

Suivi et complications postopératoires précoces de la transplantation

Early complications of heart transplantation

G. Hékimian*, C.E. Luyt*

Points forts

- » Une défaillance hémodynamique immédiate post-transplantation doit faire rechercher une tamponnade ou une défaillance primaire du greffon, plus rarement un rejet hyperaigu.
- » Le diagnostic des complications hémodynamiques repose sur la réalisation répétée d'échographies cardiaques transthoraciques ou transœsophagiennes.
- » Une assistance circulatoire temporaire peut être nécessaire en cas de dysfonction primaire sévère du greffon.
- » Le risque de rejet aigu ou hyperaigu humoral est important dans les suites précoces d'une transplantation, et il peut être estimé par la détection d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur.
- » Les complications infectieuses bactériennes sont fréquentes et potentiellement fatales, elles nécessitent donc un diagnostic et une prise en charge très précoces.

Mots-clés: Transplantation cardiaque – Dysfonction primaire du greffon – Rejet aigu – Infection CMV – Immunosuppression.

Highlights

Tamponade or primary graft failure (less frequently acute rejection) should be suspected in case of acute circulatory failure following heart transplantation.

Transthoracic and transesophageal echocardiography are the cornerstones of diagnostic work-up of hemodynamic complications.

A temporary mechanical circulatory support may be useful in case of primary graft failure.

Risk of acute humoral rejection following heart transplantation is high, and may be estimated using donor-specific antibodies.

Bacterial infectious complications are frequent and may lead to death, thus they require quick diagnosis and treatment.

Keywords: Heart transplantation – Primary graft failure – Acute rejection – CMV infection – Immunosuppression.

La transplantation cardiaque est, actuellement, le traitement de référence de l'insuffisance cardiaque terminale. Elle expose néanmoins les patients à de nombreuses complications dont certaines potentiellement fatales. Ainsi, environ 10 % des patients transplantés décèdent dans les 30 jours suivant la transplantation cardiaque (1). Ce risque de mortalité précoce varie selon la cardiopathie sous-jacente : il est élevé pour les retransplantations ou les cardiopathies congénitales (17-18 %), intermédiaire pour les cardiopathies valvulaires (14 %), et plus faible pour les cardiopathies ischémiques (10 %) ou les cardiomyopathies (8 %).

Les causes de décès des patients transplantés varient selon le délai post-greffe (**tableau I, p. 32**) : une part importante de la mortalité précoce est en lien avec une dysfonction primaire du greffon (2). Les rejets aigus

sont responsables de décès dans les premières années suivant la greffe. À distance, les néoplasies deviennent la première cause de décès. Les infections et les dysfonctions de greffon sont responsables d'une proportion importante de décès à toutes les étapes de la greffe. Nous envisagerons successivement les principales complications postopératoires de la transplantation, à savoir hémodynamiques, immunologiques, infectieuses et iatrogènes.

Complications hémodynamiques

Hémorragie

Il s'agit d'une complication commune de la chirurgie cardiaque non spécifique à la transplantation. Le saignement péri-opératoire, qu'il soit extériorisé par les

© La Lettre du Cardiologue
2018;519:30-4.

* Médecine intensive
et réanimation, hôpital
de la Pitié-Salpêtrière,
Paris.

Tableau I. Causes de décès des patients en fonction du délai après greffe (2).

Causes de décès	0-30 jours	30 jours-1 an	1-3 ans	3-5 ans	> 5 ans
Dysfonction de greffon	40 %	18 %	26 %	24 %	18 %
Rejet aigu	4 %	9 %	9 %	5 %	1 %
Vasculopathie du greffon	1 %	4 %	12 %	13 %	12 %
Infections	14 %	32 %	13 %	11 %	11 %
Néoplasies	0 %	4 %	15 %	23 %	23 %

drains ou compliqué de tamponnade fait partie de la surveillance immédiate post-transplantation.

