

Université de Montréal

**Avantages d'un supplément nutritif monomérique
et de la corticothérapie au cours
de la transplantation médullaire**

par
Ginette Caron
Département de Nutrition
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc)
en nutrition

décembre, 2000

© Ginette Caron, 2000

QW
145
N58
2001
N.004

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

*Avantages d'un supplément nutritif monomérique
et de la corticothérapie au cours
de la transplantation médullaire*

présenté par :

Ginette Caron

OLIVIER RECEVEUR
Président-rapporteur

MICHÈLE HOUDE-NADEAU
Directeur de recherche

ROBERT BÉLANGER
Codirecteur

ERNEST SEIDMAN
Membre du jury

3 suivantes :



Mémoire accepté le : _____

SOMMAIRE

La transplantation médullaire offre une cure possible pour une variété de cancers hématologiques et autres maladies non-malignes autrefois fatales. Le traitement cytoréducteur pré-greffe combiné à des procédures prophylactiques contre les infections et la réaction du greffon versus l'hôte (RGVH) ont permis d'améliorer considérablement la survie des greffés de moelle allogénique. L'impact de la procédure est toutefois encore très sévère sur le plan nutritionnel, clinique et infectieux.

Cette étude exploratoire prospective consiste à investiguer le rôle protecteur d'un supplément nutritif monomérique oral (VIVONEX PLUS™[Novartis Nutrition]) avec ou sans corticostéroïdes, sur l'état protéino-énergétique, la toxicité gastro-intestinale, et les complications post-greffe reliées à la transplantation médullaire.

Le groupe étudié est constitué de 24 patients adultes âgés de 21 à 55 ans, référés pour une première greffe de moelle allogénique apparentée à l'hôpital Maisonneuve-Rosemont de Montréal durant la période s'étendant de janvier 1997 à mai 1998. Les maladies hématologiques incluent la leucémie myéloïde chronique (9), la leucémie aiguë non-lymphoblastique (4), le syndrome myélodysplasique (4), le myélome multiple (4), le lymphome hodgkinien (2), et la leucémie aiguë lymphoblastique (1). Les sujets sélectionnés ont été randomisés selon quatre branches d'étude à savoir : 1) avec suppléments nutritif monomérique oral (n=6), 2) avec corticostéroïdes (n=6), 3) avec supplément nutritif et corticostéroïdes (n=6), 4) groupe témoin (n=6). Les sujets sélectionnés dans les groupes avec supplément devaient prendre le supplément à partir du début du régime de conditionnement pré-greffe jusqu'au jour 21 post-greffe. Les sujets des groupes avec corticostéroïdes recevaient durant 7 jours consécutifs (jour+5 à +12) 1 mg/kg de glucocorticoïdes.

La thérapie de conditionnement pré-greffe, la médication prophylactique immunosuppressive (versus RGVH), et les mesures de prévention versus les infections

nosocomiales étaient appliquées pour tous les patients conformément au protocole des allogreffes de l'unité de transplantation médullaire de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont. Un soutien nutritionnel parentéral était débuté lorsque les apports oraux couvraient moins de 60% des besoins estimés en énergie et/ou en protéines. La toxicité digestive a été mesurée selon les critères de toxicité orale et gastro-intestinale de l'OMS et la toxicité intestinale était aussi évaluée pour l'entéropathie exsudative, par mesure de la clairance de l'alpha₁antithrypsine (AT). Une première évaluation a été réalisée au moment du recrutement puis, au cours de 4 périodes s'étendant du jour 0 jusqu'au jour +27 post-greffe.

Les résultats suggèrent que la perte de poids, l'apport alimentaire, et le bilan azoté sont comparables pour tous les groupes. La clairance de l'AT ne supporte pas notre hypothèse de recherche pour les groupes expérimentaux. Les résultats n'ont montré aucune différence significative entre les groupes en ce qui concerne la durée d'hospitalisation, la durée du soutien nutritionnel, la sortie d'aplasie (neutrophiles > 500/mm³), la mucosité et la diarrhée, ni pour l'incidence des complications infectieuses, la maladie veino-occlusive (VOD) et la RGVH. La courbe de survie à long terme (>2 ans) était significativement améliorée pour les sujets recevant le supplément nutritif monomérique ($P=0.026$).

Ces résultats suggèrent que la prise de supplément nutritif monomérique sous forme orale ainsi que l'addition de corticostéroïdes au cours de la greffe de moelle allogénique apparentée n'offre pas de bénéfice apparent à court terme. Toutefois, l'amélioration de la survie observée chez les sujets recevant le supplément nutritif montre la possibilité d'une immunomodulation nutritionnelle thérapeutique. D'autres études utilisant un soutien nutritionnel entéral avec supplément nutritif monomérique seraient souhaitables afin d'en investiguer le rôle immunomodulateur.

TABLE DES MATIÈRES

<i>SOMMAIRE</i>	<i>iii</i>
<i>LISTE DES TABLEAUX</i>	<i>ix</i>
<i>LISTE DES FIGURES</i>	<i>x</i>
<i>LISTE DES ABRÉVIATIONS</i>	<i>xi</i>
<i>DÉDICACE</i>	<i>xiii</i>
1. Introduction	1
2. Revue des travaux antérieurs	3
2.1 La transplantation médullaire.....	3
2.1.1 Description générale.....	3
2.1.2 Complications métaboliques.....	4
2.1.3 Complications cliniques.....	6
2.1.3.1 Régime de conditionnement	6
• Complications post-greffe.....	6
• Complications tardives.....	8
2.1.3.2 Réaction du greffon versus l'hôte.....	9
• Description.....	9
• Traitement prophylactique.....	9
• Modalités thérapeutiques de la RGVH.....	10
2.1.4 Complications infectieuses.....	10
2.1.4.1 Infections des voies respiratoires.....	10
2.1.4.2 Infections de la voie digestive.....	11
2.1.4.3 Mesures prophylactiques.....	11
2.2 La toxicité digestive au cours de la transplantation médullaire.....	12
2.2.1 Définition.....	12
2.2.2 Prévalence et incidence.....	12
2.2.2.1 Toxicité au régime de conditionnement pré-greffe.....	12
2.2.2.2 Toxicité associée à la RGVH.....	13
2.2.3 Physiopathologie.....	14
2.2.4 Méthodes d'évaluation	15

2.2.4.1	Mesure de la toxicité intestinale.....	15
♦	Mesure de la perméabilité intestinale.....	16
♦	Mesure d'entéropathie exsudative.....	17
2.2.4.2	Mesure de la mucosité orale.....	18
2.2.5	Traitement.....	19
2.2.5.1	Mesures préventives.....	19
•	Modification de l'atteinte pharmacologique.....	20
•	Agents modificateurs de la prolifération cellulaire.....	20
•	Approche antimicrobienne/anti-inflammatoire.....	22
2.2.5.2	Mesures curatives de la mucosité établie.....	22
2.3	La corticothérapie au cours de maladies aiguës.....	23
2.3.1	Effet des corticostéroïdes dans la réponse au stress.....	23
2.3.2	Réponse normale de l'axe hypothalamo-pituitaire.....	24
2.3.3	Corticothérapie dans les soins aigus.....	25
2.3.4	Rôle des glucocorticoïdes dans la maturation intestinale.....	26
2.4	Les besoins nutritionnels au cours de la transplantation médullaire.....	26
2.4.1	Évaluation des besoins énergétiques.....	27
2.4.2	Évaluation des besoins protéiques.....	28
2.4.3	Diminution des apports alimentaires.....	28
2.5	Le soutien nutritionnel au cours de la transplantation médullaire.....	29
2.5.1	Soutien nutritionnel et voie d'accès.....	29
2.5.2	Considérations particulières.....	30
2.5.2.1	Électrolytes et micronutriments.....	30
2.5.2.2	Diabète iatrogénique.....	31
2.5.2.3	Maladie veino-occlusive.....	31
2.5.2.4	Réaction du greffon versus l'hôte.....	32
2.5.3	Utilisation des formules nutritives entérales spécialisées.....	32
2.5.3.1	Les formules monomériques.....	34
2.5.3.2	La glutamine.....	35
•	Définition et rôle.....	35
•	Inocuité et stabilité.....	36

• Indications.....	37
• Expériences chez les greffés de moëlle osseuse.....	37
2.5.4 Modèle théorique.....	38
3. Hypothèses et objectifs.....	40
3.1 Hypothèses.....	40
3.2 Objectif général.....	40
3.3 Objectifs particuliers.....	40
4. Méthodologie.....	42
4.1 Description de l'échantillon étudié.....	42
4.2 Schéma de l'étude.....	43
4.2.1 Protocoles pré et post-transplantaton médullaire.....	45
4.2.2 Variable indépendante: corticostéroïdes.....	45
4.2.3 Variable indépendante: supplément nutritif monomérique.....	45
4.2.4 Algorithme du soutien nutritionnel.....	46
4.3 Description des volets cliniques.....	48
4.3.1 Évaluation nutritionnelle.....	48
4.3.1.1 Le statut pondéral.....	48
4.3.1.2 La composition corporelle.....	48
◆ Réserves protéino-énergétiques somatiques.....	48
◆ Réserves protéino-énergétiques viscérales.....	50
4.3.1.3 Les besoins énergétiques et protéiques.....	51
4.3.1.4 L'apport nutritionnel.....	51
4.3.2 Mesures de toxicité digestive.....	52
4.3.2.1 Clairance d'alpha ₁ antitrypsine.....	52
4.3.4 Complications cliniques et métaboliques.....	53
4.3.5 Description du volet financier.....	54
4.3.5.1 Coûts directs associés.....	54
4.3.5.2 Qualité de vie.....	54
4.5 Analyse des résultats.....	54
5. Résultats et discussion.....	56
5.1 Article.....	56

5.2 Résultats complémentaires.....	90
5.2.1 Apports alimentaires.....	90
5.2.2 Durée du soutien nutritionnel.....	90
5.2.3 Toxicité digestive.....	92
5.2.4 Infections et autres complications.....	92
6. Discussion générale.....	93
6.1 Apports alimentaires.....	93
6.2 Soutien nutritionnel.....	93
6.3 Toxicité digestive.....	94
6.4 Infections et autres complications.....	95
6.5 Survie.....	96
7. Conclusion.....	99
8. Bibliographie.....	100
<i>REMERCIEMENTS.....</i>	<i>xiv</i>
<i>ANNEXES</i>	
<i>I Formule de consentement.....</i>	<i>xv</i>
<i>II Protocole de recherche.....</i>	<i>xvi</i>

LISTE DES TABLEAUX

- I.** Comparaison de différents systèmes de scorage de la mucosite.....19
- II.** Principaux facteurs reliés à l'hypocorticisme chez les patients en soins aigus...24
- III.** Plan de progression du supplément nutritif monomérique VivonexPlus™.....46
- IV.** Évaluation clinique de la toxicité digestive.....52

LISTE DES FIGURES

1. Complications au cours de la transplantation médullaire.....5
2. Schéma de l'étude.....43
3. Schéma de l'algorithme du soutien nutritionnel.....47

LISTE DES ABRÉVIATIONS

A .A.	acide aminé
ADN	Acide désoxyribonucléique
ANR	Apports nutritionnels recommandés (1990)
APT	alimentation parentérale totale
B.AZ.	Bilan azoté
C.	groupe avec corticostéroïdes
CB	circonférence brachiale
CMV	cytomégalovirus
CSA	cyclosporine A
En.	Énergie
F	Femme
H	Homme
G-CSF	« granulocyte-colony stimulating factor »
GM-CSF	« granulocyte macrophage-colony stimulating factor »
GM+	gram + (bactériémie)
GM-	gram- (bactériémie)
GSH	glutathion
HLA	antigène leucocytaire humain
HSV	herpès simplex virus
HZV	herpès zoster virus
IL-11	Interleukin-11
IMC	indice de masse corporelle
IRN	indice de risque nutritionnel
Jr.0	jour 0 ou jour greffe
kJ	kilojoule
OMS	Organisme Mondial de la Santé
PCT	pli cutané tricipital
RGVH	réaction du greffon versus l'hôte

TM	transplantation médullaire
V.	groupe avec supplément oral
V.C.	groupe avec corticostéroïdes et supplément nutritif oral
VOD	maladie veino-occlusive
SEM.1	semaine 1
SEM.2	semaine 2
SEM.3	semaine 3
SEM.4	semaine 4
T	groupe témoin
SRDA	syndrome de détresse respiratoire aiguë

*Toujours structurer l'histoire
avant de passer à l'écriture.*

Poser les solives.

Assurer les poutres.

Ensuite, oui, écrire.

Arlette Cousture.

1. Introduction

Grâce à l'évolution de la recherche clinique dans le domaine des thérapies hématologiques au cours des dernières décennies, de grands succès de la chimiothérapie ont été atteints aux dépens d'une augmentation graduelle de la dose-intensité. Ceci a donné l'opportunité d'offrir une cure dans le traitement de maladies malignes et non-malignes autrefois fatales.

Les cancers hématologiques frappent souvent de manière très soudaine. Les traitements doivent être amorcés rapidement et nécessitent des hospitalisations prolongées et des suivis rapprochés. Les conséquences cliniques, métaboliques, et psychologiques, sont nombreuses et parfois sévères (Treleaven et Wiernik, 1995). La prise en charge de personnes atteintes d'une néoplasie hématologique demande des soins spécialisés. À cet effet, les unités de réanimation hématologique (URH) répondent aux exigences requises afin de prodiguer des soins adéquats ayant pour objectif de réduire la morbidité et la mortalité iatrogéniques associées aux chimio-radiothérapies myéloaplasiantes. Lorsque les personnes sont dirigées vers un traitement par greffe de moelle osseuse, la thérapie complexe et intensive demande des ressources matérielles et humaines considérables (Comité consultatif sur le cancer, 1997).

La transplantation médullaire est une procédure thérapeutique qui a permis d'améliorer la survie moyenne (30-60% /adulte) de personnes atteintes de maladies incurables. Le traitement consiste en un conditionnement de chimiothérapie à haute dose avec ou sans radiothérapie afin de créer l'espace médullaire, détruire les cellules malignes résiduelles, et prévenir les réactions immunitaires indésirables. Après ce régime myéloablatif, on réinfuse les cellules souches hématopoïétiques provenant de la moëlle ou du sang périphérique prélevés préalablement chez le donneur lors de greffe allogénique. La reprise de l'activité médullaire se situe normalement deux à 3 semaines après l'infusion de cellules souches. Durant la période d'aplasie post-greffe, de nombreuses complications peuvent survenir, telles que l'infection, l'hémorragie, l'anémie, l'insuffisance hépatique, et/ou cardiaque, et/ou rénale, la maladie véno-occlusive (VOD),

ainsi que la toxicité digestive. Suite à la prise du greffon, lors de greffe allogénique, il peut survenir une réaction du greffon-versus-l'hôte aiguë compromettant l'issue du traitement. La sévérité des complications est principalement corrélée au statut de la maladie pré-greffe, à l'âge du patient, au type de transplantation, ainsi qu'au régime de conditionnement préparatoire à la greffe (Rapoport *et coll.* 1999).

L'impact de la procédure sur l'état nutritionnel du greffé de moelle est bien reconnu. En effet, la majorité des patients présentent des complications digestives sévères et/ou rebelles associées à la toxicité des traitements myéloablatifs et immunosuppresseurs, et requièrent un soutien nutritionnel (Weisdorf et Scharzenberg 1994, Lenssen, 1998, Mattox, 1999).

Il n'en est pas de même pour ce qui concerne notre compréhension de la malabsorption associée à l'entéropathie exsudative, à la diarrhée sécrétoire, et à l'insuffisance pancréatique. Les études cliniques n'ont apportées à l'heure actuelle que des données fragmentaires et anecdotiques à ce sujet. Pour cette raison, et à cause de la précarité des études cliniques nutritionnelles menées jusqu'à maintenant, le suivi diététique et nutritionnel tend à être empirique (Gélinas *et coll.* 1998). Le soutien nutritionnel par voie parentérale tient donc une place prépondérante lorsqu'il s'agit d'instaurer un soutien iatrogénique durant la période d'aplasie. En effet, la voie intraveineuse est facile d'accès (un cathéter central est souvent déjà en place pour des besoins de transfusions) et est réputée améliorer la morbidité et la survie (Weisdorf *et coll.*, 1987). Pour sa part, le soutien par voie entérale est très peu utilisé durant la période d'aplasie parce qu'il pourrait présenter un risque d'infection (risque d'aspiration) et/ou d'hémorragie (toxicité digestive et thrombocytopenie sévères) supplémentaire (Kudsk 1995, Heyland *et coll.* 1999). Ainsi, bien que les manifestations cliniques reliées à la toxicité du régime de conditionnement à la greffe (mucosite, nausées, vomissements, diarrhées, dommages pancréatiques et immunosuppression) et à la RGVH aient été grandement décrites, la nature et la sévérité des conséquences nutritionnelles n'ont pas fait l'objet d'études cliniques prospectives.

2. Revue des travaux antérieurs

2.1 La transplantation médullaire

2.1.1 Description générale

La transplantation médullaire est utilisée pour traiter les leucémies, les syndromes lymphoprolifératifs (lymphomes, myélomes multiples et leucémie lymphoblastique chronique), l'anémie aplastique, les tumeurs solides (neuroblastomes, ostéosarcome etc), et autres désordres hématologiques et génétiques (Armitage 1994).

Développée comme traitement de maladies incurables et fatales dans les années 60, la greffe de moëlle osseuse a connu depuis un succès et un développement incessant. Bien qu'il existe des centaines d'équipes de greffe dans le monde, les plus grands centres sont situés aux États Unis. En 1995, plus de 12 500 transplantations médullaires avaient été effectuées en Amérique du Nord. L'équipe de greffe de moëlle osseuse de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont existe depuis 1980 et compte plus de 1100 greffes à son actif.

Il existe actuellement trois grandes catégories de transplantation : la greffe autologue (donneur=receveur), la greffe syngénique (jumeaux identiques) et la greffe allogénique. Dans le cas d'une greffe allogénique, la moëlle provient d'un donneur compatible pour l'antigène leucocytaire humain (HLA) apparenté ou non apparenté au receveur. Ce type de transplantation compte pour près de 50% des greffes de moëlle actuelles dans le monde (Gratwohl 1995).

Chez le patient qui aura reçu au préalable un traitement cytotoxique myéloablatif, la réanimation hématologique consiste en l'infusion de cellules souches qui proviennent de la moëlle osseuse, du sang de cordon ombilical (Wagner 1994) ou qui sont prélevées en périphérie par aphérèse d'un donneur HLA compatible. Ce régime de conditionnement pré-greffe est une combinaison d'agents chimiothérapeutiques associés ou non à une radiothérapie, qui permet à la fois d'éradiquer les cellules malignes, de créer un espace

dans le médullaire et de supprimer les systèmes immunitaires, et ce afin de prévenir les risques de rejet dans le cas d'une greffe allogénique. La réinfection se fait par une veine centrale et les cellules souches migrent vers l'espace médullaire. La reprise de l'activité médullaire est habituellement présente à partir de la deuxième ou troisième semaine post greffe et peut être plus rapide lors d'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques tels le G-CSF ou GM-CSF (Powles *et coll.* 1990).

Les principales complications rencontrées au cours de la transplantation médullaire sont d'ordres métabolique, clinique et infectieux (Rowe *et coll.* 1994). Elles sont corrélées à un taux de morbidité et mortalité élevé (~20%). La survie moyenne chez l'adulte est de 30-60%, et plus élevée chez l'adulte de moins de 50 ans avec une bonne condition clinique pré-greffe (Benjamin 1995). Les principales causes de décès diffèrent selon le type de greffe, et les réactions de rejet sont imputables à la greffe allogénique, alors que la récurrence de la maladie l'est pour les greffe autologues.

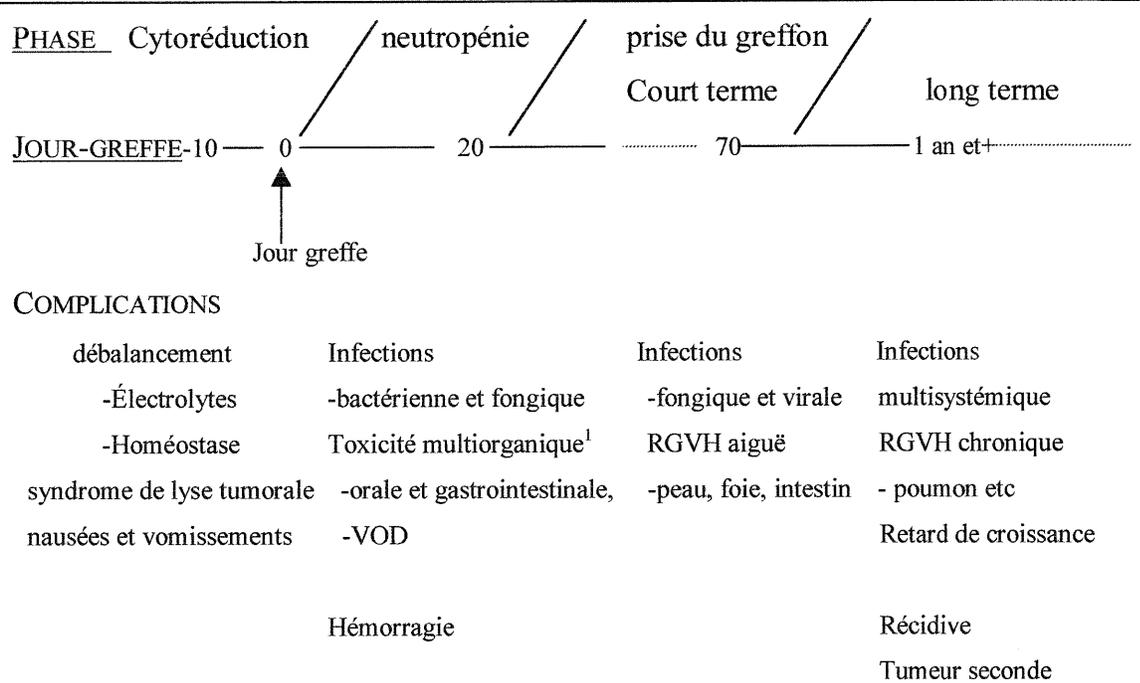
Les traitements cytotoxiques intensifs donnés en conditionnement de la greffe et en prophylaxie des réactions de rejet du greffon ou de la réaction du greffon versus l'hôte (RGVH), sont reconnus pour induire une toxicité digestive sévère et augmenter les risques d'infection et d'hémorragie secondaires à la pancytopenie profonde. À ceci, s'ajoute la toxicité hépatique, rénale et cardiaque, secondaire à la procédure de prévention et de traitement des complications. Par conséquent, le traitement de soutien est impératif après la greffe, car il consiste à conserver l'homéostasie par transfusions de produits sanguins, ainsi qu'à assurer un contrôle des infections et de la RGVH par des mesures prophylactiques (Rowe *et coll.* 1994).

2.1.2 Complications métaboliques

Les complications métaboliques varient en fonction du temps : la première période est représentée par certains effets secondaires à la cytoréduction sévère, dont entre autre, les dommages tissulaires associés et le déséquilibre électrolytique; la deuxième se caractérise par la pancytopenie et la toxicité multiorganique, et la troisième est associée à

la réaction de rejet et les complications infectieuses à long terme. La Figure 1 présente les principales complications rencontrées au cours de la transplantation médullaire en fonction du temps de greffe.

Figure 1 : Complications au cours de la transplantation médullaire¹



1. adapté de :Lenssen P. Bone marrow and stem cell transplantation. Dans Matarese 1998

Des changements dans la composition corporelle ont été documentés par Cheney *et coll.*(1987), et démontrent une perte de masse corporelle sans changements apparents des réserves adipeuses et musculaires. Une surcharge liquidienne a aussi été observée avec augmentation du compartiment extracellulaire et réduction des liquides intracellulaires (Schloerb et Amare, 1993). Keller *et coll.* (1990) ont observé que la perte de masse corporelle au cours de la greffe de moelle, était corrélée à la balance azotée négative, avec ou sans soutien nutritionnel. Les auteurs soutiennent donc que l'absence de changements apparents observé pour les réserves adipeuses et musculaires pourrait s'expliquer par le déplacement des volumes liquidiens.

