
Total	**52**	**100**

➢ **Les mesures de fibrose hépatique**

Il était retrouvé dans 71,1% des patients une fibrose minime F1 à la biopsie. Des proportions similaires de patient avec une fibrose minime F1 ont été retrouvé par les différents scores : APRI (67,3%), FIB4 (67,3%), GPR (75,0%).

La proportion de patients au stade de cirrhose semble être surestimés par les différents marqueurs sérologiques comparés à la biopsie (tableau III).

Tableau III : **Niveau de fibrose selon le type de score calculé**

Mesures du degré de fibrose	Effectifs (n)	Pourcentage (%)
Score Métavir (PBH)		
Fibrose minime	37	71,1
Fibrose significative	13	25
Cirrhose	2	3,9
Score APRI		
Fibrose minime	35	67,3
Fibrose significative	10	19,2
Cirrhose	7	13,5
Score FIB4		
Fibrose minime	35	67,3
Fibrose significative	11	21,2
Cirrhose	6	11,5
Score GPR		
Fibrose minime	39	75,0
Fibrose significative	5	9,6
Cirrhose	8	15,4

➢ **Analyse comparative des scores biologiques par rapport à l'histologie**

Le score APRI, restait le plus sensible et spécifique, le GPR était le moins sensible mais a tout de même une spécificité égale à celle de l'APRI (86,5%). Quant au score FIB4, elle était moyennement sensible pour le diagnostic de la fibrose (tableau IV).

Tableau IV: Caractéristiques des tests biologiques

Scores	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	P-Value
GPR	53,3%	86,5%	61,5%	82,1%	0,003
APRI	80,0%	86,5%	70,6%	91,4%	0,000
FIB4	60,0%	78,4%	52,9%	82,9%	0,008

Le taux de concordance avec l'histologie était de 84,6% pour le score APRI, 73,1% pour le score GPR et de 79,2% pour le score FIB4 comme le montre le tableau V.

Tableau V: Niveau de concordance de GPR, APRI et FIB4 avec l'histologie

Scores	Taux de concordance n (%)	IC à 95%
APRI	44 (84,6)	[71,92 - 93,12]
FIB4	38 (73,1)	[58,97 - 84,43]
GPR	40 (79,2)	[63,16 - 87,47]

La valeur ROC du score APRI était de 0,831, celle du score GPR était de 0,723. Elle était de 0,807 pour le score FIB4.

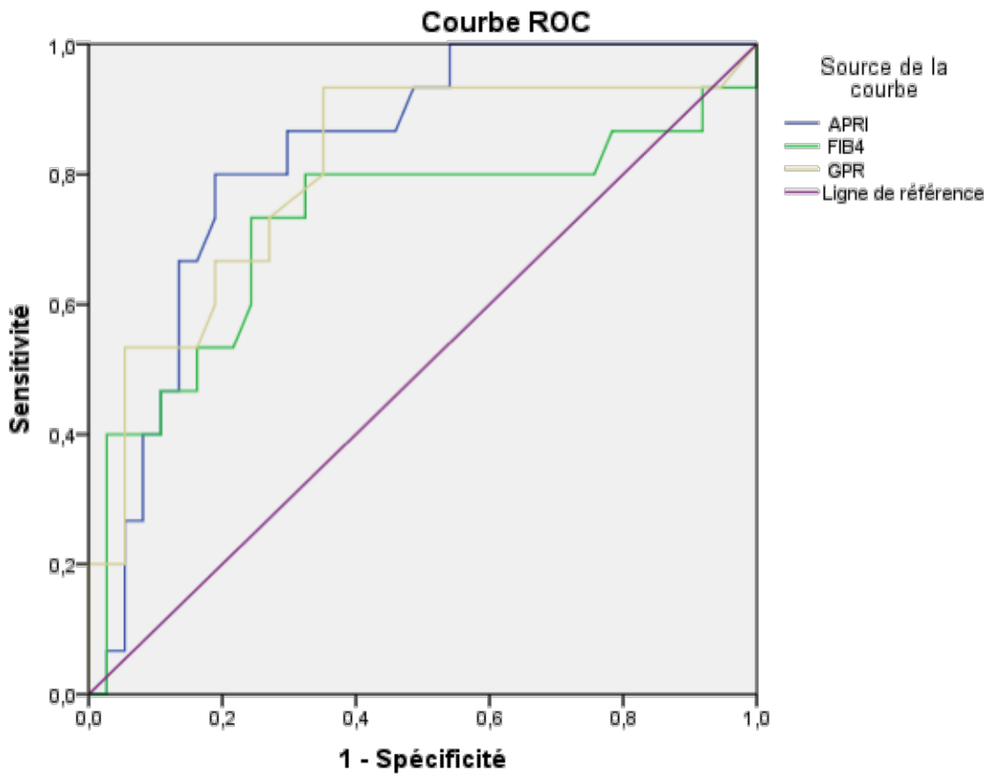

Figure 1 : Courbe ROC comparant score Métavir et scores biologiques

Tableau VI : Valeurs AUROC des scores biologiques

Scores	ROC	Erreur Std	P-value	IC 95%	
APRI	**0,831**	0,058	0,000	[0,717	0,944]
FIB4	**0,723**	0,091	0,013	[0,545	0,901]
GPR	**0,807**	0,072	0,001	[0,666	0,948]

