

Hommage au Pr. Jean-Paul Cachera

---

## Transplantation cardiaque. Facteurs de risque. Indications

---

E. VERMES

Service de Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire  
( Professeur Daniel Loisançe)  
CHU Henri Mondor, Créteil.

---

### Résumé

L'insuffisance cardiaque chronique est une pathologie majeure dont la prévalence augmente régulièrement. En dépit des nombreux progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes de l'insuffisance cardiaque, le pronostic de l'insuffisance cardiaque sévère reste sévère. La transplantation est aujourd'hui le traitement de choix. Cependant, le faible nombre de greffons disponibles impose des critères de sélection rigoureux des candidats. Suivant la ligne de conduite définie par Monsieur Cachera, tout un faisceau d'arguments objectifs est utilisé pour sélectionner les candidats optimaux.

**Mots clés** : Insuffisance cardiaque / pronostic / transplantation cardiaque

---

### Introduction

Après près de 10 ans de travaux expérimentaux réalisés au Centre d'Etude des Techniques Chirurgicales de l'Hôpital Broussais dirigé par l'équipe du Pr Daniel Laurent, Jean-Paul Cachera et Charles Dubost réalisent le 12 mai 1968 la première greffe cardiaque couronnée de succès (Fig. 1). Cette intervention survient quelques mois après la première transplantation cardiaque réalisée au monde à CapTown par Christian Barnard et les premières interventions de l'équipe de Stanford, Richard Lower et Norman Shumway. Cette période initiale est marquée par un taux d'échec important. Le véritable essor de la greffe ne viendra qu'à la fin des années 1970 avec l'introduction du diagnostic histologique du rejet et l'apparition des traitements immunosuppresseurs efficaces. Aujourd'hui, au CHU Henri Mondor, l'activité de greffe, initiée en 1979 par Monsieur Cachera, s'intègre dans un programme plus large de prise en charge de l'insuffisance cardiaque terminale.

L'intérêt de la transplantation a été validé à la fin des années 1980 (1) permettant une vie prolongée de grande qualité (2). Très vite cependant, la pénurie d'organes a

### Abstract

#### Cardiac transplantation : patients' selection

Chronic cardiac failure is an increasing problem. Despite significant progress in the understanding of the physiopathology and improved medical management, prognosis remains severe. Cardiac transplantation is now the gold standard in the management of the patients who become unresponsive to optimal and tailored medical therapy. Organ shortage is an increasing problem which makes mandatory a strict patient selection.

The spirit of Jean-Paul Cachera, one of the pioneers in this adventure, is still alive in the definition of the optimal protocols and the management of the transplantation program at Henri Mondor's Hospital.

**Key words** : Chronic cardiac failure / prognosis / cardiac transplantation

---

limité les possibilités de greffe alors que l'incidence et la prévalence de l'insuffisance cardiaque ne cessait d'augmenter (entre 0.4 et 2 %) (3,4), que malgré les progrès constants dans la prise en charge de ces patients, la mortalité restait élevée (Fig. 2) (5). Dans ce contexte, la sélection des patients en vue d'une greffe cardiaque est apparue très vite être une obligation tant pour garantir une survie prolongée de grande qualité chez le malade greffé qu'une utilisation optimale des rares greffons disponibles.

#### Sélection des candidats à la transplantation cardiaque

La sélection des patients est l'un des éléments essentiels pour garantir un bon résultat de la transplantation cardiaque. Un patient candidat à la greffe cardiaque doit avant tout être demandeur et motivé, avoir une cardiopathie irréversible après avoir recherché toute cause accessible à une thérapeutique même palliative, avoir une durée de vie menacée à court terme, avoir une qualité de vie inacceptable et un pronostic améliorable par la greffe (6).