Des modifications du métabolisme des substrats protéiques, glucidiques et lipidiques ont été rapportées. Cheney *et coll.*(1987) et Keller *et coll.*(1990) ont observé un bilan azoté négatif malgré la présence de soutien nutritionnel, associé au catabolisme protéique par stress oxydatif. Plusieurs médicaments, incluant le busulfan, la cyclosporine et les glucocorticoïdes, ont été rapportés comme ayant un impact sur le métabolisme glucidique (CPS 1998). L'hyperglycémie observée limite les apports exogènes, augmente les besoins en insuline exogène, et influence la thérapie médicamenteuse (Schouten *et coll.*,1990).

L'hypertriglycéridémie est fréquemment observée chez les greffés qui reçoivent la cyclosporine comme prophylaxie de la RGVH (Nemunaitis *et coll.*, 1986), mais peut aussi être associée à l'alimentation parentérale totale (Klein *et coll.* 1998). Les manifestations de toxicité hépatique sont généralement réversibles, et se traduisent surtout par une stéatose et cholestase intra-hépatique (Bertheau *et coll.*1995). La toxicité médicamenteuse est la principale cause de la néphrotoxicité rencontrée chez les greffés de moëlle osseuse (Cruz *et coll.* 1997)

2.1.3 Complications cliniques

2.1.3.1 Régime de conditionnement pré-greffe

Les effets secondaires engendrés par les traitements cytotoxiques pré-greffe sont de plusieurs ordres. Plusieurs syndromes d'insuffisance organique peuvent atteindre plusieurs systèmes et organes à la fois, contribuant ainsi à l'augmentation de la morbidité et de la mortalité post-greffe (Petersen FB et coll. 1994).

◆ complications post-greffe

Une des premières manifestation est l'effet du traitement sur le système nerveux central qui peut causer des vomissements et nausées sévères pouvant durer plus de dix jours (Du Bois A et coll. 1992, Gralla 1993). L'utilisation d'une thérapie antiémétique

agressive a contribué à diminuer de façon dramatique ces effets secondaires et leur impact sur l'état de nutrition (Perez et coll. 1998, Roila et coll. 1996).

La toxicité digestive est bien documentée dans la littérature et sera discutée plus loin. Comme autres effets aigus, on rapporte la parotidite (radiothérapie), l'érythème, l'alopecie, le syndrome de somnolence, la maladie veino-occlusive (VOD), et la toxicité rénale (Tutschka, 1987, Height et Sheilds, 1995).

La maladie veino-occlusive survient chez environ 20% des greffés de moëlle allogénique (McDonald *et coll.* 1986). Le plus grand facteur de risque démontré est l'hépatite préexistante (Dudley *et coll.* 1987, McDonald *et coll.* 1987). Comme autres facteurs de risque, on a rapporté l'utilisation d'agents anti microbiens (Vancomycin^{MD} et Acyclovir^{MD}) lorsque donnés avant la greffe (McDonald *et coll.* 1991), et un statut sérologique positif pour le CMV (Gluckman *et coll.* 1990). L'incidence de la VOD est corrélée au régime de conditionnement pré-greffe tel l'utilisation de la radiothérapie (Clift *et coll.* 1990) et l'utilisation de busulfan dans le régime de conditionnement pré-greffe (Shulman et Hinterberger 1992). L'utilisation combinée de la cyclosporine et du méthotrexate comme mesure prophylaxique de la RGVH a été associée à un risque plus élevé de la VOD comparativement à la combinaison cyclosporine et prednisolone (Essel *et coll.* 1992).

La physiopathologie a été bien décrite par Shulman et col. (1980), elle inclut une obstruction des veinules intrahépatiques par fibrose subendothéliale et débris cellulaires. Il en résulte une diminution du flot sanguin sinusoïdal et une nécrose du tissu hémorragique des hépatocytes péricentraux. La manifestation clinique consiste en un gain de poids rapide inexpliqué, à de l'ascite, de l'ictère, et à une hépatomégalie douloureuse qui se manifeste habituellement durant les 30 premiers jours de la transplantation (Dudley et coll. 1987, McDonald et coll. 1984). Par ailleurs, comme les manifestations cliniques ne sont pas spécifiques, il faudra exclure toute autre cause de dysfonction hépatique avant de poser le diagnostic (Snover, 1992). Pour 55% des patients diagnostiqués, la VOD pourra être résolue, alors que 45% en mourront. Les séquelles sont l'insuffisance hépatique avec ou sans encéphalopathie (22 à 47%),

l'insuffisance rénale aiguë, et l'insuffisance cardiopulmonaire. La morbidité et mortalité associées à cette complication est directement reliée à l'insuffisance multi-organique post-greffe (Mc Donald et col. 1993).

Le traitement de la VOD consiste en des mesures symptomatiques qui servent à maintenir l'homéostasie et prévenir l'accumulation anormale de liquide d'origine vasculaire dans les espaces interstitiels d'où formation d'un « troisième espace », ainsi qu'à améliorer la perfusion rénale s'il y a lieu (Wolford et McDonald 1988, McDonald et coll. 1991). La restriction sodée est nécessaire afin de minimiser l'accumulation du volume extracellulaire. La restriction protéique est utilisée en présence d'encéphalopathie, mais l'efficacité des acides aminés à chaînes ramifiées n'est pas démontrée (Kaproth et coll. 1990).

La toxicité rénale est bien reconnue auprès de la clientèle de greffe de moëlle (Zager RA et coll. 1989). Souvent multifactorielle, elle est aggravée par les médicaments métabolisés par les reins et peut être plus prononcée chez les patients ayant une atteinte hépatique. La toxicité cardiaque survient chez 5 à 10% des patients et est corrélée à la cyclophosphamide tandis que l'atteinte pulmonaire non-infectieuse touche 10 à 20 % des malades (Petersen FB et coll. 1994, Height et Shields, 1995).

◆ Complication tardives

Les principales complications tardives reliées au régime de conditionnement pré-greffe sont la stérilité, l'hypothyroïdisme, les cataractes, ainsi que la malignité secondaire et la pneumonie interstitielle (Treleaven, 1995).

2.1.3.2 Réaction du greffon versus l'hôte

◆ Description

La réaction du greffon versus l'hôte est un syndrome médié par les lymphocytes T du donneur réagissant contre les antigènes de certains tissus (Sullivan 1983, Jones et coll. 1991). Les symptômes peuvent survenir à partir de la troisième semaine post greffe et peuvent impliquer le tissu cutané, le tractus gastrointestinal et le foie (Vogelsang 1990, Atkinson 1990). La présentation clinique inclut un rash maculopapulaire (vs. peau), des douleurs abdominales crampiforme avec diarrhée ou rectorragie (vs. intestin) et ictère (vs. foie). L'incidence chez les greffés de moëlle allogénique se situe autour de 30 à 50%, dont 10 à 30 % auront une issue fatale secondaire à la RGVH ou ses complications (Yee et McGuire 1985). Le développement de la RGVH peut conférer un bénéfice antitumoral par l'action des lymphocytes T cytotoxiques réagissant contre les cellules néoplasiques résiduelles (Butturini et coll. 1987). Toutefois, la morbidité et mortalité reliées à la RGVH militent en faveur d'une thérapie prophylactique.

• Traitement prophylactique

À l'heure actuelle, il n'existe pas de thérapie standard comme mesure de prévention de la RGVH. Toutefois, l'utilisation de la cyclosporine constitue la pierre angulaire des protocoles de prophylaxie. Les approches les plus répandues consistent soit en une combinaison de la cyclosporine et du méthotrexate ($10\text{mg}/\text{m}^2$) aux jours 1, 3, 6 et 11 post greffe (Storb *et coll.* 1986), ou de prednisone (Santos 1987, Forman *et coll.* 1987). Les effets secondaires reliés à l'utilisation de la cyclosporine sont principalement l'insuffisance rénale, le syndrome hémolytique urémique, et l'hypertension (Atkinson 1987, Juckett et coll. 1991).

- Modalités thérapeutiques de la RGVH

Il n'existe pas de consensus en ce qui concerne l'approche thérapeutique de la RGVH. L'utilisation des corticostéroïdes fait partie de la plupart des protocoles de traitement de la RGVH (Weisdorf et coll. 1990). Les doses varient de 1 à 2,5mg/kg/jour. Le catabolisme sévère et les risques d'infections associés à l'utilisation des doses élevées des corticostéroïdes doivent être pris en considération dans la décision thérapeutique. Plusieurs autres modalités thérapeutiques ont été développées et certaines semblent prometteuses. Les patients qui ne répondent pas à la thérapie ont une très faible chance de survie, et la plupart décéderont de la RGVH ou d'une infection (Martin et coll. 1991).

2.14 Complication infectieuses

Parmi les complications rencontrées chez les greffés, l'infection constitue le plus grand risque de mortalité (Walter et coll. 1995). La neutropénie, qui peut parfois durer plus de trois semaines, augmente le risque d'infections bactériennes (Michel et coll. 1988) ainsi que le risque d'invasion fongique (Gerson et coll. 1984).

2.1.4.1 Infections des voies respiratoires

Les infections respiratoires sont les plus fréquentes (20-50%) et présentent peu de signes d'appel (Cordonnier et coll. 1986). La destruction de l'intégrité de la muqueuse digestive, secondaire à la toxicité du régime cytotoxique pré et post-greffe, peut servir de porte d'entrée aux agents infectieux (Deitch et coll. 1987). L'utilisation de narcotiques pour le contrôle de la douleur, peut occasionner une stase intestinale prédisposant à la contamination par des souches bactériennes ou virales résistantes, et à la translocation bactérienne (Weisdorf et Schwarzenberg, 1994). Ainsi, même s'il n'existe pas d'évidence clinique supportant cet argument, plusieurs études épidémiologiques ont fortement impliqué l'intestin comme source occulte d'infection nosocomiale disséminée pouvant atteindre les voies respiratoires (Moore *et coll.* 1991, Driks *et coll.* 1987). L'infection

oropharyngée qui implique surtout les souches de microorganismes Gram-positif, mais aussi les Gram-négatif, ainsi que le *Candida albicans* et le virus *Herpes simplex* (HSV), contribuent à l'infection directe (aspiration) ou indirecte (bactériémie) des voies respiratoires (Heindahl et coll. 1989). Selon Chan et coll. (1990), l'incidence de l'infection à HSV chez les greffés de moëlle, est corrélée à la séropositivité pour le virus herpès simplex (65 à 90% vs 2% chez les patients séronégatifs). Les infections fongiques sont principalement dues aux espèces *Aspergillus*, et *Candida* (Atkinson 1990). Compte tenu du fait que le risque de développer une infection fongique augmente en fonction de la durée d'aplasie, que les manifestations sont souvent insidieuses, et que les méthodes de diagnostic sont peu sensibles, le traitement est souvent débuté de façon empirique, et ce malgré les effets métaboliques et la toxicité rénale associée.

2.1.4.2 Infections des voies digestives

Les infections gastro-duodénales peuvent être causées par certains microorganismes tels les champignons, le HSV, et le *Cytomégalo virus* (CMV). Les infections entériques et coliques peuvent impliquer les microorganismes précédents ainsi que les souches résistantes comme *Clostridium difficile*, *Mycobacterium* et *Cryptosporidium* lorsque l'utilisation d'antibiotiques modifie la flore intestinale. L'infection gastro-intestinale peut résulter en des complications sévères associées à des ulcérations, à de la diarrhée profuse, à l'iléus, à l'entéropathie exsudative, à la rectorragie, et être associée à un risque de mortalité supérieur (McDonald et coll. 1986).

2.1.4.3. Mesures prophylaxiques

La prophylaxie des infections offre une couverture contre les microorganismes Gram-positif et Gram-négatif, le *Pneumocystis carinii*, ainsi que les virus dépistés dans le sang du receveur et du donneur (CMV, HSV, HZV) (Newland et Wood 1987, Martino et coll. 1995). La prévention des infections fongiques est offerte seulement dans les cas d'infections antérieures documentées, et où la toxicité médicamenteuse est élevée (Goodman et coll. 1992).

2.2 Toxicité gastro-intestinale reliée à la transplantation médullaire

2.2.1 Définition

Le tractus gastro-intestinal est un tissu particulièrement touché et endommagé chez les greffés de moëlle osseuse (Wolford et McDonald 1989, Papadopoulou *et coll.* 1994). Les principaux facteurs directement reliés sont d'une part, les effets secondaires reliés aux régimes de préparation à la transplantation et de prévention de la RGVH aiguë, et d'autre part, l'infection, ainsi que la malnutrition associée à l'anorexie et à la malabsorption, et la réaction du greffon versus l'hôte .

2.2.2 Prévalence et incidence

2.2.2.1 Toxicité associée au régime de conditionnement pré-greffe

Les manifestations cliniques les plus fréquemment rencontrées sont la mucosite orale et pharyngée associée à la toxicité orale, les nausées, vomissements et diarrhées secondaires à la toxicité gastro-intestinale.

Rapoport *et coll.* (1999) dans une étude prospective menée chez 202 greffés de moëlle osseuse ont identifiés les principaux facteurs prédicteurs de la toxicité digestive. Ils ont d'abord sélectionné 3 variables: le degré de mucosite orale; la durée de soutien nutritionnel (APT), et la fréquence de la diarrhée. Ils ont ensuite estimé la prévalence de ces complications chez les greffés autologues et allogéniques. Des principaux facteurs associés à la prévalence des complications digestives, le diagnostic de leucémie, l'utilisation de l'irradiation pancorporelle, la greffe allogénique, et la durée d'aplasie, étaient les conditions les plus reliées au risque de mucosite orale et à la durée du soutien nutritionnel. De même, ils ont observé une corrélation positive et significative entre la mucosite sévère et le risque d'infection et la mortalité. Seto *et coll.* (1985) ont rapporté pour leur part une intensification du degré de mucosite orale chez les greffés de moëlle immuno-supprimés exposés à une infection nosocomiale.

La mucosite orale survient en général durant les dix premiers jours suivant la transplantation et les symptômes peuvent persister jusqu'à trois à quatre semaines (Sonis et Clark 1991). La stomatotoxicité indirectement reliée aux surinfections oropharyngées peut survenir à partir de la deuxième semaine post traitement.

Papadopoulou *et coll.* (1996) ont étudié la nature de la toxicité digestive chez 47 patients suivant une greffe de moëlle osseuse. Ils ont observé des épisodes de diarrhée (durée médiane=9,5 jours) chez plus de la moitié des sujets. Plus de 90% des épisodes étaient associés à une entéropathie exsudative. Chez les sujets ne présentant pas de diarrhée, 12/20 patients ne présentaient aucune perturbation de la perméabilité intestinale. Dans un même sens, Johansson et Ekman (1997) ont évalué l'impact du traitement cytotoxique sur la perméabilité gastrointestinale durant la phase aiguë post-greffe. La perméabilité intestinale a été estimée au moyen du test Cr-EDTA chez 18 patients avant le début des traitements, puis aux jours 4, 7, 10 et 14 post-greffe. Ils ont aussi effectué une évaluation de la toxicité orale selon les critères de l'OMS durant la même période. Ils ont observé une augmentation significative ($P<0.05$) de la perméabilité dès le début des traitements qui a perduré tout au long des jours étudiés. L'évaluation clinique de la toxicité gastrointestinale était corrélée à la perméabilité gastrointestinale. L'étude n'a pu démontrer une telle corrélation avec la toxicité orale.

2.2.2.2 Toxicité associée à la RGVH

La toxicité digestive en phase aiguë de RGVH demeure une affection sévère pouvant impliquer tout le tractus digestif. Le mécanisme d'apparition de diarrhée peut être de trois ordres: outre la malabsorption, il peut exister une diarrhée sécrétoire suite à l'inflammation de la paroi intestinale ou une irritation colique par les sels biliaries malabsorbés. De même, la diarrhée par entérite infectieuse n'est pas exclue. L'incidence et les facteurs corrélés ont été discutés précédemment.

2.2.3 Physiopathologie

Notre compréhension de la nature des dommages gastrointestinaux suivant la greffe est anecdotique et fragmentaire. Les tissus constitués de cellules ayant un turnover très rapide, tels les cellules hématopoïétiques et les entérocytes, sont reconnus être hautement sensibles aux effets de la chimio- radiothérapie (Sonis *et coll.* 1978).

Théoriquement, la chimiothérapie affecte la réplication de l'ADN et par conséquent, la prolifération des cellules des muqueuses épithéliales (Guggenheimer *et coll.* 1977). Ces événements résultent en une atrophie des muqueuses, une dégradation du collagène et des ulcérations (Lockhart et Sonis 1981 et Squier 1990). Des colonies de microorganismes ont été observées au niveau des tissus nécrotiques (Guggenheimer *et coll.* 1977), et des cultures de lésions orales ont démontré la présence de virus HSV dans 37 à 68% des cas (Seto *et coll.* 1985).

Au niveau du tractus gastro-intestinal, les changements rapportés incluent un érythème accompagné de dégénérescence des cellules cryptiques épithéliales pouvant durer de 16 à 20 jours. Les traitements de radiothérapie entraînent des changements dans la perméabilité et la fonction digestive de l'intestin comme la malabsorption des dissaccharides, des graisses, et des sels biliaires. L'insuffisance de la fonction pancréatique exocrine (chimotrypsine et/ou stéatorrhée) a été rapportée chez les greffés de moëlle (Jurges et O'Donohoe, 1991, Werlin *et coll.* 1992 et Papadopoulou *et coll.* 1996) mais la pathogénèse n'a pas été étudiée. Les infections digestives peuvent être sévères et augmenter le risque de mortalité par sepsis (Pizzo, 1984, Overholser *et coll.* 1982).

Dans le cas de RGVH digestive, les biopsies digestives ont une utilité diagnostique et permettent de grader l'atteinte (McDonald 1982). Le stade I correspond à une accumulation de corps caryolytiques à la base et sur les côtés des cryptes. À ce stade, les lésions ne sont pas spécifiques et pourraient être retrouvées dans les atteintes radiques, toxiques et infectieuses. Dans le stade II, on peut observer une dilatation kystique des

cryptes ainsi que des abcès cryptiques, et il existe un aplatissement des cellules cryptiques. Au stade III, on peut remarquer une diminution de la taille des villosités avec expulsion de cryptes entières. Le stade IV montre une atrophie villositaire sévère sur fond de chorion oedemateux et infiltré de lymphocytes; la dénudation de l'épithélium peut être remplacée par des cellules cubiques.

2.2.4 Méthodes d'évaluation

Il existe plusieurs méthodes indirectes pour évaluer la toxicité digestive. Au point de vue de la muqueuse orale, il existe un grand nombre de système de scorage de toxicité, mais peu ont été validés en regard des variations inter et intra personnelle (Parulekar *et coll.* 1997). En ce qui concerne l'atteinte digestive non-orale sont rapportées comme méthodes indirectes la mesure des épisodes de diarrhées et vomissements, la stéatorrhée, la diarrhée sécrétoire, et les rectorragies (Lenssen 1998, Papadopoulou *et coll.* 1996). La mesure du degré de mucosite qui sera la plus appropriée à une situation clinique devient d'autant plus difficile, qu'il existe une multitude de facteurs influençant l'issue clinique et métabolique.

2.2.4.1 Mesure de la toxicité intestinale

Actuellement, très peu d'études ont utilisé des mesures objectives en complémentarité de l'évaluation clinique dans l'évaluation de la toxicité gastro-intestinale secondaire à la chimio-radiothérapie chez les greffés de moëlle osseuse. On pourrait expliquer cette observation du fait que la plupart des mesures directes sont invasives et comportent un risque de complication secondaire limitant la participation des patients à des études prospectives contrôlées. Par ailleurs, le développement de techniques non-invasives permettant d'évaluer la fonction «barrière» de la muqueuse digestive, a permis d'améliorer la recherche intégrée au dépistage des maladies intestinales et d'évaluer la réponse thérapeutique.

- Perméabilité intestinale

Le concept de perméabilité se distingue de l'absorption de la muqueuse intestinale parce qu'il se réfère aux propriétés des membranes à la diffusion d'un soluté. La diffusion est déterminée par la composition de la membrane, les propriétés physicochimiques du soluté et son interaction avec le solvant. Les premiers tests de perméabilité ont été développés par Menzies (1974). Initialement, les substances étudiées étaient simples (monosaccharide:lactulose, disaccharides nonhydrolysés et hydrolysés), et certaines étaient liées à un composé radioactif tels le Cr-EDTA et le Tc-DTPA. L'analyse de l'excrétion urinaire de ces substances a permis de prédire spécifiquement l'activité disaccharidase de la muqueuse intestinale. L'administration simultanée de diverses substances a permis d'estimer différentes fonctions spécifiques de l'intestin. L'évaluation de la perméabilité de la muqueuse digestive est complexe parce que l'épithélium n'est pas homogène, et l'analyse de l'excrétion urinaire des substances administrées peut être limitée à cause de l'interaction possible de certains facteurs physiologiques et biologiques sur l'excrétion urinaire (Maxton *et coll.* 1986).

L'utilisation de tests de perméabilité a un potentiel de diagnostic parce qu'il permet de dépister et de contrôler le degré de perméabilité selon la réponse thérapeutique dans les cas de maladies inflammatoires telles la maladie coeliaque (Juby *et coll.* 1989) et la maladie de Crohn (Wyatt *et coll.* 1993). L'application de ces tests peut être utile au suivi d'intolérances et d'allergies (Andre *et coll.* 1991), et pourrait fournir un indice précoce de la toxicité digestive associée à la chimiothérapie et à la RGVH (Sigalet *et coll.* 1992) Toutefois, la spécificité des tests de perméabilité diminue en présence d'infection gastrointestinale. De même, certains facteurs physiologiques peuvent affecter la perméabilité et confondre l'interprétation des résultats. Parmi ces facteurs, on retient principalement le stress hyperosmolaire des substances, qui pourrait causer des dommages structuraux à la muqueuse digestive, augmenter le transit intestinal, et réduire ainsi la sensibilité de la procédure (Bjarnason *et coll.* 1995).

- Mesure d'entéropathie exsudative

L'entéropathie exsudative est fréquemment rencontrée chez les greffés de moëlle, et témoigne de l'irritation du grêle par la chimiothérapie et la radiothérapie. Les manifestations sont plus sévères lors de RGVH intestinale et pourraient servir de marqueur de degré de gravité de la réaction aiguë. La présence de diarrhée est associée à une entéropathie plus sévère. Les infections digestives à CMV, à rotavirus, à *Clostridium difficile* ou à *Clostridium perfringens* sont rapportées comme causes d'entéropathie exsudative (Rybolt *et coll.* 1989, Ehringhaus *et coll.* 1989), mais dans tous les cas, la clairance de l'alpha₁antitrypsine n'a pas été évaluée. Les diarrhées infectieuses précèdent et suivent fréquemment l'apparition de RGVH intestinale, et rendent difficile le diagnostic différentiel des diarrhées survenant dans le décours d'une allogreffe (Ghilain *et coll.* 1990). Comme les biopsies rectales sont sensibles pour la RGVH dans seulement 75% des cas, et encore moins dans les formes localisée au grêle ou à l'estomac, ceci peut ralentir le processus thérapeutique et augmenter le risque de morbidité et mortalité associé à l'évolution de la réaction (Snover *et coll.* 1985).