Discussion

➢ **Aspects épidémiologiques**

L'âge moyen était de 41,2 ans alors qu'il était de 33,3 ans dans l'étude Lemoine et al [11] et de 30 ans dans l'étude de Mbaye et al. **[6]**. Cependant le statut antérieur sérologique de l'hépatite B chez nos patients n'était pas connu.

Dans notre étude, 71,2% étaient des hommes. Lemoine et al. aussi avait trouvé une prédominance du sexe masculin à 75% **[11]**. Ceci pourrait s'expliquer par le mode de transmission dans l'enfance avec les accidents ludiques qui sont plus fréquents chez les garçons.

➢ **Aspects biochimiques et virologiques**

Nos taux moyens d'ALAT et d'ASAT étaient largement supérieurs aux taux retrouvés dans les études de Bonnard et al. **[12]**, de Mbaye et al. **[6]** et de Lemoine et al. **[11]**. Cette valeur moyenne élevée des transaminases représentait un biais de sélection car deux patients avaient un taux élevé de transaminases à 66 fois la normale majorant la valeur moyenne. Cette cytolyse s'expliquerait en partie aussi dans notre contexte par l'utilisation de la phytothérapie qui est une pratique très répandue au Sénégal.

Cependant, il est à noter que 71,2% patients avaient des valeurs d'ALAT normale (N=40UI/L).

Tableau VII : Valeur moyenne des transaminases selon quelques études

Auteurs	Années	Patients	ASAT/ALAT
Notre étude	2017	52	108,1/92,2
Lemoine et al. **[17]**	2015	135	30/36
Mbaye et al. **[19]**	2011	225	36/3
Bonnard et al. **[16]**	2010	59	64/53

La charge virale moyenne était élevée et concordait avec l'étude de Mbaye et al. **[6]** qui avait trouvé 10.000 UI/ml. Une réplication virale était notée chez 84,6% de nos patients. Parmi ces derniers, 23,1% avaient une charge virale supérieure à 20.000 UI/ ml. Dans notre cohorte15,4% avaient une charge virale indétectable

Cette situation serait liée au fait que notre travail était réalisé en zone de forte endémie où la transmission se fait essentiellement durant la période néonatale ou infanto-juvénile. Cette phase a été caractérisée par une immunotolérance, un haut niveau de réplication virale maintenant une virémie élevée et une contagiosité importante, une activité basse ou normale des transaminases, une activité nécrotico-inflammatoire minime et une progression de la fibrose hépatique **[13, 14]**.

La valeur moyenne des plaquettes était dans les normes, comme pour la plupart des études **[6, 11]**. Cela s'expliquerait par le fait qu'une faible proportion de patients était au stade de cirrhose au moment de l'étude. En effet c'est au stade de cirrhose que les anomalies hématologiques en particulier la thrombopénie sont le plus souvent rencontrées.

➢ **Marqueurs de fibrose**

Dans notre étude la valeur AUROC est de 0,80 pour le GPR, 0,83 pour le score APRI et 0,72 pour le FIB4. Une même valeur AUROC (0,80) du score APRI était retrouvée dans une étude chinoise **[15]**. Une autre étude chinoise **[16]** comparant les scores GPR, APRI et Fib-4 chez les porteurs chroniques du VHB avait trouvé : AUROC de GPR versus AUROC APRI pour une fibrose significative (0,72 vs 0,78), fibrose sévère (0,75 vs 0,80) et cirrhose (0,78 contre 0,83). Les valeurs AUROC de l'APRI et du FIB-4 étaient respectivement de 0,80 et de 0,81 dans l'étude menée par Xue-Ying et al. **[17]**.

Le score APRI peut être considérée comme plus performant dans le diagnostic de la fibrose (significative/ cirrhose) car l'aire sous sa courbe ROC (0,831) est un peu plus élevée par rapport à celle du GPR (0,807) et l'approche FIB4 (0,723). Dans les pays en développement, elle constitue une méthode alternative plus pratique et moins onéreuse que la biopsie pour évaluer les modifications structurelles. C'est pourquoi l'OMS préconise cette méthode pour l'évaluation de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite virale chronique B dans les pays en développement au détriment du Fibroscan dont le cout est élevé et son entretien nécessite une expertise. En plus plusieurs facteurs de confusion susceptibles de diminuer la précision diagnostique ont été identifiés, tels que l'activité nécrotico-inflammatoire, la cholestase ou l'insuffisance cardiaque **[18]**.

