

# TRANSPLANTATION CARDIAQUE : PRÉVENTION SECONDAIRE

E. NELLESSEN (1), P. LANCELLOTTI (2), J.C. DEMOULIN (3), L.A. PIÉRARD (4)

**RÉSUMÉ :** La transplantation cardiaque est actuellement la thérapeutique de choix de l'insuffisance cardiaque réfractaire. Elle nécessite l'instauration d'un traitement immunosuppresseur dès la période péri-opératoire pour éviter le rejet du greffon. Nous passons en revue les principales classes d'agents immunosuppresseurs utilisés actuellement (inhibiteurs de la calcineurine, anti-métabolites, corticoïdes) ainsi que leurs effets secondaires. Les mesures générales de prévention ainsi que les différentes formes de rejet (hyperaigu, vasculaire aigu, cellulaire aigu et chronique) sont discutées. Les infections bactériennes, à protozoaires, fongiques et virales les plus fréquentes font également l'objet d'une description. Nous terminons par le risque accru de cancer, principalement les cancers cutanés et les lymphomes non-Hodgkiniens.

**CARDIAC TRANSPLANTATION : SECONDARY PREVENTION**  
**SUMMARY :** Cardiac transplantation is the treatment of choice for refractory heart failure. An immunosuppressive therapy must be given in the perioperative course to avoid graft rejection. In this article, we review the main classes of immunosuppressive agents (calcineurin inhibitors, anti-metabolites, corticoids) and their side effects. The general preventive measures and the different kinds of rejection (hyperacute, acute vascular, acute cellular and chronic) are discussed. The current bacterial, protozoarian, mycotic and viral infections are described. We finish with the risk of cancer, mainly skin tumours and non-Hodgkinian lymphomas.  
**KEYWORDS :** *Cardiac transplantation - Heart failure - Immunosuppression - Transplant rejection*

## INTRODUCTION

Plus de 35 ans après la première greffe cardiaque réalisée chez l'homme, celle-ci reste l'alternative thérapeutique de choix lorsque l'état de décompensation est tel qu'aucun traitement médicamenteux ou chirurgical ne peut permettre une récupération fonctionnelle du cœur malade (1). La demi-vie actuelle d'un cœur greffé est de 8 à 10 ans avec des taux de survie à 1 et 5 ans respectivement de 86 et 75 % (2).

Le succès de la transplantation cardiaque repose autant sur les progrès des techniques chirurgicales que sur toutes les mesures qui visent, d'une part, à faire accepter l'allogreffe par le receveur et, d'autre part, à contrecarrer les effets secondaires liés aux traitements nécessaires pour induire une tolérance immunitaire.

C'est sur l'équilibre entre le degré d'immunosuppression requis (prévention du rejet aigu et chronique) et les risques que comporte une telle thérapeutique (infections, cancers,...) que repose la prévention secondaire après transplantation cardiaque.

On distingue généralement deux périodes clés : la première année après greffe cardiaque comportant également la période péri-opératoire, et le suivi au long cours.

Jusqu'au premier anniversaire de l'allogreffe, l'attention sera particulièrement attirée sur la prévention du rejet dit "aigu", qu'il soit parenchymateux ou vasculaire et sur le risque infectieux. Après un an, un certain équilibre thérapeutique s'est installé et ce sont alors les complications tardives qu'il faudra juguler, à

savoir principalement la vasculopathie de l'allogreffe et les cancers.

Aujourd'hui, la première cause de mortalité dans l'année qui suit la transplantation cardiaque reste l'infection. Après cette période, c'est la vasculopathie de l'allogreffe qui est responsable du plus grand nombre de décès (3).

## INSTAURATION DU TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR

Les schémas thérapeutiques d'introduction de l'immunosuppression sont en constante évolution et variables d'une équipe à l'autre, selon les habitudes locales.