La transplantation se discute le plus souvent pour un patient ambulatoire, porteur d'une cardiomyopathie évoluée ayant donné lieu à plusieurs épisodes d'insuffisance cardiaque congestive motivant le recours répété à l'hospitalisation malgré un traitement médical maximal. Tout facteur réversible : alcool, dysthyroïdie, cardiomyopathie rythmique (7), et/ou autre possibilité de geste chirurgical conservateur : prothèse valvulaire, revascularisation de myocardique viable doivent être éliminés. Plusieurs auteurs ont bien démontré que la recherche de myocarde ischémique ou viable par échographie Dobutamine (8) et/ou tomographie à émission de positrons (9) permettait de prédire au mieux le degré de l'amélioration ventriculaire après revascularisation.

Les candidats potentiels à la transplantation cardiaque sont des patients qui ont un risque de mortalité élevé à court terme. L'évaluation du risque évolutif d'un patient revient à l'estimation individuelle de son pronostic. Parmi les différents paramètres ayant une valeur pronostique nous retenons :

- la consommation maximale d'oxygène à l'effort ( $VO_2 < 14$  ml/kg/mn ou  $< 50$  % de la valeur théorique) est fortement corrélée à la survie à un an (10) : il s'agit d'un marqueur indépendant décisif du pronostic de l'insuffisance cardiaque chronique. Depuis les travaux de Mancini (10), une valeur seuil aux environs de 14 ml/kg/mn est retenue. Cependant, ces travaux ont été réalisés avant la généralisation de l'utilisation des bêtabloquants. Depuis, quelques études réalisées chez des patients insuffisants cardiaques traités par bêta-bloquants semblent confirmer la très forte valeur pronostique de la consommation maximale d'oxygène à l'effort avec un pic identique à 14 ml/kg/mn (11). Opasich (12) a proposé une valeur plus restrictive à 10 ml/kg/mn que le seuil aérobie soit franchi ou non. En fait, c'est l'existence d'une contre-indication à l'épreuve d'effort ou aux bêtabloquants qui est l'un des meilleurs marqueurs pronostiques devant être pris en compte pour une transplantation cardiaque. Inversement, un pic de  $VO_2 > 18$  ml/kg/mn identifie un patient ayant un bon pronostic. Les valeurs intermédiaires constituent une zone floue, c'est la répétition des épreuves d'effort qui permet d'affiner le pronostic.

- La fraction d'éjection du ventricule gauche est une mesure globale de la fonction ventriculaire parmi les plus prédicteurs de mortalité chez les patients insuffisants cardiaques sévères. La fraction d'éjection ventriculaire gauche est largement utilisée puisque pouvant être mesurée de façon non invasive par ventriculographie, échocardiographie ou imagerie par résonance magnétique. Dans une large population de patients insuffisants cardiaques la fraction d'éjection est étroitement reliée à la mortalité (13).

- Les facteurs neuro-hormonaux ont également été proposés comme valeur pronostique avec très récemment, le peptide natriurétique type B ou BNP impliqué dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque et qui fait l'objet d'un intérêt considérable comme outil diagnostique et pronostique. Il pourrait être un important

marqueur pronostique indépendant de l'étiologie de l'insuffisance cardiaque. Koglin et al. ont démontré qu'un taux de BNP  $> 107.5$  pg/ml était associé à une détérioration clinique ou à un décès plus rapide que chez les patients ayant des taux de BNP inférieurs (Fig. 3) (14). D'autres facteurs neuro-hormonaux ont été également proposés comme facteurs pronostiques tels que les taux de norépinéphrine corrélés à la mortalité des patients insuffisants cardiaques (15). Cependant, contrairement au BNP il existe une grande variabilité des taux plasmatiques de norépinéphrine relatifs au traitement, associé à l'anxiété ou à l'activité du patient. Par ailleurs, les traitements vasodilatateurs doivent être arrêtés 48 H avant le dosage ainsi que la digoxine et les diurétiques.

- La natrémie  $< 138$  mmol/l, l'endothéline A avec une valeur seuil de 5 pg/ml (16) et le facteur natriurétique avec une valeur seuil de 125 pg/ml ont également été suggérés comme pouvant jouer un rôle pronostique important (17).

