

Rezumatul tezei:

Evaluarea mijloacelor de diagnostic și prognostic în hipertensiunea portală

Doctorand: **Bogdan Dumitru Procopet**

Conducători științifici:

Mircea Grigorescu

Paul Șerban Agachi

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	16
1. Ciroza hepatică și hipertensiunea portală	18
1. 1. Istoria naturală a cirozei hepatice și a hipertensiunii portale	18
1.2. Stadializarea cirozei hepatice	19
1.3. Factori asociați riscului de decompensare	22
1.3.1. Gradientul venos porto-hepatic (HVPG)	22
1.3.2. Factori asociați cu prezența VE	22
1.3.3. Factori asociați cu sângerarea variceală	24
1.3.4. Factori asociați riscului de decompensare nehemoragică: ascita, icterul, encefalopatia hepatică și hepatocarcinomul	25
1.4. Factori asociați riscului de deces	26
2. Diagnosticul hipertensiunii portale	30
2.1. Evaluarea invazivă a hipertensiunii portale: HVPG și biopsia hepatică transjugulară	30
2.1.1. Gradientul venos porto-hepatic (HVPG)	30
2.1.2. Biopsia hepatică transjugulară (BHTJ)	34
2.2. Evaluarea neinvazivă a hipertensiunii portale	37
2.2.1. Markerii serologici de hipertensiune portală	38
2.2.2. Elastografia transitorie în evaluarea hipertensiunii portale	40
2.2.3. Rolul altor metode neinvazive în evaluarea hipertensiunii portale	43
2.3. Rețele neuronale artificiale în evaluarea hepatopatiilor	45
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	48
3. Toleranța biopsiei hepatice: compararea biopsiei hepatice transjugulare cu cea transparietală	54
3.1. Introducere	54
3.2. Scop	54
3.3. Pacienți și metode	55
3.4. Rezultate	56

3.5. Discuții	59
3.6. Concluzii	61
4. Rigiditatea hepatică măsurată prin elastografie tranzitorie poate prezice complicațiile legate de hipertensiunea portală la pacienții cu hepatopatii cronice	62
4.1. Introducere	62
4.2. Scop	62
4.3. Pacienți și metode	62
4.3.1. Pacienți	62
4.3.2. Măsurarea RH folosind Fibroscan®	63
4.3.3. Măsurarea HVPG	63
4.4. Rezultate	64
4.4.1. Pacienți și caracteristici clinice	64
4.4.3. Parametrii asociați cu decompensarea clinică	65
4.4.4. Parametrii asociați cu apariția complicațiilor legate strict de HTP	67
4.4.5. Performanțele RH și HVPG în predicția riscului de decompensare	68
4.5 Discuții	72
4.6. Concluzii	75
5. Compararea a șase teste serologice și a rigidității hepatice în predicția complicațiilor legate de hipertensiunea portală	76
5.1. Introducere	76
5.2. Scop	76
5.3. Pacienți și metode	77
5.3.1. Pacienți	77
5.3.2. Măsurători hemodinamice și biopsia hepatică	77
5.3.3. Teste serologice	77
5.3.4. Măsurarea RH prin elastografie tranzitorie	77
5.4. Rezultate	78
5.4.1. Caracteristicile pacienților	78
5.4.2. Performanțele biopsiei hepatice în diagnosticul cirozei hepatice	78

