

INSUFFISANCE HEPATIQUE AIGUË

François DURAND

INSERM U773, CRB3 Université Denis Diderot-Paris 7 ; Service d'Hépatologie
et Unité de Réanimation Hépat-Digestive ; PMAD
Hôpital Beaujon – Clichy

L'insuffisance hépatique aiguë a été identifiée et définie en tant que syndrome en 1970 par 2 auteurs, Trey C et Davidson CS ¹. L'insuffisance hépatique aiguë a été définie par l'existence d'une maladie aiguë du foie compliquée d'encéphalopathie dans les 8 semaines faisant suite à l'apparition des premières manifestations. En 1986, Jacques Bernau et d'autres collaborateurs de l'équipe de l'hôpital Beaujon ont publié une des premières études concernant les facteurs pronostiques de l'insuffisance hépatique aiguë ². Les résultats de cette étude ont été la base des critères de transplantation dits « critères de Clichy » qui, avec les critères du King's College de Londres, continuent d'être largement utilisés en pratique courante.

Les progrès réalisés depuis un peu plus de 20 ans dans la compréhension des mécanismes et le traitement des insuffisances hépatiques aiguës sont moins spectaculaires que les progrès réalisés dans le domaine des hépatites virales par exemple. L'insuffisance hépatique aiguë est relativement rare. L'intérêt en terme de santé publique est plus limité. Surtout, il s'agit d'un syndrome très hétérogène par ses causes, ses mécanismes et son pronostic. La rareté et l'hétérogénéité font que les études sont difficiles à mener. Malgré tout, des changements significatifs ont été observés et des avancées ont pu être obtenues.

1. Epidémiologie

Globalement, l'incidence des insuffisances hépatiques aiguës graves a diminué au cours des 20 dernières années dans les pays occidentaux. Les causes de cette diminution n'ont pas été identifiées par des études épidémiologiques spécifiques. Toutefois, il est probable qu'elles sont liées à une meilleure prévention (vaccination contre l'hépatite B en particulier), à une prise en charge plus précoce et à une meilleure connaissance des cofacteurs conduisant à une évolution défavorable.

L'étude pronostique publiée par Jacques Bernuau en 1986² était basée sur une série de 115 malades atteints d'hépatite fulminante B, admis à l'hôpital Beaujon pendant une période de 10 ans, entre 1972 et 1981. Par comparaison, entre 1998 et 2008, seuls 7 patients ont été transplantés pour une hépatite fulminante B dans ce même hôpital.

Un registre nord-américain a montré qu'au cours des 10 dernières années, les causes d'insuffisance hépatique aiguë ont été une intoxication par le paracétamol dans 46% des cas, une hépatite médicamenteuse (non liée au paracétamol) dans 11% des cas, une hépatite virale B dans 7% des cas, une hépatite virale A dans 3% des cas, une hépatite de cause indéterminée dans 14% des cas et d'autres affections de cause déterminée dans 19% des cas³.

Il n'existe pas de tel registre en France ni en Europe. Comme aux Etats Unis et en Grande Bretagne, l'intoxication par le paracétamol est devenue la cause la plus fréquente d'insuffisance hépatique aiguë. Toutefois, l'évolution est favorable dans la grande majorité des cas⁴. L'intoxication par le paracétamol ne représente donc qu'une indication minoritaire de transplantation en urgence. Il est important de noter que la proportion de patients hospitalisés pour une intoxication « accidentelle » par la paracétamol (prise répétée et à dose thérapeutique ou proche de la dose thérapeutique) à but antalgique ; prise simultanée de plusieurs préparations à base de paracétamol) a augmenté au cours des dernières années (jusqu'à 50% environ dans certaines séries)⁵. Le pronostic des intoxications « accidentelles »

est globalement plus mauvais que celui des intoxications volontaires ⁶. En France, il a également été observé une augmentation de l'incidence des insuffisances hépatiques aiguës secondaires à une réactivation d'une hépatite chronique B par rapport aux insuffisances hépatiques secondaires à une infection aiguë. La récente limitation des vaccinations contre l'hépatite B, faisant suite aux controverses sur les relations entre le vaccin et certaines maladies neuro-dégénératives, pourrait conduire à terme à une ré augmentation de l'incidence de l'hépatite B en France.

