



Article Original

Évaluation de la Fibrose chez les Patients Porteurs d'une Hépatite Virale C Chronique et d'un Syndrome Métabolique : Élastométrie Impulsionnelle versus NAFLD Fibrosis Score

Assessment of fibrosis in patients with chronic viral C hepatitis and metabolic syndrome : elastometry versus NAFLD fibrosis score

Bekolo Nga W. T. ^(1,2), Ndjitoyap Ndam A. W ⁽³⁾, Kenfack Gabin ⁽³⁾, Nnang Olomo A.L. ⁽²⁾, Eloumou Bagnaka S.A.F. ^(2,4), Malongue A. ⁽¹⁾, Tzeuton C. ⁽⁵⁾, Noah Noah D. ⁽²⁾, Luma H. Namme ^(1,2), Njoya O. ⁽³⁾, Ankouane Andoulo F. ⁽³⁾

RÉSUMÉ

Introduction. L'hépatite chronique C et le syndrome métabolique entraînent une fibrose hépatique. L'évaluation de cette fibrose a une importance dans le suivi des hépatopathies chroniques. Le NAFLD Fibrosis Score permet d'évaluer la fibrose en cas de syndrome métabolique. Notre but était d'évaluer la fibrose chez les patients porteurs d'une hépatite virale C et d'un syndrome métabolique. **Méthodes.** Il s'agissait d'une étude transversale et analytique allant du 1^{er} Juin 2015 au 31 mai 2019. Nous avons sélectionné les patients ayant une hépatite virale C chronique et un syndrome métabolique dans la ville de Douala. Le coefficient de Spearman a permis d'établir la corrélation entre l'élastométrie impulsionnelle et le NAFLD fibrosis score. **Résultats.** Nous avons inclus 85 patients. Leur âge moyen était de 62,08±9,27 ans. Le sexe féminin représentait 65,9% des patients. L'obésité était observée chez 63,5% des patients. Les génotypes 1, 2 et 4 étaient retrouvés respectivement chez 44%, 32% et 24% des patients. La prévalence de la fibrose significative était de 64%. Il existait une corrélation linéaire positive ($r=0,439$, $p<0,001$) entre le NAFLD score et l'élastométrie impulsionnelle. La valeur seuil du NAFLD Fibrosis Score pour la fibrose significative était de 1,542 et de -0,346 pour la fibrose non significative. **Conclusion.** Il existe une corrélation entre le NAFLD Fibrosis Score et l'élastométrie impulsionnelle. Toutefois le NAFLD Fibrosis Score semble plus efficace pour prédire la fibrose non significative et la valeur seuil est de -0,346.

ABSTRACT

Introduction. Chronic Hepatitis C and metabolic syndrome lead to fibrosis independently. Assessment of hepatic fibrosis is therefore an important part of the management of chronic liver disease. The NAFLD Fibrosis Score was developed to assess fibrosis in metabolic syndrome. The aim of the study was to assess fibrosis in patients with viral hepatitis C and metabolic syndrome. **Methods.** This was a cross-sectional study from June 1, 2015 to May 31, 2019. We recruited patients with chronic viral hepatitis C and a metabolic syndrome in four health facilities in Douala. The Spearman coefficient was used to establish the correlation between impulse elastometry and the NAFLD score. We evaluated the cut-off of the NAFLD score for significant fibrosis and for non-significant fibrosis. **Results.** We included 85 patients. Their mean age was 62.08 ± 9.27 years. The female sex represented 65.9% of patients. Obesity was observed in 63.5% of patients. Genotypes 1, 2 and 4 were found in 44%, 32% and 24% of patients, respectively. The prevalence of significant fibrosis was 64%. There was a positive linear correlation ($r = 0.439$, $p < 0.001$) between the NAFLD score and elastometry. The cut-off value for the NAFLD Fibrosis Score for significant fibrosis was 1.542 and that for non-significant fibrosis was -0.346. **Conclusion.** There is a correlation between the NAFLD Fibrosis Score and elastometry. However, the NAFLD Fibrosis Score seems to be more effective in predicting non significant fibrosis and the cutoff value is -0.346.