- Enfin, la scintigraphie au métabiodobenzylguanidine (MIBG), analogue structurale de la noradrénaline semble avoir un rôle discriminant pour la sélection des patients. Elle a fait l'objet, dans notre équipe, d'une étude prospective qui en a montré l'intérêt (18). La valeur seuil d'hypofixation cardiaque (rapport d'activité cardiomédiastinale  $< 1.2$ ) a une valeur pronostique péjorative (18,19). Ceci s'explique par le fait que la MIBG, marquée à l'iode radio-actif, partage le mécanisme de captation de la noradrénaline au niveau myocardique et sa fixation cardiaque reflète l'intégrité du système nerveux sympathique local. Plus l'insuffisance cardiaque est évoluée moins le MIBG est fixé au niveau cardiaque. Cet examen nécessite une préparation de la thyroïde afin d'éviter une irradiation par l'iode radio-actif.

- Enfin, parmi les éléments décisionnels importants l'âge intervient. Initialement, l'inscription sur liste de transplantation cardiaque ne concernait que les patients âgés de moins de 55 ans. Cependant, de nombreux centres ont montré que chez des patients rigoureusement sélectionnés, la transplantation cardiaque au-delà de 55 ans était possible avec des résultats proches de ceux obtenus chez des patients plus jeunes. Cependant, en raison de la raréfaction des donneurs un consensus français a établi l'âge limite à 60 ans (20).

Le Tableau 1 résume les indications reconnues de transplantation cardiaque dans la littérature américaine.

L'indication de transplantation cardiaque sera toujours prise en concertation avec les cardiologues, le chirurgien cardiaque ainsi que le patient au terme d'un bilan cardiaque et extracardiaque exhaustif afin d'évaluer tous les paramètres pouvant affecter la morbidité et la mortalité après transplantation cardiaque. Parmi les éléments décisionnels importants apparaissent la mesure des résistances artérielles pulmonaires par cathétérisme cardiaque droit : le risque de mortalité post-opératoire par défaillance ventriculaire droite du greffon est directement proportionnel au niveau des résistances artérielles pulmonaires (21). Si elles sont  $> 3$  unités Wood un test pharmacologique (Dobutamine, Nitroprussiate de Sodium

ou, plus récemment, Iloprost (22)) est impératif afin d'évaluer le caractère non fixé de l'hypertension artérielle pulmonaire. Par ailleurs, sont considérés comme contre-indications à la transplantation cardiaque et résumés dans le Tableau 2 : la maladie thrombo-embolique évolutive, le diabète insulino-dépendant associé à une altération sévère d'autres organes, l'obésité sévère, l'ostéoporose, une maladie infectieuse évolutive. Un cancer est également une contre-indication formelle : un délai de 5 ans entre le traitement du cancer et la transplantation est nécessaire et préviendrait 90 % des récurrences. L'insuffisance respiratoire chronique sévère, la cirrhose hépatique, les maladies infiltratives (amylose, hémochromatose évoluée, sarcoïdose) sont également des contre-indications. L'insuffisance rénale chronique doit faire discuter une double transplantation cœur-rein. Enfin, l'immunisation anti-HLA n'est pas une contre-indication formelle mais nécessite la réalisation d'un cross-match au moment de la transplantation. De plus, il est indispensable de s'assurer de l'absence de maladie psychiatrique grave, de l'absence d'instabilité psychique. L'adhésion du patient et de son entourage est un élément décisionnel important.

Cette sélection rigoureuse est certes un processus lourd mais elle garantit le meilleur choix du traitement si le patient est récusé, une meilleure utilisation du greffon si le patient est accepté et le meilleur résultat de la transplantation si le patient est greffé.