L'hépatite E était en principe limitée aux pays en voie de développement, en particulier l'Inde et le Bangladesh, où elle était responsable d'épidémies. Les cas observés en Europe correspondaient à des patients ayant fait un séjour récent en pays d'endémie. Au cours des dernières années, des cas autochtones d'infection par le virus de l'hépatite E ont été observés en France, dont certains compliqués d'insuffisance hépatique aiguë ⁷. L'incidence des hépatites E autochtones pourrait augmenter avec le temps même si les meilleures conditions d'hygiène devrait en limiter l'extension.

2. Causes et Mécanismes

Il est classique d'attribuer l'insuffisance hépatique à une cause déterminée (virus de l'hépatite B, médicament). Il apparaît de plus clairement que l'insuffisance hépatique aiguë résulte souvent d'un processus multifactoriel. La prise concomitante paracétamol au stade initial de la maladie est un co-facteur d'aggravation relativement fréquent, comme en témoigne la présence d'adduits du paracétamol chez des patients ayant une insuffisance hépatique attribuée à une autre cause ^{8, 9}. L'existence d'une cirrhose sous jacente est évidemment un facteur de risque en cas d'hépatite aiguë surajoutée ¹⁰. Une meilleure connaissance des cofacteurs et leur identification pourraient permettre l'application de mesures préventives.

L'œdème cérébral est la complication la plus grave de l'insuffisance hépatique aiguë. Paradoxalement, les avancées dans la compréhension de ses mécanismes ont été modestes ¹¹. Les mécanismes de l'œdème cérébral restent incomplètement élucidés et il n'existe pas de traitement spécifique.

L'insuffisance hépatique aiguë résulte d'une altération massive et brutale des fonctions hépatocytaires. Trois mécanismes cellulaires distincts ont été identifiés, pouvant aboutir cette altération fonctionnelle : (a) la nécrose hépatocytaire, (b) l'apoptose (largement impliquée dans la toxicité du paracétamol) et (c) la stéatose microvésiculaire aiguë. Ces mécanismes peuvent être associés chez un même malade. Des agents anti-apoptotiques pourraient avoir un intérêt dans le traitement de l'insuffisance hépatique et certains de ces agents devraient être testés dans le cadre d'études cliniques. Récemment, un quatrième mécanisme, l'autophagie, a été identifié ¹². Ce dernier mécanisme, correspondant à une autodestruction des composants intra cytoplasmiques des hépatocytes, est impliqué dans l'insuffisance hépatique aiguë observée chez certains anorexiques ayant une dénutrition majeure. On ne sait pas encore si ce mécanisme est également impliqué dans des insuffisances hépatiques aiguës liées à d'autres causes.

3. Manifestations

Depuis la publication initiale de Trey C et Davidson CS ¹, la définition de l'insuffisance hépatique aiguë est restée ambiguë. En effet, dans la littérature anglo saxonne, par définition, on ne parle d'insuffisance hépatique aiguë (« *acute liver failure* ») que lorsqu'il existe une encéphalopathie ¹³. Or l'encéphalopathie est une des complications les plus tardives de l'insuffisance hépatique. Cette ambiguïté a conduit à de nombreuses inexactitudes dans la littérature, certains malades ayant une altération profonde des fonctions hépatiques (baisse des facteurs de coagulation entre autres) mais sans encéphalopathie, étant considérés par excès comme ayant une insuffisance hépatique aiguë, au sens de « *l'acute liver failure* ». Il est