L'alpha₁antitrypsine est une protéine sérique de poids moléculaire similaire à l'albumine. Cette protéine inhibitrice de la protéase est résistante à la protéolyse intestinale. Ainsi, la mesure de la clairance a été validée comme mesure non invasive d'entéropathie exsudative dans les cas de maladie coeliaque, de maladie inflammatoire de l'intestin et de gastroentéropathie allergique (Florent *et coll.* 1981). La concentration fécale n'est pas influencée en présence de gastroentérite aiguë, de diarrhée non spécifique chronique, et d'insuffisance pancréatique (Thomas *et coll.* 1981). Par contre, elle peut être élevée même en absence de diarrhée (Papadopoulou *et coll.* 1996). La concentration fécale est inversement corrélée à l'albumine sérique. Les concentrations d'alpha₁antitrypsine sériques élevées ont été observées en présence de stress sévère.

2.2.4.2 Mesure de la toxicité orale

La mucosite orale est une des manifestations les plus fréquentes suivant la greffe de moëlle osseuse. Les principales manifestations consistent en une muqueuse hyperhémie, atrophiée, oedemateuse, et parfois ulcérée avec ou sans formation de membrane pseudofibreuse (Schubert *et coll.* 1992). Les principales plaintes subjectives qui auront un impact majeur sur la qualité de vie durant l'hospitalisation sont la dysgueusie, l'odynophagie, et la xérostomie (Chapko *et coll.* 1989). Plusieurs méthodes de scorage de la toxicité orale ont été développées afin d'aider à mieux documenter les complications et fournir les soins et thérapies les plus adaptées. Les outils permettent aussi de mieux comparer les différentes modalités de traitement et leur impact. Les critères essentiels d'un bon outil de scorage de mucosite sont la validité et la valeur prédictive. La plupart des outils d'évaluation documentés dans la littérature pourraient se diviser en deux catégories: ceux qui commentent l'apparence de la cavité orale en utilisant 4 à 5 grades, et ceux qui utilisent certains paramètres reliés à la santé buccale, à la fonction et à certains facteurs de morbidité.

Parulekar *et coll.* (1998) ont révisés plusieurs systèmes de scorage de la mucosite orale décrits depuis 1979. Le centre médical de l'université du Nebraska a développé un outil objectif très détaillé pour le scorage de changements anatomiques et fonctionnels reliés à la mucosite orale (Rapoport *et coll.* 1999). Différents aspects y sont considérés, comme les problèmes reliés à la dysphagie, à la douleur, au besoin d'analgésie, ainsi qu'à l'apparence de la cavité buccale. Chaque critère d'évaluation est gradé numériquement de normal à sévère. Les outils présentés ci-dessous n'ont pas fait l'objet d'une validation rigoureuse mais sont plutôt le résultat de consensus entre un regroupement d'experts. Le tableau 1 donne les différents critères de scorage de la mucosite orale associée à la thérapie antinéoplasique selon la source de référence.

Tableau I: Comparaison de différents systèmes de scorage de la mucoSite

Référence	Grade				
	0	1	2	3	4
OMS ¹	Aucun	Douleur, érythème	Érythème, ulcères; peut manger des solides	Ulcères; tolère diète liquide seulement	NPO
Seto et col. ²	—	Érythème localisé, Sans douleur	Érythème généralisé sans douleur ou érythème localisé avec légère douleur	Ulcérations multiples ou érythème généralisé avec douleur modérée	Érythème généralisé ou ulcérations avec douleur modérée à sévère
Maciejewsky ³	Aucun	Type; érythème léger Surface: < 25%	Type; érythème sévère Surface: 25 à 50%	Type; mucosite surface : >50%	Type mucosite confluent
NCIC ⁴	Aucun	Érythème, ulcères non à légèrement douloureux	Érythème douloureux, oedemes ou ulcérations mais peut manger	Érythème douloureux, oedeme ou ulcérations et ne peut manger	Nécrose tissulaire, déshydratation ; requiert un soutien nutritionnel

¹Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO, 1979 pp.15-22.

²Seto *et coll.* Oral Pthology 1985;60:493-497

³Maciejewski *et coll.* Radiotherapy and Oncology 1996;40:137-145.

⁴The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCI CTG) experience. Controlled Clinical Trials 1992;13:435.

2.2.5 Traitement

La conduite thérapeutique des manifestations de la toxicité digestive est encore entièrement empirique, mais plusieurs études ont apporté des résultats intéressants pour les cliniciens. Il existe des mesures préventives et analgésiques.

2.2.5.1 Mesures préventives

Les mesures préventives peuvent être divisées en trois catégories selon leur mode d'action:

- Modification de l'atteinte pharmacologique

La *cryothérapie* est l'utilisation de glaçons pour refroidir la muqueuse buccale durant l'infusion de chimiothérapie (30 minutes), qui pourrait produire une vasoconstriction et réduire la distribution du médicament au niveau de la muqueuse orale (Rocke *et coll.* 1993). Cette approche a été vérifiée auprès de patients traités au 5-FU et s'est avérée être efficace à réduire la stomatite dans 50% des cas (Mahood *et coll.* 1991).

Le *Leucovorin* (acide folinique) par administration systémique suivant le traitement avec méthotrexate, a été rapporté réduire la mucosite (Ackland, Schilsky 1987). Par ailleurs, l'application topique de leucovorin sous forme de solution à gargariser n'a pu démontrer d'effet préventif (Olif *et coll.* 1979)

La *Pilocarpine* est un agent anticholinergique qui a démontré une efficacité à réduire la xérostomie et mucosite secondaire à la radiothérapie (LeVeque *et coll.* 1996). Une étude de phase II est actuellement en cours afin d'investiguer cette approche, qui demeure donc toujours spéculative.

- Les agents modificateurs de la prolifération cellulaire

Comme le taux de prolifération des cellules épithéliales est corrélé à leur sensibilité aux agents cytotoxiques, plusieurs investigateurs ont étudiés l'effet de différents agents qui pourraient moduler la prolifération épithéliale (Sonis *et coll.* 1992).

Beta- carotène: La Beta-carotène, rapporté pour son effet d'inhibition de la prolifération cellulaire, a été utilisé comme agent chimiopréventif dans les cas de carcinomes squameux (Lippman *et coll.* 1994). Les investigateurs ont rapporté une réduction de la sévérité de mucosite chez les patients recevant le supplément.

Glutamine: La glutamine est un acide aminé non essentiel retrouvé abondamment dans le sang, et reconnu pour jouer un rôle majeur dans le métabolisme cellulaire des

muqueuses (Jebb *et coll.* 1994). Des études expérimentales et cliniques suggèrent un rôle bénéfique pour le maintien de l'intégrité des muqueuses suivant la chimiothérapie (Fox *et coll.* 1988). Les résultats sont controversés, mais plusieurs investigateurs ont obtenus des résultats prometteurs dans les cas de cancers de la sphère ORL, ainsi que chez les greffés médullaires (Anderson *et coll.* 1998).

Cytokines: Les cytokines se sont mérités une popularité grandissante depuis les années 90. Les observations cliniques qui ont mené à l'investigation des cytokines hématopoïétiques dans la prévention de la mucosite induite par la chimiothérapie sont de trois ordres. Premièrement, la résolution de la mucosite coïncide avec le rétablissement de la neutropénie. Deuxièmement, l'administration de facteurs de stimulation de croissance granulocytaire a été associée à une résolution des ulcérations parfois rencontrées chez les patients immunosupprimés (Welte *et coll.* 1990). Enfin, plusieurs auteurs ont observé que l'addition de G-CSF et de GM-CSF réduit de façon significative la durée et le degré de mucosite chez cette même clientèle (Grem *et coll.* 1994). D'autres investigateurs n'ont pu remarquer cet effet chez les greffés de moëlle allogénique (Atkinson *et coll.* 1991). Ainsi, bien que ces développements apportent de nouvelles approches thérapeutiques, leur usage demeure à des fins investigationnelles.

Dinoprostone: Les prostaglandines E₂ (PGE₂) ont été rapportées avoir un effet cytoprotecteur pour le modèle animal. Labar *et coll.* (1993), dans une étude menée chez 60 patients avec leucémie aiguë recevant une greffe de moëlle, n'ont pu observer l'effet attendu, et ont rapporté une incidence plus élevée d'infection virale à Herpès pour le groupe recevant la PGE₂ (71% vs 38%, $P=.01$).

Le nitrate d'argent: Le nitrate d'argent est un agent caustique qui a démontré stimuler la prolifération cellulaire. Les études cliniques ont rapportées des résultats inconstants, limitant cette approche à des fins expérimentales (Dorr *et coll.* 1995).

- L'approche antimicrobienne/anti-inflammatoire

L'hygiène orale est réputée avoir un impact sur l'incidence et la sévérité de la mucosite induite par la chimio-radiothérapie. Même si l'utilisation de solutions salines avec bicarbonates est une routine régulièrement adoptée, les données qui supportent cette pratique sont limitées (Peterson *et coll.* 1997). La thérapie antimicrobienne est utilisée afin de réduire le risque de stomatotoxicité associé à la surinfection. Malheureusement, les études menées ont rapporté des résultats contradictoires (Foote *et coll.* 1994). L'utilisation de solutions antimicrobiennes s'est avérée efficace comme mesure préventive chez les patients recevant une irradiation de la sphère ORL (Spijkervet *et coll.* 1990). Les résultats sont encourageants mais requièrent d'autres investigations pour confirmer l'efficacité de cette approche.

L'extrait de la camomille (Kamillosan liquide; Asta Medica, Allemagne) a été utilisé pour ses propriétés médicinales antiinflammatoires et antimicrobiennes (Carl et Emrich 1991). Encore une fois, les bénéfices de cette approche n'ont pas fait l'unanimité des investigations (Fidler *et coll.* 1996).

2.2.5.2 Mesures curatives de la mucosite établie

L'approche thérapeutique de la mucosite installée est empirique et le suivi difficile. Les mesures de soins d'hygiène sont recommandés, mais la présence de lésions ulcérées, ainsi que le risque de saignement associé au débridement des tissus nécrotiques, limite l'investigation et pourraient aggraver la situation. La diète doit être ajustée afin de limiter le contact des aliments avec les muqueuses inflammées et diminuer la douleur associée à l'ingestion des aliments. À cet effet, plusieurs recommandations sont établies (Gélinas *et coll.* 1998). L'efficacité des substances d'enrobage en suspension (Sucralfate, hydroxyde de magnésium, Magic Mouthwash, Mucoat) demeure incertaine même si des études préliminaires ont suggérées des bénéfices potentiels (Pfeifer *et coll.* 1990, Carnel *et coll.* 1990). Pour leur part, les solutions topiques analgésiques (Lidocaïne, Cocaïne, Capsaïcine) peuvent apporter un certain confort par soulagement de la douleur associée à la mucosite

(Berger *et coll.* 1995). Finalement, l'analgésie systémique utilisée judicieusement revêt une importance majeure dans le contrôle de la douleur chez les patients qui présentent des douleurs aiguës et rebelles secondaires à la mucosité.

La vitamine E utilisée en application topique sur la muqueuse orale en présence de gengivostomatite a donné des résultats prometteurs pour favoriser la guérison (Wadleigh *et coll.* 1992). Les traitements au laser (Helium-néon) de faible intensité sur les lésions atteintes ont amélioré la guérison par accélération de la régénération des myofibroblastes (Pourreau-Schneider *et coll.* 1990). Les résultats d'études rétrospectives sont prometteurs mais l'approche prospective reste à développer.

2.3 La corticothérapie au cours de maladies aiguës

La douleur vive, la fièvre, et l'hypovolémie, sont reconnues augmenter la sécrétion des glucocorticoïdes. Cette manifestation est positivement corrélée à l'intensité du stress inhibant même la variation circadienne du cortisol (Chouros 1995). Les taux sériques sont d'autant plus élevés que la maladie est sévère, et qu'ils atteignent un seuil extrême avant la mort (Jurney *et coll.* 1987).

2.3.1 Effet des stéroïdes dans la réponse au stress

Le cortisol a un rôle vital dans le maintien du tonus, de la perméabilité vasculaire, de l'intégrité endothéliale, et de l'équilibre électrolytique intravasculaire. Il potentialise l'action vasoconstrictrice de catécholamines (Bessey et Bass 1966). Chez l'homme, l'insuffisance surrénalienne chronique est caractérisée par une diminution de la résistance vasculaire systémique et de la contractilité cardiaque. L'insuffisance aiguë décrit une variété de problèmes hémodynamiques allant du choc hypovolémique au choc hyperdynamique (Bouachour *et coll.* 1994).

2.3.2 Réponse normale de l'axe hypothalamo-pituitaire

Tel que décrit dans les maladies sévères, traumatiques et chirurgicales, l'activation de l'axe hypothalamique-pituitaire- surrénalien a pour effet d'augmenter le taux sérique de la corticotropine et de cortisol. Cette activation constitue la pierre angulaire de la capacité d'adaptation du corps, et contribue au maintien de l'homéostasie (Hume *et coll.* 1962). Plusieurs auteurs ont rapporté une insuffisance surrénalienne relative chez les patients en état critique qui répondent à l'administration d'hydrocortisone, diminuant ainsi les besoins de thérapie de supports en soins intensifs et supportant le concept d'une insuffisance surrénalienne occulte (Briegel *et coll.* 1992, Baldwin et Allo 1993). Parmi les principaux facteurs qui pourraient contribuer au développement de l'hypocorticisme, on remarque une destruction partielle du cortex surrénalien par atteinte préexistante asymptomatique (destructions aiguë par hémorragie ou infection), et par toxicité médicamenteuse (Fellows *et coll.* 1983, Sibbald *et coll.* 1977). Le tableau II montre les principaux facteurs reliés au développement de l'hypocorticisme en phase critique.

Tableau II. Principaux facteurs reliés à l'hypocorticisme chez les patients en soins aigus.

Destruction partielle du cortex surrénalien:

Maladie surrénalienne préexistante asymptomatique non-diagnostiquée;

Destruction partielle aiguë:

- Hémorragie par thrombocytopénie;
- Thérapie aux anticoagulants
- Infection virale ou fongique

Inhibition de libération de corticotropine médié par les cytokines durant un choc septique;

Facteurs reliés aux médicaments:

Thérapie aux glucocorticoïdes non relevée dans les antécédents;

Médicaments qui augmentent le métabolisme du cortisol: phénitoin, phénobarbital, rifampin;

Modificateurs de la synthèse du cortisol: ketoconazole, etomidate, mitotane;

Il n'existe aucun critère biochimique renseignant sur l'insuffisance relative. Ainsi, bien que l'insuffisance surrénalienne aiguë ou totale soit rarement rapportée chez les patients de soins aigus, l'insuffisance occulte pourrait contribuer à une issue fatale (McKee et Finlay 1983).

Lambert *et coll.* (1997) ont effectués une revue de la littérature quand à la validité et l'efficacité d'administration de corticostéroïdes chez les sujets aux prises avec une maladie sévère. L'efficacité des doses de remplacement est toutefois incertaine et non sans risque, surtout dans les cas d'atteinte multiorganique.

2.3.3 Corticothérapie dans les soins aigus

L'utilisation de corticothérapie à haute dose est controversée dans les cas de maladie critique où l'axe hypothalamique- surrénalien est intact. Les méta-analyses se rapportant à l'effet de la corticothérapie chez les patients avec sepsis ont rapporté que peu d'études (10/124) avaient une méthodologie de qualité suffisante, et que parmi celles-ci, aucune n'avait pu démontrer l'effet bénéfique de la corticothérapie sur la survie des patients avec sepsis (Lefering et Neugebauer 1995, Cronin *et coll.* 1995). On rapporte que les délais d'administration pourraient expliquer une partie de l'échec thérapeutique. Une autre faiblesse des études est le manque d'information concernant les maladies surrénaliennes reliées; ces patients pourraient avoir bénéficié des traitements et apporter ainsi un effet confondant sur les résultats obtenus.

Certains auteurs ont observé que les septicémies à gram -nég. répondaient mieux à la corticothérapie, mais que l'augmentation de la mortalité associée aux gram-pos. renversait les bénéfices obtenus chez cette catégorie de patients (Bone *et coll.* 1987). D'autres études randomisées ont démontré l'effet bénéfique des corticostéroïdes chez les patients avec méningite bactérienne, et pneumonie à *P. carinii* et le SRDA (Montaber *et coll.* 1990, Bernard *et coll.* 1987).

Un article de Salem *et coll.* (1994) a fait consensus sur les recommandations raisonnables en ce qui concerne les doses et la durée de supplémentation en glucocorticoïdes en fonction des besoins antérieurs et ceux anticipés par le stress induit par la thérapie et la maladie.

2.3.4 Rôle des glucocorticoïdes dans la maturation intestinale

De nombreux facteurs neuro-hormonaux influencent l'ontogénèse de l'intestin grêle. Chez le modèle animal, l'administration de glucocorticoïdes cause une augmentation des microvillosités et de l'activité de la bordure en brosse intestinale notamment pour les enzymes saccharase, phosphatase et entéropeptidase (Henning 1978). D'autre part, on reconnaît quelques mécanismes qui expliquent le rôle des glucocorticoïdes dans la maturation de l'intestin (Henning et Leeper 1982, Evans 1988):

1. Le taux de cortisol sérique augmente de façon significative avant l'apparition des enzymes spécifiques de la muqueuse intestinale;
2. Les corticostéroïdes injectés chez les rats avant maturation de la membrane intestinale causent une maturation des enzymes saccharase-isomaltase et maltase *in vivo* et *in vitro*.;
3. L'effet des stéroïdes est dépendant des récepteurs des corticostéroïdes de l'activité cellulaire épithéliale;
4. La corticothérapie peut induire une chute significative de cellules sécrétrices de cytokine IL-2 au même titre que la CSA et la nutrition entérale.
5. Les corticostéroïdes pourraient prévenir les dommages induits par la chimio-radiothérapie par inhibition de la synthèse de prostaglandines.

2.4 Besoins énergétiques et nutritionnels au cours de la TM

La majorité des patients présente un statut nutritionnel adéquat avant la greffe (Aker *et coll.* 1983). Toutefois, le cours d'évolution lors de transplantation médullaire comporte un risque nutritionnel sévère qui affecte la qualité de vie et aggrave le pronostic (Deeg *et*

*coll.*1995). La plupart des complications décrites précédemment ont pour effet de réduire les apports alimentaires et leur tolérance ainsi que d'aggraver l'état hypermétabolique.

2.4.1 Évaluation des besoins énergétiques

La détermination des besoins énergétiques est basée sur une thérapie de maintien plutôt que de réplétion. Très peu d'études à ce sujet ont été publiées jusqu'à maintenant. Les données obtenues reposent sur des études publiées depuis les années 80 et menées auprès de 100 patients environ. Les résultats suggèrent des besoins énergétiques de 140 à 210 kJ/kg, assumant que le facteur d'activité soit de 10%. L'étude de Szeluga *et coll.* (1985) menée chez 84 patients de greffe allogénique a déterminé les besoins énergétiques selon un modèle de régression linéaire (énergie versus bilan azoté). Les auteurs ont observé que des apports de 30 à 50 kcal/kg par jour étaient suffisants pour la majorité des adultes pour maintenir un bilan azoté à l'équilibre au cours de la greffe de moëlle osseuse. D'autres auteurs ont exprimé les apports recommandés en allouant un facteur de stress de 1,3 à 1,5 au métabolisme basal estimé en fonction de la méthode de Harris-Benedict.

Taveroff (1991) a rapporté que des apports énergétiques inférieurs (25 versus 35kcal/kg), avaient pour effet de diminuer les désordres électrolytiques sans affecter le bilan azoté. Cependant, cette étude comportait des faiblesses méthodologiques (groupes non randomisés et non balancés pour des variables importantes), et l'échantillon était très petit, ce qui limitait l'interprétation des résultats.

Des investigations plus récentes utilisant la calorimétrie indirecte ont rapporté des dépenses énergétiques de l'ordre de 30 à 35 kcal/kg (énergie totale) ou, environ 130 à 150% de la dépense énergétique prédite pour les greffés de moëlle osseuse et, de 100 à 120% de l'énergie de base pour les greffés autologues, ces derniers demandant un ajustement inférieur pour le stress (Tomalis *et coll.* 1994).

2.4.2 Évaluation des besoins protéiques

L'altération du métabolisme protéique est bien documenté chez les greffés de moëlle. La perte azotée cumulative par catabolisme protéique est associée à une diminution de près de 5g/jour durant le premier mois malgré un support visant 1,5g de protéines par kg. Cette perte n'est pas toujours réflétée par la diminution de masse corporelle, car elle est souvent compensée par une expansion du volume extracellulaire. La perte azotée serait plus importante chez l'homme, et est accélérée par l'administration de glucocorticoïdes. La plupart des auteurs s'entendent à recommander un apport protéique de 1,5 à 2,0 g /kg chez les patients avec sepsis ou RGVH. En présence d'insuffisance hépatique ou rénale on suggère d'ajuster ces apports (Gélinas *et coll.* 1991) afin de prévenir les effets métaboliques et biologiques associés à une surcharge azotée. La détermination des besoins en fonction des mesures d'azote urinaire peut être utile, mais doit prendre en considération les coûts budgétaires.

2.4.3 Diminution des apports alimentaires

Tels que décrits précédemment, plusieurs phénomènes cliniques et métaboliques augmentent la toxicité digestive et par conséquent, la capacité d'alimentation durant le premier mois suivant la greffe. La plupart des greffés ont de la difficulté à s'alimenter à partir de la première semaine post- greffe et parfois jusqu'au congé. Zizzi *et coll.* (1994) dans une étude rétrospective ont rapporté une différence significative des apports alimentaires et du nombre de jours de soutien nutritionnel requis selon le type de greffe; allogénique (13±9jours), autologue (4±9jours). L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques (GM-CSF) n'a pu réduire la toxicité digestive. Dans une autre étude exploratoire, la glutamine en suspension orale (2 g/m² BID) a réduit le degré de mucosite suivant la période de cytoréduction (Anderson *et coll.* 1998). D'autres investigateurs, dans une étude randomisée à double insue menée chez les greffés de moëlle, n'ont observé aucune différence significative pour la durée du soutien nutritionnel entre les groupes avec glutamine (16g/jour) et placebo (Jebb *et coll.* 1995).

L'impact de la diète restreinte en microorganisme sur les apports alimentaires n'a jamais été évalué objectivement durant la phase d'aplasie sévère. Cependant, elle pourrait avoir un effet indirect, car elle limite les possibilités de choix des patients durant toute la période d'aplasie. Récemment, Stern *et coll.* (2000) ont conduit une étude chez les greffés afin d'évaluer l'impact d'un congé précoce (neutrophiles > 200) sur la durée du soutien nutritionnel et la résolution des apports alimentaires. Les résultats ont surpris les investigateurs, car la reprise alimentaire était plus rapide et la durée de soutien plus courte chez le groupe témoin qui demeurait hospitalisé. Les auteurs recommandent donc un suivi nutritionnel ambulatoire rigoureux lors de congés hâtifs afin de prévenir la détérioration du statut nutritionnel .

2.5 Le soutien nutritionnel au cours de la transplantation médullaire

Tous les greffés de moëlle ont un risque modéré de développer une malnutrition au cours de la transplantation médullaire, occasionné par les effets toxiques secondaires au traitement cytoréducteur pré-greffe, qui pourraient affecter leur capacité à s'alimenter durant un période minimale de 3 à 4 semaines (Aker 1990). Le dépistage de malnutrition pré-greffe ainsi que l'intervention nutritionnelle précoce, sont justifiés par l'effet négatif d'un poids < 95% au poids idéal sur le pronostic (Deeg *et coll.* 1995). L'évaluation nutritionnelle complète permet de poser un bilan de départ et d'ajuster le suivi du patient au cours du séjour. Elle comprend habituellement des mesures anthropométriques, une évaluation des habitudes alimentaires ainsi que des données de laboratoires (Gélinas 1998). Le soutien nutritionnel comprend un suivi rigoureux et assidu des apports alimentaires visant à renforcer les apports oraux avec suppléments nutritifs, et lorsque le patient en est incapable, un soutien nutritionnel est instauré afin de combler les apports énergétiques et nutritionnels en fonction des besoins établis.

