

Transplantation hépatique et hépatopathies aiguës graves

A. Iannelli^{1,*}, A.S. Schneck¹, R. Anty¹, B. Goubaux², J. Gugenheim¹

¹*Service de Chirurgie Digestive et Transplantation d'Hépatique, Hôpital Archet 2, 151 route Saint-Antoine de Ginestière, BP 3079, 06202 Nice, France*

²*Pôle d'Anesthésie Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Université de Nice Sophia Antipolis*

*Auteur correspondant : Antonio Iannelli

Courriel : antonio.iannelli@hotmail.com

POINTS ESSENTIELS

- L'hépatopathie grave est définie par l'insuffisance hépatique aiguë (TP < 50 % ou INR > 1,7) associée à l'apparition de l'ictère et de l'encéphalopathie < 15 jours.
- Dix % des transplantations sont réalisées pour des hépatopathies aiguës graves.
- La transplantation hépatique orthotopique est le traitement de référence, cependant il existe des alternatives telles que la transplantation auxiliaire ou la transplantation à donneur vivant.

INTRODUCTION

Les hépatopathies aiguës graves nécessitant une transplantation hépatique représentent actuellement 10 % des transplantations hépatiques dans le registre européen des transplantations hépatiques (ELTR) [1]. L'hépatite aiguë grave se définit comme une insuffisance hépatique aiguë (TP < 50 % ou INR > 1,7) associée à un ictère et à une encéphalopathie survenant sur un foie antérieurement sain. On parle d'hépatite fulminante si le délai d'apparition de l'ictère et de l'encéphalopathie est inférieur à 15 jours et d'hépatite subfulminante si le délai d'apparition de l'encéphalopathie après l'installation de l'ictère est compris entre deux semaines et trois mois [2]. Depuis son introduction en 1987, la transplantation hépatique est devenue le traitement de référence de l'hépatite fulminante [3]. Cet article décrit la prise en charge de l'hépatite fulminante et les résultats de la transplantation hépatique

ÉTIOLOGIES

En France, l'étiologie de l'hépatite fulminante aiguë et subaiguë est essentiellement d'origine virale (VHB et VHBD : 48 % ; VHA : 43 % ; VH non A, B, C : 9 %) et

médicamenteuse dans 36 % des cas (paracétamol : 60 %, autres médicaments : 40 %), ingestion de substances hépatotoxiques 5 %, autres 17 % et causes indéterminées 14 %. La cause la plus fréquente d'hépatite fulminante au Royaume-Uni reste l'intoxication au paracétamol [4]. Les causes rares d'hépatite (sub)fulminante sont représentées par la décompensation d'une maladie de Wilson aiguë, le syndrome de Budd Chiari, le syndrome de Reye, les métastases hépatiques massives, la Non Alcoholic Steatohepatitis et le syndrome HELLP (*Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelets Syndrome*). Le cas particulier de la décompensation aiguë d'une hépatopathie chronique d'origine alcoolique jusque-là ignorée a retenu récemment l'attention des hépatologues et des chirurgiens transplantateurs afin d'identifier les quelques candidats à la transplantation hépatique parmi les patients non répondeurs à une corticothérapie orale. Il ne s'agit généralement pas de vraie hépatite fulminante, puisqu'il existe une hépatopathie chronique cirrhotique sous-jacente. Cependant la révélation peut se faire par un tableau clinique brutal qui peut mimer celui d'une hépatite fulminante.

INDICATIONS DE LA CHIRURGIE

La transplantation hépatique orthotopique est le traitement de référence des hépatites fulminantes [3, 5, 6]. La survie après transplantation hépatique pour hépatite fulminante varie entre 50 et 75 % en fonction des séries. À partir des données du registre européen de transplantation hépatique (ELTR), la survie à un et cinq ans après transplantation est respectivement de 69 et 63 % [7]. Le point clé de la prise en charge des hépatites fulminantes qui peuvent nécessiter une transplantation hépatique est l'identification des patients qui vont s'améliorer spontanément et ceux qui vont décéder en absence de transplantation hépatique. L'élément essentiel de la définition de l'hépatite fulminante est l'apparition d'une insuffisance hépatique aiguë chez un patient sans hépatopathie connue au préalable qui a un pronostic grave. En effet elle est associée à une mortalité spontanée de 80 - 85 % quel que soit l'étiologie. La décision de réaliser une transplantation hépatique doit être prise relativement tôt, d'une part afin d'éviter une aggravation de l'état général du patient et de l'encéphalopathie ainsi que les lésions cérébrales engendrées par l'œdème cérébral et d'autre part pour avoir accès à un greffon hépatique. Il s'agit d'un compromis entre deux extrêmes : transplanter par excès et le décès en liste d'attente.