5.4.3. Performanțele HVPG și a testelor neinvazive în diagnosticul cirozei	78
5.4.4. Performanțele testelor neinvazive în diagnosticul HTP semnificative clinic și al prezenței VE	81
5.4.6. Parametrii asociați cu HTP semnificativă clinic și cu prezența VE	82
5.4.7. Performanțele scorurilor serologice în predicția decompensării clinice	83
5.4.8. Performanțele scorurilor serologice în predicția complicațiilor legate strict de HTP	85
5.6. Discuții	87
5.7. Concluzii	89
6. Rețelele neuronale artificiale în diagnosticul cirozei hepatice, a hipertensiunii portale semnificative, prezenței varicelor esofagiene și rolul lor prognostic	90
6.1. Introducere	90
6.2 Scop	91
6.3. Pacienți și metode	91
6.3.1. Pacienți	91
6.3.2. Biopsia hepatică, măsurarea HVPG și a RH	92
6.3.3. Rețelele neuronale artificiale	92
6.4. Rezultate	93
6.4.1. RNA în diagnosticul cirozei hepatice	93
6.4.2. Performanțele RNA în diagnosticul HTP semnificative clinic și a prezenței VE	95
6.4.3. Compararea dintre RNA, HVPG și testele neinvazive pentru predicția decompensării clinice	97
6.4.4. Compararea dintre RNA, HVPG și testele neinvazive pentru predicția complicațiilor legate strict de HTP	100
6.5. Discuții	102
6.6. Concluzii	105
7. Concluzii generale (sinteză)	106
8. Originalitate și contribuțiile inovative ale tezei	109

Cuvinte cheie:

ciroză hepatică, hipertensiune portală, prognostic, HVPG, biopsie hepatică transjugulară, markeri neinvazivi, rigiditatea hepatică, scoruri serologice, rețele neuronale artificiale.

Rezumat:

Bolile hepatice cronice, prin complicațiile la care pot predispuce dar și prin costurile serviciilor medicale pe care le presupun, reprezintă o adevărată problemă de sănătate publică. Indiferent de etiologia hepatopatiilor cronice, acestea pot evolua spre ciroză și complicațiile acesteia, care sunt legate în special de apariția hipertensiunii portale (HTP).

Metodele standard de diagnostic și prognostic ale cirozei și ale hipertensiunii portale sunt invazive și, astfel, nu ușor de acceptat de către pacienți. Alternativele la aceste metode sunt testele neinvazive, fie serologice, fie imagistice, însă acestea au nevoie de validare extensivă și independentă, înainte de a înlocui metodele standard.

Prin lucrarea de față ne-am propus evaluarea acceptabilității metodelor invazive de diagnostic (biopsia hepatică și măsurarea gradientului venos porto-hepatic), dar și evaluarea mai multor metode neinvazive de diagnostic. Acestea din urmă sunt reprezentate de către markeri serologici, rigiditatea hepatică măsurată prin elastografia tranzitorie și elaborarea unui model diagnostic bazat pe rețele neuronale artificiale. Aceste metode neinvazive au fost evaluate din prisma capacității lor de diagnostic al cirozei hepatice, al hipertensiunii portale semnificative clinic și al prezenței varicelor esofagiene. În plus, în această lucrare am evaluat și capacitatea acestor metode de a prezice decompensarea clinică și apariția complicațiilor legate de hipertensiunea portală la pacienții incluși în studiu.

Această teză a urmărit pe parcursul a patru studii evaluarea mijloacelor de diagnostic a cirozei hepatice și HTP, precum și predicției complicațiilor legate de boala hepatică. Aceste mijloace sunt fie cele invazive, cum sunt biopsia hepatică sau HVPG, fie metode neinvazive, ușor acceptate de către pacienți, care însă necesită validare extensivă înainte de a înlocui metodele standard invazive.

Primul studiu a avut ca scop compararea biopsie hepatice transjugulare (BHTJ) cu biopsia hepatică transparietală (BHTP) din perspectiva calității eșantionului obținut, a complicațiilor apărute și a percepției pacienților față de cele două metode. Acest lucru s-a efectuat pe un lot de 75 pacienți care au efectuat BHTJ și 68 pacienți care au efectuat BHTP. Următorii parametri au fost înregistrați: indicația biopsiei, experiența operatorului, durata procedurii și medicația analgică folosită. Complicațiile minore și majore au fost înregistrate. Complicații majore au fost definite ca și evenimente ce necesită prelungirea internării sau intervenții specifice. Durerea a fost considerată complicație minoră. Pentru evaluarea calității materialului bioptic s-au înregistrat de către anatomopatolog lungimea fragmentului de biopsie după fixarea în formol și numărul de spații porte. În vederea evaluării percepției pacienților față de proceduri s-au înregistrat următorii parametri: anxietatea înaintea procedurii, durerea și disconfortul în timpul procedurii, percepția asupra duratei procedurii și acceptabilitatea unei rebiopsieri folosind aceeași metodă. În vederea acestor evaluări s-a folosit o scală analogică vizuală (SAV) prin care se cuantifică intensitatea simptomului pe o scală de la 0 (absența simptomului) la 10 (intensitatea maximă a simptomului imaginată de pacient). Anxietate a fost cuantificată înainte și după intervenție. În final a fost evaluată toleranța de ansamblu asupra intervenției folosind aceeași SAV.