Les troubles de l'hémostase et les antécédents de chirurgie cardiaque en sont les facteurs de risque principaux. La tamponnade peut être de diagnostic difficile chez ces patients souvent très peu échogènes en post-opératoire immédiat, dont l'hypotension ou le bas débit peuvent également être dus à une défaillance droite ou à une dysfonction primaire du greffon. L'échographie transœsophagienne doit alors être effectuée au moindre doute pour l'objectiver ou l'infirmier. Le traitement d'un saignement péri-opératoire comporte d'une part la correction des troubles de l'hémostase induits par le saignement (transfusion en plasmas décongelés et/ou concentrés plaquettaires, en fibrinogène en cas d'hypofibrinogénémie sévère, correction de l'hypocalcémie, maintien d'une température corporelle à 37°C), et d'autre part une hémostase chirurgicale.

Défaillance primaire du greffon

La défaillance primaire du greffon est la dysfonction initiale (dans les 24 premières heures) du greffon cardiaque sans cause retrouvée, à distinguer des défaillances secondaires à un infarctus du myocarde péri-opératoire, à un rejet humoral suraigu, ou d'une défaillance droite consécutive à des résistances vasculaires pulmonaires élevées. Cette défaillance a fait l'objet d'un consensus

en 2014 (1), et est classée en ventriculaire gauche (ou biventriculaire) ou ventriculaire droite isolée, avec des formes légères, modérées et sévères (tableau II).

Son incidence est de 36 % (3), dont la moitié de formes sévères (nécessitant donc une assistance circulatoire). Sa mortalité est de 19 % à 30 jours et peut atteindre 61 % chez les patients qui nécessitent une assistance circulatoire. Cette dysfonction est le plus souvent transitoire et s'améliore alors dans les 10 jours suivant la transplantation. Elle est associée à une surmortalité des patients transplantés. Les patients récupérant de cette dysfonction initiale, y compris ceux ayant nécessité transitoirement une assistance circulatoire par oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO), ont un pronostic de greffe comparable à ceux n'ayant pas eu de dysfonction primaire du greffon (4).

Elle est d'origine multifactorielle, associant des lésions d'ischémie-reperfusion par définition dues à la transplantation : lors du prélèvement et de la conservation du greffon, l'ischémie cellulaire avec acidose lactique est responsable d'une surcharge calcique intracellulaire. Lors de la transplantation, la reperfusion du greffon est associée à la production de radicaux libres de l'oxygène. La surcharge calcique et les radicaux libres de l'oxygène provoquent des phénomènes nécrotiques et d'apoptose.

Tableau II. Échelle de sévérité de la dysfonction primaire du greffon (1).

Défaillance primaire gauche ou biventriculaire	
Légère	FEVG < 40 % Ou critères hémodynamiques : POD > 15 mmHg ou PAPO > 20 mmHg ou IC < 2 l/mn/m ² Nécessitant de faibles doses d'inotropes
Modérée	FEVG < 40 % Ou critères hémodynamiques : POD > 15 mmHg ou PAPO > 20 mmHg ou IC < 2 l/mn/m ² Et fortes doses d'inotropes (inotrope score > 10) ou ballon de contre-pulsion intra-aortique
Sévère	Dépendance envers une assistance circulatoire
Défaillance primaire droite	
	POD > 15 mmHG avec PAPO < 15 mmHg, IC < 2 l/mn/m ² Ou nécessité d'assistance cardiaque droite

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; IC : index cardiaque ; PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; POD : pression auriculaire (de l'oreillette) droite.

Des phénomènes propres au receveur sont également en jeu, possiblement liés à l'immunité innée et responsables de lésions inflammatoires, rendant l'environnement du greffon "hostile à la transplantation".

Les principaux facteurs de risque de dysfonction primaire du greffon sont :

- ✓ les caractéristiques du donneur : âge (diminution des mécanismes de conditionnement à l'ischémie), cause de la mort cérébrale, durée de la réanimation, comorbidités ;
- ✓ les caractéristiques de la procédure : durée d'ischémie froide du greffon > 4 heures (la conservation au froid pendant le transport du greffon diminuant, mais n'annulant pas son métabolisme et ne permettant pas d'empêcher la survenue de phénomènes ischémiques), différence de taille (donneur plus petit que le receveur) et mauvais appariement de sexe (donneur féminin pour un receveur masculin) [5] ;
- ✓ les caractéristiques du receveur (probablement les plus importantes) rendant "l'environnement hostile" à la transplantation (âge, antécédent de chirurgie cardiaque, défaillances d'organe prétransplantation, assistance cardiaque prétransplantation, transfusion).

