

Performance du score GPR dans la prédiction non invasive de la fibrose hépatique chez des patients tunisiens atteints de l'hépatite B chronique

Performance of GPR score for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B Tunisian patients

Ikbel Ghachem¹, Lamine Hamzaoui², Asma. Bachali¹, Chayma Rhimi¹, Mouna Medhioub², Moufida Mahmoudi², Amal Khsiba², Mohamed Msaddak Azouz²

1. Université El Manar, Faculté de Médecine de Tunis. Hôpital Mohamed Taher Maamouri, Laboratoire d'analyses médicales Tunisie, Nabeul, Tunisie

2. Université El Manar, Faculté de Médecine de Tunis. Hôpital Mohamed Taher Maamouri, Service de Gastro-entérologie, Nabeul, Tunisie

RÉSUMÉ

Introduction: Plusieurs tests non invasifs (TNI) ont été rapportés dans la prédiction de la fibrose hépatique afin d'éviter la ponction biopsie de foie (PBF).

Objectif: Évaluer la performance des TNI chez les patients tunisiens atteints d'hépatite B chronique (HBC).

Méthodes: Nous avons calculé les rapports suivants : ASAT/plaquettes (APRI), GGT/plaquettes (GPR), RDW/plaquettes (RPR) et le score de Fibrose-4 (FIB-4). La performance des TNI a été évaluée selon le score Métavir par la courbe ROC.

Résultats : Un total de 77 patients atteints d'HBC ont été inclus. Au seuil d'une fibrose significative, l'air sous la courbe (AUROC) du GPR (0,81 ; IC95% [0,68-0,93] ; P < 0,001) était significativement plus élevé que celui du RPR (0,67 ; IC 95% [0,52-0,82] ; P = 0,03) et du FIB-4 (0,746 ; IC95% [0,61-0,88] ; P = 0,002), mais était similaire à l'APRI (0,88 ; IC95% [0,79-0,97] ; P < 0,001). Au seuil d'une fibrose avancée, l'AUC du GPR (0,93 ; IC95% [0,84-1] ; P < 0,001) était supérieur à celui du RPR (0,83 ; IC95% [0,69-0,97] ; P < 0,001) et du FIB-4 (0,88 ; IC95% [0,76-0,99] ; P < 0,001) mais similaire à l'APRI (0,93 ; IC95% [0,87-0,99] ; P < 0,001). Concernant la cirrhose, l'AUC du GPR (0,98 ; IC95% [0,95-1] ; P < 0,001) était plus élevé que celui de l'APRI (0,95 ; IC95% [0,90-1] ; P = 0,02), similaire au RPR (0,99 ; IC95% [0,98-1] ; P < 0,001) mais inférieur à celui du FIB-4 (1 ; IC95% [1-1] ; P < 0,001).

Conclusion: Le GPR ne présente pas d'avantages par rapport aux APRI, FIB-4 et RPR dans l'identification de la fibrose hépatique chez les patients atteints d'HBC.

Mots clés: Fibrose hépatique, hépatite B chronique, indice de gamma-glutamyl transpeptidase-plaquettes, tests non invasifs

ABSTRACT

Introduction: Several non-invasive tests (NIT) have been reported for predicting liver fibrosis to avoid percutaneous liver biopsy (PLB).

Aim: To evaluate the performance of NIT in Tunisian patients with chronic hepatitis B (CHB).

Methods: We calculated the ASAT/platelet ratio index (APRI), GGT-to-platelet ratio (GPR), Fibrosis-4 score (FIB-4), and RDW/platelet ratio (RPR). The accuracy of NIT was compared with the Metavir score for the detection of liver fibrosis stage using the area under the ROC curves (AUROC).

Results: Seventy-seven CHB patients were included. For predicting significant fibrosis, the AUROC of GPR (0.81; CI95% [0.68-0.93]; P < 0.001) was significantly higher than that of RPR (0.67; CI95% [0.52-0.82]; P = 0.03) and FIB-4 (0.746; CI95% [0.61-0.88]; P = 0.002), but was similar to APRI (0.88; CI95% [0.79-0.97]; P < 0.001). For advanced fibrosis, the AUROC of GPR (0.93; CI95% [0.84-1]; P < 0.001) was higher than that of RPR (0.83; CI95% [0.69-0.97]; P < 0.001) and FIB-4 (0.88; CI95% [0.76-0.99]; P < 0.001), but similar to APRI (0.93; CI95% [0.87-0.99]; P < 0.001). For predicting cirrhosis, the AUROC of GPR (0.98; CI95% [0.95-1]; P < 0.001) was higher than that of APRI (0.95; CI95% [0.90-1]; P = 0.02), similar to RPR (0.99; CI95% [0.98-1]; P < 0.001) but lower than that of FIB-4 (1; CI95% [1-1]; P < 0.001). In multivariate analysis, APRI (OR = 3.78; P = 0.002) and FIB-4 (OR = 2.65; P = 0.01) were independent predictors of significant fibrosis. GPR was the only independent predictor of advanced fibrosis (OR = 4.64; P = 0.001) and FIB-4 was the independent predictor of cirrhosis (OR = 2.85; P < 0.001).