Rezultatele studiului demonstrează că materialul bioptic obținut prin BHTJ este comparabil cu cel obținut prin BHTP ($18,88 \pm 8,83$ mm în grupul BHTP vs. $18,26 \pm 10,30$ mm în grupul BHTJ). Nu au existat diferențe între cele două grupuri în privința numărului total de spații porte, $10,43 \pm 8,25$ în grupul BHTJ și respectiv $12 \pm 10,09$ în grupul BHTP ($p=NS$). BHTJ este o metodă sigură, cu mai puține complicații față de BHTP (15 pacienți (20%) din grupul BHTJ vs. 26 (38%) din grupul BHTP, $p=0,002$). Toleranța globală din partea pacienților a BHTJ este comparabilă cu cea a BHTP (SAV: $1,65 \pm 2,32$ în grupul BHTP vs. $2,08 \pm 2,58$ în grupul BHTJ, $p = 0,28$) chiar dacă disconfortul pacienților legat de poziția în timpul examinării este mai mare. Acceptabilitatea unei noi rebiopsieri a fost egală între cele două metode.

Al doilea studiu și-a propus stabilirea rolului rigidității hepatice (RH) măsurate prin elastografie tranzitorie în predicția complicațiilor la pacienții cu hepatopatii cronice. Validitatea RH ca și marker de prognostic este evaluată în comparație cu gradientul venos porto-hepatic (HVPG). O sută de pacienți care au fost investigați prin BHTJ și măsurarea HVPG, și în același timp au beneficiat și de determinarea RH prin elastografie tranzitorie au fost incluși în studiu. Pacienții au fost urmăriți prospectiv timp de 2 ani sau până în momentul apariției evenimentului țintă. Decompensarea clinică, transplantul hepatic sau decesul au fost considerate evenimentele țintă ale studiului. Decompensarea clinică a fost definită ca: hemoragia digestivă legată de HTP, ascita, sindromul hepato-renal, encefalopatia hepatică, hepatocarcinomul și/sau sepsisul.

Studiul demonstrează că RH are performanțe egale cu HVPG în predicția decompensării clinice într-o populație neselectată de pacienți cu hepatopatii cronice de etiologie diferite (HVPG și RH au avut AUROC de

0,815 [0,727–0,903] și respectiv 0,837 [0,754–0,920] în predicția decompensării clinice). RH este la fel de eficientă ca și HVPG în predicția complicațiilor legate strict de HTP (hemoragia variceală și ascita) (HVPG și RH au avut performanțe similare în predicția evenimentelor HTP, 0,830 [0,751–0,910] și respectiv 0,845 [0,767–0,823]). Performanța RH în predicția evenimentelor legate de HTP constă în VPN maximă (100%) a pragului de 21,1 kPa, rezultând faptul că nici un pacient cu RH < 21,1 kPa nu a prezentat complicații legate de HTP. RH poate fi folosită cu încredere, chiar și în condiții de ambulator, pentru selectarea pacienților cu hepatopatii cronice cu risc scăzut de decompensare.