- (1) Service de Médecine Interne de l'Hôpital Général de Douala
- (2) Faculté de Médecine et de Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Douala
- (3) Faculté de Médecine et Sciences Biomédicales à l'Université de Yaoundé I
- (4) Service de Médecine Interne de l'Hôpital Gynéco-Pédiatrique de Douala
- (5) Clinique des Capucines

Auteur correspondant : Dr Winnie Tatiana Bekolo Nga.

Téléphone : 00 237 650 83 51 06

Email : winbek@yahoo.fr

Mots clés : NAFLD Fibrosis Score, élastométrie impulsionnelle, hépatite virale C, syndrome métabolique, fibrose.

Keywords: NAFLD Fibrosis Score, Elastometry, chronic hepatitis C, metabolic syndrome, fibrosis.

Abréviations

APRI score: Asat Platelets Ratio Index score

NAFLD : Non alcoholic fatty liver disease

ROC : receiver operating characteristics

Se : sensibilité

Sp : spécificité

TP : taux de prothrombine

VHB : hépatite virale B

VHC : hépatite virale C

VIH : virus immunodéficience humaine

VPN : valeur prédictive négative

VVP : valeur prédictive positive

INTRODUCTION

L'Hépatite Virale C (VHC) est un problème de santé publique, et touche environ 177,5 millions de personnes dans le monde [1]. En Afrique, la prévalence est de 2,9%, de la population [2]. Au Cameroun en 2017, cette prévalence était estimée à 6,5% [3]. Le VHC chronique évolue de manière progressive vers une fibrose sous l'influence de nombreux facteurs tels que l'âge, l'alcool, le tabac ou encore un syndrome métabolique [4,5].

La définition du syndrome métabolique regroupe plusieurs entités à savoir l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, l'hypertriglycéridémie, l'hypocholestérolémie HDL et l'obésité abdominale [5]. La prévalence mondiale est de 20% [6]. Au Cameroun elle varie entre 7,5% et 19,8% selon les études [7,8]. Le VHC chronique comme le syndrome métabolique est associé à une stéatose hépatique qui favorise la fibrose [9]. Il existe par ailleurs une corrélation entre la sévérité de la fibrose et l'existence d'un syndrome métabolique chez les patients porteurs du VHC chronique [9,10].

L'évaluation de la fibrose est un élément important dans la prise en charge des maladies chroniques du foie. Le gold standard est la biopsie hépatique, mais plusieurs méthodes non invasives ont été élaborées pour l'évaluation de la fibrose [11]. Parmi ces méthodes, nous avons l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan), qui est une méthode fiable mais pas toujours accessible [12]. Il existe également de nombreux scores qui prennent en compte des paramètres cliniques et biologiques, parmi lesquels le FIB-4, l'APRI score, et le NAFLD Fibrosis Score [11]. Parmi ces différents scores, le NAFLD Fibrosis Score, s'avère être un score particulièrement performant dans l'évaluation de la fibrose chez le patient porteur d'un syndrome métabolique bien que les valeurs seuils définis l'aient été majoritairement dans les populations caucasiennes [13,14].

Le but de notre étude était d'évaluer la fibrose par la recherche d'une valeur seuil du NAFLD Fibrosis Score en utilisant l'élastométrie impulsionnelle comme référence chez les patients ayant un syndrome métabolique et porteurs d'une Hépatite Virale C chronique.

PATIENTS ET MÉTHODES

Nous avons mené une étude transversale et analytique sur une période allant du 1^{er} juin 2015 au 31 mai 2019, avec pour cadre 4 structures sanitaires de la ville de Douala. La population cible était les patients porteurs du VHC chronique, avec comme critères d'inclusion l'existence d'un syndrome métabolique et la réalisation d'une élastométrie impulsionnelle. Les patients exclus étaient ceux porteurs : d'une cirrhose et/ou un carcinome hépatocellulaire, d'une coinfection avec le virus de l'hépatite B et/ou le VIH, ainsi que ceux dont les dossiers étaient incomplets. Les données recueillies étaient les données sociodémographiques (âge, sexe), les antécédents personnels, les comorbidités (Hypertension artérielle, diabète de type 2, obésité, tabagisme, consommation d'alcool), les circonstances cliniques de découverte du VHC chronique, les paramètres