De manière générale, un traitement d'induction est instauré en péri-opératoire pour une période limitée à quelques jours et constitué d'anticorps mono- ou polyclonaux dirigés contre des cibles spécifiques du système immunitaire pour prévenir un rejet aigu. Il s'agit de l'OKT 3, anticorps monoclonal dirigé spécifiquement contre le récepteur CD3 des lymphocytes T et empêchant ces derniers de reconnaître l'antigène étranger, l'ATG ou antithymoglobuline correspondant à des anticorps polyclonaux et dirigés contre les cellules lymphocytaires de manière non spécifique, le basiliximab et le daclizumab, anticorps monoclonaux se liant spécifiquement aux récepteurs à l'interleukine 2 des lymphocytes T activés pour empêcher leur prolifération.

Le problème principal limitant l'utilisation de ces anticorps est une incidence accrue d'infections virales et fongiques dont les conséquences peuvent être dramatiques (4).

C'est également dans la période péri-opératoire que sont introduits les corticoïdes et les

(1) Résident-Spécialiste, (2) Chef de Clinique Adjoint, (3) Agrégé de l'Enseignement Supérieur, (4) Chef de Service, Service de Cardiologie, CHU de Liège.

antimétabolites, azathioprine (Imuran®) ou mycophénolate mofetil (Cellcept®).

La cyclosporine (Néoral-Sandimmun®) est prescrite lorsque l'hémodynamique, les fonctions rénales et hépatiques se stabilisent, à savoir, de plus en plus tôt après la greffe, généralement dans les 24 à 48 heures.

#### LES EFFETS SECONDAIRES PRINCIPAUX DU TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR

On utilise essentiellement trois grandes catégories de médicaments immunosuppresseurs : les inhibiteurs de la calcineurine représentés par la cyclosporine et le tacrolimus, les antimétabolites que sont l'azathioprine et le mycophénolate mofetil et les corticoïdes. Ils agissent à différents niveaux du système immunitaire et ont chacun leurs effets secondaires propres.

##### *Les inhibiteurs de la calcineurine*

Les inhibiteurs de la calcineurine ont révolutionné le domaine de l'immunosuppression, mais leur usage est rendu délicat par plusieurs effets secondaires dont les principaux sont la toxicité rénale, l'hypertension artérielle, l'hypertrophie gingivale, les dyslipémies et les myopathies (5). Il est essentiel de monitoriser les taux sériques de la cyclosporine et du tacrolimus avec un dosage mensuel pour maintenir la plus petite dose efficace. Il faut savoir qu'au bout de 10 ans, 15 % des greffés cardiaques doivent avoir recours à la dialyse chronique.

La toxicité rénale et l'hypertension artérielle sont notamment liées à une vasoconstriction de l'artériole afférente du glomérule. Les inhibiteurs de la calcineurine entraînent également une hypersensibilité aux agents vasoconstricteurs endogènes et une augmentation de l'activité sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone. Le premier traitement de l'hypertension artérielle à envisager est constitué par les antagonistes du calcium. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine doivent être utilisés avec la plus grande prudence en raison d'une action vasodilatatrice sur l'artériole efférente du glomérule qui peut majorer l'insuffisance rénale. Les anti-hypertenseurs à action centrale peuvent être utiles, mais peuvent entraîner de l'hypotension orthostatique moins fréquemment rencontrée avec les antagonistes du calcium qui ont tendance à augmenter la volémie. Les diurétiques (de l'anse) peuvent être utilisés de même que les bêta-bloquants qui n'auront qu'une activité vasculaire étant donné la dénervation du cœur greffé et qui sont fréquemment responsables de fatigue.

La cyclosporine peut être responsable d'une hypertriglycéridémie avec risque de pancréatite et de nécrose aseptique de hanche, surtout chez l'enfant.

Des myopathies peuvent encore être engendrées par la prise de cyclosporine, avec élévation des CPK jusqu'à 10 fois les valeurs normales. Cette toxicité est réversible.