Le score RADIAL (pression auriculaire droite [*Right atrial pressure*] ≥ 10 mmHg, âge du receveur [*recipient Age*] ≥ 60 ans, diabète [*Diabetes*], dépendance aux drogues inotropes [*Inotropic support dependence*], âge du donneur [*donor Age*] ≥ 30 ans, temps d'ischémie [*Length of ischemia time*] ≥ 240 mn) permet une estimation du risque de dysfonction primaire du greffon (6). Sa validation a été effectuée dans une cohorte espagnole de 698 patients dont 50 % étaient sous assistance. La mortalité était de 40 % à 30 jours. Ce score a montré une bonne capacité à stratifier le risque sans pouvoir l'estimer précisément à l'échelle individuelle (7).

Dans une étude récente portant sur 450 patients greffés entre 2012 et 2015 en Angleterre, les facteurs indépendamment associés à la survenue d'une dysfonction primaire du greffon étaient l'âge du donneur (+ 20 % de risque de DPG par décennie), un mauvais appariement femme (donneur)-homme (receveur), une assistance circulatoire prétransplantation et la durée d'implantation du greffon (3).

Son traitement est symptomatique et consiste en un support hémodynamique dans l'attente de la récupération du greffon : inotropes (dobutamine, isoprénaline, intérêt potentiel du lévosimendan à évaluer), vasopresseurs, et vasodilatateurs artériels pulmonaires en cas de dysfonction droite. Sa prévention reposerait sur :

- ✓ la prise en charge du donneur : en utilisant si possible de faibles doses d'inotropes ;
- ✓ le management de la procédure : en diminuant le temps d'ischémie froide. La conservation en milieu plus

physiologique (Organ Care System™ de TransMedics® où le cœur battant est perfusé pendant le transport par du sang du donneur) semble séduisante. Sa non-infériorité par rapport à l'ischémie froide a été démontrée dans un essai portant sur 130 patients (8). Les mauvais appariements femme-homme et les mauvais appariements de taille sont pris en compte lors de l'attribution des greffons.

- ✓ la prise en charge du receveur : la sélection des receveurs à un stade moins avancé de l'insuffisance cardiaque pourrait permettre de diminuer le risque de dysfonction primaire du greffon.

Défaillance ventriculaire droite du greffon

La défaillance droite post-transplantation peut être une forme de défaillance primaire du greffon, mais elle constitue souvent une défaillance secondaire à une élévation des résistances vasculaires pulmonaires chez le receveur, plus rarement à une ischémie ventriculaire droite pértransplantation (embolie gazeuse dans la coronaire droite, défaut de protection myocardique, hypotension péri-opératoire), ou à un obstacle mécanique à l'éjection du ventricule droit (torsion de l'artère pulmonaire au niveau de l'anastomose).

Le receveur insuffisant cardiaque terminal a fréquemment une hypertension artérielle pulmonaire post-capillaire, qui avec le remodelage vasculaire peut évoluer vers une élévation des résistances vasculaires pulmonaires (9). Lors de la transplantation, le greffon issu du donneur doit désormais éjecter vers une circulation pulmonaire dont les résistances sont élevées. Cette élévation de post-charge (qui peut encore être aggravée par l'hypoxémie ou la ventilation mécanique) provoque l'insuffisance ventriculaire droite. Une élévation importante des résistances vasculaires pulmonaires était il y a quelques années considérée comme une contre-indication à la transplantation cardiaque (10), mais l'assistance circulatoire post-transplantation a permis de changer ces pratiques.

Sa reconnaissance est le plus souvent aisée en échocardiographie (transthoracique ou transœsophagienne) qui recherche une dysfonction et une dilatation du ventricule droit, un septum paradoxal et une fuite tricuspide. Cette défaillance droite retentit sur le débit cardiaque (estimé par l'ITV [intégrale temps vitesse] sous-aortique et la fréquence cardiaque).