Les critères actuellement utilisés en France pour poser l'indication à la transplantation hépatique sont un taux sérique de facteur V inférieur à 30 % chez les patients de plus de 30 ans et inférieur à 20 % chez les patients de moins de 30 ans en présence d'une encéphalopathie stade III (confusion profonde ou réactivité uniquement à la stimulation verbale) [8]. Au Royaume-Uni les critères pour poser l'indication de transplantation hépatique sont différents selon qu'il s'agisse d'une hépatite liée au paracétamol ou d'une autre étiologie.

Critères du King's college pour une transplantation dans l'hépatite fulminante	
Hépatite liée au paracétamol	Hépatite non liée au paracétamol
pH artériel < 7,30 OU niveau de lactate sérique (artériel) > 3 mmol/L OU association des éléments suivants : - INR > 6,5 ou allongement du temps de prothrombine de 100 secs. - Niveau de créatinine sérique > 300 µmol/l (3,4 mg/dl) - Encéphalopathie Hépatique de stade 3 ou 4	INR > 6,5 ou allongement du temps de prothrombine de 100 secs. OU association de 3 des éléments suivants : - Age < 10 ans ou > 40 ans, - intervalle entre l'ictère et l'encéphalopathie > 7 jours - INR > 3,5 ou allongement du temps de prothrombine de 50 secs. - Hépatite médicamenteuse ou d'étiologie non virale

CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications les plus fréquentes à la transplantation hépatique pour l'hépatite fulminante sont la défaillance multiviscérale, l'âge supérieur à 65 ans et l'insuffisance cardiaque et/ou respiratoire sévère. Le sepsis n'est pas une contre-indication formelle car souvent les patients avec une hépatite fulminante présentent des signes d'infection avec des hémocultures positives. Cependant le choc septique grave ou une pneumopathie grave peuvent contre-indiquer la transplantation hépatique. L'évolution de l'état neurologique chez les patients en coma stade IV ne représente pas une contre-indication formelle en dehors de la mort cérébrale. Cependant les séquelles neurologiques et le risque de mortalité postopératoire sont très élevés chez les patients en coma profond et/ou avec une instabilité hémodynamique. Ceci peut mener à contre-indiquer la transplantation afin d'éviter la perte du greffon. L'incompatibilité ABO est une contre indication relative de la transplantation hépatique pour hépatite fulminante.

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PATIENTS PRÉSENTANT UNE HÉPATITE FULMINANTE AVANT LA TRANSPLANTATION

Les patients présentant une insuffisance hépatique aiguë grave doivent être hospitalisés dans une unité de réanimation spécialisée, adossée à un centre de transplantation du fait du risque de détérioration de l'état neurologique qui peut être extrêmement rapide et de la nécessité d'une discussion pluri disciplinaire entre réanimateurs, chirurgiens et hépatologues dans la décision d'inscrire ou non ce patient en super urgence (SU) . Après l'inscription du patient en SU, le délai moyen d'attente en France pour un greffon est de 1,4 jours (0,5-4 j) [9].

Hyperammoniémie et encéphalopathie hépatique

L'œdème cérébral de l'hépatite aiguë grave est la résultante de la combinaison d'un œdème vasogénique et surtout d'un œdème cytotoxique. L'accumulation intra cérébrale d'ammoniac et de glutamine, osmotiquement actifs, ainsi que l'augmentation de la production de radicaux libres et les altérations du métabolisme du glucose, responsable de taux de lactates intra cérébraux élevés, entraînent un œdème astrocytaire.

Le traitement classique de l'hyper ammoniémie des hépatopathies chroniques par le lactulose, n'est pas validé dans les hépatites fulminantes.

