52e congrès national d'anesthésie et de réanimation
Médecins. Les Essentiels
© 2010 Sfar. Tous droits réservés.

# Anesthésie réanimation chez un patient transplanté

O. Bastien

*Service d'anesthésie réanimation, Unité de transplantation, Hospices Civils de Lyon, Université Cl Bernard Lyon I, Hôpital L Pradel, 28 avenue du doyen Lepine, 69677 Bron.*

E-mail : olivier.bastien@chu-lyon.fr

## POINTS ESSENTIELS

- Les transplantations se sont généralisées, mais les risques ne doivent pas être banalisés. Ils sont différents pour les greffés récents ou anciens.
- La physiopathologie et la réponse à l'hypovolémie sont surtout modifiées lors de la greffe cardiaque.
- L'arrêt brutal des immunosuppresseurs n'est pas possible et une continuité est souvent possible par voie orale en périopératoire. De nouvelles classes thérapeutiques ont une action sur la cicatrisation.
- L'évolution à long terme de l'allogreffe et les effets des immunodépresseurs doivent faire évaluer le degré d'insuffisance rénale chez tout greffé.
- Le risque infectieux est variable dans le temps. Il conditionne l'antibiothérapie probabiliste.

## INTRODUCTION

Plusieurs milliers de patients transplantés dont certains depuis de nombreuses années (depuis son essor après l'introduction de la ciclosporine) sont actuellement suivis en France. A l'occasion de vacances, de déplacements privés ou professionnels, loin de leurs centres de suivi, certains patients vont être amenés à consulter dans l'hôpital le plus proche pour une pathologie variée.

Les chirurgies les plus fréquentes sont digestives (53%) avec des cholécystites, sigmoïdite, hémorragies digestives [1]. En chirurgie réglée, l'orthopédie est fréquente, la chirurgie tumorale ORL ou cutanée, la chirurgie vasculaire, de même que la gynécologie obstétrique sont régulièrement concernées. Les services d'anesthésie et de réanimation sont donc maintenant régulièrement confrontés [2] à ce type de patients.

## LES PARTICULARITES SELON LES ORGANES

Le greffon rénal est habituellement en position iliaque, souvent palpable et facilement accessible à une échographie, mais il existe actuellement des doubles greffes. L'allogreffe provenant de donneur vivant apparenté présente un risque immunologique moindre habituellement, mais l'impact plus favorable en matière d'anesthésie réanimation n'est pas établi. Le contrôle échographique récent (disponible dans le dossier) et l'état vasculaire du pédicule greffé peuvent être des arguments de mauvaise tolérance à une hypotension. Une hypertension artérielle est fréquemment retrouvée, et en général prise en charge, car elle est fréquente sous ciclosporine.

La greffe pulmonaire est souvent double pour toutes les pathologies à risque infectieux, mais il existe des transplantations monopulmonaires qui sont caractérisées par des inversions du ratio ventilation/perfusion très brutales en cas de pneumopathie. La notion de « roue de secours » du poumon natif est fausse. La forme bi phasique de la courbe de capnographie permet de détecter une anomalie ou une aggravation de cette répartition.

La transplantation hépatique peut s'accompagner secondairement de pathologie de la voie biliaire propre responsable d'infection et d'anomalie du bilan biologique (cytolyse ou cholestase). Ceci doit faire demander un avis spécialisé. Il existe un risque de récidive de la pathologie initiale virale (Hépatites B ou C) nécessitant selon le type des traitements complexes présentant de nombreuses interactions médicamenteuses.