Conclusion: GPR does not demonstrate significant advantages over APRI, FIB-4, and RPR in identifying liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B (CHB).

Key words: chronic hepatitis B; liver fibrosis; gamma-glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio, non-invasive biomarker

Correspondance

Ikbel Ghachem

Université El Manar, Faculté de Médecine de Tunis. Hôpital Mohamed Taher Maamouri, Laboratoire d'analyses médicales, Nabeul, Tunisie

Email: ikbel-ghachem@hotmail.com

INTRODUCTION

L'hépatite B chronique (HBC) est un problème majeur de santé publique. La prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) est d'environ 0,5% aux États-Unis, 7% en Chine et 10% dans les pays africains. La Tunisie, un pays méditerranéen et du Moyen-Orient, est considérée comme une zone d'endémicité intermédiaire. L'évolution de l'HBC est caractérisée par un risque élevé de fibrose hépatique progressive, pouvant évoluer vers une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire (CHC). Par conséquent, le diagnostic précoce de la fibrose hépatique ou de la cirrhose reste une étape essentielle dans l'évaluation clinique des patients infectés par le VHB.

La ponction biopsie hépatique (PBH) est un examen de référence essentiel pour le diagnostic de la fibrose hépatique. Cependant, il s'agit d'un geste invasif et coûteux, susceptible de provoquer des erreurs d'échantillonnage et des complications. Ainsi, des méthodes non invasives, économiques et simples sont nécessaires pour évaluer le degré de la fibrose hépatique. Actuellement, les tests de fibrose non invasive (TNI) tels que l'indice de rapport de l'aspartate transaminase (ASAT) sur le nombre de plaquettes (APRI) et l'indice de fibrose basé sur quatre facteurs (FIB-4) sont recommandés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour la détection de la fibrose dans les milieux à ressources limitées. Cependant, les tests APRI et FIB-4 ne peuvent identifier la fibrose liée au VHB qu'avec une sensibilité et une spécificité modérées.

Récemment, le ratio gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) sur plaquettes (GPR), un nouveau biomarqueur de routine, semble être plus efficace pour estimer la fibrose hépatique et la cirrhose chez les patients atteints d'HBC. En effet, sa valeur diagnostique a été validée dans deux cohortes externes en France et au Sénégal. Cependant, le test GPR n'était pas supérieur à APRI et FIB-4 dans les cohortes françaises, brésiliennes et chinoises. En outre, le RPR, rapport entre la largeur de distribution des globules rouges (RDW) et le taux de plaquettes, a été proposé par d'autres auteurs comme un indice fortement prédictif de fibrose et de cirrhose.

Ainsi, nous avons analysé, dans une étude rétrospective, les valeurs diagnostiques du GPR prédictives de la fibrose hépatique significative ($\geq F2$), fibrose avancée ($\geq F3$) et la cirrhose (F4) chez 150 Tunisiens infectés par le VHB/HBe Ag négatif, et comparé ces résultats aux différents scores classiques, y compris APRI, FIB-4 et RPR, en utilisant la PBH comme examen de référence.

MÉTHODES

Patients

Nous avons colligé rétrospectivement 150 patients atteints d'HBC documentés entre janvier 2012 et juillet 2018 au service de gastro-entérologie de l'hôpital Mohamed Taher Maamouri de Nabeul. Tous les patients ont bénéficié d'une PBH.

Parmi les 150 patients, 73 ont été exclus. Les critères

d'exclusion étaient les suivants : manque de données, échantillons de biopsie inappropriés, co-infection par le virus de l'hépatite C ou D et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), maladie hépatique auto-immune, CHC, tuberculose concomitante, taux de transaminases supérieur à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN), consommation importante d'alcool (> 20 g/jour), insuffisance cardiaque aiguë et grossesse. Les patients ayant reçu un traitement antiviral ou anticoagulant dans les 6 mois précédant l'admission ont également été exclus.

Les données cliniques et biologiques comprenaient l'âge, le sexe, l'ADN du VHB, la bilirubine totale (BT), l'alanine aminotransférase (ALAT), l'ASAT, la gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), la phosphatase alcaline (PAL), l'albumine, l'hémoglobine, l'indice de distribution des globules rouges (RDW), les plaquettes et l'indice de distribution des plaquettes (PDW). Toutes les variables biologiques ont été obtenues dans les 7 jours suivant la PBH.