- L'encéphalopathie hépatique et l'œdème cérébral sont des complications graves de l'hépatite fulminante, pouvant être responsable, s'ils se prolongent, de séquelles neurologiques même après la greffe [10]. Un certain nombre d'équipes préconise de mettre en place chez les patients en encéphalopathie grade III/IV, un monitoring de la pression intracrânienne par un capteur épidual, ce qui n'est pas dénué de risque hémorragique. Une alternative non invasive est la pratique répétée d'un Doppler transcrânien. Dès la présence d'une encéphalopathie grade III, les patients doivent être sédatisés, intubés et mis en ventilation contrôlée avec une légère hypocapnie.

La pratique d'une hypothermie modérée (34-32°C) fait également partie de l'arsenal thérapeutique à notre disposition pour lutter contre l'œdème cérébral.

Les perfusions de mannitol, chez les patients à la fonction rénale normale, restent recommandées, en première ligne de traitement, lors des poussées d'HTIC à la dose de 0,25 à 0,5 g/kg.

Enfin, chez les patients réfractaires au mannitol, le thiopental peut être utilisé de même que l'indométacine (25 mg intraveineux en 1 min), ce dernier restant un traitement de sauvetage chez les patients résistant à toutes les mesures précédentes. [11]. D'autres médicaments comme la phénytoïne et le N-acétylcystéine ont été utilisés, mais n'ont pas confirmé leur efficacité sur l'amélioration de la pression intracrânienne. Le N-acétylcystéine améliorerait cependant la morbi-mortalité et diminuerait le recours à la transplantation hépatique des patients ayant une encéphalopathie hépatique modérée (grade I et II) au cours des hépatites fulminantes même celles non liées au paracétamol [12].

Insuffisance rénale

La survenue d'une insuffisance rénale aiguë est fréquente, jusqu'à 70 %, des patients en insuffisance hépatique aiguë (IHA), malgré un remplissage vasculaire optimal et l'utilisation de catécholamines pour maintenir une pression de perfusion suffisante. La pratique d'une hémodialyse discontinue chez ces patients ne semble pas recommandée du fait de leur instabilité hémodynamique et des risques de poussées de pression intracrânienne et on lui préférera l'hémofiltration continue.

Troubles de la coagulation

La thrombopénie se voit chez 50 à 70 % des patients, associée à une baisse des cofacteurs de la coagulation, en particulier les facteurs hépato-dépendants (V, VII). En

l'absence de saignement, il faut éviter les transfusions, ainsi que l'apport de plasma frais, ce qui risquerait de fausser la surveillance d'une éventuelle régénération hépatique. On peut, si une procédure invasive est prévue corriger de façon temporaire l'INR en apportant de facteur VII activé recombinant (40 µg/kg de Novoseven® permettent une baisse de l'INR pendant 30 à 60 minutes. [13]

Infections

Les patients en IHA grave peuvent être considérés comme des immunodéprimés et près de 80 % vont développer en attente de transplantation des infections bactérienne ou fongique à point de départ respiratoire ou urinaire le plus souvent. Les germes les plus fréquemment rencontrés étant des Staphylocoques ou des Streptocoques. Certaines équipes proposent de démarrer une antibiothérapie empirique dès l'admission en réanimation, mais cette attitude n'a pas montré de réduction de la mortalité post opératoire [14].

Systèmes d'assistance hépatique

Plusieurs systèmes d'assistance hépatique ont été testés dans les IHA graves, que se soit des systèmes bio artificiels ou artificiels. Ces derniers sont les plus développés et sont commercialisés (MARS®, Hosalp ou Promothéus, Fresenius). Ces dispositifs proposent une détoxification du sérum des patients à travers une membrane spécifique utilisant de l'albumine comme dialysat et ne possèdent pas de fonction de synthèse hépatique. Peu d'études randomisées sont disponibles pour évaluer l'intérêt de ces dispositifs dans l'IHA. Une étude multicentrique française (FULMAR) publiée en 2008 n'a pas pu mettre en évidence d'amélioration de la survie chez les patients traités par le MARS puis transplanté par rapport à ceux n'en ayant pas bénéficié avant la greffe. Cependant, la durée moyenne d'attente d'un greffon dans l'hépatite fulminante en France de 1.4 jours a pu limiter l'impact des séances de MARS sur la survie postopératoire.