2.5.1 Soutien nutritionnel et voie d'accès

Les standards de soins nutritionnels avec soutien agressif sont établis depuis les années 1970. Grâce aux études de Weisdorf *et coll.*(1987) et Uderzo *et coll.*(1991), le

soutien par voie intraveineuse est une modalité de traitement reconnu pour améliorer la survie chez les greffés de moëlle allogénique.

Vers la fin des années 80, les stratégies d'intervention nutritionnelles ont été remises en question grâce à l'investigation du mode de soutien par voie entérale. Bien que les études soient très limitées, et pour la plupart effectuées après la période d'aplasie sévère chez les enfants et les greffés de moëlle autologues, cette pratique de soutien par voie entérale a contribué à ouvrir une voie d'approche extrêmement intéressante qui permet de maintenir l'intégrité fonctionnelle du tractus digestif contrairement à la voie intraveineuse.

2.5.2 Considérations particulières

2.5.2.1 Électrolytes et micro nutriments

Les besoins hydriques durant le traitement de chimiothérapie sont basés sur le type de médicament et peuvent varier de 1,0 à 2,0 fois les besoins de maintien. L'analyse des ingestas et excréta est primordiale afin de prévenir un déséquilibre liquidien. La surcharge est associée aux complications suivantes: oedème aigu des poumons et insuffisance cardiaque. La déshydratation peut survenir dans les cas de fièvre, de diarrhée, et de RGVH de l'intestin. Un monitoring étroit est impératif en présence des situations cliniques précédentes et lors de VOD (Kaproth *et coll.* 1990, Lenssen 1998).

Les désordres électrolytiques peuvent survenir en présence de déséquilibre liquidien et sont principalement associés aux médicaments. Une combinaison de suppléments est souvent nécessaire afin d'assurer l'homéostasie électrolytique. La supplémentation en magnésium est requise tout au long du traitement en raison des nombreux médicaments qui affectent sa réabsorption rénale tels que la cyclosporine, le FK-506 et l'amphotéricine B (June *et coll.* 1986).

En ce qui concerne les vitamines et oligoéléments, les études sont parcimonieuses et l'intervention est basée sur le jugement clinique. Le risque de développer une déficience en vitamine K est rapporté parce que l'utilisation d'antibiotiques à large spectre peut compromettre la biosynthèse par la flore intestinale (Gordon *et coll.* 1993). Pour l'acide folique, la déficience a été décrite au cours de la TM (Link *et coll.* 1986). Elle serait une conséquence à la fois du manque d'apport alimentaire, de la malabsorption et de la compétition antagoniste avec l'enzyme de métabolisme de certains médicaments comme le méthotrexate et le triméthoprime sulfathoxazole. Les besoins en vitamine C pourraient être accrus en présence de RGVH cutanée pour son action cicatrisante. Les taux sanguins de bêta-carotène et de vitamine E semblent être abaissés chez les greffés sous APT mais la signification clinique est inconnue (Clemens *et coll.* 1990). Les oligo-éléments qui ont reçu plus d'attention sont le zinc, le cuivre et le manganèse. En l'absence d'atteinte rénale ou hépatique, les taux sériques susceptibles de s'abaisser sont le zinc et le cuivre (Antila *et coll.* 1992). La cholestase hépatique souvent observée chez les greffés pourrait altérer le métabolisme du manganèse et augmenter son taux sérique.

2.5.2.2 Diabète iatrogénique

L'hyperglycémie est fréquemment observée chez les greffés qui reçoivent des glucocorticoïdes comme adjuvants des antiémétiques, et ainsi que durant le traitement de RGVH (Kaduk *et coll.* 1987). L'approche nutritionnelle doit tenir compte de cet effet dans la planification du soutien nutritionnel, et assurer un contrôle étroit des glycémies compte tenu de leur effet potentiellement néfaste sur la stéatose hépatique, ainsi que l'augmentation du risque d'infection systémique par hyperglycémie non contrôlée (Schouten *et coll.* 1990).

2.5.2.3 Maladie veino-occlusive

La maladie veino-occlusive limite l'intervention nutritionnelle par la restriction liquidienne et sodée imposée. En présence de détérioration de la fonction rénale

secondaire, la nutrition parentérale est souvent compromise et un troisième espace peut rapidement se développer entraînant une hypoalbuminémie sévère.

2.5.2.4 Réaction du greffon versus l'hôte

La réaction du greffon versus l'hôte peut avoir des conséquences nutritionnelles profondes. Les besoins énergétiques et protéiques sont augmentés par l'état hypermétabolique et la régénération tissulaire (Lenssen 1998). Les glucocorticoïdes à hautes doses sont le pilier du traitement durant la phase aiguë de la réaction, et sont associés à un catabolisme protéique massif ainsi qu'à une complication de diabète et dyslipémie secondaire. Les symptômes d'anorexie sont souvent rencontrés et le soutien nutritionnel demande un suivi quotidien. Dans les cas de RGVH aiguë cutanée, la conduite nutritionnelle requiert une approche agressive telle qu'indiquée chez les grands brûlés (Gélinas *et coll.* 1998). La RGVH hépatique peut conduire à l'insuffisance hépatique sévère et à l'encéphalopathie (Shuhart et McDonald 1994). La malabsorption des graisses et vitamines doit être prise en considération jusqu'à la résolution de la maladie (Fried *et coll.* 1992). Le soutien nutritionnel est limité par la capacité fonctionnelle du foie à métaboliser les nutriments. La RGVH intestinale telle que décrite précédemment demande un suivi nutritionnel étroit parce que l'entéropathie exsudative sévère compromet l'homéostasie. Le repos total de l'intestin est parfois nécessaire dépendant de la sévérité des symptômes (diarrhées profuses, rectorragie) (Gauvreau *et coll.* 1981).

2.5.3 Utilisation des formules nutritives entérales

La recommandation pour la nutrition entérale comme soutien nutritionnel se base sur des études de coûts ainsi que sur sa supériorité face à la nutrition parentérale (Moore *et coll.* 1992, Howard *et coll.* 1995). Grâce au modèle expérimental, on a pu démontrer que ce mode de nutrition supportait le système immunitaire de la muqueuse intestinale par son action intraluminaire et diminuait le risque d'infection (Chandra *et coll.* 1991, Silk et Grimble 1994). On a pu démontrer que la susceptibilité de la muqueuse intestinale, en

réponse aux changements associés à un état de choc, est reliée à l'environnement de la bordure en brosse intestinale (Zaloga *et coll.* 1992). Bounous rapportait d'ores et déjà en 1982, l'entéropathie ischémique chez les patients avec hémorragie et septicémie (Bounous 1982).

L'effet délétère de la nutrition parentérale sur la fonction digestive est bien décrit (Moore *et coll.* 1992, Moore et Moore 1994, Hadfield *et coll.* 1995), et se traduit par une diminution des enzymes de la brosse intestinale et de l'activité de transport des nutriments, ainsi que par l'augmentation de la perméabilité intestinale. Durant l'épisode septique, la réponse splanchnique à l'endotoxine est exagérée chez le patient nourri par voie parentérale, suggérant une aggravation des dérangements métaboliques. Ceci pourrait expliquer en partie l'augmentation de l'incidence de pneumonie à sepsis chez les patients nourris exclusivement par voie parentérale (Moore *et coll.* 1991). Un autre effet moins reconnu mais bien documenté est l'hépatotoxicité, notamment la réduction de l'activité du cytochrome P-450, nécessaire à l'oxydation de nombreux médicaments (Earl-Salotti et Charland 1994) et pouvant en altérer leur cinétique comme décrit pour la cyclosporine A (Combalbert *et coll.* 1989)

Aucune étude clinique randomisée n'a comparé l'effet d'un soutien nutritionnel entéral par sonde durant la période de neutropénie sévère chez les greffés de moëlle allogénique. La toxicité digestive, ainsi que la vulnérabilité des patients face aux hémorragies et aux infections nosocomiales, sont les principaux arguments rapportés comme contre indication.

Parmi les complications associées au soutien entéral, on retrouve les complications pulmonaires dues au risque d'aspiration, ainsi que les difficultés gastrointestinales incluant la diarrhée, les vomissements, la distension abdominale et la pneumatose (Beyer 1998). Les perturbations métaboliques reliées aux formules entérales sont reconnues être moins sévères que celles engendrées par l'alimentation parentérale (ASPEN 1993).

Les études investiguant le soutien nutritionnel par sonde chez les greffés de moëlle ont toutes été effectuées après la période de toxicité digestive chez des sujets non neutropéniques (Papadopoulou *et coll.* 1997, Ford et Pietsch 1999). Les résultats sont prometteurs parce que ce mode de soutien a été bien toléré et a connu des avantages budgétaires par rapport au soutien nutritionnel intraveineux. La similarité de l'atteinte digestive observée entre les cas d'entérite radique et d'entérite ischémique a encouragé d'autres investigateurs à poursuivre les démarches prophylactiques dans le but de préserver l'intégrité de la muqueuse gastro-intestinale.

2.5.3.1 Les formules monomériques

Les formules nutritives entérales disponibles sur le marché sont toujours plus nombreuses et complexes. Les formules monomériques sont plus particulièrement désignées pour le patient qui présente une capacité digestive compromise. L'efficacité des formules monomériques a été controversée durant plusieurs années. Étant plus chères et de faible palatabilité, elles sont généralement réservées aux patients nourris par gavage qui ont un mécanisme d'absorption réduit.

Une étude exploratoire menée par l'équipe de greffe de moëlle du Harper Hospital a comparé l'effet d'un supplément nutritif monomérique sur différents paramètres cliniques. Les groupes étaient contrôlés pour les caractéristiques démographiques et cliniques mais non randomisés. Les sujets du groupe expérimental (n=15) recevaient comme seule source d'alimentation un supplément monomérique (Vital HN^{MD}). Le groupe témoin (n=24) avait une alimentation régulière ad libitum. Lorsque les apports énergétiques étaient en deçà de 600 kcal/ jour pour deux jours consécutifs, un soutien nutritionnel parentéral était débuté et fournissait des apports énergétiques et protéiques jusqu'à 30kcal/kg et 1,0 g protéine/kg respectivement. Les deux groupes étaient comparés pour l'incidence de bactériémie, la durée du soutien nutritionnel, la durée d'hospitalisation et la survie à court terme. Les résultats obtenus étaient en faveur du groupe avec supplément monomérique avec une réduction de la durée du soutien nutritionnel (12 vs 28 jours pour le groupe témoin) et de la durée de séjour (39 vs 62 pour

le groupe témoin), ainsi qu'une diminution du nombre de patients avec bactériémie Gram nég. (0 vs 8 pour le groupe témoin) (Desai *et coll.* 1993).

Le modèle expérimental a permis de vérifier l'hypothèse de recherche mise de l'avant par Bounous *et coll.* (1983) selon laquelle une diète élémentaire pouvait protéger la bordure en brosse intestinale par modulation des agents toxiques tels les sels biliaires et les enzymes pancréatiques. Guihot *et coll.* (1999) ont étudié l'influence de la diète monomérique sur le métabolisme des polyamines des entérocytes chez les rats. Les polyamines sont reconnues pour leur rôle sur la prolifération et la différenciation des entérocytes, et notamment dans l'adaptation et le rétablissement de l'intestin (McCormack et Johnson 1991). Ils ont observé un maintien de l'homéostasie des polyamines dans l'entérocyte avec modulation enzymatique; diminution de l'activité des enzymes ornithine décarboxylase (ODC) et diamine oxydase (DAO). Ces enzymes localisés dans les villosités de la muqueuse intestinale sont associés à la différenciation des entérocytes (D'Agostino *et coll.* 1989), et ont été rapportées comme indice biologique de la maturité et de l'intégrité intestinale (Fujisaki *et coll.* 1993). Grâce à cette étude, les auteurs ont pu démontrer pour la première fois que la manipulation diététique peut affecter l'activité enzymatique et la régulation de la synthèse de polyamines, responsables de l'homéostasie des entérocytes. Ils concluent en soulignant l'importance de mener d'autres recherches afin d'identifier quels nutriments sont impliqués dans cette régulation enzymatique.

2.5.3.2 La glutamine

◆ Définition et rôle

La glutamine est un acide aminé non essentiel qui constitue plus de 60% de la concentration totale en acide aminé du tissu musculaire (Bergstrom *et coll.* 1974). Essentielle dans la division cellulaire, et métabolisée rapidement dans l'intestin grêle, la glutamine sert à la synthèse d'acide nucléique (McCauley *et coll.* 1998), ainsi qu'au maintien de l'intégrité de la muqueuse par son effet trophique (Souba 1993). Elle

contribue à la fonction immunitaire (macrophage, lymphocytes) de l'intestin (Calder 1994), et prévient la toxicité reliée à la radio-chimiothérapie par régulation de la synthèse du glutathion (GSH) au niveau du foie, des poumons, et du coeur (Rouse *et coll.* 1995). À titre d'exemple, il est reconnu que la cardiotoxicité de la cyclophosphamide est principalement médiée par contre-régulation du métabolisme du glutathion. Vanderpool *et coll.* (1993) ont montré qu'un supplément de glutamine restaurait le taux cardiaque intracellulaire de GSH, et prévenait la mort par cardiotoxicité suite à des dose léthales de cyclophosphamide. Yihong *et coll.* (1998) ont pu démontrer par modèle expérimental que l'intestin joue un rôle majeur dans la production de GSH, et que la glutamine, tout en améliorant la production de GSH selon un ratio 1,5/1 molécule de glutamine, constitue un facteur limitant la régulation de GSH. Ils concluent de cette découverte que l'intestin devrait être un organe de première cible dans le soutien nutritionnel afin de diminuer la morbidité et mortalité associée au cancer et son traitement.

Durant un stress catabolique, Askanazi *et coll.* (1980) ont observé une diminution de la concentration de glutamine intracellulaire (>50%) et plasmatique (jusqu'à 30%). Cette déplétion est corrélée à une augmentation de l'incidence de mortalité (Roth *et coll.* 1982). Le rétablissement de la glutamine à un taux sérique normal peut prendre plus de trente jours (Parry-Billings *et coll.* 1990). Ainsi, la glutamine est catégorisée comme un acide aminé «conditionnellement» essentiel pour l'importance de sa contribution à l'homéostasie métabolique, et que sous certaines conditions citées précédemment, les besoins excèdent la production endogène. La plupart des études menées chez l'homme ont été des essais cliniques randomisés où la glutamine était supplémentée à raison de 0,19 à 0,57 mg/kg/24° (Zeigler *et coll.* 1993).

◆ Inocuité et stabilité

L'inocuité de la glutamine a été démontré dans plusieurs études. Toutefois, elle pourrait être contre-indiquée chez les patients avec insuffisance hépatique sévère, car elle serait responsable de la formation de près de 50% de la concentration d'ammoniac relâchée dans la veine porte (Zeigler *et coll.* 1990). La glutamine libre (L-glutamine) est

sensible à la T°, au pH, et aux conditions d'entreposages (Hornsby-Lewis *et coll.* 1994). La glutamine est stable à la T° ambiante pour 24 heures, ou à 4°C durant près de 6 semaines.

◆ Indications

Les principales indications dans le cadre clinique sont les stress avec catabolisme sévère, la dysfonction intestinale et le syndrome d'immunodéficience (Zeigler *et coll.* 1993). La glutamine a été utilisée comme thérapie prophylactique de toxicité digestive secondaire à la chimio-radiothérapie (Muscaritoli *et coll.* 1996). L'administration orale de glutamine en suspension prise comme rince-bouche, a démontré des effets prometteurs pouvant réduire la toxicité de digestive telle que la mucosite oropharyngée (Cockerham *et coll.* 2000, Huang *et coll.* 2000) et l'inflammation de la muqueuse intestinale (Arndt *et coll.* 1999, Khan *et coll.* 1999).

◆ Expériences chez les greffés de moëlle

Dans la plupart des études menées chez les greffés de moëlle, la glutamine a été additionnée aux formules nutritives intraveineuses. Les deux principaux investigateurs auprès des greffés sont les équipes Ziegler *et coll.* (1992) et Schloerb *et coll.* (1993). Dans leurs premières études randomisées et à double insue, la L-glutamine (0,57g/kg/24°) était additionnée aux formules de nutrition parentérales initiées le jour suivant la transplantation. L'alimentation intraveineuse était cessée lorsque les apports alimentaires rencontraient plus de 50% des besoins estimés pour 5 jours consécutifs. Le groupe témoin recevait un soutien sans glutamine correspondant aux mêmes standards que le groupe expérimental. Les deux équipes ont observé des résultats significatifs en faveur des groupes avec supplément, soit une meilleure balance azotée, une réduction de l'incidence des infections, et une diminution de la durée de séjour significative (P=0.017) (Ziegler *et coll.* 1992). Plus tard, Zeigler *et coll.* ont étudié l'effet in vivo d'un supplément de glutamine sur le taux de lymphocytes post greffe. Ils ont observés pour le groupe expérimental une augmentation du décompte total de lymphocytes plasmatiques et du

ratio de CD4+/CD8+ circulant, supportant ainsi un meilleur rétablissement des macrophages et des lymphocytes T suppresseurs chez les patients recevant le supplément de glutamine intraveineux (Zeigler *et coll.* (1998).

Plus récemment, Schloerb *et coll.*(1999) dans une étude randomisée à double insue, ont évalué l'effet des formes combinées de glutamine (orale ou intraveineuse). Les patients du groupe expérimental recevaient de la glutamine en supplément oral (10 g TID), puis sous forme intraveineuse (0,57g/kg/24°) lorsque l'APT était débutée (per os < 50% besoins). Dans cette étude, ils n'ont pu confirmer les observations antérieures sauf pour la durée d'hospitalisation. Ils ont toutefois observé une incidence plus élevée de RGVH chez le groupe témoin, et une amélioration de la survie à long terme (P=0.057) chez les greffés allogéniques recevant le supplément de glutamine. Ces auteurs remettent ainsi en question les bénéfices à court terme d'un supplément de glutamine, et suggèrent de vérifier l'impact de la forme d'administration du supplément ainsi que les bénéfices de la glutamine sur la survie à long terme chez les greffés.

2.5.4 Modèle théorique

Selon la revue de la littérature, le modèle théorique de l'approche nutritionnelle qui apparaît optimale chez le greffé de moelle osseuse est fondé sur les concepts théoriques et expérimentaux suivants :

- le soutien nutritionnel est associé à une augmentation de la survie chez les greffés;
- le repos de l'intestin associé à l'utilisation exclusive de l'alimentation parentérale résulte en une atrophie de la muqueuse intestinale qui diminue l'intégrité de la barrière intestinale;
- le soutien nutritionnel par voie entérale favorise l'intégrité de la barrière intestinale et, en influençant la modulation immunitaire, prévient ou diminue la translocation bactérienne;
- les études expérimentales ont démontré l'impact favorable de l'introduction précoce du soutien nutritionnel sur la guérison des plaies, l'état d'hypermétabolique et la phase catabolique, ainsi que la translocation bactérienne;

-l'utilisation des corticostéroïdes, comme adjuvant à l'adaptation au stress et au maintien de l'homéostasie de l'axe hypothalamo-pituitaire-adrénalien lors de situations cliniques aiguës, a démontré une efficacité significative chez les patients à haut risque d'infection à gram nég. ainsi que chez les patients avec pneumonie à *Pneumocystis carinii* ;

-les corticostéroïdes ont un rôle modulateur neuro-hormonal dans la maturation intestinale;

-l'utilisation de formules nutritives monomériques a donné des résultats prometteurs sur la réduction des infections et la durée de séjour chez les greffés de moëlle osseuse.

Visant à offrir un soutien nutritionnel par voie entérale avec sonde naso-jéjunale, une étude pilote préliminaire avait été menée initialement à l'hôpital Maisonneuve-Rosemont (projet de recherche annexé). La tolérance des patients pour le tube de nutrition était très faible (douleur accentuée à la déglutition, vomissements avec retrait de la sonde), et puisque les patients se retiraient de l'étude, le projet a du être arrêté. Toutefois, en s'appuyant sur l'expérience de Desai *et coll.* (1993) qui avait donné des résultats prometteurs (cités précédemment), nous avons mis de l'avant le présent projet de recherche clinique.

3. Hypothèses et objectifs

3.1 Hypothèses

Puisque la transplantation médullaire est associée à une toxicité digestive et métabolique sévère qui augmente la morbidité péri-greffe et limite l'application thérapeutique intensive, et qu'il n'existe pas de thérapie prophylactique convainquante prévenant la toxicité digestive, ce projet vise à vérifier les hypothèses suivantes :

«L'utilisation d'un supplément nutritif monomérique dès le début du traitement de chimio et/ou radiothérapie, versus le soutien nutritionnel usuel, favorise l'intégrité structurale et immunologique de l'intestin, offre un rendement nutritionnel supérieur, diminue les complications digestives et métaboliques telles infections, entérite, maladie veno-occlusive, la durée d'hospitalisation et augmente la survie.»

«L'ajout de corticostéroïdes au protocole de greffe, tout en facilitant l'adaptation au stress, réduit l'intensité de la toxicité digestive péri-greffe, ainsi que le risque d'infection et la durée d'hospitalisation.»

3.2 Objectif général

La présente étude randomisée contrôlée vise à investiguer l'effet de l'administration d'un supplément nutritif monomérique oral avec ou sans administration de corticostéroïdes sur l'état protéino-énergétique, la toxicité gastro-intestinale, et les complications péri-greffe reliées à la transplantation médullaire allogénique.

3.3 Objectifs particuliers

De façon particulière, l'étude vise à vérifier l'effet du supplément nutritif oral à diminuer la toxicité digestive orale et gastro-intestinale, favorisant ainsi :

- une augmentation des apports alimentaires et par conséquent;

- une diminution du besoin de soutien nutritionnel parentéral;
- une réduction des infections et autres complications et;
- une diminution de la durée d'hospitalisation.

L'étude vise aussi à mesurer l'effet des glucocorticoïdes sur le maintien de l'intégrité de la muqueuse gastro-intestinale, et la prévention de complications cliniques non-infectieuses. Finalement, le présent projet veut vérifier l'effet additif des deux suppléments à réduire la morbidité et les coûts associés ainsi qu'à améliorer la survie au cours de la greffe de moëlle allogénique.

4 Méthodologie

4.1 Description de l'échantillon

Les patients faisant partie de l'étude ont été recrutés sous la supervision du Dr. Robert Bélanger, avec la collaboration de ses collègues hématologues de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont de Montréal. Les sujets retenus pour l'étude étaient référés pour une greffe de moëlle allogénique apparentée durant la période s'étendant de janvier 1997 à mai 1998. Les maladies hématologiques incluaient la leucémie myéloïde chronique (9), la leucémie aiguë non lymphoblastique (4), le syndrome myélodysplasique (4), le myélome multiple (4), le lymphome non hodgkinien (2) et la leucémie aiguë lymphoblastique (1).

Les critères généraux de pré-sélection pour les sujets sous étude étaient les suivants :

- Adultes âgés de 21 à 55 ans;
- Première transplantation médullaire allogénique apparentée avec donneur HLA (6/6) indentique;
- Aucune histoire de malignité antérieure et de problèmes médicaux concomitants significatifs tels insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, atteinte fonctionnelle de l'intestin, diabète, obésité morbide;
- Indice de risque nutritionnel > 83,5
- Capacité de parler, de lire et d'écrire le français ou l'anglais.

Le protocole de recherche et ses amendements ont été approuvés par le comité d'éthique et de recherche de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont en octobre 1996(annexe I).

Tous les patients rencontrés pour le projet de recherche ont reçus l'information et ont donné leur consentement par écrit (annexe II) avant la randomisation .

4.2 Schéma de l'étude (figure 2, p.44)

Parmi les 30 patients qui ont reçu une transplantation médullaire allogénique apparentée durant la période d'étude, 26 répondaient aux critères d'inclusion et 2 ont refusé le projet. Ainsi, 24 sujets appariés en fonction du sexe, ont été randomisés selon les tables de nombres aléatoires pour les quatre branches à l'étude (n=6 par groupe).