Nous avons calculé les scores GPR, APRI, FIB-4 et RPR à partir des données biologiques selon les formules suivantes :

- **GPR** = (GGT (UI/L) / LSN de GGT) / numération plaquettaire ($10^9/L$) $\times 100$
- **APRI** = (ASAT (IU/L) / LSN de l'ASAT) / numération plaquettaire ($10^9/L$) $\times 100$
- **FIB-4** = (âge (années) \times ASAT (UI/L)) / (numération plaquettaire ($10^9/L$) \times ALAT (UI/L))
- **RPR** = IDR (%) / plaquettes ($10^9/L$)

Examen histologique du foie

Une PBH percutanée a été réalisée sous anesthésie locale. Tous les échantillons de biopsie ont été examinés par un anatomopathologiste. En cas de résultats incohérents, un autre anatomopathologiste a été invité à effectuer une nouvelle évaluation. La fibrose hépatique, définie par le score de METAVIR, a été classée en cinq stades : F0, F1, F2, F3, F4.

Nous avons défini trois niveaux de fibrose pour distinguer la fibrose significative ($\geq F2$: F2, F3 et F4), la fibrose avancée ou sévère ($\geq F3$: F3 et F4) et la cirrhose (= F4).

Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne (\pm écart type (ET)) ou en médiane (avec intervalle interquartile IQ) et les variables catégorielles en pourcentage. Le test du Khi-2 (pour les variables catégorielles), le test U de Mann-Whitney (pour les variables continues de distribution non normale) et le test t de Student (pour les variables de distribution normale) ont été effectués pour identifier les différences statistiques entre deux groupes.

La corrélation des tests sériques avec les stades de la fibrose a été évaluée par le coefficient de corrélation de Spearman. L'étude de la valeur diagnostique des TNI en fonction des stades de fibrose a été analysée par la courbe ROC (Receiver Operating Characteristics). L'aire sous la courbe (AUROCs) a été utilisée pour mesurer la

performance prédictive.

La performance diagnostique a été évaluée par la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN). Les effets de ces facteurs ont été mutuellement ajustés dans une analyse multivariée. La différence entre les groupes a été considérée significative lorsque la valeur de $p < 0,05$.

RÉSULTATS

Population étudiée

Au total, 77 patients ont été inclus sur une période de 6

ans. L'âge médian était de 40 ans (IQ = 30–45) et 53% des patients étaient des hommes. Quarante-neuf patients (63,6%) présentaient une fibrose légère à modérée (F0-F1), 15 patients (19,5%) une fibrose importante (F2) et 13 (16,9%) une fibrose sévère (\geq F3).

Parmi 77 patients, 28 (36,3%), 13 (16,8%) et 7 (9,1%) avaient une fibrose significative, une fibrose avancée et une cirrhose, respectivement.

Les principales caractéristiques des patients ont été présentées dans le tableau 1.

L'analyse univariée a montré qu'il existait une association significative entre le stade de la fibrose et les valeurs élevées de RDW, ALAT, ASAT, GGT, VHB-ADN, ainsi que les valeurs basses de la numération plaquettaire et du taux d'albumine.

Tableau 1. Caractéristiques clinico-biologiques de la population étudiée

Variables	Total (n=77)	Fibrose (F0-F1)	Fibrose (F2-F3)	Fibrose F4	p
Médiane, IQ					
Age (ans)	40 (30-45)	32 (30-35)	39 (32-42)	44 (39-45)	<0,0001 ^c
Masculin, n (%)	41 (53%)	20 (40,8%)	15 (71,4%)	6 (85,7%)	0,09
ASAT (IU/L)	32 (20,3-53,7)	22 (20,3-35,2)	46 (44,3-51,2)	52,1 (49-53,7)	<0,0001 ^{abc}
ALAT (IU/L)	25 (21-43)	23(21-25)	32(28-36)	39(36-42)	<0,0001 ^{abc}
GGT (IU/L)	33 (16-46)	25 (19-29)	21 (16-31)	38 (33-46)	0,02 ^{a,b}
PAL (IU/L)	82 (64-110)	87(84-92)	98(92-102)	102(98-110)	0,08
Bilirubine totale (IU/L)	9,5 (8-14,7)	10,1 (9,5-12,9)	11 (10,1-11,9)	13,5 (12,9-14,6)	0,07
Albumine (g/L)	34,5 (30,7-40)	34,9 (33,2-35,5)	33 (32,8-35,3)	31(30,9-35)	<0,0001 ^c
Hémoglobine	13,5 (10,5-15)	12,9 (12,2-13,5)	11,5 (10,9-12,1)	10,8 (10,5-11,9)	0,001 ^c
RDW	13 (11-14)	13,2 (12,8-13,6)	13,5 (13,1-13,9)	13,8 (13,5-14)	0,01 ^c
Plaquettes (10 ⁹ /L)	195 (140-225)	215 (165-220)	182 (171-210)	143 (139-153)	<0,0001 ^{abc}
PDW	15,9 (15,2-16,4)	15,8 (15,6-16,1)	15,7 (15,3-16,1)	15,5 (15,2-15,7)	0,69
VHB DNA (log10 copies/mL)	6,2 (5,4-7,9)	5,9 (5,5-6,8)	5,8 (5,6-6,2)	5,6 (5,4-5,9)	0,06