préférable de définir ce syndrome à un stade plus précoce (« insuffisance hépatique aiguë sévère » selon la terminologie Française). Un nombre croissant d'auteurs s'accordent sur le fait que les patients ayant une altération majeure des fonctions hépatiques doivent être considérés comme ayant une insuffisance hépatique aiguë, même s'ils n'ont pas d'encéphalopathie. Le terme « early acute liver insufficiency » a été proposée pour qualifier les patients qui ont une augmentation de l'INR au delà de 1,7 (TP aux alentours de 50%), sans encéphalopathie. Un consensus sur cette question sémantique, mais non négligeable pour autant, n'a pas encore été obtenu.

Classiquement, la cause la plus fréquente de décès secondaire à une insuffisance hépatique aiguë, en l'absence de transplantation, était l'œdème cérébral avec pour conséquences un engagement et/ou une ischémie cérébrale irréversible (par défaut de perfusion). Pour des raisons qui n'ont pas été clairement élucidées, au cours des 10 dernières années, le taux de décès en rapport avec l'œdème cérébral a diminué alors qu'en proportion, le taux de décès en rapport avec une défaillance multiviscérale a augmenté.

4. Prise en charge médicale

Il y a 20 ans, la prise en charge médicale de l'insuffisance hépatique aiguë avait comme objectif d'éviter les facteurs aggravants et de maintenir une situation propice à une régénération hépatocytaire rapide, condition essentielle à la guérison. Sur le fond, cette politique générale n'a pas changé.

4.1 Traitements pharmacologiques

En dehors des intoxications par le paracétamol, seules quelques causes particulières (hépatites herpétiques, hépatites auto-immunes...) justifient un traitement spécifique. La N-acétyl cystéine est largement utilisée chez les malades qui ont une intoxication par le paracétamol. La N-acétyl cystéine favorise la reconstitution des réserves hépatocytaires de glutathion, un composant ayant des propriétés anti-oxydantes. La question a donc été de

savoir si l'administration de N-acétyl cystéine pourrait également avoir un intérêt au cours des insuffisances aiguës non liées au paracétamol. Plusieurs arguments incitent à utiliser largement la N-acétyl cystéine dans ce contexte. Premièrement, la tolérance de la N-acétyl cystéine par voie intraveineuse est excellente. Deuxièmement, la prise récente de paracétamol est un cofacteur aggravant fréquent au cours des insuffisances hépatiques de toutes origines. Troisièmement, des travaux assez anciens ont suggéré qu'indépendamment de son effet protecteur vis à vis des métabolites réactifs du paracétamol, la N-acétyl cystéine augmente l'oxygénation tissulaire et améliore les paramètres hémodynamiques au cours de l'insuffisance hépatique ¹⁴. Enfin, une étude contrôlée suggère que l'administration précoce de N-acétyl cystéine pourrait augmenter les chances de guérison spontanée chez les malades ayant une encéphalopathie modérée (Grade I ou II) (Lee WM et al. AASLD 2007 [abstract]).

Monitoring et traitement de l'œdème cérébral et de l'hypertension intra crânienne

Le monitoring optimal de l'hypertension intra-crânienne a été l'objet de controverses. Au stade le plus avancé de l'insuffisance hépatique, l'œdème cérébral et l'hypertension intracrânienne qui en résulte peut conduire au décès en quelques heures. En théorie, la mesure directe et invasive de la pression intra-crânienne par la mise en place d'un capteur de pression épidual est la technique de référence. En pratique, la mesure invasive de la pression intra crânienne est limitée par une morbidité non négligeable (risque hémorragique en particulier) une fiabilité discutable et surtout le peu de moyens dont on dispose pour abaisser la pression intra-crânienne lorsque l'on constate qu'elle est élevée. La plupart des centres ont donc abandonné cette technique invasive au profit du Döppler cérébral qui apporte des informations fiables sur le flux sanguin intra cérébral ¹⁵.