L'étude s'est déroulée sur 37 jours divisés en cinq périodes s'étendant du jour 10 pré-transplantation au jour 28 post-transplantation, soit période 1: jours -10 à -1; période 2: jours 0 à 6; période 3: jours 7 à 13; période 4: jours 14 à 20; période 5 : jours 21 à 27.

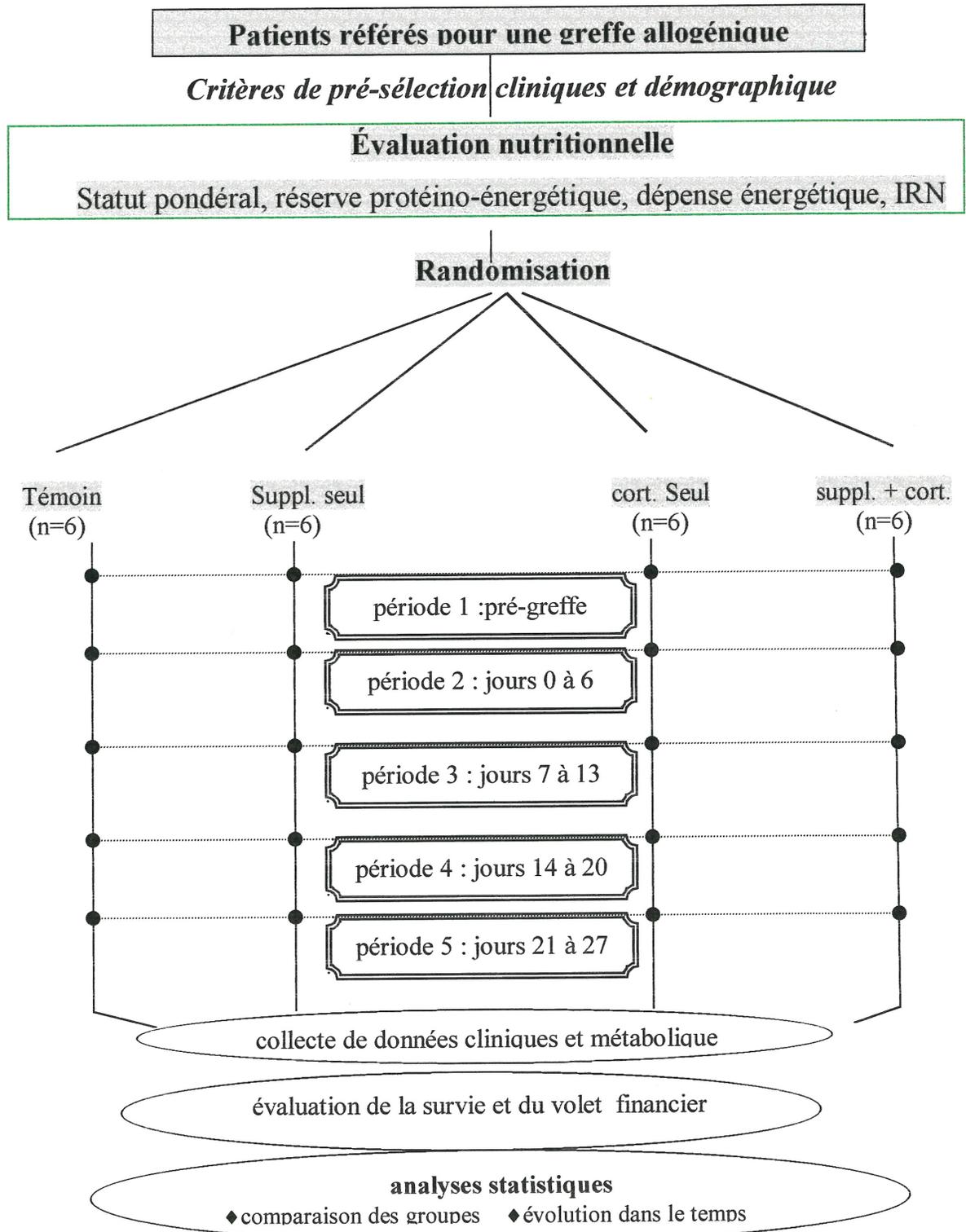
Un suivi pour certaines variables s'est poursuivi pendant l'étude et comportait un volet clinique et financier (volets décrits plus loin). Le volet clinique consistait en une évaluation de l'état protéino-énergétique et des complications cliniques liées à la toxicité digestive, aux infections, à la maladie veno-occlusive, à la RGVH, à la durée d'aplasie, et à la survie. Le volet financier était évalué selon les frais directs associés aux différents traitements et la durée d'hospitalisation.

Tous les sujets ont été, dans une première étape, soumis à une évaluation de leur état protéino-énergétique. Cette évaluation était effectuée au moins cinq jours avant la greffe. Dans les autres périodes, tous les paramètres du volet clinique étaient étudiés ainsi que les mesures de l'état protéino-énergétique sauf pour les mesures anthropométriques des réserves musculaires et adipeuses et de l'IRN (évaluation pré-greffe seulement). Pour chaque période étudiée, toutes les données paramétriques répétées étaient effectuées les mêmes jours-greffe (-1, +6, +13, +20, +27) et ce, pour tous les patients.

La collecte des données s'est effectuée de janvier 1997 à juin 1998 pour les données cliniques et métaboliques, et d'avril à mai 2000 pour les données de survie et financières.

Finalement, les analyses statistiques ont permis de comparer les quatre groupes entre eux et de noter l'évolution dans le temps des paramètres étudiés.

Figure 2. Schéma de l'étude



4.2.1 Protocoles pré et post-transplantation médullaire

La thérapie de conditionnement pré-greffe consistait en deux protocoles cytoréductionnels soient : le protocole cyclophosphamide et irradiation pancorporelle totale pour les sujets avec myélome multiple et leucémie aiguë lymphoblastique; et le protocole busulphan-cyclophosphamide pour les autres pathologies. Tous les patients ont reçu une médication prophylactique immunosuppressive afin de prévenir la RGVH, soit du méthotrexate les jours 1,3,6,11 et de la cyclosporine du jour -1 à 27. De même, des mesures prophylactiques contre les infections nosocomiales étaient appliquées pour tous les patients conformément au protocole des allogreffés de l'unité de transplantation médullaire de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont.

4.2.2 Variable indépendante : corticostéroïdes

Concernant le groupe recevant des glucocorticoïdes (n=12), les sujets recevaient durant 7 jours consécutifs (jour +5 à +12) 1mg/kg de glucocorticoïdes soit sous forme orale (Prednisone : 1mg/kg die) ou intraveineuse (Solumédrol : 0,5 mg/kg BID), lorsque la mucosite empêchait la prise sous forme orale. Un patient du groupe recevant les glucocorticoïdes a reçu du fluconazole (Diflucan^{MD}) à partir du jour +5 jusqu'à la sortie d'aplasie parce qu'une autre étude concomitante demandait cette application.

4.2.3 Variable indépendante : supplément nutritif monomérique Vivonex Plus^{MD}

Les patients randomisés dans le groupe recevant le supplément nutritif monomérique VIVONEX PLUS^{MD} [Novartis Nutrition](n=12), devaient prendre le supplément dès le début du régime de conditionnement pré-greffe jusqu'au jour +20 selon leur tolérance, et en fonction du plan de progression présenté au tableau 3 .

**Tableau III : Plan de progression du supplément nutritif monomérique
VivonexPlus™**

Jour- progression	Date	Concentration^a	Volume/ jour	Répartition
1		½ F	PRN ad 500 ml/jour	PRN ad QID
2		PF	PRN ad 500 ml/jour	PRN ad QID
3 et suivants		PF	PRN ad 20 ml/kg/jour	PRN ad Q4 hres

a. ½ F= osmolarité isotonique (325 mOsm/kg). PF= pleine force soit; servi selon le mode de préparation indiqué par le manufacturier (650 mOsm/kg).

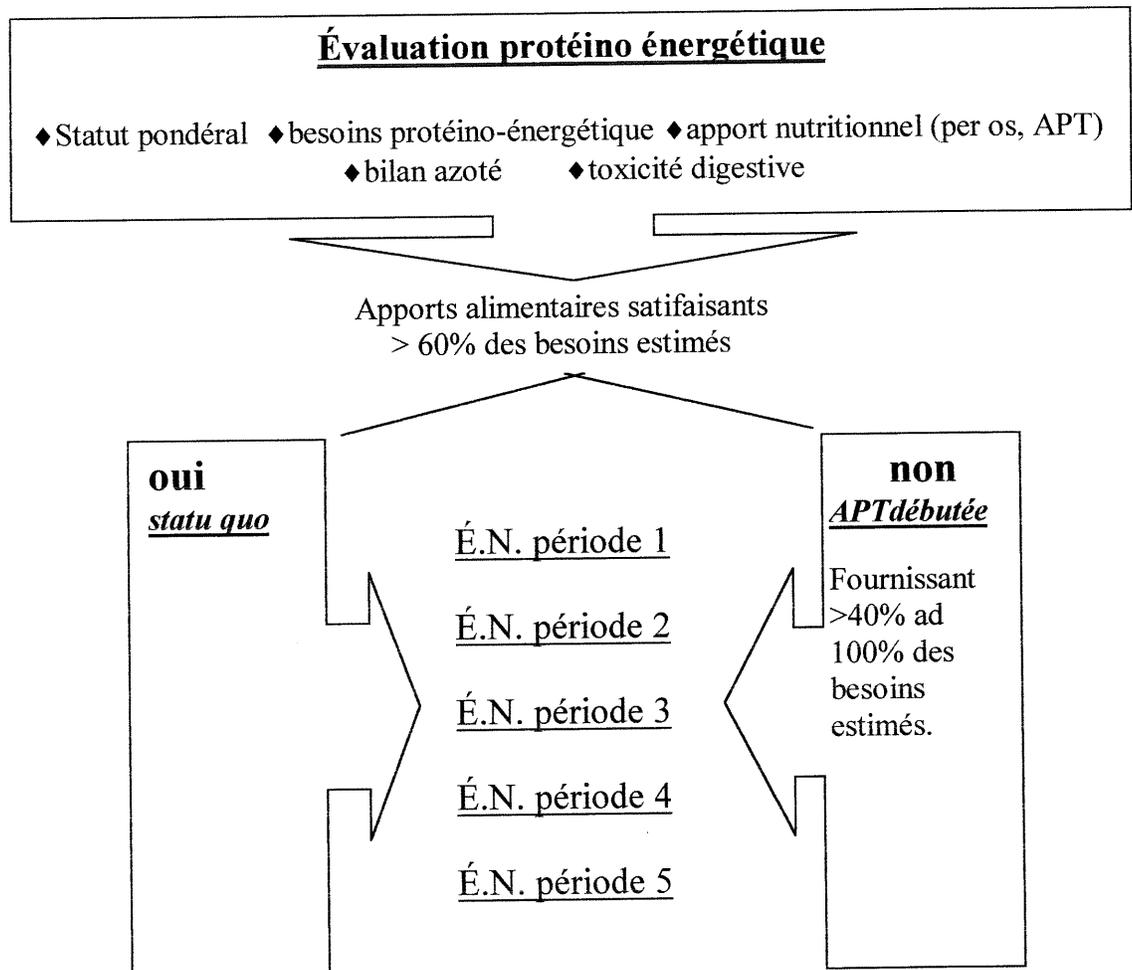
4.2.4 Algorithme du soutien nutritionnel

Durant les cinq périodes de l'étude, l'alimentation fut encouragée par un counselling diététique intensif et ce, pour les quatres groupes. À partir du jour de transplantation (jour 0) jusqu'à la sortie d'aplasie (neutrophiles > 0,5 x 10⁹/L), un régime alimentaire restreint en microorganismes lors de neutropénie était appliqué. Différents suppléments nutritifs polymériques oraux était offert aux patients en tout temps, sauf pour le groupe randomisé avec le supplément nutritif VivonexPlus.

Lorsque des troubles digestifs limitaient les apports oraux et que ces derniers couvraient moins de 60% des besoins estimés en énergie et/ou protéines (les besoins estimés seront expliqués plus loin), l'alimentation parentérale (APT) par voie centrale était débutée . La solution d'APT avait une concentration finale de 16,6% de dextrose et 5,0 % d'acides aminés [Travasol^{MD}, Clintec], et contenait des vitamines et oligos éléments de base [M.V.I.-12^{MD} , et M.T.E.-4^{MD} , Rorer Pharma]. La vitamine K (10 mg/sem.) était donnée sous forme d'injection intra-musculaire chez tous les patients qui recevaient l'APT. De même, une émulsion lipidique [Intralipid^{MD} 10 ou 20%, Clintec] complétait l'apport énergétique jusqu'à concurrence de 1g/kg poids souhaitable. Tous les sujets recevaient des électrolytes par voie intraveineuse avec ou sans APT. L'alimentation parentérale était administrée à l'aide d'une pompe à débit continue sur 24 heures. Les débits étaient déterminés en fonction des besoins énergétiques et protéiques

moins les apports oraux (volets décrits plus loin). La figure 3 présente le schéma de l'algorithme du soutien nutritionnel utilisé au cours de l'étude.

Figure 3. Schéma de l'algorithme du soutien nutritionnel



4.3 Description des volets cliniques

4.3.1 L'évaluation nutritionnelle

4.3.1.1 Le statut pondéral

Le statut pondéral des sujets a été déterminé à l'aide de l'indice de masse corporelle (IMC) (Santé et Bien Être Canada, 1988) où le poids et la taille ont été mesurés au dixième de kilogramme près avec une balance médicale à plateau, et au centimètre près à l'aide d'une toise, chez les sujets ayant préalablement enlevé leurs chaussures.

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \text{poids (kg)} \div \text{taille (m)}^2$$

La masse adipeuse a été déterminé à l'aide du tableau de conversion élaboré par Jetté (1983), spécifiquement conçu pour les adultes canadiens. De plus, l'enregistrement du poids «actuel» mesuré à chaque jour, et du poids «pré-greffe» mesuré à l'admission, ont permis d'estimer le changement de poids corporel au cours des différentes périodes de l'étude.

4.3.1.2 La composition corporelle

- **réserves protéino-énergétiques somatiques**

Les réserves énergétiques et protéiques ont été évaluées à la fois par des mesures anthropométriques et par des indices biochimiques.

Des mesures anthropométriques, plus précisément celles des plis cutanés et de la circonférence brachiale, ont permis d'estimer la masse adipeuse et la masse maigre. Les mesures ont été effectuées du côté droit du corps, à l'aide d'un adipomètre de type Harpenden (Hemco Corporation 455 Douglas Ave, Holland, Michigan 49423, USA). Les plis ont été effectués au niveau du triceps et sous-scapulaire par un même technicien

expérimenté. Toutes les lectures ont été réalisées en triplicata et la moyenne des trois mesures a été retenue.

Les réserves énergétiques ont été estimées à l'aide de la circonférence brachiale (CB) au millimètre près avec un ruban à mesurer. La surface adipeuse brachiale (SAB) a été calculée à l'aide de l'équation suivante tirée de Gibson (1990) :

$$SAB (mm^2) = [(PCT (mm) \times CB (mm)) \div 2] - [\pi \times (PCT (mm))^2 \div 4]$$

Où PCT = pli cutané tricipital
CB = circonférence brachiale

$$\pi = 3,1416$$

L'évaluation des réserves protéiques consistait tout d'abord à estimer la masse musculaire (réserve protéique somatique) par la mesure de la surface musculaire brachiale (SMB) à partir de l'équation élaborée par Heymsfield et coll (1982) et Frisancho (1984) :

$$SMB (cm^2) = \{ [CB (cm) - (\pi \times PCT (CM))^2 \div 4\pi] - 6,5 (\varphi) ; 10 (\sigma) \}$$

Où SMB = surface musculaire brachiale
CB = circonférence brachiale
PCT = pli cutané tricipital
♀ ♂ = sexe
 $\pi = 3,1416$

L'indice de créatinine/taille a permis d'estimer l'évolution de la masse protéique somatique en fonction du temps. Cet indice a été calculé selon la méthode de Grant *et coll.* (1981) :

$$\text{Indice de créatinine urinaire} = \frac{\text{créatinine urinaire excrétée (mmol/jour)} \times 100}{\text{créatinine urinaire «attendue» (mmol/jour)}}$$

où la valeur «attendue» varie en fonction du sexe, de l'âge et de la taille (Imbembo et Walser 1984)

Pour déterminer l'excrétion urinaire, des collectes d'urines ont été recueillies sur une période de 24 heures, avec un appareil Axon. Ces mesures ont été répétées aux jours greffe suivants : -1, 6, 13, 20, 27.

- **réserves protéino-énergétiques viscérales**

Quelques indices biochimiques ont été utilisés pour évaluer les concentrations plasmatiques des protéines viscérales et de phase aiguë. Ces protéines ont été dosées à partir d'un échantillon de sang. Les niveaux sériques de protéines totales (méthode de Biuret), d'albumine (méthode du vert de bromocréole, spectrophotomètre Hitachi 717), de transferrine (réaction antigène-antisérum Behring Nephelometer 100), de transthyréline (par immunoprécipitation) et de l' α_1 antitrypsine (par immunodiffusion) ont été effectués au début de chaque période étudiée.

Les collectes urinaires ont permis l'analyse de l'azote uréique urinaire (méthode de l'uréase, spectrophotomètre Hitachi 717). Les valeurs obtenues ont été utilisées pour le calcul du bilan azoté à l'aide de la formule de MacKenzie et coll.(1985) suivante, ajustée pour les pertes fécales et insensibles (Calloway *et coll.*, 1971):

$$\text{Bilan azoté (g/d)} = \text{apports azotés}^1 \text{ (g/d)} - \text{azote urinaire}^2 \text{ (g/d)} - 5\text{mg/kg}^3 - 12\text{mg/kg}^4$$

$$^1 \text{apports azotés (g/d)} = \frac{\text{apports protéiques (g/d)}}{\text{FC}}$$

Où FC = facteur de conversion selon le type d'apport protéique :

6,25 = protéines alimentaires,

6,05 = acides aminés (travasol 10%)

$$^2 \text{azote urinaire (g/d)} = \frac{\text{azote uréique U. (mmol/d)} \times 1,2}{35,7}$$

^{3,4} azote estimé respectivement pour les pertes insensibles et fécales

Les valeurs de bilan azoté n'ont pas été retenues lorsque la clairance rénale corrigée de la créatinine était inférieure à 1,17ml/s.

L'indice général composite IRN (indice de risque nutritionnel) (The Veterans Affairs, 1991) a été utilisé afin d'identifier les sujets qui présentaient un risque de

malnutrition sévère avant la greffe. Cet indice composite est simple et de bonne valeur prédictive (Gélinas *et coll.*1991).

$$\text{IRN} = 1,519 \times \text{albumine sérique (g/L)} + 0,417 \times (\text{poids actuel/ poids usuel})^* \times 100$$

* 1,0 maximum

interprétation de l'IRN : >97,5 < 100 = marginalement mal nourri
83,5 à 97,5 = légèrement mal nourri
< 83,5 = sévèrement mal nourri

4.3.1.3 Les besoins énergétiques et protéiques

Les besoins énergétiques ont été calculés pour chacun des patients selon l'équation de Harris-Benedict pour estimer le métabolisme basal ajusté par le facteur 1,5 (Gélinas *et coll.*). Les besoins protéiques furent calculés en fonction de l'excrétion de l'azote uréique urinaire (bilan azoté à l'équilibre), ou selon le ratio 1,5g protéines/ kg lorsque le bilan azoté n'était pas retenu. Les recommandations de base pour les vitamines et minéraux étaient estimés en fonction de valeurs de références obtenues dans les recommandations sur la nutrition (Santé et Bien Etre Canada, 1993) ajustées en fonction des demandes spécifiques (Gélinas *et coll.*1991).

4.3.1.4 L'apport nutritionnel

Les apports énergétiques et protéiques oraux ont été estimés à partir de bilans alimentaires basés sur une période de trois jours consécutifs (deux jours pré et le jour de collecte urinaire). Une liste précise de tous les aliments bus ou mangés au cours de la journée était dressée par le patient avec l'aide des techniciennes en diététique. Les valeurs nutritives provenant de ces relevés alimentaires ont été calculées à l'aide de tables de valeur nutritives (Caron Lahaie,1993), et du recueil de valeur nutritive des mets cuisinés du service alimentaire de l'hôpital, et analysés à l'aide du logiciel «nutrient analysis» (Warwick E. Home Economics Department, University PEI) qui utilise la version 1991 du fichier Canadien sur les éléments nutritifs.

Les apports en glutamine ont été éterminés en fonction des informations nutritionnelles obtenues des industries alimentaires [VivonexPlus, Novartis] et de la méthode d'estimation dérivée des apports protéiques selon la formule décrite par Swail *et coll.* 1992.

4.3.2 Mesures de toxicité digestive

L'évaluation clinique de la toxicité digestive a été évaluée durant les périodes 1 à 4 selon les symptômes gastrointestinaux rapportés par l'infirmière, et en fonction des critères adaptés de l'OMS (Handbook for reporting results of cancer treatment, WHO, Genève, 1979) détaillés au tableau IV.

Tableau IV. Évaluation clinique de la toxicité digestive

Toxicité digestive	grade 0 à 2	grade 3 à 4
Mucosite orale	aucune à érythème ; peut prendre des solides	Mucosite sévère ± ulcérations; tolère liquides seuls voire NPO
Nausée / vomissement	Aucune à nausée légère, vomissements transitoires	Nausées et vomissements ± contrôlés, nécessitant antiémétiques
Diarrhée	Aucune à tolérable (< 500ml/d)	Intolérables, nécessitant une thérapie versus déshydratation (>500/d)

4.3.2.1 Clairance d'alpha₁ antitrypsine

L'analyse de la clairance de l'alpha₁ antitrypsine était effectuée comme marqueur d'entéropathie exsudative (Weisdorf *et coll.* 1983, Papadopoulou *et coll.* 1996). Des collectes de selles de 24 à 48 heures ont été effectuées pour chacune des périodes à jour fixe (-1, 6, 13, 20, 27) afin de mesurer la concentration fécale d'alpha₁ antitrypsine. Les spécimens de selles étaient conservés à une température <4°C à <

20°C jusqu'au moment de l'analyse. Le poids sec était déterminé après lyophilisation d'un aliquot. Ensuite, la matière lyophilisée (250 mg) était reconstituée avec une solution de normal salin (5 ml) et centrifugée (1200 /g x 10 minute). Du surnageant, 5 µl était placé dans un puit sur une plaque d'immunodiffusion radiale calibrée (Calbiochem-Behring Corp, San Diego, Calif). Simultanément, la concentration sérique d'un spécimen de sang du patient prélevé au début de la collecte était déterminé de la même manière. La lecture des diamètres de puits était effectuée après 72 heures en fonction d'une courbe de contrôle dérivée d'échantillons de concentration connue. La concentration d' α_1 antitrypsine dans les selles était exprimée en mg/de selle selon la formule suivante :

$$\left[\frac{\text{mg ATs}}{100 \text{ ml}} \right] \times \left[\frac{5 \text{ ml}}{0,25 \text{ g mat. lyo.}} \right] = \frac{\text{mg ATs}}{\text{g selle}} \quad \text{et;}$$

$$\left[\frac{\text{mg ATs}}{\text{g selle}} \right] \times \left[\frac{\text{g selle}}{24 \text{ heures}} \right] \left[\frac{\text{mg AT sérum}}{\text{ml}} \right] = \frac{\text{clairance sérique (ml)}}{24 \text{ heures}}$$

où , AT= α_1 antitrypsine
 ATs= α_1 antitrypsine dans les selles
 mt. lyo.= matière lyophilisée

4.3.3 Complications cliniques et métaboliques

La survenue des complications suivantes était consignée chaque jour : fièvre, infection documentée, maladie veino-occlusive hépatique (VOD), RGVH, décès. Les critères diagnostiques pour la maladie veino-occlusive consistaient aux symptômes cliniques suivants : gain de poids rapide avec balance liquidienne positive, hépatomégalie douloureuse, ascite et ictère. Les signes cliniques et biologiques suggestifs de la RGVH étaient un rash cutané (RGVH cutanée), de la diarrhée (RGVH digestive) et une cholestase biochimique (RGVH hépatique). D'autres mesures d'investigation clinique, biologique et/ou histologique supplémentaires complétaient l'évaluation et le suivi des complications selon leur survenue, conformément au protocole des allogreffés de l'unité de transplantation médullaire de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont.