ALT :alanine transaminase; AST : aspartate transaminase; GGT : gamma-glutamyl transpeptidase; PAL: PhosphataseAlcaline; RDW: largeur de distribution des globules rouges; PDW: largeur de distribution des plaquettes, IQ : interquartile

^aP < 0.05 entre Fibrose (F0-F1) et (F2-F3)

^bP < 0.05 entre fibrose (F2-F3) et F4

^cP < 0.05 entre Fibrose (F0-F1) et F4

Corrélations entre les TNI et les stades de fibrose METAVIR

Les scores APRI, FIB-4, RPR et GPR ont montré une tendance à la hausse avec les stades de fibrose chez les patients atteints de l'HBC. Cette corrélation a été analysée par le coefficient de corrélation de rang de Spearman.

Les GPR ($r = 0,46$; $P < 0,001$), APRI ($r = 0,61$; $P < 0,001$), FIB-4 ($r = 0,44$, ; $P < 0,001$) et RPR ($r = 0,375$; $P = 0,003$) étaient positivement corrélés aux stades de fibrose hépatique (figure 1).

Comparaisons des performances diagnostiques entre le GPR et d'autres TNI établis

Les courbes ROC de quatre modèles prédictifs de la fibrose significative (\geq F2), de la fibrose avancée (\geq F3) et de la cirrhose (F4) dans la population tunisienne ont été présentées dans la figure 2.

Les performances diagnostiques des différents TNI ont été présentées dans le tableau 2.

L'analyse ROC a révélé que les tests APRI et GPR étaient les plus puissants pour prédire une fibrose significative (Figure 2a). Les AUROCs étaient respectivement de 0,88 et 0,81 ($p < 0,001$ pour les deux). La VPN de l'APRI était supérieure à celle du GPR. Le GPR a atteint la sensibilité la

plus élevée (78 %), tandis que l'APRI a montré la meilleure spécificité (82 %) (Tableau 2). Pour prédire la fibrose avancée, le GPR et l'APRI étaient les plus performants (AUROC = 0,93, $p < 0,001$ pour les deux) (Figure 2b).

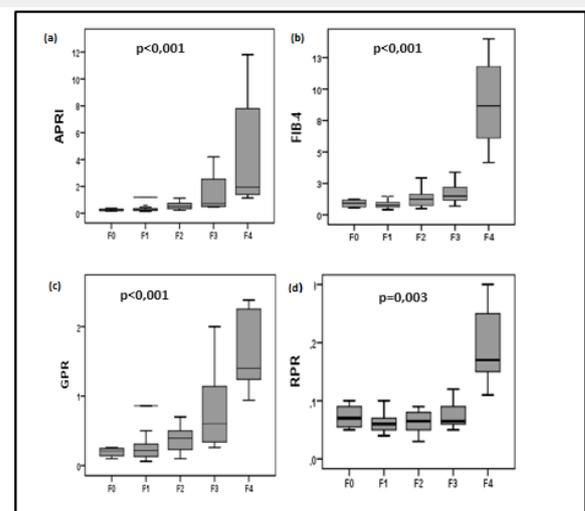


Figure 1. Diagrammes en boîte du rapport gamma-glutamyl transpépidase sur plaquettes (GPR) (a), indice de rapport aspartate transaminase sur plaquettes (APRI) (b), indice de fibrose basé sur les quatre facteurs (Fib-4) (c) et largeur de distribution des globules rouges au rapport plaquettaire (RPR) (d) par stades de fibrose hépatique METAVIR. La boîte représente la plage interquartile et la ligne à travers la boîte indique la valeur médiane

Ils ont atteint des spécificités élevées (83 % et 98 %) et une VPN de 81 % et 91 % respectivement. Le score FIB-4 a révélé un AUROC le plus performant dans la prédiction de la cirrhose suivi de RPR et GPR avec une spécificité élevée (98 %, 98 % et 96 % respectivement) et une bonne VPN (97 %, 95 % et 96 % respectivement).