En dehors de la transplantation elle même, les mesures destinées à limiter l'œdème cérébral ou à prévenir son aggravation sont la surélévation de la tête et du tronc, une sédation optimale, une hypothermie modérée (33°C-34°C) et une hypernatrémie contrôlée (145-155 mmol/L) ¹¹. En l'absence de transplantation (ou de régénération de dernière minute) on ne

peut attendre de ces mesures qu'un effet transitoire. L'efficacité de la dialyse à l'albumine (système MARS®) n'a pas été clairement démontrée.

Suppléance artificielle du foie

Malgré des tentatives et des programmes de développement variés dans leurs principes, il n'existe toujours pas de système de suppléance artificiel du foie efficace, comparable à l'hémodialyse pour l'insuffisance rénale aiguë.

Le concept du foie « bio-artificiel » était attractif, les hépatocytes en culture incorporés dans ces systèmes étant sensés remplacer les fonctions hépatiques défaillantes. Toutefois, ces systèmes sont techniquement très complexes. De plus, les quelques études contrôlées et une méta analyse n'ont pas permis de mettre en évidence un bénéfice du foie bio-artificiel au cours de l'insuffisance hépatique aiguë¹⁶. Enfin la possibilité de transmission de zoonoses à l'homme par des hépatocytes porcins utilisés en culture n'a pas pu être définitivement écartée. Au total, aucun foie « bio-artificiel » n'est utilisable ne pratique courante.

La dialyse à l'albumine par le système MARS® est la technique de suppléance la plus largement répandue. Le principe de cette technique est un enrichissement du dialysat en albumine, permettant l'épuration plus efficace de toxines à forte affinité protéique, accumulées au cours de l'insuffisance hépatique. Plusieurs études ont montré que la tolérance du système MARS® est bonne au cours de l'insuffisance hépatique aiguë (ce qui n'est pas le cas de tous les systèmes d'épuration extracorporelle) et que la dialyse à l'albumine améliore sensiblement les variables hémodynamiques (correction partielle de la vasodilatation systémique et du syndrome hyperkinétique)¹⁷. Une diminution de la pression intracrânienne en cas d'œdème cérébral a été suggérée par des études expérimentales mais non confirmée chez l'homme. Enfin, une étude contrôlée très récente réalisée chez des candidats à la transplantation (MARS® *versus* hémodialyse ou hémofiltration conventionnelles) n'a pas permis de mettre en évidence un bénéfice significatif en terme d'accès à la transplantation ou de survie, même s'il existait une tendance positive en faveur de MARS® (Saliba F et al.

AASLD 2008 [abstract]). Au total, compte tenu des règles actuelles d'attribution des donneurs, la plupart des candidats à la transplantation ont accès rapidement à un donneur compatible. La plupart peuvent être transplantés dans des conditions satisfaisantes et sans support artificiel spécifique. Dans ce contexte, la place de la dialyse à l'albumine chez les malades atteints d'insuffisance hépatique aiguë doit être clarifiée. En pratique, dans l'état actuel des connaissances, on peut raisonnablement proposer l'utilisation du système MARS® en attente d'une transplantation lorsqu'il existe une instabilité hémodynamique et/ou des signes patents d'hypertension intra crânienne.

5. Transplantation hépatique

L'expansion de la transplantation hépatique, comme traitement d'urgence des formes les plus sévères d'insuffisance hépatique aiguë coïncide dans le temps avec la publication des études pronostiques qui ont abouti aux critères de transplantation^{2, 18}. Dès le milieu des années 80, plusieurs publications ont montré (a) qu'une transplantation hépatique peut être réalisée en urgence chez des patients ayant une insuffisance hépatique aiguë grave avec une menace vitale à très court terme, (b) que dans ce sous groupe de malades à risque, les résultats de la transplantation en terme de survie sont largement supérieurs à ceux du traitement médical mais que (c) les résultats de la transplantation pour une insuffisance hépatique aiguë sont un peu inférieurs à ceux de la transplantation pour une maladie chronique du foie, en raison d'une mortalité plus importante dans les suites post opératoires précoces.