##### *Les antimétabolites*

Les antimétabolites sont essentiellement associés à une dépression médullaire (anémie souvent macrocytaire par déficit en acide folique, neutropénie), une augmentation du risque de cancer et des complications gastro-intestinales (oesophagites, gastrites, duodénites, diverticulites) (6).

##### *Les corticoïdes*

Les corticoïdes ont de nombreux effets secondaires à moyen et long terme. La dose minimale nécessaire doit donc être utilisée chez les transplantés cardiaques. Les principales conséquences néfastes à envisager sont : hypertension artérielle par rétention liquidienne (intérêt des diurétiques), diabète, dyslipémie et ostéoporose.

Les perturbations glycémiques sont généralement attribuées à un trouble de la synthèse du glycogène plus qu'à une insulino-résistance. Il est fréquent qu'un transplanté cardiaque qui présentait un diabète traité par antidiabétiques oraux avant la greffe devienne insulino-requérant après celle-ci.

Le meilleur traitement des troubles lipidiques est représenté par les statines. La pravastatine est généralement utilisée chez les transplantés cardiaques, car c'est celle qui donne le moins de problèmes musculaires associés et parce que l'indication "greffe cardiaque" suffit pour en obtenir le remboursement en Belgique. L'efficacité de ce traitement est également démontrée dans la prévention et le ralentissement de l'apparition de la vasculopathie de l'allogreffe (7). Par conséquent, la majorité des greffés cardiaques reçoivent cette thérapeutique préventive.

On peut observer jusqu'à 40 % de fractures vertébrales après transplantation cardiaque. L'ostéoporose se marque surtout au niveau de la colonne vertébrale (notamment dans la région lombaire), des hanches et des côtes et est particulièrement présente dans les 6 premiers mois après la transplantation. L'étiologie de l'ostéoporose est multifactorielle : inactivité physique prolongée notamment avant l'intervention, statut nutritionnel faible, corticoïdes, cyclosporine, tabac, diurétiques de l'anse. L'incidence des

fractures est bien corrélée avec la réduction de la densité osseuse. La prévention consiste à favoriser l'activité physique et à réduire au maximum le traitement corticoïde. Calcium et vitamine D sont généralement prescrits bien qu'aucune étude n'ait démontré une réduction du risque de fractures. Lorsqu'un déficit en hormones sexuelles est présent, sa correction diminue l'ostéoporose (par exemple chez la femme ménopausée). Enfin, les biphosphonates inhibent la résorption ostéocalcique et ont démontré une réduction de l'incidence des fractures.

### MESURES DE PRÉVENTION GÉNÉRALE CHEZ LES TRANSPLANTÉS CARDIAQUES

#### *Le tabagisme*

Le tabagisme constitue, sans aucun doute, l'habitude de vie la plus néfaste après transplantation. Or, la cardiopathie ischémique terminale représente l'indication principale de greffe cardiaque. Par conséquent, de nombreux greffés sont d'anciens fumeurs. Le poumon est l'organe de prédilection pour le développement d'infections opportunistes qui seront favorisées par l'inflammation chronique des bronches liée au tabagisme et qui, dans ces conditions, seront d'autant plus résistantes au traitement. Par ailleurs, le cancer du poumon est plus agressif en présence d'une immunosuppression. Par conséquent, la poursuite du tabagisme doit être vigoureusement découragée après transplantation cardiaque.

#### *Activité physique*

Un programme d'entraînement régulier doit être entrepris pour récupérer une capacité physique normale et, notamment, une masse musculaire suffisante. Les exercices de réadaptation ont également pour objectifs de maintenir un poids satisfaisant et un profil lipidique optimal.

#### *Contrôle du poids*

La surcharge pondérale est une des complications les plus fréquentes après transplantation cardiaque, attribuée en partie aux corticoïdes. La prise de poids excessive augmente le risque d'intolérance glucidique, de dyslipémie, de vasculopathie de l'allogreffe et d'atteinte vasculaire périphérique. Un régime diététique doit être associé à l'activité physique et aux statines.