La prise en charge symptomatique de cette défaillance droite comporte le maintien d'une euvoémie (en évitant un remplissage excessif aboutissant à une dilatation du cœur droit et potentiellement à une majoration de la fuite tricuspide, de même qu'une déplétion excessive), le recours aux inotropes (dobutamine,

isoprénaline), vasopresseurs (noradrénaline) et vasodilatateurs artériels pulmonaires inhalés (monoxyde d'azote [NO]). En cas d'efficacité insuffisante de ces traitements, une assistance cardiaque temporaire par ECMO peut permettre d'attendre quelques jours une "adaptation" et une amélioration de la fonction droite.

Complications immunologiques

Le rejet hyperaigu est un rejet humoral lié à la présence préexistante chez le receveur allo-immunisé d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (DSA [*Donor Specific Antibodies*]), responsable d'une dysfonction potentiellement très sévère du greffon dans la première semaine de transplantation (11).

Le rejet aigu humoral survient entre la première semaine et le premier mois après transplantation et est provoqué par des anticorps préexistants présents chez 3 à 11 % des receveurs ou bien des anticorps produits de novo chez 10 à 30 % des patients. Il est associé à un rejet cellulaire dans environ un quart des cas, et est responsable d'une surmortalité des receveurs (12).

Les lésions cellulaires du rejet humoral sont dues à la fixation sur les cellules endothéliales des anticorps (DSA) qui activent la voie classique du complément. Cette activation du complément aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire responsable de la lyse cellulaire mais également à un infiltrat inflammatoire périvasculaire, à une activation endothéliale, à une hyperperméabilité capillaire et à des microthromboses vasculaires. Il s'ensuit une vascularite avec un infiltrat lymphocytaire périvasculaire ayant pour conséquence une dysfonction du greffon.

Lors de l'analyse des biopsies endomyocardiques, le diagnostic de rejet associe des signes histologiques de lésions capillaires (lésions endothéliales capillaires et présence de macrophages ou de polynucléaires dans les capillaires correspondant à la vascularite) à des signes immunopathologiques de lésions humorales (mise en évidence d'immunoglobulines, de C4D signant l'activation du complément, de CD68 comme marqueur macrophagique).

Les facteurs de risque d'allo-immunisation sont les antécédents de grossesse (et notamment les femmes ayant récemment accouché), les antécédents transfusionnels, les assistances circulatoires (ECMO, assistance mono-ventriculaire gauche), les "retransplantations", et la séropositivité au cytomégalovirus (CMV). Les femmes ont un risque d'allo-immunisation très supérieur aux hommes. La recherche systématique de ces anticorps anti-HLA avant une greffe et la connaissance du typage HLA du

donneur, de même que la réalisation du *crossmatch* permettent de reconnaître les patients à risque de rejet humoral aigu ou hyperaigu. Des plasmaphéreses sont alors effectuées en péri-opératoire dans le but d'abaisser ce taux d'anticorps et de prévenir ou diminuer les conséquences de ce rejet.

Par la suite, la surveillance d'un rejet repose sur l'apparition de signes :

- ✓ cliniques d'insuffisance cardiaque ;
- ✓ échocardiographiques : nouvelle dysfonction ventriculaire et/ou hypertrophie myocardique (liée à l'œdème) ;
- ✓ biologiques : présence de DSA à un titre élevé, évalué par leur intensité moyenne de fluorescence (MFI) ;
- ✓ et évidemment sur les résultats des biopsies myocardiques réalisées soit de manière systématique et programmée, soit devant des signes d'appel.

Le traitement repose schématiquement sur l'épuration des anticorps par plasmaphéreses ou immunoadsorption, la diminution de la synthèse des anticorps par un anticorps monoclonal antilymphocytes B (rituximab), des bolus de corticoïdes, des anticorps polyclonaux qui modulent la réponse humorale des DSA en interagissant avec leurs idiotopes (modulation du réseau idiotypique). D'autres traitements peuvent être plus rarement utilisés : éculizumab, anticorps monoclonal bloquant l'activation du complément, inhibiteurs du protéasome (bortézomib) ayant une cytotoxicité plasmocytaire.