5.1 Critères de transplantation en urgence

Au cours de l'insuffisance hépatique aiguë grave (associée à une encéphalopathie), il existe une période critique au cours de laquelle les malades peuvent avoir une régénération rapide conduisant à la guérison ou, au contraire, avoir une progression de l'insuffisance hépatique conduisant rapidement au décès.

Les critères de transplantation ont pour objectifs d'identifier les malades ayant un pronostic défavorable avec un traitement médical à un stade suffisamment précoce pour avoir le temps d'obtenir un greffon compatible (dans un contexte d'urgence). Le délai d'obtention d'un greffon est par définition aléatoire. Toutefois, compte tenu des règles de priorité appliquées en France, la plupart des malades obtiennent un greffon compatible dans les 48 premières heures. Si la décision de transplantation est prise à un stade trop précoce, le risque est de transplanter par excès des malades qui auraient guéri spontanément sans transplantation. A l'opposé, si la décision transplantation est prise à un stade trop tardif, le risque de décès en liste d'attente (ou de lésions cérébrales irréversibles) est élevé. Les critères doivent constituer un compromis optimal entre ces deux extrêmes.

Les critères de transplantation de Clichy tout comme les critères du King's College ont été établis empiriquement^{2, 18}. Ils continuent d'être largement appliqués en pratique courante. Les critères du King's College sont différents selon qu'il s'agit d'une intoxication par le paracétamol ou d'une autre cause d'insuffisance hépatique aiguë. Pour les intoxications par le paracétamol, les critères du King's College sont clairement plus performants que les critères de Clichy.

A posteriori, l'application de ces critères de transplantation permet d'estimer la proportion de malades qui ont été transplantés et ont survécu, la proportion de malades qui sont décédés en liste d'attente, la proportion de malades qui ont été transplantés à un stade trop tardif et ont conservé des séquelles neurologiques irréversible et la proportion de malades qui sont décédés alors qu'ils n'avaient pas les critères de transplantation. En revanche, l'application de ces critères ne permet plus d'estimer la proportion (minoritaire) de malades qui auraient survécu sans être transplantés. Malgré cette limite, il reste possible d'affiner les critères de transplantation, en particulier pour certaines pathologies dont l'histoire naturelle est sensiblement différente des celle des autres insuffisances hépatiques. Ainsi, au cours des intoxications par l'amanite phalloïde, certains critères de gravité (intervalle de temps court

entre l'ingestion et le début de la diarrhée, baisse des facteurs de coagulation) peuvent conduire à prendre la décision de transplantation même s'il n'existe pas d'encéphalopathie¹⁹. En cas d'intoxication par le paracétamol, il semble exister un sous groupe de patients qui décèdent dans un contexte de défaillance multiviscérale indépendant de l'insuffisance hépatique²⁰. Chez ces patients, la transplantation est en principe vouée à l'échec. Des études sont encore nécessaires pour mieux identifier ces sous groupes.

5.2 Evolutions techniques

La transplantation orthotopique totale est la technique de référence. Le taux de survie se situe aux alentours de 65% à 5 ans. Ces résultats sont sensiblement inférieurs à ceux de la transplantation pour cirrhose (75% environ), la différence étant principalement due à une mortalité post-opératoire précoce plus élevée. Comme pour toutes les autres indications de transplantation, un traitement immunosuppresseur à vie est nécessaire.

La transplantation hépatique auxiliaire est une alternative attractive qui peut permettre à terme l'arrêt définitif des immunosuppresseurs. La transplantation auxiliaire consiste à réaliser une hépatectomie chez le receveur, à transplanter un greffon partiel correspondant au foie réséqué (lobe droit en général) et à laisser en place une partie du foie natif qui peut ultérieurement régénérer. Le greffon corrige rapidement l'insuffisance hépatique. Ultérieurement, si la régénération est suffisante, on peut arrêter progressivement les immunosuppresseurs et laisser le greffon s'atrophier²¹.