#### *Les vaccins*

Chez un patient immunocompromis, la vaccination est associée à un risque théorique d'activation non spécifique du système immunitaire, exposant dès lors au rejet. Aucune donnée cli-

nique n'étaye toutefois cette hypothèse à l'heure actuelle.

A Liège, après la transplantation cardiaque, on attend généralement un an avant d'envisager une vaccination.

Les vaccins contre des infections habituelles comme la diphtérie, le tétanos, la pneumonie à pneumocoques ou l'hépatite B devraient être administrés avant la transplantation et donc avant l'initiation de l'immunosuppression.

Le bénéfice d'une vaccination contre l'influenza avant l'hiver est controversé chez les greffés cardiaques. Notons toutefois que le syndrome grippal ne pose pas de problème majeur en termes de morbidité et de mortalité dans ce groupe de patients (8).

### LA PRÉVENTION DU REJET

On distingue différentes formes de rejet qui se caractérisent par leur moment d'apparition après la transplantation, leur intensité et leurs conséquences physiopathologiques : on parle de rejet humoral ou hyperaigu, de rejet aigu vasculaire ou systolique, de rejet aigu parenchymateux ou cellulaire et de rejet chronique ou vasculopathie de l'allogreffe (9, 10).

Le diagnostic de rejet aigu et hyperaigu repose essentiellement sur la clinique (signes de décompensation cardiaque, surtout droite car les premières manifestations du rejet sont une perte de compliance du ventricule gauche) peu spécifique, la biologie (augmentation de l'éosinophilie sanguine, rapport LDH1/LDH5, troponine T augmentée, rapport lymphocytes T4/ lymphocytes T8 supérieur à 1), les signes échographiques (étude de la fonction diastolique, Doppler tissulaire,...) peu sensibles et peu spécifiques et la biopsie myocardique. Ce dernier moyen diagnostique est considéré comme le "gold standard" avec l'inconvénient toutefois d'être invasif (11).

#### *Le rejet hyperaigu*

Le rejet hyperaigu survient dans les heures qui suivent la greffe suite à la présence d'anticorps circulants dirigés directement contre les antigènes du greffon. Ces anticorps peuvent être issus d'une grossesse antérieure ou d'une transfusion sanguine par exemple. Pour prévenir cette forme de rejet, la présence de ces anticorps chez le receveur est recherchée systématiquement avant la transplantation par des techniques d'identification faisant appel à des panels d'anticorps (PRA); donc cette forme de rejet a pratiquement disparu en pratique clinique. Un taux de PRA supérieur à 10 % représente une contre-

indication majeure à la greffe. Les exemples les plus démonstratifs de rejet hyperaigu s'observent dans les essais de xénotransplantation où la fonction du greffon peut être anéantie en quelques heures.

#### *Le rejet vasculaire aigu*

Le rejet vasculaire aigu prend son point de départ au niveau de la microcirculation du greffon où les cellules endothéliales sont la cible d'une réaction humorale, puis cellulaire responsables de troubles de la fonction systolique. Il s'agit d'une forme de rejet redoutable car d'installation insidieuse, non détectée par les biopsies et responsables à terme d'une évolution vers une cardiopathie dilatée d'allure ischémique.

#### *Le rejet aigu parenchymateux*

Le rejet aigu parenchymateux ou cellulaire est la forme la plus courante de rejet aigu, dépisté par les biopsies myocardiques réalisées au départ de manière systématique et répétée. Une classification histologique en 7 grades (0, 1a, 1b, 2, 3a, 3b et 4) permet d'estimer la sévérité du rejet (12).