Cependant d'autres études ont trouvé une meilleure performance des scores FIB4 et GPR par rapport au score APRI mais ces valeurs ne sont pas proches de la courbe ROC **[12]**.

Dans l'étude de Picasso **[19]**, la valeur AUROC de GPR permettant de prédire une fibrose étendue

et une cirrhose était significativement plus grande que celle de l'APRI (P <0,0001). Dans notre étude la sensibilité et spécificité étaient respectivement pour le GPR 53,3% et 86,5%, pour le score APRI 80,0% et 86,5% et pour le FIB4 60,0% et 78,4%. Lemoine avait trouvé une sensibilité de 89% et une spécificité de 80% pour le score GPR **[11]**.
Bonnard avait trouvé respectivement pour la sensibilité et la spécificité 55% et 50% pour le score APRI et 74% et 60% pour le score FIB4.
GPR est un nouveau modèle de diagnostic sérique de la fibrose hépatique et de la cirrhose, mais ne présente dans notre étude aucun avantage par rapport à APRI et Fib-4 pour l'identification de fibrose significative, de fibrose sévère et de cirrhose chez ces patients.
Ces trois scores sont évalués dans une étude regroupant 404 malades porteurs chroniques du VHB menée par Touré et al. **[20]**. Les scores APRI et GPR avaient des valeurs AUROC proches (0,65 et 0,67 respectivement) contrairement au score FIB4 qui avait un AUROC de 0,59. Ces scores ont été étudiés aussi dans une méta-analyse qui regroupait 37 travaux pour la détection de différents niveaux de fibrose hépatique **[21]**. La sensibilité et la spécificité des scores APRI et FIB4 étaient respectivement 70,0% et 60,0% pour la fibrose significative, 50,0% et 83,0% pour la fibrose sévère et de 36,9% et 92,5% pour la cirrhose. On constate que le score APRI a une plus grande sensibilité et une plus grande spécificité que le score GPR et FIB4 selon les données que nous avons obtenues.
Cependant le calcul du score APRI doit être évité pendant les périodes d'intense activité inflammatoire, car cela pourrait conduire à de faux résultats positifs. L'APRI est un marqueur biologique ayant une sensibilité et une spécificité satisfaisantes avec une valeur prédictive positive élevée et qu'il peut être utile soit en l'absence de biopsie, soit pour réduire la fréquence à laquelle les biopsies doivent être effectuées pour suivre l'évolution de l'hépatite virale chronique B **[11, 22]**. Lorsqu'il est utilisé avec d'autres alternatives à la biopsie du foie, APRI semble avoir une précision comparable à celle d'une biopsie et peut remplacer l'analyse histopathologique pour des indications thérapeutiques.
L'indice FIB-4 s'est avéré concordant avec les résultats de la biopsie hépatique. Il est facilement disponible, peu coûteux et facilement reproductible, il pourrait aussi remplacer les méthodes coûteuses et/ou invasives permettant d'évaluer la fibrose hépatique, en particulier dans les pays émergents, permettre de détecter les patients nécessitant un traitement antiviral et de suivre la progression de la fibrose ou sa régression.
D'autres études sont maintenant nécessaires pour valider ce nouveau score qu'est le GPR en combinaison avec d'autres tests non invasifs afin d'améliorer ses performances diagnostiques, en particulier pour des valeurs intermédiaires **[23, 24]**. Leur intérêt réside dans leur reproductibilité, l'accessibilité et leur caractère non invasif. En plus ils ont une sensibilité acceptable et une bonne spécificité **[25]**.
Cependant ils ne permettent pas de faire un diagnostic étiologique ou lésionnel contrairement à l'histologie. En plus le non-respect des précautions à prendre comme s'assurer des techniques appropriées de dosage, de la qualité de la réalisation, de la conservation des prélèvements ainsi que du respect des précautions d'interprétation du test (absence de maladie intercurrente, en particulier de syndrome inflammatoire, d'une hémolyse, d'un syndrome de Gilbert ou de prise médicamenteuse susceptible d'entrainer une hyperbilirubinémie) érigent pour ces méthodes des limites.