4.4 Description du volet financier

4.4.1 Coûts directs associés au traitement et à la durée du séjour :

Les coûts directs ont été calculés en fonction de la durée du séjour, des frais ajoutés pour les consultations, des médicaments, du soutien nutritionnel, des traitements diagnostics et séjour à l'urgence ou aux soins intensifs durant les premiers 120 jours post-greffe.

4.4.2 Qualité de vie

La qualité de vie aura été mesurée sur deux ans post greffe selon la survenue de divers facteurs tels la réponse thérapeutique, la durée de séjour, l'incidence de réhospitalisation, la récurrence et la survie.

4.5 Analyse des résultats

Les analyses statistiques furent effectuées en utilisant le programme SPSS (version 7.5 1997, SPSS Inc, Chicago, Ill. USA) et le programme BMDP (version 5V, 1990, BMDP statistical Software, Inc. Los Angeles, CA.USA). Les tests de khi-carré ont été effectués pour connaître la nature des associations entre les variables dépendantes non paramétriques et le type de traitement (nutritionnel et/ou stéroïdien). Les analyses de variance (procédure ANOVA) ont été utilisées pour comparer les quatre catégories de l'échantillon en fonction des données paramétriques non répétées telles que l'IMC, SMB. Les analyses de covariances (procédure MANOVA) ont permis l'analyse des données paramétriques et non paramétriques répétées en tenant compte à la fois des critères de classification (quatre catégories dépendantes) de l'échantillon, et du facteur temps (cinq périodes). Enfin, des analyses de covariance sur logiciel BMDP ont été effectuées pour les mesures répétées non ajustées en regard des concentrations d'alpha₁antitrypsine sérique et dans les selles et pour la clairance d'alpha antitrypsine. Les résultats ont été exprimés en fonction de la moyenne plus ou moins l'écart-type ($\bar{x} \pm DS$). Une valeur de

probabilité (P) inférieure ou égale à 0,02 était considérée comme statistiquement significative.

Résultats et discussion

5.1 Article

Toxicity related to bone marrow transplantation: effect of an elemental supplement and of corticosteroids

Ginette Caron¹, Robert Bélanger MD² et Michèle Houde-Nadeau³

Programme Oncologie, nutrition clinique¹, département d'hématologie²,
Hopital Maisonneuve-Rosemont, 5415 boul. De l'Assomption, Montréal,
Québec, Canada H1T 2M4

Département de Nutrition³, Faculté de Médecine, Université de Montréal,
C.P.6128, succursale Centre-ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7.

Cet article sera soumis à la revue **Bone Marrow Transplantation**

SUMMARY

The use of bone marrow transplantation allows a potential cure for a variety of malignant and non-malignant diseases. Protective strategies to minimise haematological toxicities have been successful, however gastrointestinal tract toxicity remain the major cause of treatment related morbidity preventing further dose escalation. Up to now, clinical and nutritional sequelae are poorly defined and there have been no convincing therapies to circumvent the associated multiple organ failure and gastrointestinal tract toxicity. The aims of this study were to investigate whether an elemental supplement (VIVONEX PLUS™ [Novartis nutrition] and/or corticosteroids given to patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation could diminish gastro-intestinal toxicity, and allow improved nutritional status and quality of life. Twenty four patients selected for an allogeneic bone marrow transplantation were randomized between the four arm of the study : 1) oral elemental supplement alone (n=6), 2) corticosteroids alone (n=6), 3) oral supplement and corticosteroids (n=6), and 4) control (n=6). The elemental supplement was orally administered from day 1 prior to the start of the cytotoxic treatment until day 21 post-transplant, and corticosteroids were given (1mg/kg) from day+7 to +12 post- transplantation. Patients received high-dose chemotherapy and/or total body irradiation according to transplant protocol for malignancy. Parenteral nutrition support was supplied to all groups, and was administered until oral intakes met 60% of estimated energy and nitrogen needs. Clinical gastro-intestinal toxicity was assessed according to the WHO standards and intestinal toxicity was estimated by measuring alpha₁antitrypsine clearance, an index of protein-losing enteropathy. Clinical, biochemical, and nutritional parameters were evaluated the day prior to BM infusion and

on days 6, 13, 20, and 27 after transplantation. There were no significant differences in hospital stay, duration of parenteral nutritional support, neutrophil recovery ($>500/\text{mm}^3$), mucositis and diarrhea, neither in complications like VOD, GVHD, and infections. Possible reduction in nausea with corticosteroids by the third week was shown. Results demonstrated a similar weight loss, negative nitrogen balance despite nutritional support, and poor energy and protein intakes during hospitalisation stay. Alpha₁antitrypsin clearance failed to support a benefit among the experimental groups. Oral elemental supplement seemed to be of limited benefit for short term effects following BMT. However, the results suggest improved long-term survival associated with the use of elemental supplement ($P=0,026$). Further study of the long term effects of elemental supplement investigating its immunomodulator role seems to be warranted.

INTRODUCTION

Bone marrow transplantation (BMT) is now a widely used treatment for several malignant and non-malignant disorders, offering a radical cure for affected patients¹. However, the procedure is known to be associated with multiple organ failure, especially affecting the gastrointestinal tract, with a high risk of mortality associated to infections²⁻⁴. Contributing factors include bowel inflammation and immunosuppression related to the cytotoxic regimen pre-transplantation⁵, infections and malnutrition before transplantation⁶, acute and chronic graft versus host disease (GVHD)⁷, as well as veno-occlusive disease (VOD)⁸. Clinical features leading to malnutrition include hypermetabolic status⁹ and mucositis, a condition which can be categorised as oral and gastrointestinal toxicity¹⁰. The latter form affects the bowel and is manifested as diarrhea and gastrointestinal pain, reflecting diffuse intestinal injury and increasing the risk of infection¹¹. Increased gastro-intestinal permeability allows the transfer of viable microorganisms across the intestinal wall, a process known as bacterial translocation¹². Until now, few objective methods have been used in clinical trials to evaluate gastrointestinal toxicity associated with BMT. Reliable methods for scoring of gastrointestinal toxicity associated with both radiation and chemotherapy are now available¹³⁻¹⁵. Non-invasive assessment such as measuring the clearance of α_1 antitrypsin has been reported as useful but rarely used method for measuring protein losing enteropathy¹⁶. The nutritional support of BMT patients, a costly intervention, has tended to be entirely empirical. Several agents have been shown to have the potential of reducing mucositis and gastrointestinal toxicity in human and animal recipients of cytotoxic

therapy, including glutamine¹⁷⁻¹⁹ and interleukin 11 (IL-11)^{20,21}. Corticosteroid therapy employed for critical illness (including infection and organ failure) may compensate for the relative adrenal insufficiency and therefore improve patient outcome²². The aim of this study was to evaluate the effect of an elemental nutritive supplement and/or corticosteroids as an adjunct to therapy in improving the gastrointestinal integrity and as a consequence, nutritional outcome and morbidity associated with infection or other related complications in BMT patients.

MATERIALS AND METHODS

Patients selection

Twenty six adult patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation (allo-BMT) at the bone marrow transplant unit of Maisonneuve-Rosemont Hospital, Montreal, Quebec (Canada) were enrolled. Two patients refused to participate and were excluded. The entry criteria were : 1) a first allo-BMT HLA-identical siblings related donors, 2) a minimal disease hematologic malignancie. Twenty four subjects were matched for sex and randomized according to a random numbered table into four groups. The characteristics of the patients, their primary diagnosis and type of randomisation received are shown in Table 1.

The conditioning regimens which were used in the study were as follows: cyclophosphamide and busulphan were given primarily to adults undergoing treatments for myelodysplastic syndromes, chronic myelogenous leukemia, acute myeloblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. The use of cyclophosphamide in association with total body irradiation was the standard regimen for multiple myeloma and acute lymphoblastic leukemia. In general, the regimens lasted about ten days before transplant. All patients received a prophylactic immunosuppressive therapy for preventing GVHD, consisting of methotrexate given on days 1, 3, 6, and 11 post transplantation, and cyclosporine starting on day -1 up to day 180 or adjusted depending on the BMT protocol in use at Maisonneuve-Rosemont Hospital. Prophylactic measures for preventing nosocomial infections were used according to the protocol for allogeneic bone marrow transplant patients.

At the time of inclusion, none of the patients had a prior history of gastrointestinal disease, heart failure, diabetes, morbid obesity and sign of severe malnutrition. Also, the patients had not received any cytotoxic treatment for at least 40 days prior to inclusion. The study protocol was approved by the Ethical and Research Committee of Maisonneuve-Rosemont Hospital, and written consent was obtained from the participating patients.

Study design

The study took place over 37 days, and was divided into five periods starting from the day of the conditioning regimen, up to the day 27 post transplant; period 1: days -10 to -1; period 2: days 0 to 6; period 3: day 7 to 13; period 4: days 14 to 20; period 5: days 21 to 27.

As shown in Table 2, patients referred for allogeneic bone marrow transplant were initially assessed for energy-protein status by anthropometric measurements, and using the general Nutritional Risk Index²³. Serial anthropometric, haematological, biochemical, dietary records and clinical analysis were performed during each period. Early in the immediate post-transplant period, patients were treated in high-efficiency particulate air-flow (HEPA) units until their average neutrophil counts rose to $\geq 500/\text{mm}^3$. A low bacteria count diet and oral antibiotics were administered according to the BMT protocol at Maisonneuve-Rosemont Hospital. The clinical and metabolic data were collected between January 1997 and June 1998, and the financial and survival data during April 2000. Evaluation for long-term survival and financial aspects were also considered.

Oral elemental supplement

Patients randomized to the elemental diet supplement group (n=12) were assigned to take the supplement (Vivonex PLUS™), as tolerated, from the beginning of the chemotherapy until the completion of the study. The nutritional supplement was

administered progressively, as indicated in Table 3. The other groups had free access to a variety of polymeric oral supplements.

Corticosteroids

For the groups receiving corticosteroids (n=12), patients were given glucocorticoids in either oral form (Prednisone :1mg/kg/day) or intravenously (Solumedrol : 0,5mg/kg BID) for 7 consecutive days (5 to 12 post-transplant). One patient received fluconazole (Diflucan) from day 5 until bone marrow recovery, due to the implementation of another concurrent protocol for bone marrow transplant patients.

Anthropometric measures

Body weight was measured to the nearest 0.1 kg using a calibrated physician's scale and height was measured to the nearest centimeter with a stadiometer. Body composition was evaluated by measuring triceps skinfold thickness to the nearest millimeter. Readings were taken from the right side of the body with a Harpenden caliper (Hemco Corporation 455 Douglas Ave, Holland, Michigan 49423, USA). Mid-arm circumference was measured to the nearest millimeter with a non-stretchable tape. Arm muscle area was calculated using Frisancho's equation²⁴. All readings were in triplicate, with the average value used for the study. Body fat was evaluated according to Jetté's method²⁵.

Visceral Protein status

Visceral protein status was evaluated by measuring serum total protein, albumin, transferrin and pre-albumin values. Urinary creatinine and urea nitrogen were measured from 24-hour urine collections. Nitrogen balance was determined according to the technique of MacKenzie et al.²⁶, adjusted for unmeasured and fecal nitrogen losses²⁷, and the creatinine height index according to the method of Grant et al.²⁸.

Nutritional needs

Energy expenditure was estimated for all patients according to the Harris-Benedict equation, adjusted by a factor of 1.5²⁹. Dietary allowances were calculated with the aim to give 1.5 to 2.0 g protein/kg/day, or according to the nitrogen balance calculation adjusted for each period when the renal function was normal. Vitamin and mineral recommendations were determined using reference values³⁰ adjusted for specific conditions³¹.

Energy and protein intakes

Energy and protein intakes were estimated from 3-day dietary records preceding the day of specific analysis (days -1, 6, 13, 21, 27). Dietary energy and protein were calculated from nutritive value charts³² and the Canadian Nutrient Condensed Files 1991, (Warwick E. Home economics Department. University of Prince Edward Island).

Glutamine intake was estimated from the same dietary records as for energy and protein intake and included the oral elemental supplement. Dietary glutamine was calculated from nutritional information regarding the oral elemental supplement Vivonex Plus™ (Novartis Nutr.) and from the method described by Swail *et al.*³³ for estimating the amount of protein bound glutamine in whole protein formulas.

Nutritional support

Parenteral nutrition support (Travasol, Baxter) was given via a central line to all 24 patients. Indication for providing nutritional support resulted from the inability of oral intakes to meet > 60% of estimated nutritional needs, as a result of severe diarrhea, or from recurrent vomiting despite antimetic regimens. The parenteral nutrition support was given to meet 100% of needs, adjusted according to dietary intake. It was stopped when oral intakes exceeded 60% of recommended needs.

Biochemical analysis

Analysis of blood urea, creatinine, electrolytes, glucose, calcium, phosphate, magnesium, albumin, transferrin, pre-albumin, and bilirubin (total and direct), were carried out on days -1, 6, 13, 21, 27 for each patient.

Gastrointestinal toxicity

During the five study periods, gastrointestinal symptoms (oral mucositis, nausea, vomiting, diarrhea) were recorded using criterias adapted from WHO³⁴ as described in Table 4. Intestinal protein loses were evaluated in each period by measuring the fecal clearance of alpha₁antitrypsin (AT) according to the method described by Weisdorf *et al.*¹⁶. Specimens of feces were collected for a 24 hour period to measure the fecal concentration of AT. Simultaneously, serum samples were collected for the AT content, and enteropathy was defined as AT clearance < 13 ml/day.

Febrile episodes and infection

The occurrence of febrile episodes (temperature > 38°C) were recorded. Blood cultures were compiled for negative or positive results during all study periods. Broad spectrum antibiotics were used for sustained temperature elevations > 38°C, and other antibiotics were used as indicated clinically.

Other complications

Graft versus host and veno occlusive diseases were diagnosed clinically on the basis of the diagnosis protocol at Maisonneuve-Rosemont Hospital.

Quality of life

Quality of life was measured using different factors such as need for rehospitalisation, relapse, and survival.

Financial aspects

Direct costs were based on the current rates for allogeneic bone marrow transplantation prescribed by the guide for Provincial Hospital Service Programme³⁵. These included all of the hospital costs combined, averaging \$80,400 (34 days), and \$1,500/day for each additional day of hospitalisation.

Statistics

Statistical analyses were performed using SPSS programme (7.5 version 1997, SPSS Inc, Chicago, Ill USA) and BMDP programme (5V version, 1990, BMDP statistical Software, Inc. Los Angeles, CA.USA). Chi-square tests were performed for nonparametric data according to the two independent criteria for randomization. Variance analysis (ANOVA) were utilized to compare the 4 groups for parametric values (BMI, MBA, BEE). Variance analysis (MANOVA) for repeated parametric and nonparametric measures were performed to compare the groups over the five periods of time. Analysis with BMDP PC was carried out for unballanced repeated measures concerning alpha₁antitrypsine results. Data are expressed as mean±s.d. A *P* value of <0.03 was considered statistically significant.

RESULTS

Characteristics of the patients

As shown in Table 2, anthropometric and nutritional characteristics of the four treatment groups were similar. Analysis of body mass index (BMI), arm muscle area (AMA), nutritional risk index (NRI), and basal energy expenditure (B.E.E.) *P* values were : BMI : 0.40, AMA : 0.39, NRI : 0.11, and B.E.E. :0.76, respectively.

Nutritional intakes

Table 5 shows nutritional intake data according to time of marrow transplant for the 4 groups studied. None of the parameters was affected by either experimental treatment, with the exception of glutamine intakes. The patients with supplement exhibited significantly ($P=0.003$) higher intakes for glutamine during the periods of conditioning regimen (4.9 ± 5.2 vs 0.65 ± 0.5 g/day), and for the first week post-transplant (3.1 ± 3.7 vs 0.48 ± 0.9 g/day).

The percentage of weight loss from the pre-transplant period up to day 27 post-transplant was, for the sample, about 3% of the initial weight. The variation of weight was not statistically significant among the groups.

Length of Nutritional support

Table 6 shows that the required length of nutritional support was 22.2 ± 12.6 days for the overall study. Although the group with corticosteroids needed fewer days of parenteral support (16.1 ± 5.3 days), there was no significant difference between the treatments ($P=0.52$). The biochemical profiles were similar in all groups studied (data not shown).

Digestive toxicity

Digestive toxicity, evaluated by mucositis, nausea, and diarrhea, was not significantly affected by treatments (Table 7). The severity of nausea tended to be lower in the group with corticosteroids by the third week of the study ($P=0.09$). AT clearance tended to be higher for the control group ($>10x$ normal value). The high standard deviation for these results may have hidden a potential treatment effect.

Febrile episodes and incidence for infection

As shown in the Table 8, febrile episodes, blood culture results and antibiotic use were not significantly affected by treatments. The group with supplement and corticosteroids (S.C.) had a higher frequency of febrile episodes (5/6) compared to other groups : 3/6 for S. group; 2/6 for C. group; 2/6 for T. group. A positive blood culture was

found in at least half of all the patients presenting febrile episodes. Antibiotic therapy was instituted more often in the patient group treated with supplement and corticosteroids.

Clinical outcome

Occurrence of other severe complications such as VOD and GVHD did not vary according to treatments (Table 8). Few patients developed veno-occlusive disease (3/24), and this complication was only observed in the control group, whereas 25% of the patients (6/24) developed GVHD, at a similar rate in each group.

The length of stay was 35.8 ± 12.1 for the whole study population. It was longer in the control group (44.3 ± 19.0), and shorter in the corticosteroids group (28.3 ± 5.0), but this statistical difference did not reach significance ($P=0.15$) (Table 9). Neutropenia resolved (neutrophils > 500) at a mean of 22.5 ± 3.4 days, without any difference between the groups ($P=0.34$).

Cost analysis

The average cost of hospital stay per patient based on the current rates for allogeneic bone marrow transplantation was \$83,100 for the sample, \$94,350 for the control group, \$80,400 for the Vivonex Plus supplemented (V.) group, \$65,005 for the corticosteroids supplemented (C.) group and \$83,100 for the Vivonex Plus and

corticosteroids supplemented (V.C.) group. There was no significant differences between the groups.

Survival

Short term survival (<120 days) was not affected by treatments. However, long term survival was significantly increased in groups receiving elemental supplement (P=0.026) (Figure 1).

DISCUSSION

Characteristics of the patients

In this exploratory study, controlled for age, sex, pre-transplant nutritional status, diagnosis and cytoreduction therapy, we have observed the effect of an oral elemental supplement and/or corticosteroids use on the evolution of different clinical and nutritional parameters following bone marrow transplantation.

At the time of recruitment, most patients eligible for the project had BMI, NRI, and presented anthropometric measures within the references values. These results support the observation of Aker et al.³⁶ and Deeg et al.⁶ that the nutritional status was little affected by hematological disease.

Dietary intakes

The chemotherapy and high dosage radiotherapy is associated with severe clinical complications, which have, as a direct consequence, the reduction of food intake and alterations in digestive function.

In the present study, dietary intakes were low in all groups, averaging 25-37% of median BEE (Table 5). The various study groups did not differ significantly in terms of intake. Average protein intake was 0.26 ± 0.28 g/kg. These results are similar to that reported in the literature for allogeneic patients^{36,37}. Dietary protein and energy intakes were similar for all groups, and were insufficient to cover the estimated needs in all the groups studied. Side effects associated with the conditioning regimen seem to have altered the capacity to eat and drink similarly in all groups.

Glutamine intakes was significantly higher in the V. and V.C. groups during the first period of the study (4.93 ± 5.19 g/day and 3.06 ± 3.72 g/day) ($P=0.019$). This amount is low compared to the recommended effective dosage³⁸. However, Anderson et al.¹⁸ had observed a decrease in the severity and duration of oral mucositis when giving as little as 1.0 g glut./m² in autologous BMT patients.

Length of nutritional support

The advantages of nutritional support are well documented for bone marrow transplant patients, especially in cases of allogeneic transplant³⁹. In the present study, parenteral nutritional support was required for all patients. The length of its administration was similar to that of other transplant centers^{37,40}. Nutritional support was provided to compensate for negative nitrogen and energy balance. Since dietary intakes were similar in all groups, we expectedly observed similar parenteral nutritional support for all groups, as anticipated.

The parenteral feeding was started after the transplant according to the algorithm of the nutritional support described above. Although the average protein and energy provided by PN was lower in the control group (0.40 ± 0.42 g/kg, 39 ± 40 kJ/kg), and higher in the V. group (0.84 ± 0.38 g/kg, 84 ± 38 kJ/kg), this difference was not statistically significant. Parenteral nutrition solutions were adjusted according to dietary intakes, and the results of 24 hours urinary collections for urea nitrogen (collections done on day -1, 6, 13, 21, 27). Nitrogen balance remained negative in all groups (Table 5). In BMT patients, a positive balance is usually unrealistic and could result in an increased demand on the liver to process ammonia.

Glucose and hepatic function were monitored. Glycemia did not exceed 10 mMol/L for all groups, even for the corticosteroid group. Decreased to below normal levels of serum albumin (40 to 31g/L) were observed, whereas average pre-albumin and

transferrin were normal. The hemodilution following the fluid load during marrow transplantation, as well as the stress response to hypermetabolic burden, could have shifted the metabolism for sensitive proteins like pre-albumin and transferrin but not that of albumin, as reported by Muscaritoli et al.⁴¹.

The weight loss for all patients was mild (-3%), and did not vary with treatment. Parenteral nutritional support could have acted on the water-electrolyte status, and influenced the body mass by fluid overload.

Digestive toxicity

The first barrier to oral nutrition occurs during cytoreduction and radiation, which causes severe vomiting. These therapies may also cause painful mucositis in the oral cavity, pharynx, and the oesophagus, as well as watery diarrhea resulting from malabsorption of electrolytes and water⁶. The normal growth and repair of intestinal mucosa is disrupted for up to day 21 after BMT. Intestinal dysmotility due to narcotic analgesics can also exacerbate vomiting⁴², contributing to decreased food intake and low tolerance to specific foods and odors that exacerbate symptoms⁴³.

Gastrointestinal toxicity caused by the conditioning regimen was observed for all groups of patients in our study. Nausea was less severe for the corticosteroid group by the third week post transplant, but no other treatment effects were detected. Since patients were receiving prophylactic antiemetic medications, corticosteroids may have improved the quality of life during hospitalisation, as we observed a tendency to a slight increase in

average oral intake for this group. Our results failed to show significant differences between the experimental groups.

Alpha₁ antitrypsin clearance, a measure of protein-losing enteropathy, did not vary significantly between groups, although there was an increased frequency of higher values for the control group. Many values were missing for this test, which could have weakened the power of the test already affected by the large variation values in results, as well as the small number of patients for groups.

Febrile episodes and infections

Febrile episodes were seen in almost all patients during the neutropenic period. The overall incidence of positive blood cultures was very high, occurring in almost half of the febrile patients. Antibiotic therapy was instituted evenly for all groups, which suggests that the treatments did not affect the infectious outcomes after BMT.

Clinical outcome

The average time to engraftment and length of stay observed for the sample was not influenced by treatments. Our results for the sample are similar to other studies for identical patients⁴⁰.

Although VOD was seen only in the control group, the occurrence of clinical complications like VOD and GVHD, did not reveal any early benefit from study

treatment since it did not reach a statistical significance, and so did not support our hypothesis.