Le rejet cellulaire aigu est caractérisé par l'association :

- ✓ d'un infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes, de macrophages et parfois d'éosinophiles en plus faible quantité ;
- ✓ de dommages myocytaires (myocytolyse ou nécrose), le plus souvent au contact de l'infiltrat inflammatoire.

Selon l'importance de l'infiltrat et des dégâts cellulaires, le rejet cellulaire est classé en léger (1R), modéré (2R) et sévère (3R) [classification ISHLT 2004, révision de la classification de 1990] (13).

Son traitement consiste en des bolus de corticoïdes et une majoration du traitement immunosuppresseur (dont l'ajout éventuel de sérum antilymphocytaire).

Complications infectieuses

Infections bactériennes

Les infections à bactéries pyogènes (pneumonies acquises sous ventilation mécanique, par exemple) sont plus fréquentes chez les patients sous immunosuppresseurs. Les principales bactéries responsables

sont les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et le staphylocoque doré. Leur gravité peut être extrême, un diagnostic et un traitement précoce sont indispensables.

Une médiastinite peut compliquer une transplantation cardiaque, elle survient habituellement 10 à 15 jours après la transplantation, mais peut également être plus tardive. Son diagnostic clinique peut être difficile en raison de l'absence d'un aspect inflammatoire de la cicatrice lié aux immunosuppresseurs, et une ponction rétrosternale doit être envisagée en cas de suspicion d'infection sans point d'appel franc ou lorsque la cicatrice de sternotomie est douloureuse. Les reprises chirurgicales pour tamponnade augmentent leur risque.

Les infections de matériel d'assistance, notamment d'ECMO, sont fréquentes et doivent être diagnostiquées précocement chez ces patients fragiles.

Infections spécifiques de l'immunodéprimé

L'infection à CMV (cytomégalovirus) est très fréquente en post-transplantation, touchant 9 à 35% des patients (14). On distingue l'infection (réplication virale asymptomatique) de la maladie (réplication et présence de symptômes). La probabilité de survenue de la maladie est proportionnelle à la charge virale et devient significative pour une charge > 4 log/ml de sang.

Les principales manifestations de la maladie à CMV (effets directs en rapport avec une charge virale élevée) sont un syndrome mononucléosique, une colite, une hépatite, une pancréatite, une cytopénie (le plus souvent thrombopénie, plus rarement neutropénie), une rétinite, une pneumonie. Elle est de plus associée à une augmentation du risque de rejet humoral ainsi que de coronaropathie du greffon, et à une surmortalité post-greffe (effets indirects possibles même lorsque la charge virale est basse).

Le risque d'infection à CMV dépend du niveau d'immunosuppression et surtout du statut sérologique du donneur et du receveur. Les patients le plus à risque sont ceux n'ayant pas d'immunité anti-CMV, donc séro-négatifs (R-) recevant un greffon d'un donneur séro-positif (D+). Il s'agit alors d'une primo-infection dont la fréquence est d'environ 68% dans ce contexte.

Les situations à risque intermédiaire sont les D+/R+ (superinfection ou réactivation) et les D-/R+ (réactivation). Les patients D-/R- sont ceux au plus faible risque d'infection.

Le traitement antiviral par ganciclovir ou valganciclovir peut être :

✓ prophylactique : en l'absence de réplication virale dans une situation à fort risque (D+/R-). Chez ces

patients, le traitement prophylactique, dans des études rétrospectives, semble améliorer la survie des greffons et des patients (15);

✓ préemptif : celui-ci est débuté lorsqu'une réplication virale > 4 log/ml est mise en évidence sans signe de maladie chez les autres patients (R+);

✓ curatif : en cas de maladie due au CMV.

On dépistera donc régulièrement dans les semaines suivant la transplantation une infection à CMV par la réalisation de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) sanguines.