Dans notre expérience, de janvier 2006 à novembre 2010, 35 patients présentant une IHA grave ont bénéficié d'un traitement par le MARS combiné au traitement médical standard. Quinze patients ont été transplantés. Parmi les 20 patients non greffés, la mortalité à 3 mois a été de 44 % alors que celle attendue était de 76 %.

PARTICULARITÉS TECHNIQUES DE LA TRANSPLANTATION HÉPATIQUE POUR HÉPATITE FULMINANTE

Le choix du greffon (critères anthropométriques, degré de stéatose et compatibilité ABO) doit se faire en fonction de la gravité du receveur. L'incompatibilité ABO est associée à un taux de mortalité postopératoire élevé et le greffon incompatible doit être exceptionnellement utilisé [15].

Une des particularités de la transplantation hépatique dans l'hépatite fulminante est l'absence d'hypertension portale et de shunt spontanés porto-cave. Cela entraîne une

mauvaise tolérance hémodynamique et tissulaire des différents clampages vasculaires. Les chirurgiens peuvent ainsi être amenés à confectionner une anastomose porto cave temporaire, et à réaliser l'hépatectomie totale sans résection de la veine cave rétrohépatique suivie d'un clampage partiel latéral de la veine cave inférieure lors de la réalisation de l'anastomose entre la veine cave du receveur et celle du greffon. Une autre possibilité est la mise en place d'un shunt veino-veineux avec le retour veineux dans la veine axillaire. La gravité des conditions générales du patient, l'éventuelle mauvaise qualité du greffon accepté en urgence (stéatose, donneur âgé) et la disparité des dimensions entre le receveur et le greffon peuvent rendre la transplantation difficile et augmentent le taux de mortalité postopératoire. Devant un greffon de dimensions inadéquates pour le receveur une hépatectomie partielle du greffon peut être réalisée pour en diminuer les dimensions et permettre la transplantation.

La technique de la transplantation en deux temps comprenant l'hépatectomie totale avec anastomose porto-cave temporaire et support hépatique extracorporel type MARS suivie de la transplantation hépatique dès qu'un organe est disponible est une option à réserver en cas de syndrome du « foie toxique » responsable d'une défaillance multi viscérale et d'un œdème cérébral. L'hépatectomie totale permet la diminution de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires par le foie nécrotique. Mais cette indication reste exceptionnelle.

Transplantation hépatique auxiliaire

La transplantation hépatique auxiliaire hétérotopique est une alternative à la transplantation hépatique orthotopique [16]. Son principe repose sur la possibilité que le foie natif puisse régénérer après la phase aiguë. Le greffon a donc un rôle de suppléance temporaire pour la période d'insuffisance hépatique aiguë. Lorsque le foie natif a retrouvé sa fonction normale, l'immunosuppression est stoppée afin de provoquer une atrophie du greffon. Cette technique chirurgicale consiste à réaliser une hépatectomie droite (le plus souvent chez l'adulte) ou gauche, et de laisser en place une partie du foie natif (droit ou gauche). La transplantation hépatique auxiliaire peut être réalisée de deux manières différentes, en position non anatomique (gouttière pariéto-colique droite) ou position anatomique après avoir réalisé une hépatectomie droite ou gauche du receveur pour permettre la mise en place d'un greffon sur lequel une hépatectomie est réalisée. Un des problèmes de cette technique, lors des hépatites fulminantes d'origine virale est le risque de chronicisation de l'infection favorisée par le traitement immunosuppresseur. Sur le plan chirurgical, le problème majeur est le flux portal qui se trouve partagé entre le greffon et le foie natif avec un risque de vol vasculaire. Cependant le foie natif a une résistance intrahépatique élevée, supérieure à celle du greffon, ce qui favorise l'orientation du flux portal vers celui-ci. A contrario, la diminution du flux portal vers le foie natif peut altérer sa régénération. Cette technique chirurgicale est plus difficile à maîtriser. Les résultats comparant la transplantation hépatique auxiliaire et la transplantation hépatique à donneur en mort cérébrale montrent une survie équivalente, mais les complications postopératoires (complications

biliaires, séquelles neurologiques) sont plus élevées après une transplantation hépatique auxiliaire [17]. Ainsi cette intervention doit être réservée aux patients qui ont un potentiel important de régénération hépatique (hépatite A, patients avec une encéphalopathie stade initial). [18]