La greffe orthotopique du cœur entraîne des particularités physiopathologiques qui peuvent être importantes. Elle entraîne une dénervation initiale. La suppression de l'influence vagale élève le rythme cardiaque de base [3] à 90 -110 b/min. Il peut exister à l'inverse des bradycardies soit par dysfonction sinusale, soit par trouble de conduction, moins fréquente en cas de transplantation bicavale respectant les oreillettes. La mise en place d'un entraînement électrosytolique permanent est nécessaire chez 10 à 20 % des patients. La tolérance à l'effort serait meilleure avec une stimulation double chambre [4]. L'interprétation de l'électrocardiogramme est parfois difficile en raison de la persistance de l'activité auriculaire de l'oreillette native avec donc 2 ondes P, en cas d'utilisation de la technique de Shumway (de moins ne moins fréquente, mais utilisée systématiquement chez les greffés anciens),.

L'autre conséquence de la dénervation efférente est la suppression du baroréflexe sympathique lors d'une hypovolémie ou d'un choc septique. Mais la désafférentation ventriculaire elle-même diminue la hausse des résistances périphériques et le taux de noradrénaline en réponse à une baisse du retour veineux. Elle persiste plusieurs mois après la greffe. Une accélération cardiaque peut survenir par sécrétion de catécholamines surrénaliennes,

mais cette réponse est retardée et plus limitée. Ainsi, l'augmentation du débit est surtout due à une augmentation du volume systolique, réalisant un exemple expérimental de la loi de Franck Starling.

Le nouveau cœur à priori sain, transplanté à un patient insuffisant cardiaque, va devoir s'adapter aux résistances vasculaires pulmonaires souvent élevées. L'utilisation de NO inhalé est souvent utile en postopératoire, mais à plus long terme cette adaptation est en général faite. Il faut noter que l'état hémodynamique est mal corrélé avec le rejet [5], et qu'une amélioration ou un état stabilisé ne doit pas en dispenser la recherche. Des troubles rythmiques supraventriculaires ou une fibrillation auriculaire sont possibles et sont des signes d'alerte. Les digitaliques n'ont alors aucune efficacité, les autres antiarythmiques restant utilisables.

Les sympathomimétiques indirects comme la dopamine qui agissent en libérant la noradrénaline pré synaptique voient leur effet bêta compromis par la dénervation. L'action dopaminergique et alpha-mimétique persiste. L'effet bêta mimétique direct postsynaptique (isoprénaline, dobutamine) est peu modifié [6]. En fait, il semble exister une diminution des récepteurs bêta 1 et une augmentation des bêta 2. Ceci plaiderait pour une action renforcée des bêtas mimétiques non sélectifs comme l'isoprénaline ou l'adrénaline. La noradrénaline aurait par contre moins d'action inotrope.

## TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS ET REJETS

### *Traitements et effets secondaires*

Le traitement immunosuppresseur standard est le plus souvent triple associant un agent de type anticalcineurine, un corticoïde et un inhibiteur de synthèse de l'ADN. L'anticalcineurine peut être la ciclosporine A (Sandimmum ou Neoral®) ou le tacrolimus (Prograf). Les effets secondaires de la ciclosporine sont surtout le risque d'insuffisance rénale et l'hypertension artérielle. Le corticoïde (méthylprednisolone) est débuté dès l'intervention, puis diminué progressivement jusqu'à 10-20 mg par jour. Un inhibiteur de synthèse de l'ADN est soit l'azathioprine (Imurel®) soit surtout actuellement le mycophénolate (Cellcept®). La majorité des équipes européennes utilise par ailleurs une induction initiale lors de la greffe, comportant un sérum antilymphocytaire ou un anticorps monoclonal (antiCD 25, Simulect®) de façon à moduler la présentation de l'antigène.