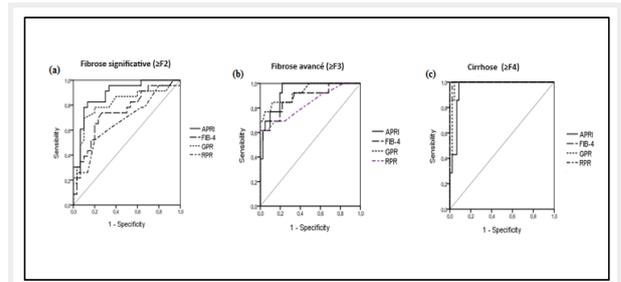


Figure 2. Courbes (ROC) de l'APRI, FIB-4, GPR et RPR dans la prédiction d'une fibrose hépatique significative (a), d'une fibrose avancée (b) et d'une cirrhose (c) pour l'ensemble des patients atteints d'hépatite B chronique

Tableau 2. Performance diagnostique des différents tests non invasifs dans la prédiction de la fibrose hépatique chez les patients atteints d'une hépatite B chronique

	Seuil	AUROC (95% CI)	p	Sensitivité (%)	Spécificité (%)	VPN (%)	VPP (%)	PLR	NLR
Fibrose significative									
APRI	0,56	0,88 (0,76-0,99)	<0,001	68	82	95	42	2,2	0,5
	0,5*	-	<0,001	74	58	-	-	1,6	0,48
	1,5*	-	<0,001	26	96	-	-	4,1	0,9
FIB-4	1,36	0,75 (0,61-0,88)	0,002	60	80	70	51	2,3	0,4
	1,45*	-	<0,001	56	80	-	-	2,9	0,5
	3,25*	-	<0,001	13	94	-	-	6,7	0,8
GPR	0,34	0,81 (0,68-0,93)	<0,001	78	80	83	67	2,1	0,4
RPR	0,06	0,67 (0,52-0,82)	0,03	60	67	69	73	1,2	0,6
Fibrose avancée									
APRI	0,63	0,93 (0,87-0,99)	<0,001	76	83	81	65	2,1	0,3
FIB-4	1,4	0,88 (0,76-0,99)	<0,001	84	78	79	48	19	0,4
GPR	0,41	0,93 (0,84-1)	<0,001	69	98	91	53	2,3	0,3
RPR	0,07	0,83 (0,69-0,97)	<0,001	69	76	75	49	1,6	0,2
Cirrhose									
APRI	1,1	0,95 (0,9-1)	0,2	65	70	88	32	2,0	0,5
	1,0*	-	-	51	80	-	-	3,0	0,6
	2,0*	-	-	20	94	-	-	2,6	0,7
FIB-4	3,8	1 (1-1)	<0,001	80	98	97	83	2,3	0,4
GPR	0,52	0,98 (0,95-1)	<0,001	85	96	96	42	3,4	0,1
RPR	0,11	0,99 (0,98-1)	<0,001	82	98	95	63	1,9	0,3

Seuils de diagnostic des modèles non invasifs pour la fibrose hépatique, la fibrose avancée et la cirrhose

Les seuils des TNI prédictifs de la fibrose hépatique, de la fibrose avancée et de la cirrhose ont été présentés dans le tableau 2. Nous avons également analysé les performances diagnostiques des modèles sériques selon les seuils recommandés par l'OMS (tableau 2).

En utilisant des seuils plus bas, APRI et FIB-4 pourraient détecter une fibrose et une cirrhose importantes avec une sensibilité et une spécificité modérées. Les seuils plus élevés sont à l'origine d'une faible sensibilité (30 %) et d'une forte spécificité (95 %).

Dans l'analyse de régression logistique multivariée, APRI (OR = 3,78 ; p = 0,002) et FIB-4 (OR = 2,65 ; p = 0,01) étaient les facteurs indépendants prédictifs d'une fibrose significative. Le GPR était le seul facteur indépendant prédictif de fibrose avancée (OR = 4,64 ; p = 0,001) et le FIB-4 était le facteur indépendant prédictif de cirrhose (OR = 2,85 ; p < 0,001).

DISCUSSION

L'évaluation de la fibrose hépatique et de la cirrhose est une étape cruciale dans le volet thérapeutique de l'HBC [6]. Pour la stratification de la fibrose hépatique, la PBH reste un examen invasif, particulièrement en l'absence du Fibroscan dans les pays à ressources limitées. Par conséquent, le recours à des méthodes non invasives est nécessaire dans la pratique clinique pour identifier précocement une fibrose significative au cours des infections chroniques par le VHB [22,39,40,42].

Plusieurs méthodes non invasives utilisant des tests biologiques simples (APRI, FIB-4, GPR et RPR) ont été proposées pour la détection de la fibrose hépatique dans de nombreuses études [14,38,41]. L'application de ces indices peut réduire le besoin de PBH chez les patients atteints de l'HBC, en particulier dans les milieux à ressources limitées. Notre étude est la première étude tunisienne à évaluer la valeur prédictive du GPR et du RPR dans le diagnostic de la fibrose hépatique et de la cirrhose.

Les tests APRI et FIB-4 ont d'abord été développés par

Wai et al. et Sterling et al., et ont été largement utilisés dans le diagnostic de la fibrose hépatique chez les patients atteints de CHC et chez les patients co-infectés par le VIH/VHC [10,11].