Tableau 1. INDICATIONS RECONNUES DE TRANSPLANTATION CARDIAQUE (D'après Deng et al. Heart 2002)

<b>1. Acceptée</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pic de VO<sub>2</sub> &lt;10 ml/kg/mn après obtention du seuil anaérobie</li> <li>- NYHA classe III/IV réfractaire au traitement médical maximal</li> <li>- Ischémie myocardique sévère sans possibilité de revascularisation interventionnelle ou chirurgicale</li> <li>- Arythmie ventriculaire symptomatique, récurrente, réfractaire à tout traitement médical ou chirurgical</li> </ul>
<b>2. Probable</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pic de VO<sub>2</sub> &lt;14 ml/kg/mn avec une limitation fonctionnelle sévère</li> <li>- Episodes d'insuffisance cardiaque et dysfonction rénale en dépit d'une bonne compliance, une surveillance journalière du poids, une restriction salée</li> <li>- Angor instable sans aucune possibilité de revascularisation</li> </ul>
<b>3. Inadéquante</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pic de VO<sub>2</sub> &gt;15-18 ml/kg/mn sans autre indication</li> <li>- Fraction d'éjection ventriculaire gauche &lt;20 % isolée</li> <li>- Histoire de NYHA classe III ou IV isolée</li> <li>- Histoire d'arythmie ventriculaire isolée</li> </ul>

Tableau 2. CONTRE-INDICATIONS A LA TRANSPLANTATION CARDIAQUE. (D'après Deng et al. Heart 2002)

<ul style="list-style-type: none"> <li>. Hypertension artérielle pulmonaire irréversible (résistances pulmonaires &gt;3 U Wood malgré des tests de réversibilité)</li> </ul>
<b>2. Autres maladies</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infarctus pulmonaire datant de moins de 6 semaines</li> <li>- Dysfonction hépatique chronique significative avec un taux de bilirubine &gt;2.5 ou des ASAT/ALAT &gt;2N</li> <li>- Cancer récent ou actif</li> <li>- Maladie systémique telle que l'amylose</li> <li>- Maladie chronique pulmonaire significative</li> <li>- Artériopathie significative périphérique ou carotidienne</li> <li>- Coagulopathie</li> <li>- Ulcère gastrique récent</li> <li>- Diabète avec atteinte des organes majeurs</li> <li>- Obésité excessive (&gt;30 % de la normale)</li> </ul>
<b>3. Psycho-sociales</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Instabilité mentale</li> <li>- Persistance d'une intoxication par drogue, tabac ou alcool</li> </ul>

### Activité de la transplantation cardiaque : résultats

L'activité de transplantation cardiaque en France a culminé en 1990 avec 636 transplantations cardiaques réalisées pour diminuer progressivement chaque année depuis. En 2001, 316 transplantations cardiaques ont été réalisées, représentant un nombre de greffes de 5.3/1 000 000 d'habitants et par an (23). Le nombre de transplantation cardiaque en France se situe dans la moyenne des pays de l'Europe mais reste inférieur à celui des Etats-Unis dont le taux est de 9.2/1 000 000 d'habitants. Plusieurs raisons peuvent être évoquées à cette diminution d'activité de la transplantation cardiaque en France : la diminution du nombre d'accidents de la voie publique, le nombre d'oppositions au prélèvement passé de 15.7 % en 1991 à 35 % en 2001. Cette opposition recouvre à la fois l'opposition des défunts, de leur entourage et de l'administration judiciaire ou hospitalière. On note cependant une évolution croissante de la part prise par l'opposition de l'entourage qui semble être rapportée plus fréquemment (23).

L'étude des courbes actuarielles de survie après greffe cardiaque retrouve en France globalement une survie du receveur de 71 % à un an, 59 % à 5 ans, 49 % à 8 ans et 42 % à 10 ans avec une durée médiane de survie de 92 mois (Fig. 4). Il existe une amélioration significative des résultats selon la période de greffe : 1985-1987, 1988-1991, 1992-2000 avec des survies à 1 an respectivement de 63.7 % ; 69.7 % puis 73.7 % et, à 5 ans de 51 %, 56.3 %, puis 63.9 %. La médiane de survie est passée de 65.3 mois pour la courbe de 1985-1987 à 83.4 mois pour la courbe 1988-1991 et 111.6 mois pour la courbe 1992-2000 (Fig. 5).