L'objectif du traitement initial est de pouvoir baisser le taux résiduel de ciclosporinémie à des valeurs le moins toxique possible, soit en RIA entre 200 et 300 ng/ml. Cette concentration cible est nettement abaissée après la première année (parfois à moins de 100 ng/ml) et il est utile de connaître rapidement le protocole du patient. Certains patients sont suivis actuellement non plus avec la concentration résiduelle mais avec un dosage réalisé à la deuxième heure (C2). Les médicaments métabolisés par le cytochrome P450 et le sous type 3A4 interfèrent avec le métabolisme des anticalcineurines (**tableau 1**). Des modifications postopératoires brutales de cinétique sont alors à anticiper. Des dosages plasmatiques, voir une modélisation pharmacocinétique peut être alors utile [7]. De nouveaux protocoles voient actuellement leur

indication s'étendre (**tableau 2**), dans le but de diminuer le rejet chronique. Le Cellcept® est de plus en plus utilisé. Il est parfois responsable de tableaux douloureux digestifs trompeurs. Une toxicité hématologique est plus rare, et n'est pas corrélée à la concentration résiduelle. L'utilisation de ces traitements en particulier dans des conditions de réanimation complexe est encore imparfaitement connue, comme l'utilisation du tacrolimus injectable, ou du mycophénolate lors de souffrance splanchnique. De ce fait, une modification du protocole initial n'est souhaitable qu'avec l'accord de l'équipe de transplantation. Les inhibiteurs de la mTor (mammalian Target of rapamycine) sont commercialisés sous deux formes (sirolimus, everolimus) et ne présentent pas de toxicité rénale. Ils sont donc prescrit à certains transplantés anciens. Ils ont une action bloquante de la cicatrisation et doivent en principe être arrêtés plusieurs jours avant une intervention réglée. Ils sont responsables de rares cas de pneumopathies immunoallergiques non infectieuses.

Les traitements immunosuppresseurs qui sont de plus en plus sélectifs, ne suppriment néanmoins pas toute défense contre l'infection. Les monocytes sont particulièrement importants dans la défense contre les germes intracellulaires (listeria, *Legionella*, mycobactéries). Les lymphocytes NK (Natural Killer), importants dans la défense antivirale, sont souvent préservés.

Tableau 1. Exemples d'interactions médicamenteuses avec la ciclosporine

| Interférences médicamenteuses et C P450 3A4 | |
|---|---|
| SUBSTRATS | INHIBITEURS |
| • Astemizole (Hismanal®) | • Jus de pamplemousse |
| • Atorvastatine | • Sildenafil (Viagra®) |
| • Loratidine (Clarytin®) | • Mibefradil (Posicor®) |
| • Lovastatine | • Kétoconazole |
| • Midazolam (Hypnovel®) | • Indinavir (Crixivan®) |
| • Quinidine | • Ritonavir (Norvir®) |
| • Simvastatine | • Saquinavir (Invirase®) |
| • Macrolides | • Diltiazem Verapamil |
| | • Imidazolés |

Tableau 2. Principaux immunosuppresseurs commercialisés utilisés en transplantation d'organe

| *Inhibition* | *Produits (DCI)* | *Noms* | *Site d'action* | *Action* | *Toxicité principale* | *Posologie (habituelle)* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Lympho | SAL<br>OKT3<br>basiliximab<br>dacliximab | Thymoglobuline<br>Orthoclone<br>Simulect<br>Zenapax | Global<br>CD3<br>CD25<br>idem | suppression | hemato<br>immunisation | 2,5 mg/kg/j<br>1 dose/j<br>20 mg x 2 fois |
| Synthèse cytokines | ciclosporine<br>tacrolimus (FK506) | Neoral<br>Prograf, Advagraf | Calcineurine<br>idem | transcription<br>IL2 | rénale<br>diabète | 0,5-6 mg/kg/j<br>1-5 mg/j |
| Action cytokines | stéroïdes<br>rapamycine<br>sirolimus<br>everolimus | Medrol<br><br>Rapamune<br>Certican | IL1,NfkappaB<br>mTor<br><br>idem | IL1<br>CD28/IL2 | endocrine<br>cicatrisation<br>pneumo | 0 -1 mg/kg/j<br>2-6 mg/j |
| Synthèse ADN | azathioprine<br>mycophenolate | Imurel<br>Cellcept<br>Myfortic | Purine<br>IMPDH | Lympho<br>T § B | hémato, foie<br>digestif | 2,5 mg/kg/j<br>1-3 g/j |

### *Rejet aigu*

En greffe cardiaque le rejet fait courir un risque vital. Le diagnostic différentiel doit se faire entre rejet d'allogreffe, infarctus du myocarde non douloureux chez le transplanté (intérêt du dosage systématique de la troponine), et myocardite.