Cost analysis

Direct costs of marrow transplantation were slightly different among the different groups. Lower costs was observed for the corticosteroid group and higher costs for the control group. However, this variation was not statistically significant.

Survival

Short time mortality (<120 days post transplant) was 33% (8/24) for the overall sample, In-hospital mortality was comparable among all 4 groups. This compares with a mortality of 21% in 1,482 BMT patients at the Fred Hutchinson Cancer Center⁵³. Rehospitalization was frequent (18/24), and contributed to increased costs. As shown in Figure 1, long term survival (>2 years) was improved in the group that received the elemental nutritive supplement, compared with the non-supplemented group (P=0.026). Similar observations have been reported by Anderson et al.¹⁸ and Schloerb et al.⁴⁰, examining the effect of glutamine supplementation on overall toxicity post transplant. Based on these studies, we can surmise that there is a therapeutic advantage of glutamine or other nutrients present in the elemental diet. These nutrients may act as immunomodulators. Rubio et al.⁴⁴ with utilisation on low dose of glutamine (1g/kg/day) into experimental models, reported a three time increase for methotrexate concentration in

the tumor and, inversely, a decrease in the concentration in the gastrointestinal mucosa. A favorable response to this therapy has also been observed in breast cancer patients⁴⁴. Our results in terms of survival are encouraging, although the small number of patients in the groups limit the conclusions.

CONCLUSION

The results from this study, suggest that the use of an oral elemental nutritional supplement, with or without corticosteroids, has no short term benefits after bone marrow transplantation. These results do not support our initial hypotheses that the two treatments could reduce the clinical, nutritional, or biochemical complications associated with the high dose conditioning regimen . Even if the use of corticosteroids seemed to reduce nausea, it failed to decrease oral and gastro-intestinal complications. Its use did not decrease the need for nutritional support. The study sample was small, limiting the interpretation of our results, as large standard deviations were observed for many variables analysed. Other, more objective noninvasive measures of mucosal integrity would be usefull in assessing the response to putative oral and gut protectants. Intestinal absorption tests and a mucositis scoring system such as MUCPEAK³ may be valuable in this regard. Nevertheless, a significantly improved long-term survival was observed for patients who had received the elemental nutritive supplement.

This controlled, randomized study raises questions on the superiority of an oral elemental supplement over other forms of feeding as an immunomodulatory therapy. This

may serve as a new option for therapeutic strategies to prevent gastrointestinal morbidity following allogeneic BMT. Prospective studies on the potential benefit of combination nutrient treatments for bone marrow transplant patients are warranted.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors gratefully acknowledge the cooperation of Hematology/Oncology attending and resident staff, nurses, dietetic and laboratory technicians and support personnel in the conduct of this study. We also wish to thank Novartis Company for providing the elemental supplement VivonexPlus™, and Labrador Company for supplying spring water. Appreciation is expressed also to Mr. Lamoureux of the department of mathematics and statistics at Montreal University for helpful advice for statistical analysis.

Correspondence :

Michèle Houde Nadeau,
Nutrition Department, Montreal University,
C.P. 6128, Montreal, Quebec, Canada, H3C 3J7

Table 1. Characteristic of patients according to treatments

UPN	Age	Sex	Diagnosis	Cond. regimen	Groups
1	51	M	SMD	BU-Cy	V. C.
2	41	M	LANL	BU-Cy	V. C.
3	32	M	LMC	BU-Cy	C.
4	31	M	LMC	BU-Cy	Control
5	45	M	LNH	BU-Cy	V.
6	46	F	Myélome	Cy-TBI	V. C.
7	35	F	LMC	BU-Cy	V.
8	41	M	LMC	BU-Cy	V.
9	51	F	Myélome	Cy-TBI	C.
10	53	M	SMD	BU-Cy	Control
11	55	M	LANL	BU-Cy	V. C.
12	37	M	LLA	Cy-TBI	C.
13	47	F	LANL	BU-Cy	Control
14	29	F	SMD	BU-Cy	C.
15	45	F	LANL	BU-Cy	V. C.
16	28	F	LNH	BU-Cy	Control
17	45	M	SMD	BU-Cy	C.
18	46	M	LMC	BU-Cy	Control
19	37	M	LMC	BU-Cy	V. C.
20	42	F	Myélome	Cy-TBI	V.
21	46	M	Myélome	Cy-TBI	V.
22	22	M	LMC	BU-Cy	C.
23	38	M	LANL	BU-Cy	Control
24	52	M	LMC	BU-Cy	V.

UPN= Unique patient number

F=female; M=male

Bu-Cy= busulfan cyclophosphamide;

Cy-TBI= cyclophosphamide total body irradiation

V.C.= supplement Vivonex Plus™ and corticosteroids

V.= supplement Vivonex Plus™

C.=corticosteroids

SMD= myelodysplasic syndrome

LMC= chronic myeloid leukemia

LNH= non-Hodgkin lymphoma

LANL= acute non-lymphoblastic leukemia

LLA= acute lymphoblastic leukemia

Table 2: Anthropometric and nutritional characteristics according to treatment groups at the day of randomization

Groups	BMI ¹ Kg/m ²	AMA ² cm ²	NRI ³	B.E.E ⁴ kJ
V. C.	23,4 ±3,3	43,4 ±15,5	102,7 ±4,8	6530 ±1080
V.	24,8 ±4,5	42,0 ±19,1	97,5 ±3,7	6515 ±1360
C.	25,0 ±3,7	46,0 ±13,9	101,3 ±5,2	6870 ±675
T.	26,9 ±2,0	56,9 ±15,0	105,3 ±6,7	7075 ±995
Sample	25,0 ±3,5	47,1 ±16,1	101,7 ±5,7	6750 ±1015

¹ BMI : body mass index V. suppl. Vivonex PLus™

² AMA : Arm muscle area C. corticostéroïds

³ NRI : Nutritional risk index T. control

⁴ B.E.E.: Basal energy expenditure V.C. suppl. VivonexPlus™ and Corticosteroids

P value for the model : BMI : 0.40; AMA : 0.39; NRI : 0.11; B.E.E. : 0.76

**Table 3 : Progression plan of the elemental nutritive supplement
Vivonex Plus™**

Progression (day)	Date	Conc. ^a	Volume/ day	distribution
1		½	PRN ad 500 ml/day	PRN ad QID
2		FC	PRN ad 500 ml/day	PRN ad QID
3 until day 21 post- transplant		FC	PRN ad 20 ml/kg/day (0.2 g glutamine/kg/day)	PRN ad Q4 hres

1. at ½ concentration osmolarity was isotonic , at PF= full concentration (650mOsm)

Table 4 : Digestive toxicity evaluation

Digestive toxicity¹	Grade 0 to 2	Grade 3 to 4
Oral mucositis	No change to soreness/erythema Can eat solids	Ulcers; requires liquid diet only Alimentation not possible
Nausea / vomiting	None to slight nausea Isolated vomiting	Nausea and vomiting more frequent Need antiemetics to be controlled
Diarrhea	None to tolerable(< 500ml/d)	Not tolerable (>500ml/d); fluid and electrolyte imbalance; need rehydratation solute

1. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. Vol.48. World Health Organization. Offset publication. Geneva, 1979, pp .15-22.

Table 5 : Weight, oral and parenteral energy and protein intakes, and nitrogen balance over time

VARIABLES		CONTROL (n=6)	V. (n=6)	V.C. (n=6)	C. (n=6)	Sample (n=24)
weight (kg)	day.0	77,2±12,2	67,6±21,3	68,0±12,5	72,9±5,9	71,5±13,8
	week1	79,6±13,3	67,4±20,9	67,6±12,7	72,7±5,7	71,9±14,3
	week2	78,5±12,2	67,8±19,8	66,7±12,6	73,9±5,4	71,7±13,6
	week3	76,3±11,3	67,7±19,3	66,7±12,1	73,0±6,1	70,9±12,9
	week4	74,1±11,8	66,7±19,3	65,0±12,5	71,9±6,1	69,3±13,0
Δ weight (%)		-4,0	-1,0	-4,0	-1,0	-3,0
Energy intakes-oral						
(kJ/24°)	day.0	1465±2410	2902±2591	4011±2772	2007±1831	2638±2507
	week1	1717±2380	1835±2710	1648±1966	1610±2175	1700±2140
	week2	1646±1440	630±1008	705±1580	2010±1590	1243±1460
	week3	1320±1690	1835±2590	415±885	3610±1280	1325±1700
	week4	2855±2435	3690±2705	1950±1720	3605±1280	2940±2110
Mean/kg		23,3±26,8	32,2±34,3	25,7±26,2	35,2±22,4	28,4±28,6
Protein intakes-oral						
(g/24°)	day.0	14,7±27	32,5±29,2	31,3±22,8	17,7±17,6	24,2±24,4
	week1	16,2±23,6	18,5±28,8	14,6±18,6	14,5±18,6	16,0±21,1
	week2	14,5±13,8	7,2±10,5	7,0±13,0	20,0±14,0	11,7±13,0
	week3	14,6±19,7	19,5±27,8	3,0±6,2	19,7±15,5	13,4±18,6
	week4	25,9±22,8	37,2±27,6	12,8±10,5	21,8±10,2	24,0±20,2
Mean/kg		0,22±0,28	0,34±0,37	0,20±0,21	0,26±0,21	0,26±0,28
Energy intakes-PN						
(kJ/24°)	day.0	0	490±1210	0	0	122±605
	week1	4200±3960	8665±3895	5350±3340	5265±4225	5865±3990
	week2	3550±2840	8900±2510	7105±3065	8025±2645	6892±3340
	week3	4200±3770	7865±2373	6000±3605	6700±3930	6240±3520
	week4	3070±4830	2530±3970	3520±4070	0	2280±3742
Mean/kg		38,9±39,9	84,2±38,3	64,6±41,1	54,8±29,6	61,6±43,8
Glutamin						
(g/day)	day.0	0,48±0,95	3,06±3,72*	4,93±5,19*	0,65±0,50	2,40±3,67
	week1	0,53±0,83	1,52±2,22*	1,86±2,07*	0,33±0,59	1,11±1,65
	week2	0,70±0,82	1,30±1,79	0,33±0,82	1,38±1,43	0,87±1,22
	week3	0,27±0,41	1,40±2,19	0,35±0,86	2,70±1,32	1,02±1,53
	week4	0,38±0,76	3,80±3,96	0,35±0,54	1,13±1,03	1,33±2,36
Mean/kg		0,01±0,01	0,03±0,04	0,02±0,03	0,02±0,01	0,02±0,03
Nitrogen int. PN						
(g a.a./24°)	day.0	0	4,3±10,6	0	0	1,1±5,3
	week1	43,0±44,0	75,7±30,8	53±33,1	53,3±44,0	56,3±37,9
	week2	37±31,8	90±28,1	72,1±27,0	84±29,1	70,8±34,3
	week3	43,7±38,9	85±26,1	67±38,5	72,2±43,4	67±38
	week4	30,8±48,6	29±46	38,8±44,6	0	24,7±40,4
Mean/kg		0,40±0,42	0,84±0,42	0,68±0,42	0,57±0,32	0,63±0,45
Nitrogen balance						
(g az/24°)	day.0	-17,2±11,1	-10,4±13,9	-16,1±17,1	-17,8±13,1	-15,1±13,0
	week1	-10,2±12,0	-3,2±10,1	-5,4±7,1	-6,5±0,9	-5,6±9,3
	week2	-11,7±13,4	-3,0±6,1	-10,4±4,6	-9,6±11,5	-8,7±9,4
	week3	-10,4±11,5	-8,1±13,5	-4,0±5,2	-3,7±5,2	-7,2±9,9
	week4	-5,4±4,8	-2,8±11,0	-6,7±6,9	-1,3±0,5	-4,6±7,1
mean		-10,98±10,6	-5,5±10,92	-8,52±8,18	-7,78±6,24	-8,24±9,74

n=number, PN=parenteral nutrition, aa=amino acid, and other abbreviations, see table I. * =P <0,03

Table 6: Effect of treatments on length of nutritional support

Groups	Parenteral Nutritional Support ¹		
	Start	end	duration
V.C .	5,2 ± 2,9	26,1 ± 5,0	21,2 ± 6,0
V.	3,8 ± 2,5	30,3 ± 11,8	25,5 ± 11,4
C .	5,8 ± 3,7	20,7 ± 4,8	16,1 ± 5,3
Control	8,5 ± 6,1	34,3 ± 22,2	26,0 ± 21,0
Sample	5,8 ± 4,1	37,9 ± 13,1	22,2 ± 12,6

¹ nutritional support in days (post-transplant)

P value for the sample : start: 0.27;end: 0.33; duration: 0.52.

V.C. VivonexPlus™ suppl. and Corticosteroids

V.= Vivonex Plus™ suppl.

C. =corticostéroïds

Table 7: Digestive toxicity scores according to treatment

Groups	Digestive toxicity ¹		
	mucositis	nausea/V ^o	diarrhea
V.C .	3,1 ± 0,9	2,6 ± 0,8	2,4 ± 0,6
V.	3,2 ± 1,0	3,2 ± 1,0	3,4 ± 1,3
C .	3,1 ± 0,9	2,6 ± 0,8	2,5 ± 1,0
Control	3,3 ± 0,9	3,1 ± 1,0	2,8 ± 1,2
Sample	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,0	2,8 ± 1,2

¹= digestive toxicity evaluation according to table 4

V.C. VivonexPlus™ suppl. and Corticosteroids

V.= Vivonex Plus™ suppl.

C. =corticostéroïds

P value for mucositis (test involving time) : VC (*P*=0.663); V (*P*=0.804); C (*P*=0.971);
Sample (*P*=0.0005).

P value for nausea (test involving time) : VC (*P*=0.770); V. (*P*=0.904); C. (*P*=0.037)*
Sample (*P*=0.244)

P value for diarrhea (test involving time) : VC (*P*=0.568); V. (*P*=0.831); C. (*P*=0.657)
Sample (*P*=0.111)

* t-test for equality of means (group with corticos vs without corticos): *P*=0.093

Table 8: Complications according to treatment

treatment	VOD ¹		GVHD ²		Febrile ep. ³		BC + ⁴			AB ⁵	
	Yes	no	Yes	no	≤1	≥2	-	1	≥2	≤2	≥3
Oral suppl.											
Yes (n=12)	0	12	2	10	4	8	4	3	5	2	10
No (n=12)	3	9	4	8	8	4	3	3	6	7	5
<i>P value</i>	0.22		0.64		0.22		1.00			0.08	
Corticoids.											
Yes (n=12)	0	12	3	9	5	7	3	2	7	3	9
No (n=12)	3	9	3	9	7	5	4	4	4	6	6
<i>P value</i>	0.22		1.00		0.68		0.58			0.40	

¹ veno-occlusive disease

² graft-versus-host disease

³ febrile episode: ≤1= 1 episode; ≥2 = more than two episodes.

⁴ positive blood culture : - = nil; 1= 1 BC+; ≥2 = 2 BC+ or more

⁵ antibiotics during neutropenia: ≤2= 2 or less ; ≥3= 3 and more.

Table 9: Effect of treatment on length of stay and resolution of neutropenia

Groups	Length of stay (days)	Resolution of neutropenia (days)
V.C .	38,8 ± 4,4	24,5 ± 3,1
V.	34,8 ± 9,4	22,5 ± 3,4
C.	28,3 ± 5,0	21,7 ± 0,8
Control	44,3 ± 19,0	21,9 ± 5,0
Sample	35,8 ± 12,1	22,5 ± 3,4

P value for the sample : length of stay : 0.15

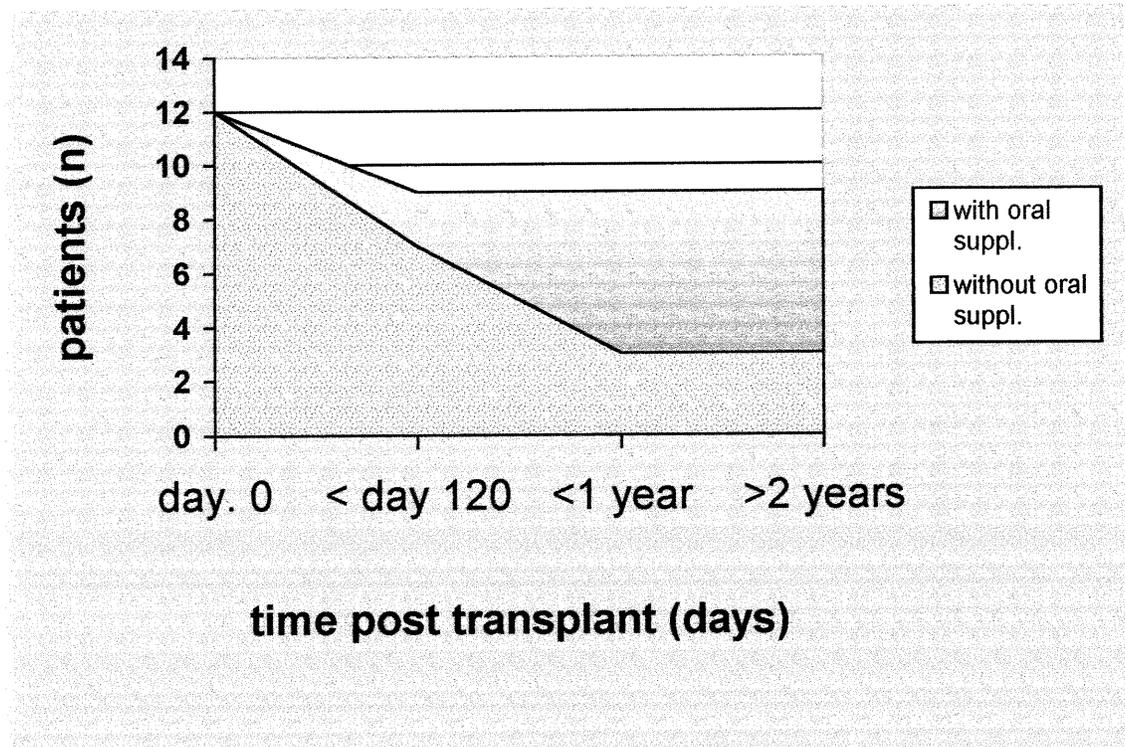
resuming neutropenia : 0.34

V.= Vivonex Plus suppl.

C. =corticostéroïds

V.C. VivonexPlus™ suppl. and Corticosteroids

Figure 1 : Survival according to oral elemental supplement



A Chi-Square test of late survival of 12 bone marrow transplant patients with hematologic malignancies who receive oral elemental supplement compared with 12 similar patients who did not receive oral supplement.
Fisher exact test $P= 0.026$

REFERENCES

1. Armitage JO. Bone marrow transplantation. *N Engl Med* 1994; **330** :827-38.
2. Luckit J, Treleaven. Leukaemias, Lymphomas and myeloma. J Treleaven J, Wiernik *Bone marrow transplantation*. Mosby-Wolfe eds. Baltimore, 1995 :pp.63-76.
3. Rapoport AP, Miller Watelet LF, Linder T, *et al*. Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous allogeneic stem-cell transplants. *A Clin Oncol* 1999;**17** :2446-2453
4. Sparrelid E, Hägglund H, Remberger M, *et al*. Bacteraemia during the aplastic phase after allogeneic bone marrow transplantation is associated with early death from invasive fungal infection. *Bone Marrow Transplantation* 1998;**22** :795-800.
5. Petersen FB, Bearman SI. Preparative regimens and their toxicity. Dans Forman SJ, Blume KG, Thomas ED ed.. *Bone Marrow Transplantation*. Boston, Blackwell Scientific, 1994 :79-95.
6. Deeg HJ, Seidel K, Bruemmer B *et al*. Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995;**15** :461-468.
7. Jones RJ, Ambinder RF, Piantadosi S, *et al*. Evidence of a graft –versus-lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1991;**77** :649-53.
8. McDonald GB, Shulman HM, Sullivan KM *et al*. Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. *Gastroenterology* 1986;**90** :460-477.
9. Geibig CB, Owens JP, Mirtallo JM *et al*. Parenteral nutrition for marrow transplant recipients : Evaluation of an increased nitrogen dose. *J Parenter Enteral Nutr* 1991;**15** :184-188.
10. Papadopoulou A, Lloyd DR, Williams MD, *et al*. Gastrointestinal and nutritional sequelae of bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 1996;**75** :208-213.
11. Seto, BG, Kim M, Wolinsky L,*et al*.. Oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Oral Surgery. Oral Medicine. Oral Pathology* 1985;**60** :493-497.
12. Deitch EA, Winterton J, Li M *et al*. The gut as a portal of entry for bacteremia. *Ann Surg* 1987;**205** :681-92.

13. Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RCK. Scoring oral mucositis. *Oral Oncology* 1998;**34** :63-71.
14. Wainman N, Paul N, Brundage M *et al.* Common toxicity criteria : The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) experience. *Controlled Clinical Trials* 1992;**13** :435.
15. Schubert MM, Williams BE, Lloid ME *et al.* Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. *Cancer* 1992;**69** :2469-77.
16. Weisdorf SAS, Salati LM, Longsdorf JA, *et al.* Graft-versus-host disease of the intestine :A protein losing enteropathy characterized by fecal α_1 antitrypsin. *Gastroenterology* 1983; **85**(5) :1076-81.
17. Fox AD, Kripke SA, Depaula JA *et al.* Effect of a glutamine supplemented enteral diet on methotrexate-induced enterocolitis. *J Parent Ent Nutr* 1988;**12** :325-331.
18. Anderson PM, Ramzay NK, Shu XO, *et al.* Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; **22**(4) :339-44.
19. Cockerham MB, Weingerger BB, Lerchie SB. Oral glutamine for the prevention of oral mucositis associated with high-dose Paclitaxel and Melphalan for autologous bone marrow transplantation. *Ann Pharmacother* 2000;**34** :300-303.
20. Sonis S, Muska A, O'Biren J *et al.* Alteration in the frequency, severity, and duration of chemotherapy-induced mucositis in hamsters by interleukin-11. *Eur J Cancer* 1995;**31B** :261-266.
21. Schindel D, Maze R, Liu Q, *et al.* Interleukin-11 improves survival and reduces bacterial translocation and bone marrow suppression in burned mice. *J Pediatr Surg* 1997;**32**: 312-315.
22. Lambert SWJ, Bruining HA, D Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness-review article. *New Engl J Med* 1997;**337**(18) :1285-1292.
23. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group, Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *New Engl J Med* 1991;**325**(8) :525-532.
24. Frisancho AR. New standards of weight and body composition by frame size and height for assessment of nutritional status of adults and the elderly. *Am J Clin Nutr* 1984;**40** :808-19.

25. Jetté M. Guide des mensurations anthropométriques des adultes canadiens. Département de Kinanthropologie, Faculté des Sciences de la Santé, Université d'Ottawa, Ottawa, 1983.
26. MacKenzie TA, Clark NG, Bistrain BR, *et al.* Simple method for estimating nitrogen balance in hospitalized patients : A review and supporting data for previously proposed technique. *J Am Coll Nutr* 1985;4(5) :575-81.
27. Calloway DH, Odell ACF, Margen S. Sweat and miscellaneous nitrogen losses in human balance studies. *J of Nutrition* 1971;101 :775-786.
28. Grant JP, Custer PB, Thurlow J. Current techniques of nutritional assessment. *Surg Clin North Am* 1981;61(3) :437-463.
29. Bergerson SL. Nutritional support in bone marrow transplant recipients. In Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST, *et al.* Eds. *On Call in Bone Marrow Transplantation*. Austin, TX :RG Landes Company, 1992;343-56.
30. Apports nutritionnels recommandés (ANR) pour les canadiens. Santé Bien-être Canada, Recommendations sur la nutrition, Ottawa, 1990, tableaux 5,6 et 9.
31. Lensen P. Bone Marrow and Stem Cell Transplantation. Dans *Contemporary Nutrition Support Practice : A Clinical Guide*. Matarese LE, Gottschich MM. W.B.Saunders éd. Philadelphie, 1998 : 561-581.
32. Breault Dubuc M, Caron Lahaie L. Valeur nutritive des aliments. Breault-Lahaie éd. St-Lambert Canada, 1993.
33. Swails WS, Bell SJ, Borlase BC, Force A, Blackburn GL. Glutamine content of whole proteins : Implications for enteral formulas. *Nutr in Clin Pract.* 1992;7 :77-80.
34. Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment, vol.48, World Health Organization. Offset publication. Geneva. 1979,pp.15-22.
35. Programme interprovincial des services hospitaliers. Tarifs de facturation interprovinciale pour les services de greffe de moëlle osseuse et des cellules souches. Direction des programmes hors Québec et aides techniques. RAMQ. 1998.
36. Aker S, Lensen P : Nutrition support of patients with hematologic malignancies. In Hoffman P, Benz EJ, *et coll.*(eds) : *Hematology : Basic Principles and Practices*, ed 2. New York : Churchill Livingstone, 1995.
37. Zeigler TR, Young LS, Benfell K, *et al.* Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation : A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med* 1992;116 :821-8.