La transplantation auxiliaire est justifiée par l'importante capacité de régénération du parenchyme hépatique. L'expérience montre que l'on peut observer à distance une régénération complète en terme de fonction et de volume, même chez des malades chez qui on a laissé en place le lobe gauche du foie natif et lorsqu'il existait une nécrose hépatocytaire sub-totale sur l'explant²². Les chances de régénération sont d'autant plus élevées qu'il s'agissait d'une insuffisance hépatique aiguë et non subaiguë. En cas d'hépatite subaiguë, les chances de régénération sont plus faibles. En pratique, la transplantation auxiliaire est une

technique complexe et qui n'est pas réalisée dans tous les centres. Elle peut être envisagée lorsque certaines conditions sont remplies (**Tableau 3**). L'avantage majeur est la possibilité d'arrêter l'immunosuppression au terme de quelques mois. L'inconvénient est la complexité technique avec une morbidité chirurgicale accrue.

6.3 Perspectives

Au cours des 20 dernières années, les avancées dans le domaine des insuffisances hépatiques aiguës ont été modestes mais néanmoins réelles. L'insuffisance hépatique aiguë est une pathologie rare mais potentiellement grave. Les hépatologues ne doivent pas s'en désintéresser même si des moyens de réanimation sont parfois nécessaires aux stades les plus avancés. La compréhension des mécanismes et la prise en charge se situent en amont.

Des efforts doivent être maintenus pour appliquer des mesures préventives et réduire encore l'incidence de l'insuffisance hépatique aiguë. Pour les malades qui ont échappé aux mesures préventives ou pour ceux qui ont une évolution inexorablement défavorable, une meilleure compréhension des mécanismes de l'œdème cérébral est souhaitable, avec comme objectif de proposer des thérapeutiques spécifiques. Pour des raisons techniques, la mise au point de systèmes de suppléance artificielle efficaces reste encore incertaine. Les critères de transplantation doivent encore être affinés pour une meilleure sélection des patients et une utilisation optimale des greffons. Pour tous les candidats à la transplantation qui ont un potentiel raisonnable de régénération, la transplantation auxiliaire devrait se généraliser.

Tableau 1 : Principales évolutions observées dans l'épidémiologie de l'insuffisance hépatique aiguë au cours des 20 dernières années en France

-
- Diminution globale de l'incidence des insuffisances hépatiques aiguës graves
 - Diminution de l'incidence des hépatites fulminantes B
 - Augmentation en proportion de l'incidence des insuffisances hépatiques aiguës secondaires à une réactivation d'une hépatite chronique B
 - Augmentation de la proportion représentée par l'intoxication par le paracétamol
 - Disparition des insuffisances hépatiques aiguës secondaires à l'halothane (contemporaine de l'arrêt de l'utilisation de cet agent en anesthésie)
 - Apparition des cas d'hépatite fulminante E « autochtones »
-

Tableau 2 : Résultats attendus et observés avec la dialyse à l'albumine par le système MARS au cours de l'insuffisance hépatique aiguë grave

Résultats attendus	Démonstration
• Epuration de toxines à forte affinité protéique plus efficace qu'avec l'épuration extra-rénale conventionnelle	oui
• Amélioration des troubles métaboliques secondaires à l'insuffisance rénale associée	oui*
• Amélioration hémodynamique	oui
• Correction de l'œdème cérébral	non
• Augmentation des chances de guérison spontanée sans transplantation	non
• Diminution de la mortalité en liste d'attente de transplantation	non
• Amélioration des résultats de la transplantation	non