Le rejet peut être suspecté devant une insuffisance ventriculaire droite, une cardiomégalie d'apparition récente, des troubles rythmiques, une diminution de l'amplitude des complexes ECG (indice de Shumway), une hépatomégalie, une fièvre. L'altération de la fonction systolique est tardive, à un stade mettant en jeu le pronostic vital à court terme. Le rejet doit donc être diagnostiqué précocement [3] par échocardiographie (œdème, dilatation du VD, diminution du temps de relaxation isovolumétrique du VG ou TRIVG < 60 ms) et par biopsie endocavitaire du VD (classification de Billingham revue par l'ISHLT en 4 stades).

Dans les autres transplantations le rejet se traduit par une anomalie métabolique aboutissant à une élévation de la créatinémie ou de la bilirubinémie. En réanimation, l'intérêt d'une biopsie doit être contrebalancé par le risque de iatrogénie (hémorragie). Le traitement d'une crise de rejet aigu est efficace dans plus de 90% des cas et comporte un bolus de corticoïde (10 à 15 mg/kg) durant 3 jours, éventuellement associé à la prescription de sérum anti lymphocytaire ou d'un anticorps monoclonal. Le rejet humoral est plus rare, mais souvent méconnu et résistant. Son traitement est particulier (plasmaphérèse, gamma-globulines, rituximab).

### *Rejet chronique*

Le rejet chronique, dans n'importe quelle transplantation d'organe, aboutit à des lésions irréversibles progressives touchant l'endothélium vasculaire. Le problème myocardique le plus

important chez un transplanté ancien est l'athérosclérose coronarienne, forme de rejet chronique [8] estimée en fréquence entre 40 et 50% à 5 ans. Elle est souvent diffuse, peu accessible à une revascularisation. Cette évolution est grave et constitue un piège en se présentant sous une forme aiguë de dyspnée ou d'insuffisance rénale. La retransplantation est possible, mais ses résultats sont nettement inférieurs.

En transplantation rénale la forme chronique du rejet aboutit à une insuffisance rénale chronique observable biologiquement et histologiquement. En transplantation pulmonaire, cette forme de rejet aboutit à une bronchiolite chronique (baisse de la DL50) sévère résistante aux bêta mimétiques et rendant les conditions de ventilation artificielle délicates.

## ANESTHESIE REANIMATION

### *Problèmes métaboliques*

Les candidats à une transplantation cardiaque ou hépatique pour cirrhose ont fréquemment une hyponatrémie. Celle-ci est corrigée en postopératoire. Les vaptans sont en cours d'évaluation dans ce contexte. Les variations rapides de la natrémie sont dangereuses d'autant que des atteintes de la substance blanche sont aussi décrites avec la ciclosporine. Les corticoïdes favorisent la surcharge hydrosodée et la prise de poids, les patients devant donc être pesés.
Les corticoïdes, le tacrolimus sont des facteurs favorisant un état diabétique. Un traitement insulinique est donc fréquemment nécessaire en périopératoire. En transplantation hépatique le métabolisme glucidique spécifique incite à la prudence, et à un régime moins strict de correction de la glycémie [9].