Al treilea studiu a avut ca scop compararea performanțelor a șase teste serologice simple și ușor de aplicat în diagnosticul cirozei, a HTP și a prezenței varicelor esofagiene (VE). În plus, aceste metode serologice au fost comparate cu măsurarea RH prin elastografie tranzitorie. Pe un sublot de pacienți aceste metode neinvazive au fost comparate din perspectiva capacității acestora de a prezice decompensarea clinică. Două sute treizeci și opt de pacienți care au fost investigați prin BHTJ și măsurarea HVPG, și cărora li s-au determinat RH și teste serologice au fost incluși în studiu. Din întregul lot de pacienți 100 au fost urmăriți timp de 2 ani sau până în momentul apariției complicațiilor legate de boala hepatică. Ca și în studiul precedent decompensarea clinică a fost definită ca: hemoragie variceală, ascită, encefalopatie hepatică, hepatocarcinom și sepsis. Complicațiile specifice HTP (hemoragia variceală și ascita) au fost studiate separat. Următoarele scoruri serologice au fost calculate: raportul ALT/AST, APRI, Lok, FIB-4, GUCI și Risk.

Rezultele studiului arată că scorul Lok este cel mai bun test serologic pentru diagnosticul cirozei, urmat de scorul FIB-4 (AUROC=0,80) pentru Lok și respectiv AUROC=0,78 pentru FIB-4). RH este cea mai bună metodă neinvazivă de diagnostic a cirozei, performanțele ei fiind superioare oricărui test serologic (AUROC=0,92). Scorul Lok este cel mai bun scor serologic și pentru diagnosticul HTP semnificative clinic (HVPG > 10 mmHg) și al prezenței VE (AUROC=0,86 și respectiv 0,83). RH este o metodă superioară markerilor serologici pentru diagnosticul HTP semnificative clinic și al prezenței VE. Scorul FIB-4 a fost cel mai bun test neinvaziv de predicție a decompensării clinice, chiar superior RH (AUROC=0,84). Scorul Lok a fost cel mai bun test serologic de prognostic al apariției complicațiilor legate strict de HTP (hemoragie variceală și ascită)(AUROC=0,77). Atât scorurile serologice simple, cât și RH sunt metode de diagnostic și prognostic foarte utile la pacienții cu hepatopatii cronice, performanțele lor fiind apropiate de standardele curente, biopsia hepatică și HVPG.

Ultimul studiu a avut ca scop de a evalua capacitatea rețelelor neuronale artificiale (RNA) de a diagnostica stadiul de ciroză, apoi prezența HTP semnificative clinic și a VE, iar ulterior performanța ca indicator de prognostic. O sută șaptezeci și opt de pacienți care au fost investigați prin biopsie hepatică, HVPG, determinarea RH prin elastografie tranzitorie și markeri serologici au fost împărțiți în două grupuri. Un grup de 148 de pacienți a constituit lotul de antrenare a RNA, iar restul de 30 de pacienți a reprezentat

lotul de validare internă. În acest studiu s-au folosit RNA probabilistice pentru clasificarea pacienților. Pentru RNA dedicată diagnosticului de ciroză variabilele au fost: vârsta, RH, numărul trombocitelor, indicele de protrombină, AST, γ GT, albumina și bilirubina. Variabilele introduse în RNA dedicată diagnosticului HTP semnificative clinic au fost: vârsta, albumina, numărul trombocitelor, bilirubina, indicele de protrombină și RH. Au fost create trei RNA: una pentru diagnosticul cirozei hepatice, una pentru diagnosticul HTP semnificative clinic și una pentru diagnosticul prezenței VE. RNA dedicată diagnosticului HTP semnificative clinic a fost studiată și prin prisma capacității ei predictive a decompensării clinice și a complicațiilor legate strict de HTP.