Les résultats, selon le registre de la Société Internationale de Transplantation (2), font apparaître des taux de survie proches de 80 % à 1 an, 65 % à 5 ans et 30 % à 13 ans.

Le nombre de patients inscrits en attente d'une greffe a tendance à diminuer très discrètement témoignant probablement de l'amélioration des traitements de l'insuffisance cardiaque : en 1997 : 517 patients étaient inscrits sur liste de transplantation cardiaque contre 465 en 2001. L'incidence des inscriptions en attente d'une première greffe cardiaque est ainsi passée de 8.6 à 7.75/an/1 000 000 d'habitants entre 1998 et 2001. Dans 52 % des cas ces inscriptions concernent des patients ayant une cardiomyopathie dilatée.

### Perspectives d'avenir

L'approche thérapeutique de l'insuffisance cardiaque a considérablement évolué depuis quelques années. L'avènement des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (24) et, plus récemment, des bêta-bloquants (25) a nettement amélioré le pronostic des patients insuffisants cardiaques et ce, dès les premiers stades. Cependant, en dépit de l'efficacité incontestable des IEC ils restent encore très largement sous-utilisés (26) de même que les bêta-bloquants (27). L'insuffisance cardiaque se situant en amont de la transplantation cardiaque une approche multi-disciplinaire du patient tant au niveau médical qu'éducationnel devrait améliorer la prise en charge optimale du patient et notamment permettre d'affiner le moment optimal pour une inscription sur liste de transplantation cardiaque.

Les perspectives concernant les suites de la transplantation cardiaque elle-même sont également thérapeutiques car il n'y a pas à proprement parler de progrès techniques chirurgicaux majeurs dans le domaine de la transplantation cardiaque. La place d'honneur revient aux dérivés de la rapamycine (everolimus, sirolimus) qui, selon les premières publications, seraient très efficaces sur la prévention des rejets aigus et/ou chroniques associant une tolérance relativement correcte notamment en terme de diminution des infections virales (28).

L'avenir, en réalité, est dominé par le problème posé par le prélèvement d'organe et, par voie de conséquence, par la faisabilité de la greffe. L'objectif affiché par l'Etablissement Français des Greffes, il y a quelques années, 20 prélèvements/1 000 000 d'habitants avant l'an 2000 n'a pas été atteint. Le taux des refus aux prélèvements reste élevé. Le taux de greffons cardiaques de qualité tend à diminuer dans la population des sujets en état de mort cérébrale. Cette situation a justifié l'extension, parfois aux limites du raisonnable, d'interventions alternatives (revascularisation myocardique, remodelage ventriculaire, plastie mitrale). Elle explique la poursuite des travaux conduits depuis 40 ans sur les procédures d'assistance ou de suppléance mécanique de la fonction cardiaque qui, chaque jour, permettent l'utilisation de systèmes de plus en plus efficaces, de plus en plus sûrs pendant des périodes de plus en plus longues, voire définitives. De la même manière, les progrès réalisés dans les domaines de la thérapie cellulaire et de la thérapie génique ouvrent de nouvelles perspectives intéressantes.

### Conclusion

Plusieurs années après la première transplantation cardiaque, ce concept révolutionnaire dans le traitement de l'insuffisance cardiaque avancée reste le traitement de référence chez des patients rigoureusement sélectionnés. Les progrès thérapeutiques dans le domaine de l'immunosuppression semblent pouvoir limiter la survenue des complications immunologiques. Cependant, le succès de la transplantation a abouti à un déséquilibre entre l'offre de soins et la demande. En effet, cette disparité croissante entre le nombre de patients en attente et le nombre de donneurs potentiels stimule la recherche afin d'identifier au mieux les patients pouvant bénéficier de la transplantation. C'est dans ce contexte que des thérapeutiques alternatives tel que l'assistance circulatoire définitive pourrait représenter une solution satisfaisante au problème de pénurie d'organes.