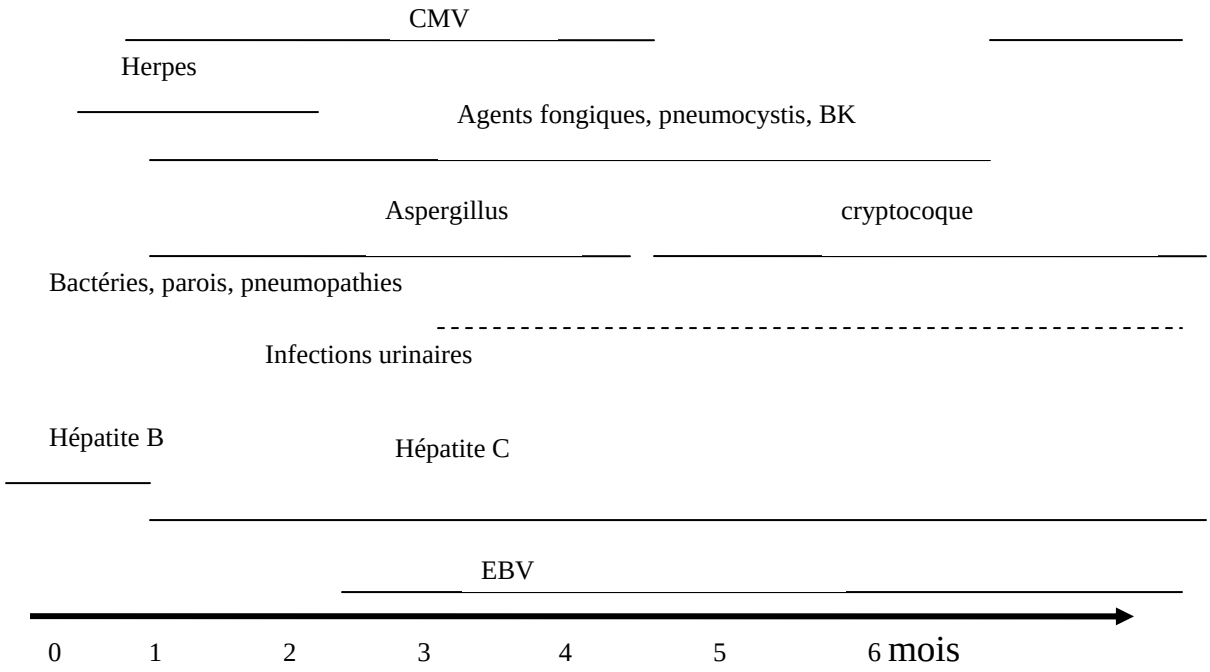
### *Greffe et infection*

Il existe des périodes à risque. Les infections sont plus fréquentes la première année après la greffe, ainsi que lors des périodes de traitement des rejets. La réactivation ou la primo-infection virale à cytomégalovirus (CMV) est fréquente. Il existe peu de vraie neutropénie en transplantation d'organe, celle-ci étant souvent définie comme des leucocytes inférieurs à 3000/mm$^3$, c'est-à-dire avec un seuil beaucoup plus haut qu'en hématologie. Certaines périodes sont classiquement associées à des agents infectieux opportunistes [10] en particulier fongique mais aussi parfois tuberculeux (**fig. 1**). L'éducation et la prévention ont fait reculer la toxoplasmose, la listériose et la pneumocystose autrefois classique. Beaucoup de greffés âgés, et malgré la vaccination, présentent en période hivernale des grippes ou des pneumopathies à pneumocoques.

L'association d'une fièvre et d'un état de choc est une urgence vitale. La prise ne charge des premières heures et une antibiothérapie adaptée proche des protocoles des patients aplasiques a un impact sur la survie. La recherche d'une porte d'entrée et la confirmation d'une septicémie sont indispensables. L'étiologie peut être une septicémie sur cathéter (parfois de type longue durée « groshung » laissé en place pour des cures d'antiviraux. Ceci oriente l'antibiothérapie. La prise en charge hémodynamique est voisine de celle des chocs septiques mais la rapidité

d’évolution est imprévisible. Curieusement l’expérience montre que la période initiale parait parfois mieux tolérée que chez le patient non transplanté, peut-être à cause des corticoïdes. Il peut ensuite s’y associer une incompétence myocardique rapide.