anthropométriques (poids, taille, IMC, circonférence abdominale), les données paracliniques (la charge virale, le génotype, la numération formule sanguine, les transaminases, le profil lipidique, l'albumine, la glycémie, la créatininémie, la fibrose évaluée par l'élastométrie impulsionnelle). Au terme de la collecte de données, les patients porteurs d'un syndrome métabolique étaient sélectionnés [6]. Nous avons également évalué la fibrose par les différents scores à savoir le NAFLD Fibrosis Score, le FIB-4 et l'APRI score qui étaient corrélés au score de METAVIR :

- **NAFLD Fibrosis Score** = $1.675 + 0.037 \times \text{âge (années)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{glycémie à jeun ou diabète (oui=1, non=0)} + 0.99 \times \text{rapport AST/ALT} - 0.013 \times \text{plaquettes } (\times 10^9/\text{L}) - 0.66 \times \text{albumine (g/dL)}$ [13,14].
- **APRI** = (ASAT/supérieur à la limite normale) \times 100/taux de plaquettes [13]
- **FIB-4** = $(\text{âge} \times \text{ASAT}) / (\text{Plaquettes} \times \sqrt{\text{ALAT}})$ [13]

Termes opérationnels

Syndrome métabolique : présence de 3 des 5 critères ci-après : IMC supérieure ou égale à 30 kg/m², pression artérielle supérieure ou égale à 130/85 mmHg ou traitement antihypertenseur, triglycérides supérieures ou égales à 1,5 g/l, HDL-cholestérol inférieur à 0,4 g/l chez l'homme ou inférieur à 0,5 g/l chez la femme ou traitement spécifique en cours, glycémie à jeun supérieure ou égale à 1 g/l ou traitement antidiabétique en cours [6].

Score de METAVIR [11] :

Score	Description
F0	Absence de Fibrose
F1	Fibrose minimale
F2	Fibrose modérée
F3	Fibrose sévère
F4	Cirrhose

NAFLD fibrosis Score : *Interprétation* : Score <-1,455 : prédiction d'absence de fibrose significative (F0-F2) ; score >-1,455 et \leq 0,675 : score indéterminé ; score >0,675 : prédiction de présence de fibrose significative (F3-F4) [13,14].

APRI SCORE : *Interprétation* <0,5 (F0-F1) ; >1,5 (F2-F4) [13].

FIB-4 : *Interprétation* \leq 1,45 (F0-F2) ; >4 (F3-F4) [13].

Elastométrie impulsionnelle : *Interprétation* : <7 kPa = absence de fibrose ou Fibrose minimale F0-F1, 7-10 kPa = Fibrose modérée (F2), 10-14 kPa = fibrose sévère (F3-F4), >14 kPa = cirrhose.

Fibrose non significative : stade de fibrose < F2.

Fibrose significative : stade de fibrose \geq F2.

Biologie : Nous avons considéré les valeurs normales suivantes pour les variables biologiques : **Plaquettes** \geq 150. 10⁹/l **ASAT** : \leq 35 UI/L ; **ALAT** : \leq 45 UI/L ; **PAL** : \leq 120 UI/L ; **GGT** : \leq 30 UI/L ; **Albumine** : \leq 40 g/L. Nous avons divisé la **charge virale** en charge virale basse \leq 400000 UI/L et charge virale élevée >400000 UI/L.

Analyses statistiques

L'analyse des données était réalisée grâce aux logiciels Microsoft® Excel édition 2010 et Statistical Package of Social Sciences (SPSS) version 25.0. Le test de corrélation de Spearman était utilisé pour établir la corrélation entre le NAFLD Fibrosis score et l'élastométrie impulsionnelle, à l'aide du logiciel R version 3.2.4. La sensibilité (Se), la spécificité (Sp), la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) du NAFLD fibrosis Score pour la prédiction de la fibrose ont été calculées pour différents seuils, et le meilleur compromis Se/Sp évalué par la courbe ROC (Receiving Operating Characteristic) a permis de choisir les valeurs seuils. Les valeurs seuils ont été utilisés en privilégiant la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic de la fibrose.