Transplantation hépatique à partir d'un donneur vivant

Dans les pays occidentaux, tous les patients inscrits en SU ne peuvent recevoir un greffon et la mortalité sur la liste d'attente varie de 10 à 40 % selon les études [19]. Cependant le recours aux donneurs vivants se heurte à des problèmes d'éthique et à l'urgence de la situation qui limite le temps disponible à l'évaluation des donneurs.

Le volume minimum requis pour que le greffon assure la demande métabolique du receveur est un rapport estimé entre le poids du greffon et celui du receveur de 0.8 ou un volume estimé du greffon de 40 % du volume hépatique standardisé. Quand la transplantation avec un seul greffon ne paraît pas réalisable au regard de la sécurité du donneur (volume de foie restant < 30 % du volume total du foie et/ou stéatose importante) ou que le greffon soit trop petit pour le receveur (*small-for-size*) [20] il est possible d'envisager en dernier recours une double greffe.

Sur le plan chirurgical, il semble plus facile de transplanter le foie droit, mais cela réduit la masse hépatique disponible pour le donneur [21].

Transplantation hépatique à donneur en mort cérébrale

Il s'agit du gold standard du traitement de l'hépatite fulminante [22]. Dans la série de Paul Brousse la survie à 1 an était de 81 % pour les greffons à risque faible et de 51 % pour les greffons à risque élevé [9]. En analyse multivariée, les deux facteurs pronostiques pour un greffon à risque élevé étaient le degré de stéatose et la taille réduite du greffon. Le volume de hépatocytes fonctionnels transplantés est très important pour la survie du patient, et il faut trouver l'équilibre entre « attendre le bon greffon » et « transplanter un greffon de moins bonne qualité », mais plus rapidement avant que ne surviennent des complications mettant en jeu le pronostic vital du patient.

HÉPATITE ALCOOLIQUE AIGÜE GRAVE CORTICORESISTANTE (PREMIER ÉPISODE)

Ces hépatites appartiennent au groupe des décompensations aiguës des hépatopathies chroniques ("acute on chronic hepatitis"). Au cours de la maladie alcoolique du foie, la dégradation histologique du foie est favorisée par la répétition des épisodes d'hépatite toxique consécutive à la prise d'alcool. Lorsque le tableau clinique est sévère il réalise une "hépatite alcoolique aiguë grave" (HAAG). Certains patients porteurs d'une maladie alcoolique du foie parfois au stade de cirrhose, restent asymptomatiques jusqu'à l'apparition brutale d'une HAAG qui révèle alors la maladie sous-jacente. L'HAAG est suspectée cliniquement par la présence d'un score de Maddrey supérieur à 32 et elle est confirmée par la biopsie hépatique. Différentes méta-analyses ont prouvé l'efficacité de

la corticothérapie (Solupred 40mg/J per os pendant 28 jours) pour diminuer la mortalité chez les patients [23]. Malheureusement, environ 30 % des patients ne seront pas répondeurs à la corticothérapie. Chez eux la mortalité à 6 mois s'élève à 70 à 85 %. Différents paramètres (baisse de la bilirubine totale au 7^e jour après la corticothérapie, score du Lille Model inférieur à 0,45 au 7^e jour) permettent de prédire précocement la réponse à la corticothérapie [24]. En cas d'HAAG corticorésistante aucune alternative thérapeutique (pentoxifilline, nutrition entérale, dialyse à l'Albumine) n'a franchement démontré son efficacité. La place de la transplantation hépatique s'est donc posée logiquement. Une expérience multicentrique franco-belge pilote a démontré que cette stratégie était possible chez des patients extrêmement sélectionnés. L'un des critères de sélection était que les patients qui présentaient une HAAG corticorésistante devaient entrer dans leur maladie alcoolique hépatique pour la première fois. Ces patients étaient naïfs de toute prise en charge addictologique antérieure. Un autre élément de sélection était que l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale prenant en charge le patient devait être unanimement d'accord avec le projet de transplantation hépatique. La rigueur de ces critères stricts associés aux autres critères classiquement évalués avant une transplantation hépatique faisait que seul 1 patient pour 10 patients évalués était retenu dans ce programme. Les résultats de cette expérience pilote ont montré une bonne survie à 1 an et une faible rechute de la consommation d'alcool. Cette expérience va se prolonger à grande échelle grâce à la réalisation d'un PHRC national initié par les hépatologues du CHU de Lille. L'objectif principal de l'étude est de développer un outil de sélection non subjectif des patients. Les objectifs secondaires sont d'étudier la morbi-mortalité et le devenir addictologique des patients ayant été transplantés. Un tel programme nécessite la coordination étroite entre chirurgiens, hépatologues, addictologues et anesthésistes-réanimateurs.