Figure 1. *Apparition dans le temps des différentes infections. CMV : cytomégalovirus, EBV : Ebstein Barr Virus. Le trait discontinu représente la période hospitalière durant laquelle le traitement immunosuppresseur est au maximum.*




## *Greffe et transfusion*

L'existence d'un état de tolérance immunitaire associé à une sensibilité accrue aux maladies infectieuses transmissibles doit faire limiter la prescription de transfusions sanguines. Le recours aux techniques d'hémodilution et/ou de récupération de sang est hautement souhaitable [11]. La transfusion de concentrés d'hématies est possible, mais afin de diminuer les réponses immunitaires, le choix de produits déleucocytés et phénotypés est recommandé. Pour certains, l'irradiation pré-transfusion de ces produits améliore la tolérance immunologique, mais ceci n’est vraiment démontré qu’en hématologie. Dans le cadre de l'urgence, il peut être difficile d'obtenir de telles hématies surtout en cas de présence d'agglutinines irrégulières. Ceci est particulièrement important chez le transplanté rénal où elles peuvent être dues soit à un programme de transfusion soit à des transfusions itératives pendant les séances d'hémodialyses. Il est impératif d'utiliser des produits sanguins dont le risque de transmission CMV [12] est rarissime, ce qui est assuré en

pratique avec la qualité de la déleucocytation actuelle des concentrés globulaires. Il est donc inutile en France de demander des produits CMV négatifs en dehors de la greffe pulmonaire et de certains patients à risque.

### *Anesthésie*

L'anesthésie locorégionale a été pratiquée pour transplantation rénale. Chez un transplanté cardiaque, le risque de vasoplégie est majoré après anesthésie rachidienne et il n'y a pas de tachycardie réflexe. La variabilité sympathique a été montrée comme altérée au moins les premières années [13]. Dans tous les cas, les précautions d'hygiène doivent être particulièrement strictes.

La chirurgie ambulatoire n'est pas recommandée en raison de la morbidité plus élevée (47% après cœlioscopie) chez ce type de patient. Bien que de nombreux agents anesthésiques aient une action in vitro immunosuppressive, l'anesthésie générale n'a pas démontré d'interférence clinique avec l'évolution de la transplantation. Beaucoup de patients étant traités pour hypertension, les protocoles anesthésiques doivent rejoindre les précautions habituelles dans ce type de pathologie. Les IEC sont parfois prescrits et doivent être interrompus. Les calciums bloqueurs sont souvent prescrits et ont démontré un certain rôle protecteur rénal avec la ciclosporine. Les statines sont très fréquemment prescrites, voire systématiquement, et doivent être poursuivies. Elles diminuent la mortalité post transplantation indépendamment de l'action sur le cholestérol [14]. C'est surtout la pravastatine qui est utilisée, car son métabolisme n'interfère pas avec le cytochrome P450, à la différence des autres statines. En cas d'utilisation d'une autre statine et du risque d'interférence post opératoire avec d'autre médicament ou antibiotique une vigilance particulière doit être portée à l'apparition d'une rhabdomyolyse.

La grossesse est un événement potentiel chez une transplantée, qui pose le problème de la réanimation de l'enfant et de l'interaction des médicaments immunosuppresseurs avec le nouveau-né et la période de l'allaitement (**tableau 3**). La décision multidisciplinaire est difficile en raison du risque de tératogénicité, mais certains médicaments ont montré leur innocuité chez la femme enceinte et son enfant.