Considérations éthiques

Une autorisation de recrutement a été obtenue auprès du comité d'éthique de chacune des structures sanitaires où a eu lieu l'étude, pour permettre la collecte de nos données.

RÉSULTATS

Nous avons collecté 967 dossiers de patients suivis pour un VHC chronique parmi lesquels 85 ont été inclus dans notre étude. L'âge moyen était de 62,08±9,27 ans et la médiane de 62 ans (IQR=12), avec un âge minimum de 43 ans et un âge maximum de 82 ans (tableau I). La population d'étude était composée de 65,9% (n=56) de patients de sexe féminin, soit un sex-ratio de 0,51 (tableau I).

Tableau I : caractéristiques de la population étudiée

Variables	Valeurs (%)
Sexe féminin	56 (65,9)
Age moyen	62,08±9,27 ans
Comorbidités	
- HTA	55 (64,7)
- Diabète	43 (50,6)
- Obésité	54 (63,5)
Patient asymptomatique	53(64,2)
Plaquettes > 150. 10⁹/mm³ (n=82)	61 (74,4)
Hypocholestérolémie HDL (n=62)	34 (54)
Hypertriglycéridémie (n=62)	20 (30,3)
Transaminases (n=81)	
- ASAT > 35UI/l	63 (77,8)
- ALAT > 45UI/l	60 (74,5)
Albuminémie ≥40g/l (n=82)	71 (86,6)
TP > 70% (n=62)	55 (88,7)
Génotypes (n=85)	
- 1	33 (44)
- 2	24 (32)
- 3	18 (24)
ARN VHC > 400000UI/l (n=82)	63(76,8)

Parmi les comorbidités, l'hypertension artérielle était présente chez 64,7% des patients (n=55), le diabète chez 50,6% (n=43) et l'obésité était présente chez 63,5% (n=54) (tableau I). Au moment du diagnostic du VHC, 62,4% (n=53) des patients étaient asymptomatiques (tableau I). Sur le plan biologique, les plaquettes étaient normales chez 74,4% (n=61/82), 54% (n=34/62) des

patients avaient une hypocholestérolémie HDL, 30,3% (n=20/62) une hypertriglycéridémie (tableau I). Le taux d'ASAT et le taux d'ALAT étaient supérieurs aux limites normales chez 77,8% (n=63/81) et 74,1% (n=60/81) des patients respectivement, le taux d'albumine était supérieur à 40g/l chez 86,6% (n=71/82) et le TP était supérieur ou égal à 70% chez 88,7% (n=55/62) (tableau I).

Les génotypes retrouvés étaient le 1, 2 et 4 respectivement chez 44% (n=33), 32% (n=24), 24% (n=18) des patients (tableau I). On avait une charge virale supérieure à 400000 UI chez 76,8% des patients (n=63/82) (tableau I).

L'évaluation de la fibrose par l'élastométrie impulsionnelle montrait une fibrose significative chez 64% (n=54) des patients (Tableau II). En utilisant le NAFLD Fibrosis Score, l'APRI score et le FIB-4 index, elle était significative respectivement chez 35,3% (n=30), 16,5% (n=14), 20% (n=17) (Tableau II).

Tableau II : Évaluation de la fibrose en fonction des différentes méthodes non invasives

Variables	Effectifs	%
Elastométrie impulsionnelle (n=85)		
Fibrose significative (≥F2)	54	64,0
Fibrose non significative (<F2)	31	36,0
NAFLD fibrosis score (n=37)		
<-1,455 (F0-F2)	17	20,0
>0,675 (F3-F4)	30	35,3
APRI score (n=56)		
<0,5 (F0-F1)	42	49,4
>1,5 (F2-F4)	14	16,5
FIB4 index (n=40)		
≤1,45 (F0-F2)	23	27,1
>4 (F3-F4)	17	20,0

Il existait une corrélation entre l'élastométrie impulsionnelle et le NAFLD Fibrosis Score, avec un coefficient de corrélation de Spearman = 0,439 (p<0,001). En comparant le NAFLD Fibrosis Score aux autres scores non invasifs, il était moins efficace pour l'évaluation globale de la fibrose (AUROC 0,680 ; p=0,007) avec une sensibilité de 62%, une spécificité de 77%, une valeur prédictive positive de 58% et une valeur prédictive négative de 80% (tableau III).