### Références

1. Evans RW, Manninen DL, Dong FB. The National Heart Transplantation Study : Final report. Seattle, Wash : Battelle Human Affairs Research Centers, 1991
2. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : eighteenth Official Report-2001. J Heart Lung Transplant 2001;20:805-815.
3. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure : the Framingham study. N Engl J Med 1971;285:1441-1446
4. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet 1997;18:736-753
5. Swedberg K, Kjekshus J, Snapinn S, for the CONSENSUS investigators. Long term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. Eur Heart J 1999;20,136-139
6. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D, Rose E. Selection and Treatment of Candidates for Heart Transplantation. Circulation 1995;92:3593-3612
7. Steimle AE, Stevenson LW, Fonarow GC, Hamilton MA, Moriguchi JD. Prediction of improvement in recent onset cardiomyopathy after referral for heart transplantation. J Am Coll Cardiol 1994;23:553-559
8. Pasquet A, Robert A, D'Hondt AM et al. Prognostic value of myocardial ischemia and viability in patients with chronic left ventricular ischemic dysfunction. Circulation 1999;100:141-148
9. Flameng WJ, Shivalkar B, Spiessens B et al. PET Scans predicts recovery of left ventricular function after coronary artery bypass operation. Ann Thorac Surg 1997;64:1694-1701
10. Mancini DM, Eisen H, Kusssmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of Peak Exercise Oxygen Consumption for Optimal Timing of Cardiac Transplantation in Ambulatory Patients With Heart Failure. Circulation 1991;83:778-786
11. Peterson LR, Schechtman KB, Ewald GA, Geltman EM, Meyer T ; Krekeler P ; Rogers JG. The effect of beta-adrenergic blockers on the prognostic value of peak exercise oxygen uptake in patients with heart failure. J Heart Lung Transplant 2003;22:70-77
12. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M et al. Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure : toward efficient use in the individual patient. J Am Coll Cardiol 1998;31:766-775
13. Cohn JN, Rector TS. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. Am J Cardiol 1988;62:25A-30A
14. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, von Scheidt W. Role of Brain Natriuretic Peptide in Risk

- Stratification of Patients With Congestive Heart Failure. J Am Coll Cardiol 2001;38:1934-1941
15. 15- The SOLVD investigators. Effect of Enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. N Engl J Med 1992;327:685-691
  16. 16- Pousset F, Isnard R, Lechat P et al. Prognostic value of plasma endothelin I in patient with chronic heart failure. Eur Heart J 1997;18:254-258
  17. 17- Gottlieb S ; Kukin ML, Ahern D, Packer M. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 1989;13:1557-1564
  18. 18- Merlet P, Valette H, Dubois-Randé JL et al. Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine scintigraphy in patients with heart failure. J Nucl Med 1992;33:471-477
  19. 19- Imamura Y, Fukuyama T. Prognostic value of myocardial MIBG scintigraphy findings in patients with cardiomyopathy-importance of background correction for quantification of MIBG activity. Ann Nucl Med 2002;16:387-393
  20. 20- Bouhour JP. Recommandations de la Société Française de Cardiologie pour l'inscription d'adultes, hors urgence, sur une liste d'attente en vue d'une transplantation cardiaque. Arch Mal Cœur 1997;90:1437-1442
  21. 21- Kirklin JK, Naftel DC, Kirklin JW et al. Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1988;7:331-336
  22. 22- Sablotzki A, Hentschel T, Gruenig E, Schubert S, Friedrich I, Muhling J, Dehne MG, Gzeslick E. Hemodynamic effects of inhaled aerosolized iloprost and inhaled nitric oxide in heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. Eur J Cardiothorac Surg 2002;22:746-752
  23. 23- Rapport du conseil médical et scientifique de l'établissement français des greffes. Le prélèvement et la greffe en France en 2001
  24. 24- Flather MD, Yusuf S, Kober L et al. Long term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction : a systematic overview of data from individual patients. Lancet 2000;355:1575-1581
  25. 25- Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of Carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996;334:1349-1355
  26. 26- Edep ME, Shah NB, Tateo IM et al. Differences between primary care physicians and cardiologists in management of congestive heart failure : relation to practice guidelines. J Am Coll Cardiol 1997;30:518-526
  27. 27- Ansari M, Shlipak MG, Heidenreich PA, Van Ostaeyen D, Pohl EC, Browner WS, Massie BM. Improving Guideline Adherence. A Randomized Trial Evaluating Strategies to Increase  $\beta$ -Blocker Use in Heart Failure. Circulation 2003;10:2799-2804
  28. 28- Valantine H, Eisen H, Dorent R et al. 12-months results of a multicenter study comparing efficacy and safety of everolimus to azathioprine in de novo cardiac transplant recipients. Am J Transplant 2002;2,3:abstract 434