#### *Le rejet chronique*

Le rejet chronique est encore appelé vasculopathie de l'allogreffe. Comme mentionné précédemment, il s'agit de la première cause de mortalité à long terme (après la première année). Il peut toutefois se manifester au niveau angiographique dès le troisième mois après la transplantation cardiaque. Cette forme de rejet est responsable d'une inflammation chronique du réseau vasculaire de l'allogreffe, autant sur le versant veineux qu'artériel. L'atteinte histologique est diffuse avec prolifération concentrique de l'intima, dépôts de fibrine au niveau de la microcirculation. La dénervation du coeur transplanté empêche généralement la survenue d'angor et rend la présentation clinique de cette forme de rejet insidieuse : décompensation cardiaque, arythmie, mort subite. Plusieurs facteurs favorisants ont été identifiés : dyslipémie, tabagisme, donneur âgé ou ayant déjà présenté une maladie coronarienne, infection à CMV, hypertension artérielle, obésité, rejets aigus itératifs, temps d'ischémie froide. Une prévention efficace de l'apparition de tous ces facteurs constitue donc un élément important de la prise en charge au long cours des transplantés cardiaques : les statines (essentiellement la pravastatine) ont démontré un effet bénéfique sur la prévention de la vasculopathie de l'allogreffe de même que certains antagonistes du calcium (diltiazem, isradipine) et les IEC. On associe égale-

ment les antiagrégants plaquettaires au traitement préventif.

Lorsque cette vasculopathie est installée et est responsable d'une insuffisance cardiaque systolique, l'aspect angiographique est assez typique montrant un réseau coronaire d'aspect étoilé, dit "en arbre mort". Dans ce cas, seule une retransplantation permet d'être curatif (13).

## PRÉVENTION DES INFECTIONS

L'incidence maximale des infections se voit dans les trois mois qui suivent la transplantation cardiaque. Comme mentionné précédemment, cette complication reste la première cause de mortalité dans la première année qui suit la greffe (14, 15).

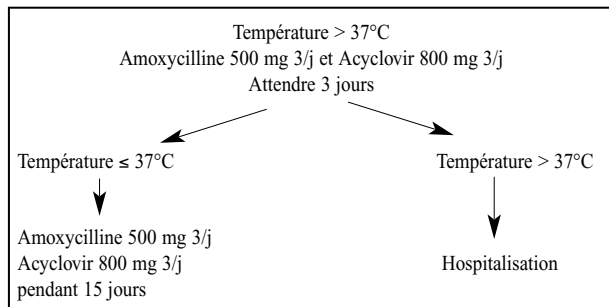
Au cours du premier mois, les infections nosocomiales prédominent et les germes les plus fréquemment rencontrés sont le *Pseudomonas aeruginosa* et le *Klebsiella pneumoniae*. C'est après le troisième mois que les germes opportunistes tels que les Protozoaires (*Pneumocystis carinii*, Toxoplasme), les champignons (*Aspergillus*, *Nocardia*) et les virus (CMV, Herpès, EBV) deviennent prédominants.

De toutes les infections rencontrées après transplantation cardiaque, celle liée au CMV est la plus préoccupante et la plus fréquente (16). Elle entraîne généralement l'apparition d'un syndrome grippal avec fièvre et évolue vers une leucopénie et une thrombopénie. La mort peut survenir par aplasie médullaire. L'infection à CMV accélère l'évolution de la vasculopathie du greffon (17). On sait que 66 % de toutes les fièvres rencontrées après greffe de coeur sont attribuables au CMV. La plupart de ces infections surviennent chez des receveurs séronégatifs dont le coeur provient d'un donneur séropositif pour le CMV. Dans ce cas, un traitement prophylactique par gancyclovir (Cymévène®) ou acyclovir (Zovirax®) est instauré dans la période périopératoire. Une recherche prophylactique doit être envisagée sous forme de frottis de gorge, analyses d'urines et de sang régulières dans les trois premiers mois.

L'infection à CMV est tellement fréquente qu'elle régit l'attitude à adopter face à une fièvre inexplicée chez le transplanté (tableau I).

Le gancyclovir et l'acyclovir sont des agents virostatiques. Analogues de nucléosides, ils inhibent de façon réversible la DNA polymérase virale empêchant ainsi la prolifération du virus. Lorsqu'une infection est démontrée, on peut obtenir le remboursement pour des immunoglobulines spécifiques qui, en association avec les

TABLEAU I. ATTITUDE FACE À UNE FIÈVRE AU DOMICILE CHEZ UN TRANSPLANTÉ CARDIAQUE.



virostatiques, augmentent nettement l'efficacité thérapeutique.