Tableau III : Tableau comparatif des différents scores non invasifs par rapport à l'élastométrie impulsionnelle

	NAFLD fibrosis score	FIB 4 Index	APRI score
Sensibilité	0,62	0,67	0,75
Spécificité	0,77	0,66	0,60
VPP	0,58	0,87	0,90
VPN	0,80	0,60	0,56
AUROC			
(valeur)	0,680	0,750	0,772
IC	(0,565	- (0,644	- (0,671
Value	0,796)	0,856)	0,873)
	0,007	<0,001	<0,001

La valeur seuil du NAFLD Fibrosis Score pour la fibrose significative étaient de 1,542 avec une sensibilité de 33% et une spécificité de 100%, une valeur prédictive positive de 100% et une valeur prédictive négative de 58,3% (tableau IV). En ce qui concerne la valeur seuil pour la fibrose non significative, elle était de -0,346 avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 80%, une VPP de 71,4% et une VPN de 100% (tableau IV).

Tableau IV : Valeurs Seuils du NAFLD Fibrosis Score en fonction de la fibrose

	Fibrose significative	Fibrose non significative
Valeur seuil	1,542	-0,346
Sensibilité	100%	100%
Spécificité	33%	80%
VPP	100%	71%
VPN	58,3%	100%

DISCUSSION

La taille réduite de notre échantillon a été l'une des principales de notre étude. Cela s'explique notamment par le caractère rétrospectif de notre étude. De plus certains bilans de par leur coût élevé particulièrement, l'élastométrie impulsionnelle n'avaient pu être fait par tous les patients.

Prendre le syndrome métabolique comme critère principal d'inclusion, nous a permis d'avoir un certain profil de patients. Il s'agissait de patients de sexe féminin avec un âge moyen légèrement supérieur à celui retrouvé par Luma et al en 2016 [15]. La proportion de patients diabétiques est similaire à celle retrouvée par Yoon et al en 2013 en Corée [16] et Siddiqui et al aux Etats-Unis [17]. Celle de patients obèses étaient légèrement inférieure à celle de Mandob et al en 2008 [7]. Et en comparaison avec d'autres études menées au Cameroun, le pourcentage de patient ayant une hypocholestérolémie à HDL et une hypertriglycéridémie était plus important [7,8].

L'association entre syndrome métabolique et fibrose justifie le nombre de patients présentant une fibrose significative lors de l'évaluation par élastométrie impulsionnelle, bien qu'il soit moins important avec les autres méthodes non invasives. Nous avons pu établir qu'il existe une corrélation significative entre le NAFLD fibrosis score et l'élastométrie impulsionnelle probablement grâce à notre faible échantillonnage. Toutefois, l'on note que pour ce qui est de l'évaluation de la fibrose globale, la performance du NAFLD fibrosis score avec les valeurs seuils standards bien que similaire à celle de Mahady et al (AUROC à 0,630) en Chine [18] était moins bonne que celle des autres scores non invasifs, comme le confirme l'étude par Tovo et al au Brésil [19] ou encore par Siddiqui et al aux Etats-Unis [17]. Cela est dû au fait que ces valeurs seuils ont été déterminées à partir d'une population caucasienne.

Nous avons pu néanmoins déterminer les valeurs de seuils de détection de la fibrose, à savoir -0,346 pour la fibrose non significative et 1,542 pour la fibrose significative. Ces valeurs diffèrent de celles retrouvées par Angulo et al [14] ou encore Nakano et al [20], les

populations étudiées étant différentes. Par ailleurs, il en ressortait que le NAFLD fibrosis score avait une meilleure valeur prédictive positive lorsqu'il s'agit de fibrose non significative. Cette différence pouvant là encore s'expliquer par le choix des patients des différentes études. Nos résultats doivent toutefois être confirmés avec un effectif plus grand, pour que soit adopté les valeurs seuils retrouvées.