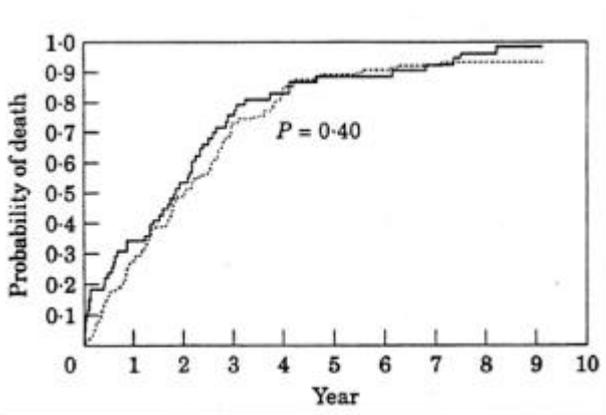


Figure 1 : Un cas de greffe allogénique du cœur chez l'homme compatible dans le système HL-A et traitée par une globuline antilymphocytaire hétérologue (II).

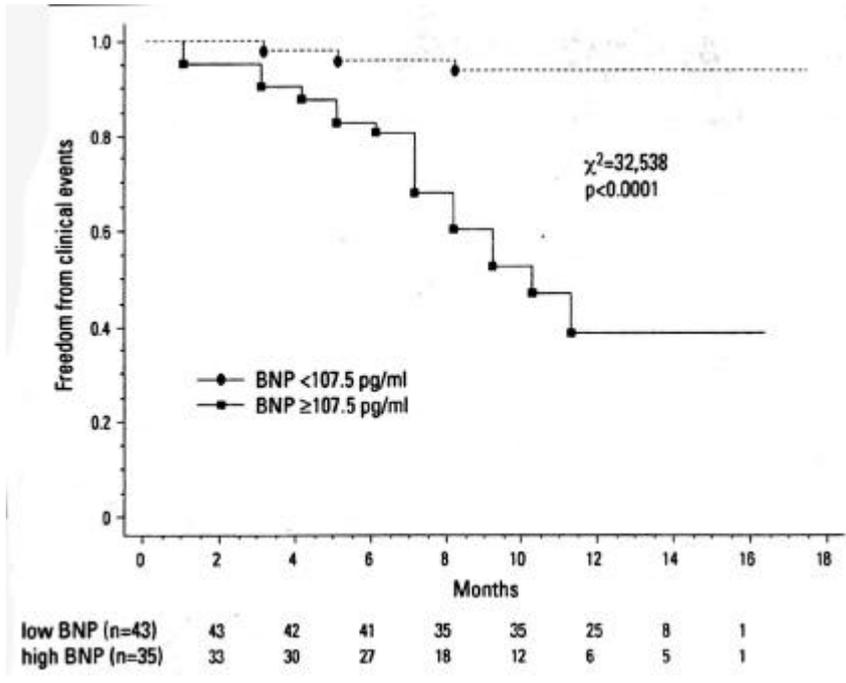


Figure 2 : Courbes de survie de Kaplan-Meier dans les deux groupes de traitement de la randomisation au suivi à 10 ans