Dans l'HBC, Shivam et al. ont montré que les scores APRI et FIB-4 distinguaient également une fibrose significative avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité [25]. En outre, l'OMS a classé l'APRI comme un TNI préféré pour estimer la fibrose hépatique dans les régions à ressources limitées [13]. Cependant, sa valeur diagnostique était limitée et très discutable [15, 25, 28–31, 40]. Récemment, une méta-analyse a montré que les scores APRI et FIB-4 pouvaient identifier la fibrose hépatique avec une sensibilité et une spécificité modérées et ne peuvent pas remplacer idéalement la PBH [14, 43].

Par conséquent, nous avons analysé dans cette étude les performances diagnostiques des tests APRI et FIB-4 selon les seuils recommandés par l'OMS. L'APRI et le FIB-4 ont pu détecter une fibrose significative et une cirrhose avec des sensibilités et des spécificités modérées en utilisant les seuils bas. Bien que les seuils plus élevés aient montré une spécificité élevée de 80 à 100 %, la sensibilité était seulement de 10 à 30 % pour détecter une fibrose et une cirrhose importantes. Nos résultats étaient cohérents avec d'autres études [13, 27, 33].

La différence dans l'histoire naturelle de l'infection à VHB pourrait expliquer les avantages controversés de l'APRI et du FIB-4 : les patients asiatiques sont souvent en phase active avec des taux élevés de transaminases [27], tandis qu'en Afrique subsaharienne, la majorité des patients africains sont en phase inactive avec des transaminases normales [33].

Lemoine et al. ont proposé un nouveau modèle prédictif de fibrose, le GPR, comme test de routine pour l'évaluation de la fibrose hépatique chez les patients mono-infectés par le VHB en Afrique de l'Ouest [16]. Le GPR était plus performant que les modèles APRI et FIB-4 en Afrique de l'Ouest et en Gambie [16, 34]. Cependant, il a été inférieur à l'APRI et comparable au FIB-4 dans une cohorte brésilienne et d'autres cohortes chinoises et françaises [14, 17, 18, 35, 36].

Dans notre étude, bien que l'AUROC du GPR soit supérieur à celui du FIB-4, il n'était pas supérieur à celui de l'APRI dans la détection de la fibrose significative et de la fibrose avancée. Cependant, les performances diagnostiques du GPR étaient supérieures à celles de l'APRI et inférieures à celles du FIB-4 pour la cirrhose. Ainsi, nous avons constaté que les performances du GPR étaient comparables à celles de l'APRI et du FIB-4 chez les patients atteints de l'HBC. Le GPR avait de bonnes VPN pour exclure la fibrose significative (83 %), la fibrose avancée (91 %) et la cirrhose (96 %), respectivement, mais de faibles VPP pour diagnostiquer respectivement une fibrose significative (67 %), une fibrose avancée (53 %) et une cirrhose (42 %). En fait, les faibles VPP étaient un problème commun à tous les TNI.

Néanmoins, la différence des résultats peut être expliquée par le statut hétérogène des patients selon l'AgHBe dans ces études [16–18]. Huang et al. ont comparé la valeur diagnostique du GPR dans deux populations différentes d'AgHBe [32]. Le GPR ne présente aucun avantage

par rapport à l'APRI dans la prédiction de la fibrose significative, de la fibrose avancée et de la cirrhose chez les patients AgHBe négatifs [32]. Cependant, pour le groupe HBeAg positif, les performances diagnostiques du GPR étaient supérieures à celles de l'APRI pour identifier la cirrhose, mais comparables à celles du FIB-4 pour identifier la fibrose significative, la fibrose avancée et la cirrhose [17, 18, 32, 37].

Le RPR, un nouveau biomarqueur non invasif, a été proposé par Chen et al. [19] et dans trois autres études [20, 21, 44] pour détecter les degrés de fibrose hépatique avec une précision relativement élevée. Cependant, Lee et al. ont rapporté que le RPR donnait des résultats comparables à ceux de l'APRI et du FIB-4 dans une population coréenne atteinte d'une infection chronique par le VHB [22]. Dans notre étude, nous avons constaté que la valeur diagnostique du RPR était inférieure à celle du GPR, du FIB-4 et de l'APRI dans l'évaluation de la fibrose significative et avancée, et similaire à celle du GPR et du FIB-4 chez les patients cirrhotiques. Ainsi, ces résultats divergents pourraient être liés à l'hétérogénéité des populations étudiées, aux variations des critères d'inclusion et d'exclusion des patients, aux méthodes biologiques utilisées et aux différents scores histologiques [37].

Notre étude présente plusieurs limites. Premièrement, il s'agit d'une étude rétrospective réalisée dans un seul centre, ce qui pourrait introduire un biais de sélection. Deuxièmement, la taille de l'échantillon était relativement restreinte et tous les patients étaient AgHBe négatifs, ce qui limite la généralisation à la population générale tunisienne. Les résultats devraient être validés par des études multicentriques prospectives utilisant un échantillon plus important. Enfin, nous n'avons pas comparé les performances du Fibroscan et du Fibrotest aux différents TNI car le Fibroscan n'est pas largement disponible en Tunisie et certains tests biologiques ne sont pas disponibles dans notre hôpital.