Tableau 3. Immunosuppresseurs et grossesse (précaution ou interdiction)

| AUTORISE | NON AUTORISE |
|---|---|
| CORTICOID (Espacer allaitement) | CELLCEPT (tératogénicité, allaitement non autorisé) |
| CICLOSPORINE (Surveiller TA, passage faible dans le lait) | METHOTREXATE (tératogénicité prolongée, arrêt > 3 mois) |
| PROGRAF (Eviter allaitement) | RAPAMUNE (non autorisé sauf nécessité ++, allaitement déconseillé) |
| | CERTICAN (non autorisé sauf nécessité ++, allaitement non autorisé) |

### *Réveil et complications neurologiques*

La ciclosporine abaisse le seuil épileptogène et un tableau de coma brutal fébrile peut être post critique. Une absence de réveil doit faire rechercher un tableau d'état de mal infra clinique. Les pathologies du sommeil sont fréquentes chez les insuffisants rénaux ou cardiaques. La transplantation corrige le plus souvent rapidement ces pathologies [15]. La constatation d'hypoxie nocturne doit alors plutôt s'orienter sur la recherche d'une cause pulmonaire.

L'indication de ponction lombaire doit être large devant une pathologie d'allure méningée ou une encéphalite. Elle doit rechercher le cryptocoque par une coloration à l'encre de chine et une PCR. Une listériose d'origine alimentaire est maintenant plus rare, mais reste une cause de tableau méningé, particulièrement en greffe rénale, malgré les conseils diététiques. Elle est volontiers septicémique (60%) facile à isoler, et peut être responsable d'endocardite. La mortalité de la listériose est encore élevée jusqu'à 30% malgré une sensibilité excellente à l'association ampicilline-aminoside. La toxoplasmose cérébrale est rare actuellement du fait de la prophylaxie par bactrim. De même, les tableaux d'herpès diffus avec atteinte encéphalique sont devenus exceptionnels. Les atteintes fongiques aspergillaires ou mucorales sont rarement sous la forme d'un tableau aigu extrahospitalier. Les pathologies fongiques emboliques ou les sinusites semblent par contre en augmentation surtout en transplantation d'organe thoracique [16]. Dans tous ces tableaux, le contrôle des lésions cérébrales par imagerie doit être systématique.

### *Greffe et pneumopathie*

Les pneumopathies infectieuses sont les plus fréquentes en transplantation pulmonaire (22%), puis hépatique et cardiaque (5 à 17%) et enfin rénale [17] (1 à 2%). Le vieillissement de la population des patients transplantés amènent une recrudescence de pathologies pulmonaires hivernales communautaires virales ou bactériennes (pneumocoques ou hémophilus). Le vaccin grippal est largement proposé bien que étant moins efficace chez le transplanté. Tous les virus impliqués dans la pathologie hivernale peuvent donner des tableaux ORL ou de toux fébrile. Les périodes épidémiques à virus respiratoire syncytial (VRS) donne lieu à des tableaux sévères de pneumopathie dyspnéisante [18] obstructive, en particulier chez les transplantés pulmonaires, nécessitant parfois une hospitalisation en réanimation et un traitement antiviral en aérosol. Les infections virales en stimulant l'interféron peuvent aussi être les starters d'épisodes de rejet.

Même en cas de forte suspicion de pneumocoque une céphalosporine de 3$^{e}$ génération est prescrite en première intention devant le risque de pneumocoque de sensibilité diminuée (jusqu'à 40%). Le pneumocoque peut être responsable d'endocardite ou de méningite, voire de péritonite médicale comme d'autres bactéries [19]. Un certain nombre de patients ayant eu de nombreuses hospitalisations ou d'anciens dialysés sont porteurs en nasal de staphylocoque résistant à la méticilline et peuvent être atteints de pneumopathie à ces germes. Les antécédents, une fiche résumée ou le contact téléphonique de l'équipe traitante sont utiles au choix thérapeutique. Certaines formes évolutives sont particulières aux transplantés. Les légionelloses ont une forme évolutive parfois abcédée. Des tuberculoses ont une forme miliaire de type SDRA. Les pneumonies aspergillaires bien que présentant assez souvent le signe du halo n'évoluent pas vers

une excavation de type grelot mais vers une forme extensive non systématisée [16]. Les indications de prélèvements par lavage alvéolaires ou distaux protéges doivent être larges et ne sont pas plus risquées que chez les autres patients. La recherche de *Pneumocystis carinii* doit être poursuivie, même si la prophylaxie systématique a rendu cette probabilité faible, car le traitement est spécifique.