Rezultatele studiului arată că performanțele RNA în diagnosticul cirozei hepatice au fost inferioare RH (AUROC=0,76 față 0,92 în cazul RH). RNA a fost capabilă să prezică HVPG >10 mmHg cu o Se=96%, Sp=60%, VPP=85%, VPN=85% iar valoarea AUROC a fost de 0,780 (95% CI=0,582-0,978; p=0.001). Când s-a testat capacitatea diagnostică a prezenței VE, RNA a avut rezultate mai bune, AUROC= 0,808 (95% CI=0,648-0,969, p=0,002). Performanțele RNA în predicția decompensării au fost modeste, AUROC=0.69 (95% CI=0.49-0.88, p=0.059), fiind la limita semnificației statistice. RNA pot fi instrumente utile de diagnostic și prognostic la pacienții cu hepatopatii cronice. Performanțele RNA sunt apropiate de a testelor neinvazive consacrate (RH) și apropiate de cele standard (biopsia hepatică și HVPG). Sunt necesare mai multe studii pentru a confirma această valoare a RNA.

Această temă de cercetare se alinează pe deplin recomandărilor actuale de cercetare și dezvoltare a markerilor neinvazivi de diagnostic și prognostic a pacienților suferinzi de boli hepatice. Necesitatea dezvoltării acestor markeri rezultă din faptul că metodele standard de diagnostic sunt invazive și astfel, greu de acceptat de către pacienți.

Urmând aceste premize, lucrarea de față conține primele studii prospective care demonstrează pe lângă valoarea diagnostică a metodelor neinvazive și valoarea lor prognostică. Studiul valorii prognostice a RH este primul studiu longitudinal publicat care compară RH cu HVPG în predicția decompensării clinice a pacienților cu hepatopatii cronice. În plus, pentru prima dată, în lucrarea de față sunt comparate performanțele prognostice a mai multor metode neinvazive (elastografie tranzitorie, markeri serologici și RNA), toate raportate la “standardul de aur” în evaluarea HTP (HVPG).

PhD Thesis:

**The Diagnosis and Prognosis Evaluation in Portal
Hypertension**

PhD Student: Bogdan Dumitru Procopet

PhD Coordinators:

Mircea Grigorescu

Paul Șerban Agachi

Table of contents:

Introduction	13
Clinical background	16
1. Cirrhosis and portal hypertension	18
1. 1. Natural history of cirrhosis and portal hypertension	18
1.2. The cirrhosis stadialization	19
1.3. The risk factors associated with decompensation	22
1.3.1. Hepatic venous pressure gradient (HVPG)	22
1.3.2. Factors associated with esophageal varices	22
1.3.3. Factors associated with variceal bleeding	24
1.3.4. Factors associated with non-hemorrhagic decompensation: ascitis, jaundice, hepatic encephalopathy and hepatocellular carcinoma	25
1.4. Factors associated with death	26
2. Portal hypertension diagnosis	30
2.1. Invasive evaluation of portal hypertension: HVPG and transjugular liver biopsy	30
2.1.1 Hepatic venous pressure gradient (HVPG)	30
2.1.2. Transjugular liver biopsy (TJLB)	34
2.2. Non-invasive evaluation of portal hypertension	37
2.2.1 Serologic markers of portal hypertension	38

2.2.2 Transient elastography in portal hypertension evaluation	40
2.2.3 Other non-invasive methods in portal hypertension evaluation	43
2.3. Artificial neural networks	45
Personal findings	48
3. Tolerance of liver biopsy: comparison of transjugular and percutaneous liver biopsy	54
3.1. Introduction	54
3.2. Aim	54
3.3. Patients and methods	55
3.4. Results	56
3.5. Discussion	59
3.6. Conclusions	61
4. Liver stiffness measured by transient elastography can predict portal hypertension-related complications in chronic liver diseases	62
4.1. Introduction	62
4.2. Aim	62
4.3. Patients and methods	62
4.4. Results	64
4.5. Discussion	72
4.6. Conclusions	75
5. Comparison of six serologic tests and liver stiffness in prediction of portal hypertension-related complications	76
5.1. Introduction	76
5.2. Aim	76
5.3. Patients and methods	77
5.4. Results	78
5.6. Discussions	87
5.7. Conclusions	89
6. Artificial neuronal networks in diagnosis of cirrhosis, portal hypertension and esophageal varices and their prognostic role	90

6.1. Introduction	90
6.2 Aim	91
6.3. Patients and methods	91
6.4. Results	93
6.5. Discussions	102
6.6. Conclusions	105
7. General conclusions	106
8. Originality and innovative contributions of the thesis	109
References	111

Key words:

Cirrhosis, portal hypertension, prognosis, HVPG, transjugular liver biopsy, non-invasive markers, liver stiffness, serological scores, artificial neuronal networks.