CONCLUSION

Bien que le GPR ait montré une performance diagnostique élevée dans la détection de la fibrose hépatique chez les patients tunisiens atteints d'HBC, il n'a pas présenté d'avantages par rapport aux APRI et FIB-4. Toutefois, le GPR était plus performant que le RPR dans la détection de la fibrose significative, de la fibrose avancée et de la cirrhose. Ainsi, ces méthodes non invasives doivent être utilisées avec prudence chez les patients porteurs d'HBC en l'absence de Fibroscan. La combinaison de ces méthodes avec d'autres tests non invasifs tels que l'imagerie ou l'élastographie peut améliorer la détection de la fibrose hépatique.

RÉFÉRENCES

1. Wu JF, Chang MH. Natural history of chronic hepatitis B virus infection from infancy to adult life—the mechanism of inflammation triggering and long-term impacts. *J Biomed Sci.* 2015; 22(1):92.
2. Khoufi MT, Mrabet A, Nsiri B, Ebdelli MN, Yedeas M. *Epidemiology*

- of hepatitis B in Tunisia: retrospective study in 198157 blood donors in military environment. *BMC Infect Dis.* 2014 May 23;14(2):16.
3. Lahlali M, Abid H, Lamine A, Lahmidani N, El Yousfi M, Benajah D et al. Epidemiology of viral hepatitis in the Maghreb. *Tunis Med.* 2018 ;96(10-11):606-619.
 4. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet.* 2009;373(9663):582–592.
 5. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet.* 2014;384(9959):2053–2063.
 6. Shiha G, Ibrahim A, Helmy A, Sarin SK, Omata M, Kumar A et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update. *Hepato Int.* 2017 Jan;11(1):1-30.
 7. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, Feng ZZ, Reddy KR, Schiff ER. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(10):2614-8.
 8. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: Results of a prospective nationwide survey. *Hepatology.* 2000;32(3):477–481.
 9. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1994;20(1):15–20.
 10. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38(2):518-26.
 11. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317–1325.
 12. Mallet V, Dhalluin-Venier V, Roussin C, Bourliere M, Pettinelli ME, Giry 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(4):409–415.
 13. World Health Organization. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection [Internet]. Geneva: World Health Organization; March 2015 [cité le 15 juillet 2024]. Disponible sur: <http://www.who.int>.
 14. 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.
 15. Ekin N, Ucmak F, Ebik B, Tugba Tuncel E, Kacmaz H, Arpa M et al. GPR, King's Score and S-Index are superior to other non-invasive fibrosis markers in predicting the liver fibrosis in chronic Hepatitis B patients. *Acta Gastroenterol Belg.* 2022;85(1):62-68.
 16. 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(8):1369–1376.
 17. Schiavon LL, Narciso-Schiavon JL, Ferraz MLG, Silva AEB, Carvalho-Filho RJ. The γ -glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) in HBV patients: just adding up? *Gut.* 2017; 66(6):1169-1170
 18. Li Q, Li W, Huang Y, Chen L. The gamma-glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio predicts liver fibrosis and cirrhosis in HBeAg-positive chronic HBV infection patients with high HBV DNA and normal or mildly elevated alanine transaminase levels in China. *J Viral Hepat.* 2016;23(11):912–919.
 19. Chen B, Ye B, Zhang J, Ying L, Chen Y. RDW to Platelet Ratio: A Novel Noninvasive Index for Predicting Hepatic Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B. *PLoS One.* 2013;8(7):1–8.
 20. Xu WS, Qiu XM, Ou QS, Liu C, Lin JP, Chen HJ et al. Red blood cell distribution width levels correlate with liver fibrosis and inflammation: a noninvasive serum marker panel to predict the severity of fibrosis and inflammation in patients with hepatitis B. *Medicine.* 2015. 94(10):e612.
 21. Taefi A, Huang C-C, Kolli K, Ebrahimi S, Patel M. Red cell distribution width to platelet ratio, a useful indicator of liver fibrosis in chronic hepatitis patients. *Hepato Int.* 2015;9(3):454–460.
 22. Lee HW, Kang W, Kim BK, Kim SU, Park JY, Kim DY et al. Red cell volume distribution width-to-platelet ratio in assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2016;36(1):24–30.
 23. He T, Li J, Ouyang Y, Lv G, Ceng X, Zhang Z et al. FibroScan Detection of Fatty Liver/Liver Fibrosis in 2266 Cases of Chronic Hepatitis B. *J Clin Transl Hepatol.* 2020 Jun 28;8(2):113-119.
 24. Xu XY, Kong H, Song RX, Zhai YH, Wu XF, Ai WS et al. 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; 25;9(6):e100182.