Les infections opportunistes telles que la pneumocystose ou la toxoplasmose ont vu leur incidence décroître grâce à l'utilisation prophylactique large de triméthoprime et sulfaméthoxazole (Bactrim®, Eusaprim®).

L'infection par le virus d'Epstein-Barr est un peu particulière puisqu'elle peut entraîner l'apparition d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation.

## PRÉVENTION DES CANCERS

Le risque de cancer au long cours après transplantation cardiaque est de 1 à 2 % par an, ce qui est environ 10 fois plus que dans la population générale (11). Les tumeurs de la peau et les lymphomes non-Hodgkiniens sont les plus fréquents, mais toutes les formes de cancer solide peuvent apparaître. C'est l'immunosuppression qui est incriminée pour expliquer cette augmentation d'incidence (sauf pour les tumeurs transmises par l'allogreffe). Par conséquent, maintenir un traitement immunosuppresseur minimal représente la meilleure prophylaxie du cancer chez les transplantés. Certaines infections virales sont également connues pour augmenter le risque de survenue de cancer chez les greffés cardiaques et leur prévention est également essentielle. C'est le cas de l'infection par le virus d'Epstein-Barr dont la réactivation peut entraîner l'apparition du syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (18). Il s'agit d'une transformation maligne de lymphocytes B infectés par le virus et dont l'inhibition par les lymphocytes T est déficiente en raison de l'immunosuppression. Ce syndrome apparaît dans les premiers mois après la transplantation et correspond à un lymphome non-Hodgkinien, extranodal, souvent situé au niveau de l'allogreffe ou du système nerveux central. Sa prévalence est d'environ 4 % chez les transplantés cardiaques.

Les syndromes myéloprolifératifs (leucémies, lymphomes, sarcomes de Kaposi, myélomes) se voient surtout la première année, lorsque l'immunosuppression est la plus importante. Les anticorps antilymphocytaires utilisés parfois comme induction de celle-ci augmentent l'incidence des syndromes lymphoprolifératifs, surtout si le patient est EBV positif.

Les cancers cutanés représentent, en nombre, plus de 80 % des cancers chez les greffés cardiaques. Ils se présentent sous forme d'épithélioma baso- ou spinocellulaires, kératoacanthomes, mélanomes, ... et leur incidence augmente si le patient s'expose régulièrement aux rayons solaires.

Les autres formes de cancers (urogénitaux, digestifs, pulmonaires, sein, thyroïde) apparaissent plus tardivement mais sont tout de même responsables de 45 % des décès.

L'attitude générale face à la prévention des cancers chez les transplantés cardiaques consiste à respecter scrupuleusement les "guidelines" concernant le screening général des tumeurs habituelles (qui ne sont pas plus fréquentes que dans la population générale, mais généralement plus agressives) et y ajouter une recherche systématique des néoplasies spécifiques aux immunodéprimés (8). C'est ainsi qu'une recherche de sang sur selles doit s'envisager chaque année chez les hommes de plus de 50 ans et une colonoscopie doit être réalisée idéalement tous les 3 à 5 ans. Un examen annuel de la prostate avec dosage des PSA est souhaitable également. Chez la femme, un suivi gynécologique régulier avec frottis vaginal et examen microscopique au Papanicolaou ainsi qu'une mammographie annuelle sont recommandés. Lorsqu'une anomalie est suspectée, les investigations doivent être rapides et poussées.

Les cancers cutanés doivent être recherchés systématiquement et la moindre lésion suspecte doit être biopsiée. Une radiographie thoracique annuelle doit également être envisagée à la recherche d'une masse pulmonaire ou médiastinale dans le cadre du dépistage des lymphomes. Toute masse ou toute adénopathie suspecte doit être rapidement biopsiée.