Abstract:

Given their complications chronic liver diseases (CLD) are a burden for the health care system. Regardless of the etiology, any CLD may lead to cirrhosis and can develop complications, mainly related to the occurrence of portal hypertension (PHT).

The standard methods of diagnosis and prognosis in liver cirrhosis and PHT are invasive and therefore, not easily accepted by patients. Recently, non-invasive alternatives have been available, but the extended and independent validation is still lacking.

In this thesis we tried to evaluate the patient's acceptance for invasive methods (liver biopsy and hepatic venous pressure gradient measurement) but also, the diagnostic and prognostic performance of non-invasive tools. The non-invasive methods evaluated in this work were the following: serological markers, liver stiffness (LS) measured by transient elastography, as well as a new model based on artificial neuronal networks (ANNs). We tested their capacity in diagnosis of cirrhosis, PHT and esophageal varices (EV) presence. Moreover, we investigated the prognostic relevance of these methods in predicting clinical decompensation and the occurrence of PHT-related complications. The structure of this work follows four distinct studies.

The aim of the first study was to compare the transjugular liver biopsy (TJLB) with percutaneous liver biopsy (PLB) from the perspective of the sample quality, the complications related to the procedure and the patient's perception. A total of 143 patients underwent a liver biopsy; of which 75 underwent TJLB and 68 underwent PLB. The following parameters were recorded for each biopsy: the indication for LB, operator training, the use and type of sedation and/or premedication, and the duration of the procedure. Major and minor complications were also recorded. Pain was considered to be a minor complication. To evaluate the quality of LB, the pathologist recorded the length of the biopsy fragments after formalin fixation and the total number of portal tracts per biopsy. To evaluate the patient's perception of the procedure, the following parameters were assessed: the procedure-related anxiety, the pain and the discomfort experienced during the biopsy, the perception of the duration of the procedure and the acceptance of an eventual second LB. We used a visual analog scale (VAS) that scored the intensity of the symptoms on a scale from 0 (absence) to 10 (maximum). The anxiety was assessed 1 day before and after the procedure. Finally, the overall tolerance was also assessed using the visual analogue scale.

The results demonstrated that the average length of the biopsy was similar in both groups (18.88 ± 8.83 mm on PLB vs. 18.26 ± 10.30 mm on TJLB). There was no difference in the total portal tracts per biopsy between the two groups (10.43 ± 8.25 in TJLB group and 12 ± 10.09 in PLB group, p -NS). When comparing the two groups in terms of complications, we found significantly fewer complications in the TJLB group compared with the PLB group: 15 patients (20%) in the TJLB group versus 26 patients (38%) in the PLB group, $P = 0.002$. Even if the level of discomfort because of the position during the procedure was lower in the PLB group, the overall tolerance was not significantly different (1.65 ± 2.32 in the PLB group vs. 2.08 ± 2.58 in the TJLB group, $P = 0.28$). If a second LB was necessary, we observed no difference between the two groups with regard to acceptance of LB.

The second study was designed to prospectively assess and to compare the prognostic performances of LS and HVPG in patients with chronic liver disease. One hundred patients with chronic liver disease underwent LS and HVPG measurements on the same day. The patients were thereafter followed-up for 2 years or until they experienced a complication related to their liver disease. Clinical decompensation was defined as PHT-related bleeding, ascites, hepatic encephalopathy, hepatocellular carcinoma, and/or sepsis. The patients were censored at 2 years or at the time of the first clinical decompensation, liver transplantation or death. PHT-related complications (variceal bleeding and/or ascites) were also studied separately.