 25. Khare S, Arora A, Sharma P, Dhawan S, Bansal N, Singla V et al. Performance of Non-invasive Blood Parameters for Ruling Out Significant Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B. *J Clin Transl Hepatol.* 2020; 28;8(2):143-149.
 26. Desalegn H, Aberra H, Berhe N, Gundersen SG, Johannessen A. Are non-invasive fibrosis markers for chronic hepatitis B reliable in sub-Saharan Africa? *Liver Int.* 2017 ;37(10):1461-1467
 27. Shin WG, Park SH, Jang MK, Hahn TH, Kim JB, Lee MS et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) can predict liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis.* 2008 ;40(4):267-74.
 28. Seto W-K, Lee C-F, Lai C-L, Ip PP, Fong DY, Fung J et al. A New Model Using Routinely Available Clinical Parameters to Predict Significant Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *PLoS One.* 2011;6(8):e23077.
 29. Wang H, Xue L, Yan R, Zhou Y, Wang MS, Cheng MJ et al. Comparison of FIB-4 and APRI in Chinese HBV-infected patients with persistently normal ALT and mildly elevated ALT. *J Viral Hepat.* 2013;20(4):3-10.
 30. Lin CL, Liu CH, Wang CC, Liang CC, Su TH, Liu CJ et al. Serum Biomarkers Predictive of Significant Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B. *J Clin Gastroenterol.* 2015 ;49(8):705-13.
 31. Jia J, Hou J, Ding H, Chen G, Xie Q, Wang Y et al. Transient elastography compared to serum markers to predict liver fibrosis in a cohort of Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(4):756–762.
 32. Huang R, Wang G, Tian C, Liu Y, Jia B, Wang J et al. Gamma-glutamyl-transpeptidase to platelet ratio is not superior to APRI, FIB-4 and RPR for diagnosing liver fibrosis in CHB patients in China. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–10.
 33. Lemoine M, Shimakawa Y, Njie R, Taal M, Ndow G, Chemin I et al. 976 Rural and Urban Community-Based Hepatitis B Screening in the Gambia: Assessment of Liver Disease Reveals a Significant Proportion of Eligible Patients for Antiviral Therapy. *J Hepatol.* 2013;58:402–403.
 34. Lemoine M, Thursz M, Mallet V, Shimakawa Y. Diagnostic accuracy of the gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) using transient elastography as a reference. *Gut.* 2017; 66(1):195-196.
 35. Zhu MY, Zou X, Li Q, Yu DM, Yang ZT, Huang D et al. A novel noninvasive algorithm for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J. Viral Hepat.* 2017; 24(7), 589–598.
 36. Cai YJ, Dong JJ, Wang XD, Huang SS, Chen RC, Chen Y et al. A diagnostic algorithm for assessment of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Viral Hepat.* 2017;24(11):1005–1015.
 37. Li Q, Lu C, Li W, Huang Y, Chen L. 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;8(17):28641–28649.
 38. Luo J, Du Z, Liang D, Li M, Yin Y, Chen M et al. Gamma-Glutamyl Transpeptidase-to-Platelet ratio predicts liver fibrosis in patients with concomitant chronic hepatitis B and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Lab Anal.* 2021 Feb;35(2):e23640.
 39. Liu K, Qin M, Tao K, Liang Z, Cai F, Zhao L et al. Identification and external validation of the optimal FIB-4 and APRI thresholds for ruling in chronic hepatitis B related liver fibrosis in tertiary care settings. *J Clin Lab Anal.* 2021 ; 35(2):e23640.
 40. Medhioub M, Ben Salah W, Khsiba A, Ouni A, Hamzaoui L, Azouz MM. Performance of FIB4 and APRI scores for the prediction of fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Tunis Med.* 2020;98(12):998-1004.

41. Amernia B, Moosavy SH, Banookh F, Zoghi G. FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for the assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in Bandar Abbas, Iran. *BMC Gastroenterol.* 2021; 3;21(1):453.
42. Moosavy SH, Eftekhari E, Davoodian P, Nejatizadeh A, Shadman M, Zare S et al. AST/ALT ratio, APRI, and FIB-4 compared to FibroScan for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B in Bandar Abbas, Hormozgan, Iran. *BMC Gastroenterol.* 2023;11;23(1):145.
43. Tan YW, Zhou XB, Ye Y, He C, Ge GH. Diagnostic value of FIB-4, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index and liver stiffness measurement in hepatitis B virus-infected patients with persistently normal alanine aminotransferase. *World J Gastroenterol.* 2017;21;23(31):5746-5754
44. Cai Y, Liu D, Cui J, Sha Y, Zhou H, Tang N et al. Diagnostic accuracy of red blood cell distribution width to platelet ratio for predicting staging liver fibrosis in chronic liver disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 ;98(14):e15096