CONCLUSION

L'hépatite aiguë grave met rapidement en jeu le pronostic vital et la transplantation hépatique reste jusqu'à maintenant le seul traitement. L'amélioration de la prise en charge précoce de ces patients dans des centres spécialisés permet d'améliorer les conditions d'attente d'un greffon, l'avenir étant peut être aux foies bioartificiels ou à la transplantation d'hépatocytes isolés qui permettront de passer le cap de la régénération hépatique et de s'affranchir d'un traitement immuno suppresseur lourd.

RÉFÉRENCES

1. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl.* 2003;9:1231-43.
2. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986;6:97-106.

3. Bismuth H, Samuel D, Gugenheim J, et al. Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis. *Ann Intern Med.* 1987;107:337-41.
4. Williams R. Classification, etiology, and considerations of outcome in acute liver failure. *Semin Liver Dis.* 1996;16:343-8.
5. Williams R, Wendon J. Indications for orthotopic liver transplantation in fulminant liver failure. *Hepatology* 1994;20:S5—10S.
6. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986;6:648—51.
7. European liver transplant registry, 2008.
8. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg.* 1995; 222:109-19.
9. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-45.
10. Ware AJ, D'Agostino AN, Combes B. Cerebral edema: A major complication of massive hepatic necrosis. *Gastroenterology* 1971; 61:877-884
11. Tofteng F, Larsen FS: The effect of indomethacin on intracranial pressure, cerebral perfusion, and extracellular lactate and glutamate concentrations in patients with fulminant hepatic failure. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24:798-804
12. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L et al. (Acute Liver Failure Study Group) Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856-64
13. Shami VM, Caldwell SH, Hespeneide EE, et al. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transpl* 2003;9:138-43.
14. Vaquero J, Polson J, Chung C, et al. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* 2003; 125:755-64.
15. Gugenheim J, Samuel D, Reynes M, et al. Liver transplantation across ABO blood group barriers. *Lancet.* 1990;336:519-23.
16. Boudjema K, Cherqui D, Jaeck D, et al. Auxiliary liver transplantation for fulminant and subfulminant hepatic failure. *Transplantation* 1995;59:218-23.
17. Jaeck D, Pessaux P, Wolf P. Which types of graft to use in patients with acute liver failure? (A) Auxiliary liver transplant (B) Living donor liver transplantation (C) The whole liver. (A) I prefer auxiliary liver transplant. *J Hepatol* 2007;46:570-3.
18. Azoulay D, Samuel D, Ichai P, et al. Auxiliary partial orthotopic versus standard orthotopic whole liver transplantation for acute liver failure: a reappraisal from a single center by a case-control study. *Ann Surg* 2001; 234:723-731.
19. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947-954
20. Uemoto S, Inomata Y, Sakurai T, et al. Living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation* 2000;70:152-157.

21. Lee SG et al. Which types of graft to use in patients with acute liver failure? (A) Auxiliary liver transplant (B) Living donor liver transplantation (C) The whole liver. (A) I prefer living donor liver transplantation. *J Hepatol* 2007;46:574-8.
22. Farmer DG, Anselmo DM, Ghobrial RM, et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure: experience with more than 200 patients over a 17-year period. *Ann Surg* 2003;237:666-675.
23. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;60:255-60.
24. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348-54.