????? : placebo  
 ----- : enalapril

Figure 3 : Probabilité d'être indemnes d'évènements cliniques dans les 2 groupes stratifiés par rapport au taux plasmatique de BNP

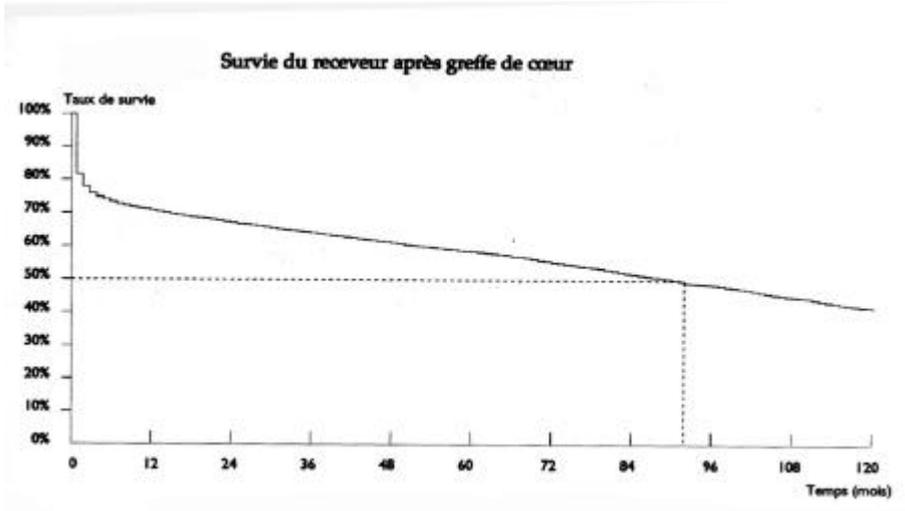


Figure 4 : Survie des receveurs après greffe de cœur : données de l'établissement français des greffes

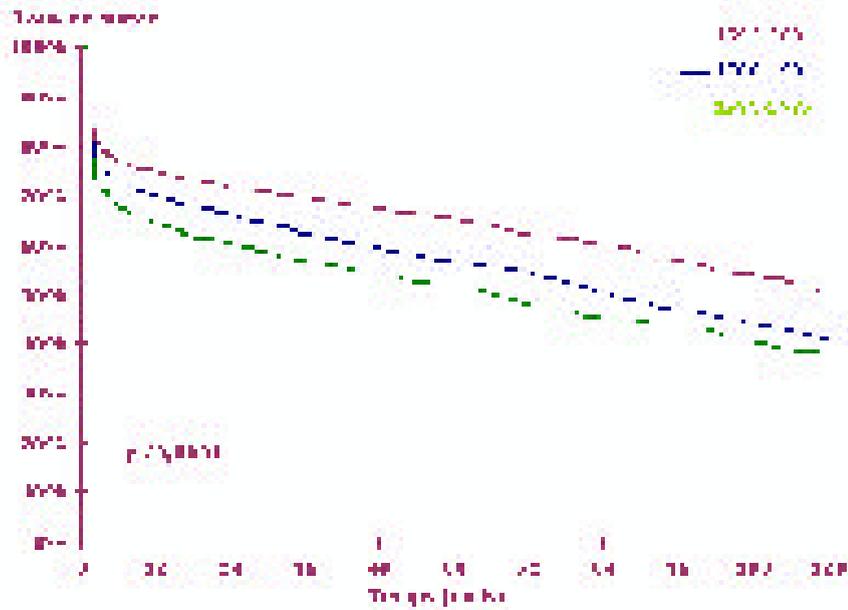


Figure 5 : Survie des receveurs après greffe de cœur selon la période de greffe : données de l'établissement français des greffes