CONCLUSION

Il existe une corrélation entre le NAFLD fibrosis score et l'élastométrie impulsionnelle, lorsqu'il s'agit de déterminer la fibrose chez les patients porteurs d'une hépatite virale C et ayant un syndrome métabolique. Les valeurs seuils du NAFLD Fibrosis score sont -0,342 pour la fibrose non significative et 1,542 chez la fibrose significative, avec une meilleure valeur prédictive positive en cas de fibrose non significative. Un échantillonnage plus grand permettrait de confirmer ces résultats.

Contribution des auteurs

Dr Winnie Bekolo : rédaction et corrections

Dr Eloumou Servais: relecture et corrections

Drs Antonin Ndjitoyap, Gabin Kenfack, Nang Olomo, Agnès Malongue: relecture

Prs Oudou Njoya, Noah Noah Dominique, Ankouane Andoulo : Relecture et Supervision

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. Organisation Mondiale de la Santé. Résumé D'Orientation Rapport Mondial Sur L'Hépatite. Genève; 2017.
2. Petruzzello A, Marigliano S, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 2016;22(34):7824–40.
3. Bigna JJ, Amougou MA, et al. Seroprevalence of hepatitis C virus infection in Cameroon: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(8):1–11.
4. Hourigan LF, Macdonald GA, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology.* 1999;29(4):1215–9.
5. Orellana N I, Poniachik T J, Smok S G, Madrid S AM, Menéndez A A, Tobar A E, et al. Hepatitis crónica por virus C: Factores asociados a la severidad del daño histológico. *Rev Med Chil.* 2005;133(11):1311–6.
6. Negro F, Seifari M. Hépatite C et résistance à l'insuline. *Rev Med Suisse.* 2008;4:1859–62.
7. Mandob D, Judith E, Ngondi L, Inès G, Fomekong D, Agbor G, et al. Prediction and Prevalence of Metabolic Syndrome in Overweight and Obese Subjects in Cameroon. *Int J Biomed Pharm Sci.* 2008;2(2):117–21.
8. Mandob DE, Marcel J, Sah S. Prevalence of metabolic syndrome among normal weight cameroonians. *World J Pharm Pharm Sci.* 2015;4(09):1569–78.
9. Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Shibata H, Isomoto H, et al. Predictive value of the fibrosis scores in patients with chronic hepatitis C associated with liver fibrosis and metabolic syndrome. *InternMed.* 2011;50(11):1137–41.
10. Hwang SJ, Lee SD. Hepatic steatosis and hepatitis C: Still

- unhappy bedfellows? *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(1):96–101.
11. Leroy V, Hilleret MN. Évaluation De La Fibrose Hépatique. *Hepato-Gastro*. 2005;12(4):251–9.
 12. Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C. 2017.
 13. Association for the study of Liver EASL-ALEH. Clinical Practice Guidelines : Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63:237–64.
 14. Angulo P, Hui JM, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846–54.
 15. Luma HN, Eloumou SAFB, et al. Characteristics of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients in a hospital setting in Douala, Cameroon. *Int J Infect Dis*. 2016;45:53–8.
 16. Yoon H, Lee JG, Yoo JH, Son MS, Kim DY, Hwang SG, et al. Effects of metabolic syndrome on fibrosis in chronic viral hepatitis. *Gut Liver*. 2013;7(4):469–74.
 17. Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalachchi R, Natta M Van, Chalasani N, Neuschander-tetri B, et al. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Fibrosis Models to Detect Change in Fibrosis Stage. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;(March).
 18. Mahady SE, Macaskill P, et al. Diagnostic Accuracy of Non-invasive Fibrosis Scores in a Population of individuals With a low Prevalence of Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.02.031>
 19. Tovo C V, Villela-nogueira CA, et al. Annals of Hepatology Transient hepatic elastography has the best performance to evaluate liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). 2019;18:445–9.
 20. Nakano M, Murohisa T, Hiraishi H. Validity of the NAFLD fibrosis score in a Japanese population. *Japanese J Gastro-enterology*. 2012;109(5):751.