The performances of HVPG and LS for predicting the occurrence of these complications were not significantly different: AUROC 0.815 [0.727–0.903] and 0.837 [0.754–0.920], respectively. When considering only complications related to PHT, both methods were found to be similarly accurate: AUROC 0.830 [0.751–0.910] and 0.845 [0.767–0.823] for HVPG and LS, respectively. The great performance of LS is related to NPV of 100%, meaning that no patient with $LS < 21.1$ kPa had PHT-related complications.

LS may be used in clinical practice as an outpatient technique for excluding patients with high risk of decompensation.

The aim of the third study was to compare six non-invasive serological tests with LS and HVPG in terms of diagnosing cirrhosis, clinical significant portal hypertension (CSPHT) and esophageal varices. These methods were also compared for prognostic relevance. From the whole study population of 100 patients, 65 with cirrhosis were followed-up for 2 years or until the first occurrence of a clinical decompensation, liver transplantation or death. Clinical decompensation was defined as PHT-related bleeding, ascites, hepatorenal syndrome, hepatic encephalopathy, hepatocellular carcinoma, and/or sepsis. PHT-related complications (variceal bleeding and/or ascites) were also studied separately. The following blood tests were evaluated: AST/ALT index, APRI, LOK, FIB-4, GUCI and Risk Score.

The Lok score is the best serological test (AUROC=0.80) for cirrhosis diagnosis, followed by FIB-4 (AUROC=0.78). For CSPHT and esophageal varices the Lok score was the best serum test, AUROC=0.86 and 0.83, respectively. LS is the best non-invasive method for these end-points.

FIB-4 is the best serological test, which predicts clinical decompensation (AUROC=0.84), but Lok score predicts slightly better the occurrence of PHT-related complications (AUROC=0.77). Serological scores and LS measurement are efficient methods for diagnosis and prognosis in patients with cirrhosis. Their performances are close to the current standard methods, liver biopsy and HVPG measurement.

The last study tried to evaluate the capacity of artificial neuronal networks (ANNs) in the diagnosis of cirrhosis, CSPH and EV. One hundred seventy eight patients underwent TJLB and HVPG measurement, LS measurement and serological test. The included population was split into 2 groups: one of 148 patients to train the ANNs and one of 30 patients to validate the results. In this work, probabilistic ANNs have been used for classifications. In order to select the input variables, an univariate analysis was performed. Only the variables correlated with HVPG were included in the ANN. The input variables were: age, albumin, platelets count, bilirubin, prothrombin index and LS. Three ANNs were created: one for cirrhosis diagnose, one for predicting CSPH (HVPG>10 mmHg) and one to predict the presence of EV. ANNs were tested and compared with HVPG, non-invasive scores and liver stiffness in CSPH and EV prediction and in the capacity of predicting clinical decompensation and PHT-related complications.

The ANNs performances in the diagnosis of cirrhosis were inferior to LS (AUROC=0.76 for ANNs and 0.92 for LS). The ANN was capable to predict CSPHT with 96% sensitivity, 60 % specificity, 85% PPV, 85% NPV and AUROC of 0.780 (95% CI=0.582-0.978; p=0.001). When the presence of EV was tested, ANN had better results, AUROC=0.80 (95% CI=0.64-0.96, p=0.002). The ANNs performance to predict clinical decompensation (total events) was modest, AUROC=0.69 (95% CI=0.49-0.88, p=0.059). ANNs may be efficient methods in diagnosis of patients with CLD. Their performances are relatively close to the standard methods (liver biopsy and HVPG) but more studies are warranted to validate these models.

The subject of this thesis is in complete agreement with the present recommendations concerning development of new non-invasive diagnosis and prognosis methods in patients with CLD. This work contains first studies on prognostic value of some non-invasive tests. The study that demonstrates the prognostic value of LS is the first one published on this subject. Moreover, it is for the first time that more non-invasive methods with different working principle (transient elastography, serological scores and ANNs) are compared with invasive standards tests (liver biopsy and HVPG measurement).