Les autres infections spécifiques du greffé sont :

✓ l'aspergillose pulmonaire invasive qui touche 10% des patients greffés dans les 3 mois post-transplantation et justifie la réalisation systématique et répétée d'anti-génémies aspergillaires;

✓ la pneumocystose, prévenue efficacement par une prophylaxie systématique par sulfaméthoxazole-triméthoprime;

✓ la toxoplasmose cérébrale ou disséminée, dont la prévention repose également sur un traitement par sulfaméthoxazole-triméthoprime;

✓ l'immunosuppression peut par ailleurs être responsable d'une réactivation du virus d'Epstein-Barr (EBV) au sein des lymphocytes B provoquant une prolifération lymphocytaire B incontrôlée et responsable d'une proportion importante (environ les 2/3) des syndromes lymphoprolifératifs induits par la transplantation (PTLD [*Post-Transplant Lymphoproliferative Diseases*]).

Complications iatrogènes

En plus de leur toxicité rénale chronique, les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine, tacrolimus) peuvent avoir une toxicité endothéliale cérébrale et provoquer un PRES (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*) se manifestant par des troubles visuels, des céphalées, une hypertension artérielle et des crises convulsives. Le diagnostic repose sur l'IRM cérébrale qui retrouve des hypersignaux T2 de la région occipitale.

Par ailleurs, bon nombre des traitements du patient greffé peuvent avoir une toxicité médullaire, en particulier le mycophénolate mofétil, le valganciclovir ou le sulfaméthoxazole-triméthoprime qui doivent être transitoirement suspendus en cas de leucopénie.

Conclusion

La prise en charge immédiate des patients transplantés cardiaques comporte la gestion de l'éventuelle

G. Hékimian et C.E. Luyt
déclarent ne pas avoir
de liens d'intérêts.

défaillance hémodynamique le plus souvent liée à une dysfonction primaire du greffon ou à une défaillance ventriculaire droite secondaire qui peuvent nécessiter la mise en place d'une assistance circulatoire temporaire. Dans les jours et semaines suivant la transplantation, les risques infectieux et immunologiques sont

majeurs, et l'équilibre entre les 2, potentiellement difficile à trouver: le traitement d'un rejet accroît le risque infectieux, la baisse de l'immunosuppression motivée par une infection expose au rejet aigu. La surveillance étroite de ces patients permet la détection et le traitement très précoces de ces complications. ■

Références bibliographiques

1. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:327-40.
2. Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1047-59.
3. Avtaar Singh SS, Banner NR, Rushton S, Simon AR, Berry C, Al-Attar N. ISHLT Primary Graft Dysfunction incidence, risk factors and outcome: a UK National Study. *Transplantation* 2018 [Epub ahead of print].
4. D'Alessandro C, Golmard JL, Barreda E et al. Predictive risk factors for primary graft failure requiring temporary extra-corporeal membrane oxygenation support after cardiac transplantation in adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:962-9.
5. Bergenfeldt H, Stehlik J, Höglund P, Andersson B, Nilsson J. Donor-recipient size matching and mortality in heart transplantation: Influence of body mass index and gender. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:940-7.
6. Segovia J, Cosío MDG, Barceló JM et al. RADIAL: a novel primary graft failure risk score in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:644-51.
7. Cosío Carmena MDG, Gómez Bueno M, Almenar L et al. Primary graft failure after heart transplantation: characteristics in a contemporary cohort and performance of the RADIAL risk score. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:1187-95.
8. Ardehali A, Esmailian F, Deng M et al. Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): a prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2015;385:2577-84.
9. Vachiéry J-L, Adir Y, Barberà JA et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl):D100-8.
10. Addonizio LJ, Gersony WM, Robbins RC et al. Elevated pulmonary vascular resistance and cardiac transplantation. *Circulation* 1987;76(5 Pt 2):V52-55.
11. Colvin MM, Cook JL, Chang P et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:1608-39.
12. Barten MJ, Schulz U, Beiras-Fernandez A et al. The clinical impact of donor-specific antibodies in heart transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2018;32:207-17.
13. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1710-20.
14. Kotton CN, Fishman JA. Viral infection in the renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1758-74.
15. Opelz G, Döhler B, Ruhstroth A. Cytomegalovirus prophylaxis and graft outcome in solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004;4:928-36.

Une revue indépendante vit
grâce à votre adhésion



Soutenez-
nous en vous
abonnant