* Au même titre que l'épuration extra rénale conventionnelle

Tableau 3 : Critères de sélection habituellement retenus pour réaliser une transplantation auxiliaire plutôt qu'une transplantation totale

-
- Insuffisance hépatique aiguë avec un fort potentiel de régénération (hépatite au paracétamol, hépatite médicamenteuse de mécanisme toxique, hépatite aiguë A, hépatite aiguë B, stéatose microvésiculaire)*
 - Absence de maladie chronique du foie sous jacente
 - Age du receveur inférieur à 50 ans
 - Absence de défaillance multiviscérale chez le receveur
 - Greffon de qualité optimale
-

* Les hépatites médicamenteuses de mécanisme immunoallergique, les hépatites auto-immunes, les hépatites de cause indéterminée et les hépatites d'évolution subaiguë en général ont un faible potentiel de régénération.

REFERENCES :

1. Trey C DC. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970;3:282-298.
2. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986;6:648-651.
3. Lee WM, Squires RH, Jr., Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 2008;47:1401-1415.
4. Bernal W, Wendon J, Rela M, Heaton N, Williams R. Use and outcome of liver transplantation in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology* 1998;27:1050-1055.
5. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42:1364-1372.
6. Schiodt FV, Rochling FA, Casey DL, Lee WM. Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. *N Engl J Med* 1997;337:1112-1117.
7. Peron JM, Bureau C, Poirson H, Mansuy JM, Alric L, Selves J, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat* 2007;14:298-303.
8. Davern TJ, 2nd, James LP, Hinson JA, Polson J, Larson AM, Fontana RJ, et al. Measurement of serum acetaminophen-protein adducts in patients with acute liver failure. *Gastroenterology* 2006;130:687-694.
9. James LP, Alonso EM, Hynan LS, Hinson JA, Davern TJ, Lee WM, et al. Detection of acetaminophen protein adducts in children with acute liver failure of indeterminate cause. *Pediatrics* 2006;118:e676-681.
10. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:286-290.
11. Larsen FS, Wendon J. Prevention and management of brain edema in patients with acute liver failure. *Liver Transpl* 2008;14 Suppl 2:S90-96.
12. Rautou PE, Cazals-Hatem D, Moreau R, Francoz C, Feldmann G, Lebrech D, et al. Acute liver cell damage in patients with anorexia nervosa: a possible role of starvation-induced hepatocyte autophagy. *Gastroenterology* 2008;135:840-848, 848 e841-843.
13. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273-275.
14. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, Alexander GJ, Williams R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991;324:1852-1857.
15. Aggarwal S, Brooks DM, Kang Y, Linden PK, Patzer JF, 2nd. Noninvasive monitoring of cerebral perfusion pressure in patients with acute liver failure using transcranial doppler ultrasonography. *Liver Transpl* 2008;14:1048-1057.

16. Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *Jama* 2003;289:217-222.
17. Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA, Larsen FS. Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver Transpl* 2003;9:290-297.
18. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-445.
19. Escudie L, Francoz C, Vinel JP, Moucari R, Cournot M, Paradis V, et al. Amanita phalloides poisoning: reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. *J Hepatol* 2007;46:466-473.
20. McCormick PA, Treanor D, McCormack G, Farrell M. Early death from paracetamol (acetaminophen) induced fulminant hepatic failure without cerebral oedema. *J Hepatol* 2003;39:547-551.
21. Durand F, Belghiti J, Handra-Luca A, Francoz C, Sauvanet A, Marcellin P, et al. Auxiliary liver transplantation for fulminant hepatitis B: results from a series of six patients with special emphasis on regeneration and recurrence of hepatitis B. *Liver Transpl* 2002;8:701-707.
22. Quaglia A, Portmann BC, Knisely AS, Srinivasan P, Muiesan P, Wendon J, et al. Auxiliary transplantation for acute liver failure: Histopathological study of native liver regeneration. *Liver Transpl* 2008;14:1437-1448.