## CONCLUSION

Les patients qui ont bénéficié d'une transplantation cardiaque sont fragilisés par les thérapeutiques associées, essentiellement l'immunosuppression et, à cet égard, la prévention secondaire revêt une importance toute particulière. La prise en charge de ces patients doit être globale et nécessite souvent la collaboration de spécia-

listes de disciplines très éloignées de la cardiologie. La rapidité des avancées thérapeutiques, que ce soit dans le domaine chirurgical ou de l'immunosuppression, ont permis d'obtenir des résultats particulièrement satisfaisants avec des taux de survie après greffe plus qu'acceptables. Le nombre de patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère est sans cesse croissant et il ne fait aucun doute que la transplantation cardiaque gardera une place de choix comme thérapeutique de dernier recours.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Nellessen E, Mélon P, Piérard LA.— Prise en charge de l'insuffisance cardiaque en 2002. *Med Hyg*, 2002, **60**, 1496-1502.
2. Gambino A, Testolin L, Gerosa G, et al.— New trends in heart transplantation. *Transplant Proc*, 2001, **33**, 3536-3538.
3. Bangratz S, Olivier D.— Les complications en transplantation cardiaque : diagnostic et traitement. *Presse Med*, 2001, 30-24, Cahier 2 : 8-12.
4. Kirklin JK, Naftel DC, Levine TB, et al.— Cytomegalovirus after heart transplantation. Risk factors for infection and death. A multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant*, 1994, **13**, 394-404.
5. Halloran PF, Kung L, Noujaim J.— Calcineurin and the biological effect of cyclosporin and tacrolimus. *Transplant Proc*, 1998, **30**, 2167-2170.
6. Ensley RD, Bristow MR, Taylor DO, et al.— The use of mycophenolate mofetil (RS-61443) in human heart transplant recipients. *Transplantation*, 1993, **56**, 75-82.
7. Kobashigawa JA, Katznelson A, Laks H, et al.— Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med*, 1995, **333**, 621-627.
8. Baumgartner WA, Reitz B, Kasper E, Theodore J.— *Heart and lung transplantation*. Second Edition. Saunders Company, 2002, 427-429.
9. Nora JJ, Cooley DA, Fernbach DJ, et al.— Rejection of the transplanted human heart. *N Engl J Med*, 1969, **280**, 1079-1086.
10. Stinson EB, Dong EJ, Bieber CP, et al.— Cardiac transplantation in man. Early rejection. *JAMA*, 1969, **207**, 2233-2247.
11. Deng MC.— Cardiac transplantation. *Heart*, 2002, **87**, 177-184.
12. Billingham ME, Lary NR, Hammond ME, et al.— A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection : Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. *J Heart Transplant*, 1990, **9**, 587-593.
13. Smith JA, Ribakove GH, Hunt SA, et al.— Heart retransplantation : The 25-year experience at a single institution. *J Heart Lung Transplant*, 1995, **14**, 832-839.
14. Miller LW, Naftel DC, Bourge RC, et al.— Infection after heart transplantation : A multiinstitutional study. Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant*, 1994, **13**, 381-393.
15. De Maria R, Minoli L, Parolini M, et al.— Prognostic determinants of six-month morbidity and mortality in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 1996, **15**, 124-135.
16. Ho M.— Epidemiology of cytomegalovirus infection. *Rev Infect Dis*, 1990, **12** (Suppl), S701.
17. Loebe M, Schuler S, Zais O, et al.— Role of cytomegalovirus infection in the development of coronary artery disease in the transplanted heart. *J Heart Transplant*, 1990, **9**, 707-711.
18. Thomas JA, Crawford DH, Burke M.— Clinicopathological implications of Epstein-Barr virus related B cell lymphoma in immunocompromised patients. *J Clin Pathol*, 1995, **48**, 287-290.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. L.A. Piérard, Service de Cardiologie, CHU, Sart Tilman, 4000 Liège.