Un diagnostic différentiel de la pneumopathie virale diffuse est représenté actuellement par le diagnostic difficile de pneumopathie immunoallergique [20] induite par certains immunosuppresseurs comme le sirolimus qui commence à être utilisé en clinique.

Le développement récent de nouveaux protocoles immunosuppresseurs associé à une bonne connaissance de la physiopathologie permet d'espérer une amélioration du risque de la prise en charge des transplantés. Il ne faut pas hésiter à contrôler les connaissances récentes des effets secondaires et des interactions médicamenteuses.

## BIBLIOGRAPHIE


1. Benjamin ER, Jim J, Kim TJ, Meals C, Gritsch HA, Tillou A, Cryer HG, Hiatt JR. Acute care surgery after renal transplantation. Am Surg 2009 ; 75 : 882-6.
2. Melendez JA, Delphin E, Lamb J, Rose E. Noncardiac surgery in heart transplant recipients in the cyclosporine era. J Cardiothorac Vasc Anesth 1991; 5: 218-20.
3. Emery RW, Miller LW. Handbook of cardiac transplantation. Mosby, St Louis, 1996.
4. Midei MG, Baughman KL, Achuff SC, et al. Is atrial activation beneficial in heart transplant recipients? J Am Coll Cardiol. 1990 ; 16: 1201-4.
5. Bolling SF, Putnam JB, Abrams GD, et al. Hemodynamics versus biopsy findings during cardiac transplant rejection. Ann Thorac Surg. 1991 ; 51: 52-5.
6. De Broux E, Lagac, G, Dumont L, Chartrand C. Efficacy of dobutamine in the failing transplanted heart. J Heart Lung Transplant. 1992; 11: 1133-9.
7. Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. Clin Ther 2002; 24: 330-50.
8. Scheidt W, Ziegler U, Kemkes BM, Erdmann E. Heart Transplantation : hemodynamics over a five-year period. J Heart Lung Transplant. 1991 ; 10: 342-350.
9. Keegan MT, Wright DR. Sodium, potassium and glucose management in organ transplantation. Curr Opin Organ Transplant 2010;15:383-9.
10. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. N Engl J Med 1998 ; 338 :1741-51
11. Dood RY. The risk of transfusion - transmitted infection. N Eng J Med 1992, 327: 419-21.
12. Lamberson HV, Dock NL. Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection. Transfusion 1992, 32: 196-8.

13. van De Borne P, Neubauer J, Rahnama M, Jansens JL, Montano N, Porta A, Somers VK, Degaute JP. Differential characteristics of neural circulatory control: early versus late after cardiac transplantation. Circulation. 2001;104:1809-13.
14. Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Laks H, Wener L, Hage A, Hamilton MA, et al. Ten-year follow-up of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients. J Heart Lung Transplant. 2005;24:1736-40.
15. Lee JJ, Kim JS, Kim JA, Kang JG, Kim JH, Jung HH. Improvement of sleep-related breathing disorder in patients with end-stage renal disease after kidney transplantation. Clin Transplant 2009; 10:1399-12
16. Kaiser L, Rochat T. Aspergillus lung pathology in transplant patients. Rev Mal Respir. 1996; 13(5 Suppl): S93-101.
17. Mermel LA, Maki DG. Bacterial pneumonia in solid organ transplantation. Semin Respir Infect 1990; 5: 10-29.
18. Wendt CH. Community respiratory viruses: organ transplant recipients. Am J Med 1997; 102: 31-6.
19. Horn S, Holzer H, Horina JH. Spontaneous bacterial peritonitis in a patient with nephrogenic ascites during an episode of acute renal transplant rejection. Am J Kidney Dis. 1996; 27: 441-3.
20. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, Ross DJ, Gritsch HA, Kendrick EA, et al. Sirolimus-associated pulmonary toxicity. Transplantation 2004; 77: 1215-20.