Conclusion

La prise en charge d'une infection chronique au VHB nécessite une évaluation précise du degré de fibrose hépatique, qui est l'aboutissement de la plupart des maladies du foie. La ponction biopsie hépatique est la référence en matière d'évaluation de la fibrose hépatique, mais présente beaucoup d'inconvénients. Ainsi depuis quelques années, des méthodes non invasives telles que, des scores biologiques des procédés physiques et des techniques d'imagerie sont de plus en plus utilisées et même validées pour certains dans l'évaluation de la fibrose hépatique, en particulier celle liée à l'hépatite virale chronique B.
La précision de ces méthodes pour approcher la mesure de la fibrose hépatique a permis de réduire le recours la biopsie hépatique. L'utilisation de ces tests doit être étendue à des étiologies autres que les maladies virales chroniques. Par ailleurs, ces tests sont à présent attendus dans de nouvelles indications, notamment pour le suivi de la progression/régression de la fibrose sous traitement, mais aussi pour estimer le risque de survenue de complications relatives la cirrhose.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

1. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 34: 274-285
2. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of noninvasive tests for liver disease severity. Ann Med. 2011; 43: 617-649
3. Ye Y, Kerr WC. Alcohol and liver cirrhosis mortality in the United States: comparison of methods for the analyses of time-series panel data models. Alcohol Clin Exp Res. 2011; 35: 108-115
4. Te HS, Jensen DM. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. Clin Liver Dis. 2010; 14: 1-21
5. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol. 2006; 45: 529-538
   Mbaye PS, Sarr A, Sire JM, Daveiga J, Diallo A, Fall F 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): 22291
6. The french cooperative study group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy, interpretation in patients with chronic hepatitis c. Hepatology. 1994; 20: 15-20
7. Lucero C, Brown RS. Noninvasive measures of liver fibrosis and severity of liver disease. Gastroenterol Hepatol. 2016; 12: 330-340
8. Poynard T. Staging chronic hepatitis B into seven categories, defining inactive carriers and assessing treatment impact using a fibrosis biomarker (FibroTest®) and elastography (FibroScan®). J Hepatol. 2014; 61(5): 994-1003
9. Calcul des scores de fibrose disponible sur http://medicalcul.free.fr/_indexspe.html
10. Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, Khalil M, Suso P, Lloyd J et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa. Hepatology. 2016; 65: 1369-1376
11. Bonnard P, Sombié R, Lescure FX, Bougouma A, Guiard-Schmid JB, Poynard T, Calès P 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): 454-458
12. Kao JH, Chen DS. Critical analysis of the immune tolerance phase of chronic HBV infection: natural history and diagnosis. Curr Hepat Rep. 2008; 7: 5-11
13. Tseng TC, Kao JH. Treating immune-tolerant hepatitis B. J Viral Hepat. 2015; 22 (2): 77-84
14. Dong XQ, Wu Z, Zhao H, Wang GQ. Evaluation and comparison of thirty noninvasive models for diagnosing liver fibrosis in chinese hepatitis B patients. J Viral Hepat. 2019; 26(2): 297-307
15. Li Q, Song J, Huang Y, Li X, Zhuo Q, Li W, Chen C, Lu C, Qi X. 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): 3372
16. Xue-Ying Xu, Hong Kong, Rui-Xiang Song, Yu-Han Zhai, Xiao-Fei Wu, Wen-Si Ai, Hong-Bo Liu. The Effectiveness of Noninvasive Biomarkers to Predict Hepatitis B-Related Significant Fibrosis and Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy PLoS One. 2014; 9(6): 100182
17. Seung Up Kim, Ja Kyung Kim, Young Nyun Park , Kwang-Hyub Discordance between Liver Biopsy and FibroScan® in Assessing Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B: Risk Factors and

Influence of Necroinflammation. PLoS One. 2012; 7(2): 32233

18. **Picasso MC, Fragkos K, Di Caro F. Rahman S, McNaughton J, Mehta S. Composite serum liver Fibrosis/Cirrhosis scores may be associated with parenchymal liver disease in patients with chronic intestinal failure, Clin Nutr. 2018; 37(1): 300**
19. **Touré PS, Berthé A, Diop MM, Diarra AS, Lo G, Sow-Sall A et al. 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. *Rafmi.* 2017 ; 4 (2) : 30-34**
20. **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**
21. **European Association for Study of Liver; Asociacion Latino americanapara el Estudio del Higado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol. 2015; 63: 237-264**
22. **Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, ImbertBismut F et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease BMC Gastroenterology. 2007; 7: 40**
23. **Ray Kim W, Berg T, Asselah T, Flisiak R, Fung S, Gordon SC et al. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. J Hepatol. 2016; 64: 773-780**
24. **Gümüşay O, Ozenirler S, Atak A, Sönmez C, Ozkan S, Tuncel AF, Yılmaz G, Akyol G. Diagnostic potential of serum direct markers and non-invasive fibrosis models in patients with chronic hepatitis B. Hepatol Res. 2013; 43: 228-237**