38. Schloerb PR, Amare M. Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications (a randomized, double-blind study). *J Parent Enteral Nutr* 1993;**17** :407-413.
39. Weisdorf D, Haake R, Blazar B, *et al.* Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: an analysis of clinical risk features and outcome. *Blood* 1990;**75** :1024-1030.
40. Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: A randomized, double-blind study. *J Parent Enteral Nutr* 1999;**23** :117-122.
41. Muscaritoli M, Conversano L, Cangiano C, *et al.* Biochemical indices may not accurately reflect changes in nutritional status after allogeneic bone marrow transplantation. *Nutrition* 1995;**11** :433-436.
42. Shuhart MC, McDonald GB. Gastrointestinal and hepatic complications. In Forman SJ, Blume KG, Thomas ED (eds) : *Bone Marrow Transplantation*. Boston : Blackwell Scientific, 1994, pp 454-481.
43. Gélinas MD, DUBOST-Bélaïr M, Bernier P, Decelles DC, Desnoyers-Raymond F, Repa-Fortier R, Trahan J et coll. *Manuel de Nutrition Clinique*. 2^{ième}éd. Montréal :CPDQ, 1991 :13.4 1-5.
44. Rubio IT, Cao Y, Hutchins LF, *et al.* Effect of glutamine on methotrexate efficacy and toxicity. *Ann Surg* 1998; **227**(5) :772-8.

5.2 Résultats complémentaires : pour l'échantillon global en fonction du temps

5.2.1 Apports alimentaires

La figure 3 montre l'évolution des apports énergétiques et protéiques pour l'échantillon complet en fonction du temps. Les apports énergétiques alimentaires moyens pour la durée de l'étude, s'élevaient à $30 \pm 30\%$ du métabolisme de base (MB) moyen (6750kJ) calculé pour l'échantillon complet. Seuls les apports énergétiques fluctuaient de manière significative en fonction du temps ($P=0.005$); la période pré-greffe et la semaine 4 présentaient des apports estimés à environ 40% du MB moyen, et les semaines 1,2 et 3 des apports à 25%, 18%, et 19,6% respectivement. Les apports protéiques suivaient une courbe similaire à celle des apports énergétiques avec une moyenne de .25g protéine /kg poids moyen pour l'échantillon (69,4kg). mais aucune différence significative n'a pu être observée entre les groupes expérimentaux et le groupe témoin ($P \leq .03$).

Les apports totaux en glutamine (libre et liée) ont été supérieurs pour le groupe avec supplément vivonex durant la période pré-greffe et la première semaine ($P \leq .003$)(voir tableau à la section 5.1 p. 81).

5.2.2 Durée du soutien nutritionnel

La durée du soutien nutritionnel parentéral pour l'échantillon complet était de $22,2 \pm 12,6$ jours. Le soutien nutritionnel intraveineux était débuté au jour $5 \pm 4,1$ post-greffe, et se terminait au jour $27,8 \pm 13,2$. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes quand à la durée du soutien ($P=0.52$).

Les apports énergétiques et azotés (AA) du soutien nutritionnel pour l'échantillon global (tableau de la section 5.1) ont suivi une variation significative en fonction du temps ($P=0.0005$). Selon le protocole de recherche, seul un patient du groupe S. aura reçu un soutien durant la première période (débuté le jour greffe). Par la suite, les apports

énergétiques provenant de l'APT fournissaient pour la semaine 1 : 5871 ± 3994 kJ (87% MB); la semaine 2 : 6892 ± 3334 kJ (102% MB); la semaine 3 : 6241 ± 3520 kJ (92% MB), et la semaine 4 : 2280 ± 3742 kJ (33% MB).

Les apports azotés ont été calculés pour les solutions d'acides aminés reçues par les patients pour les 4 périodes de l'étude suivant la greffe. Les apports moyens exprimés selon le poids initial pour l'échantillon (69,4kg) en fonction du temps donne pour la période 1 : 0,81g/kg; la période 2 : 1,02g/kg; la période 3 : 0,96g/kg et la période 4 : 0,36g/kg. Ici encore, les apports ont fluctués de manière significative en fonction du temps ($P = 0.0005$).

L'azote uréique urinaire des 24 heures, ainsi que le bilan azoté ont été calculés pour les 5 périodes, la variation de l'échantillon total était significative en fonction du temps ($P < .004$). Les résultats des bilans azotés en fonction du temps sont présentés au tableau.

Une diminution de la clairance de la créatinine (0,85ml/s) a été observée à la quatrième semaine, mais ne constituait pas une indication d'ajustement de la thérapie ni des médicaments. Le ratio créatinine/taille était stable et dans les valeurs de référence pour toute la durée de l'étude.

La glycémie a subi une légère fluctuation dans le temps variant de la normale à ≤ 10 mmol/L ($P < .0005$). La bilirubine a elle aussi suivi une légère augmentation en fonction du temps : Jour 0 : $14,8 \pm 8,8$ μ mol/L; semaine 1 : $27,0 \pm 23,4$ μ mol/L; semaine 2 : $59,5 \pm 71,6$ μ mol/L; semaine 3 : $61,6 \pm 57,7$ μ mol/L; semaine 4 : $63,7 \pm 67,0$ μ mol/L ($P < .003$).

L'albumine a suivi une chute progressive passant de 40g/L à 31g/L à la période 3 pour atteindre un plateau ($P < .0001$). Les valeurs pour la transferrine et la pré-albumine ont été maintenues dans les valeurs de référence pour la moyenne des groupes, et seulement la pré-albumine a présenté une différence significative dans le temps ($P < .001$).

5.2.3 Toxicité digestive

Le degré de mucosite orale évalué selon les critères de toxicité digestive adaptés de l'OMS a montré pour l'échantillon un grade modéré à sévère de mucosite étant plus accentué durant la deuxième semaine post-greffe (grade $3,6 \pm 0,8$) ($P=0.0005$). Pour la toxicité gastrointestinale, mesurée en fonction des critères cités précédemment, la sévérité des diarrhées semblait plus marquée durant les trois premières périodes (grade $2,8 \pm 1,2$) mais aucun groupe à l'étude n'a permis d'apporter de conclusion significative ni même en fonction du temps. L'incidence de nausées a été atténué mais de façon non significative ($P < .09$) pour le groupe avec corticostéroïdes durant la troisième semaine post-greffe.

5.2.4 Infections et autres complications

La moitié des patients ont présenté ≤ 1 épisode de fièvre durant la période d'aplasie. Les hémocultures ont été négatives chez 7/24 patients et, parmi les sujets ayant présenté un épisode fébrile, 11/17 patients ont présenté plus de 2 hémocultures positives. L'administration d'antibiotiques (≥ 3) a été plus élevée dans les groupes expérimentaux, mais de façon non significative ($p \geq .08$).

Pour l'échantillon, 25% des cas ont présenté une RGVH aiguë documentée. La VOD a été diagnostiquée chez 3/24 patients. Trois patients sont décédés avant leur congé de l'hôpital. Chez les 21 patients restant, la réhospitalisation a été nécessaire dans 18 cas. L'incidence de récurrence de la maladie initiale sur deux ans post greffe a été observée chez 6/21 patients et aucun patients, du groupe V.C. n'avait de récurrence après deux ans. Encore une fois, les données ne montraient pas de différence significative.

6. Discussion générale

Dans cette étude exploratoire, et contrôlée pour l'âge, le sexe, l'état de nutrition pré-greffe, le diagnostic et la thérapie cytoréductionnelle, nous avons observé l'évolution de différents paramètres nutritionnels, biochimiques et cliniques, en fonction du temps. Puisque l'investigation était prospective et randomisée, les résultats devraient être tributaires des variables indépendantes, soit la prise ou non de supplément nutritif monomérique VivonexPlus^{MD}, et l'addition ou non de corticostéroïdes.

6.1 Apports alimentaires

La chimio et radiothérapie à haute dose est associée à des complications cliniques sévères qui ont comme conséquence de réduire l'apport alimentaire et d'affecter la fonction digestive négativement.

Tel que décrit à la section précédente, les apports énergétiques et protéiques étaient insuffisants pour couvrir les besoins estimés durant plus de trois semaines, et ce pour tous les groupes étudiés. Les résultats obtenus sont semblables à ceux rapportés dans la littérature pour les greffés allogéniques (Aker *et coll.* 1995, Zeigler *et coll.* 1992).

6.2 Soutien nutritionnel

Le soutien nutritionnel est très bien documenté chez les greffés de moëlle, surtout au cours de la greffe allogénique. Dans notre échantillon, la durée de soutien nutritionnel par alimentation parentérale ($22 \pm 12,2$) ne variait pas de façon significative entre les groupes, et était de durée comparable aux résultats d'autres centres de greffe (Zeigler *et coll.* 1992, Schloerb *et coll.* 1999). Cependant, le soutien s'est avéré nécessaire pour la totalité de l'échantillon.

Concernant les bilans azotés, nous avons constaté des valeurs négatives malgré le soutien nutritionnel. Ceci montre que l'équilibre azoté est difficile à atteindre même lors de méthodologie rigoureuse. Les résultats de bilans azotés étaient très dispersés, et

le petit nombre de sujets par groupe a pu contribuer à masquer les différences entre les groupes.

La variation de poids pour l'échantillon était légère (-3%) mais significative en fonction du temps. L'alimentation parentérale pourrait avoir agité sur l'état d'hydratation, et ainsi influencer la masse corporelle.

Les valeurs pour la glycémie et la bilirubine sérique ont subi une variation significative en fonction du temps. Il est intéressant de remarquer que les valeurs de glycémie n'ont pas dépassé 10g/L, et ce même pour le groupe avec glucocorticoïdes chez qui l'on aurait pu s'attendre à une augmentation de la glycémie. La bilirubine a tenu des valeurs légèrement augmentées en fonction du temps. L'albumine sérique a diminué en dessous des valeurs de référence, alors que la pré-albumine (transthyrétine) s'est maintenue dans les valeurs normales. Les valeurs pour la transthyrétine et la transferrine ont pu être influencées par la réponse aiguë secondaire aux stress catabolique, et à l'infection tel que rapporté par Muscaritoli *et coll.* (1995).

6.3 Toxicité digestive

Les complications digestives mesurées pour la toxicité orale, ainsi que pour les nausées, les vomissements, et les diarrhées, n'ont pas été significativement différentes entre les groupes. Les méthodes utilisées pour l'évaluation de la toxicité gastro-intestinale étaient en partie subjectives ainsi, nous aurons pu introduire un biais dans l'interprétation des symptômes rapportés par les patients. D'autre part, la mesure des diarrhées comme indice de toxicité intestinale est limitée car l'entéropathie ne se manifeste pas toujours sous forme de diarrhée (Guillain *et coll.* 1990). Il est probable que des méthodes d'évaluation de toxicité digestive plus détaillées et objectives (Rapoport *et coll.* 1999), auraient pu influencer les résultats. Tel que rapporté par Johanson et Ekman (1997), la toxicité gastrointestinale mesurée indirectement par analyse de perméabilité intestinale est bien corrélée à la toxicité gastrointestinale. Dans notre étude, les résultats observés pour la concentration fécale et la clairance de l' α_1 antitrypsine étaient non significatifs. Les

résultats étaient très dispersés et plusieurs données étaient manquantes ce qui a pu contribuer à masquer les différences entre les groupes.

Dans cette étude, la glutamine était présente dans le supplément nutritif à des concentrations faibles, mais sous forme « libre » donc plus facile à métaboliser en présence de toxicité digestive (Andrassy 1991). Tel qu'il a été décrit à la section 2.5.3.2, les bénéfices d'un supplément de glutamine par voie orale sont débattus sur plusieurs terrains.

Anderson *et coll.* (1998) ont effectué une étude randomisée à double insue chez 193 greffés de moëlle, testant l'effet de la glutamine en préparation orale ($1\text{g}/\text{m}^2$ QID), pour réduire la sévérité de toxicité orale. Ils ont observé une diminution significative de la toxicité orale chez les greffés de moëlle autologue; la mucosite était moins douloureuse et nécessitait moins d'opiacés ($5,0\pm 6,2$ jours vs $10,31\pm 9,8$ jours pour le groupe placebo ($P=.005$). Les greffés allogéniques ne présentaient aucune réponse significative, et ont plutôt augmenté les analgésiques ($23,21\pm 5,7$ jours vs $16,3\pm 8,3$ jours pour le groupe placebo; $P=0.002$). Cependant, ces auteurs ont observé une amélioration de la survie au jour 28 pour le groupe avec supplément de glutamine. Pour leur part, Jebb *et coll.* (1995) et Schlorb *et coll.* (1995) n'ont pu démontrer de bénéfices cliniques à court terme à utiliser des suppléments de glutamine par voie orale (16g à 40g/jour). Ainsi, bien que les études cliniques se multiplient auprès de différentes clientèles et rapportent des résultats prometteurs, l'utilisation de la glutamine chez les greffés de moëlle demeure encore un sujet controversé.

6.4 Infections et autres complications

Les survenues des complications cliniques étaient non significatives pour les quatre groupes étudiés. L'incidence de VOD et de RGVH aurait pu être influencée, selon notre hypothèse, si les variables de suppléments et de glucocorticoïdes avaient pu diminuer le besoin de soutien nutritionnel intraveineux, mais ce ne fut pas le cas comme les résultats l'ont démontré. Les épisodes de fièvre ont été fréquents, et près de la moitié des cas ont

présenté plus de 2 hémocultures positives. L'administration d'antibiotiques semble avoir été plus fréquente pour les groupes expérimentaux, mais les analyses statistiques n'ont pas été significatives pour ces données. Trois patients sont décédés, en période d'aplasie, de complications infectieuses, multiorganiques et RGVH aiguë sévère. La fréquence de réhospitalisation 18/ 21 cas (85,7%) est élevée, et peut contribuer à l'alourdissement du fardeau financier et psychosocial.

La durée de séjour moyen observée pour l'échantillon n'a pas été influencée par les variables indépendantes étudiées. Il en est de même pour la durée d'aplasie. Nos résultats pour l'échantillon sont similaires à ceux d'autres études pour une clientèle identique (Ziegler et coll. 1992, Schloerb et Skikne 1999). L'évaluation de la reprise de l'activité immunitaire en fonction du décompte total des leucocytes est peut-être moins spécifique que pour les lymphocytes face à l'interaction possible des nutriments sur le métabolisme tel que rapporté par Zeigler *et coll.* (1998), pour la glutamine. Dans une étude pilote menée chez des greffés médullaires, ces derniers ont rapporté l'effet positif de l'addition de glutamine (L-Gln supplée à l'APT) sur la reprise de l'activité lymphocytaire mesurée par cytométrie. Ces auteurs concluent en suggérant d'autres études impliquant l'interaction d'un soutien nutritionnel enrichi de cet acide aminé sur la fonction immunitaire.

Anderson et coll (1998) dans l'étude détaillée précédemment, n'ont observé aucune différence significative entre les groupes (glutamine vs placebo) pour la durée de soutien nutritionnel (APT), le taux de récurrence, l'utilisation d'antibiotiques, la RGVH, et la durée de séjour.

6.5 Survie

Le taux de mortalité hospitalière (<jour120) pour l'échantillon était de 8/24 patients (30%). Ce taux est comparable à celui enregistré dans d'autres grands centres tels le Fred Hutchinson Cancer Research Center (21%). La survie à long terme était significativement améliorée chez les patients qui ont reçu le supplément nutritif (P=0,026).

Des observations similaires ont été rapportées dans les études de Schloerb *et coll.* (1999) et Anderson *et coll.* (1998), qui portaient sur l'évaluation des bénéfices d'un supplément en glutamine oral ou intraveineux durant la greffe de moëlle osseuse. L'amélioration de la survie ($P=0.057$) observée par Schloerb *et coll.* (1999), pour des greffés qui recevaient le supplément (0,57g glutamine/kg) tend à confirmer les résultats de l'étude de Griffiths *et coll.* (1997) menée chez des patients de soins aigus ($n=84$). Ces derniers avaient observé une augmentation significative de la survie à 6 mois ($P=0.049$) chez les patients qui avaient reçu un supplément de glutamine (médiane :18g/jour) additionné à la solution de nutrition parentérale comparativement au groupe témoin apparié. Pour leur part, Anderson *et coll.* (1998), dans une étude randomisée à double insue (glutamine contre placebo, glycine), ont observé une amélioration de la survie à 28 jours post-greffe chez les greffés de moelle allogénique ($n=106$) qui recevaient un supplément oral de glutamine à faible dose ($1g/m^2$ QID).

Pour expliquer ces observations, on pourrait supposer qu'un mode d'action immunomodulateur de la glutamine aurait pu améliorer l'efficacité du traitement. Rubio *et coll.* (1998) ont étudié l'effet de la glutamine sur l'efficacité et la toxicité associée au méthotrexate dans les cas de cancer du sein. Dans un premier temps, il ont étudié l'effet sur un modèle expérimental, et ont observé que la glutamine (1g/kg/jour) triplait la concentration de méthotrexate dans la tumeur, comparativement au groupe témoin. Inversement, ils ont observé une diminution significative du médicament dans l'intestin du groupe avec glutamine. Dans un deuxième temps, il ont étudié l'effet de la glutamine (0,5g/kg/jour) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et recevant du méthotrexate à des doses croissantes ($40mg/m^2$ à $100mg/m^2$) sur trois semaines. Aucune patiente n'a montré de signe de toxicité relié à la chimiothérapie et 8/9 patientes présentaient une survie médiane de 35 mois. Des conclusions similaires ont été rapportées par Anderson *et coll.* (1998) quant à la réduction de la toxicité digestive (mucosite orale) au cours de transplantation médullaire suite à la prise de glutamine en suspension orale à faible dose ($1g/m^2$ QID).

Dans notre étude, l'apport moyen en glutamine/kg/jour était faible et souvent inférieur aux doses rapportées dans les études précédentes. Serait-il possible que la seule différence observée entre les groupes d'intervention et témoin soit due à d'autres différences, mesurées ou non?

Certaines tendances comme la variation de poids observée en fonction du temps était notable, mais peut difficilement expliquer les résultats puisque la variation pour tous les groupes confondus était légère (-1 à -4% du poids initial) et ne présente pas un facteur de risque de morbidité.

Le nombre de traitements antibiotiques était supérieur chez les patients qui ont reçu le supplément de glutamine bien que le nombre d'hémocultures positives ait été semblable ($P=1.00$). Les sujets du groupe recevant le supplément auraient pu recevoir une meilleure couverture prophylactique versus d'autres agents infectieux et ainsi, bénéficier d'une diminution du risque de morbidité mortalité associé à l'infection.

Une autre tendance a été observée en ce qui concerne les apports énergétiques et azotés provenant du soutien nutritionnel. Bien que la variation des apports entre les groupes n'était pas significative en fonction du temps, les sujets du groupe témoin ont reçu en moyenne des apports énergétiques et protéiques inférieurs aux autres groupes. Considérant la revue de littérature sur les bénéfices établis du soutien nutritionnel chez les greffés de moelle osseuse (Weisdorf *et coll.* 1987), ce déficit pourrait avoir eu un impact négatif sur la survie.

Parmi les autres facteurs qui auraient pu affecter les résultats, on pourrait retenir le diagnostic d'admission et le traitement de conditionnement pré-greffe. Dans notre étude, les patients sélectionnés présentaient des maladies hématologiques différentes mais à un stade similaire (LANL en 1 rémission complète, LMC en phase chronique, autres hémopathies à un staging d'activité minimal). Le type de thérapie cytoréductrice pré-greffe ne devrait pas avoir affecté les résultats puisque la randomisation montre une répartition équitable entre les groupes.

Bien que ces résultats soient intéressants, leurs valeurs sont affaiblies par le petit nombre de sujets de l'échantillon. En effet, le nombre de sujets requis pour détecter une

amélioration de la survie de 20%, à deux ans post traitement, avec une puissance 0,8 pour $\alpha = 0,05$ serait de plus de 600 sujets (Rubinstein , 2000).

7. Conclusion

La plupart des résultats de la présente étude tend à montrer qu'il existe peu d'avantages à court terme à offrir un supplément nutritif oral ou à utiliser les glucocorticoïdes dans les cas de transplantation médullaire. En effet, l'hypothèse qu'un supplément nutritif monomérique donné oralement puisse protéger du risque de toxicité digestive associée au traitement cytoréducteur pré-greffe et au régime de prophylaxie de RGVH, n'est pas supportée par nos résultats. De même, l'utilisation de glucocorticoïdes comme adjuvant au stress de la transplantation médullaire, n'a pu réduire significativement l'incidence et la sévérité des complications digestives. Par ailleurs, les études traitant des approches thérapeutiques combinant les nutriments immuno-modulateurs est en plein essor et très prometteuse. L'usage de la glutamine chez les greffés de moëlle en est un exemple. L'amélioration de la survie observée chez les sujets recevants le supplément nutritif montre la possibilité d'une immunomodulation nutritionnelle thérapeutique, puisque le supplément nutritif a surtout été prit durant la période de traitement cytoréducteur. Les résultats devront toutefois être confirmés par des études prospectives.

8. Bibliographie

Aker SN. Bone marrow transplantation : nutrition support and monitoring. Dans Block AS ed. Nutrition management of the cancer patient. Rockville, MD : *ASPEN* Publishing 1990, 199-225.

Aker S, Lenssen P : Nutrition support of patients with hematologic malignancies. In Hoffman P, Benz EJ, et coll.(eds) : *Hematology : Basic Principles and Practices*, ed 2. New York : Churchill Livingstone, 1995.

American Society for parenteral and enteral nutrition board of directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parent Enteral Nutr* 1993;14(suppl4) :1SA-52SA.

Anderson PM, Ramzay NK, Shu XO, Rydholm N, Rogosheske J, Nicklow R, Weisdorf DJ, Skubitz KM. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(4) :339-44.

Andrassy RJ. Free amino acids and peptides- The pros and cons. Proceedings from a symposium ADA 1990.

Andre F, Andre C, Feknous M, Colin L, Cavagna S. Digestive permeability to different-sized molecules and to sodium cromoglycate in food allergy. *Allergy Proc* 1991;12 :293-98.

Apports nutritionnels recommandés (ANR) pour les canadiens. Santé Bien-être Canada, Recommendations sur la nutrition, Ottawa, 1990, tableaux 5,6 et 9.

Antila HM, Salo MS, Kiverla O et coll. Serum trace element concentrations and iron metabolism in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Ann Med* 1992;24 :55-59.

Armitage JO. Bone marrow transplantation. *N Engl Med* 1994; 330 :827-38.

Askanazi J, Carpentier YA, Michelsen CB et coll. Muscle and plasma amino acids following injury. *Ann Surg* 1980;192 :78-85.

Atkinson K. Cyclosporin in bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1991;1 :265-270

Atkinson K. Chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation* 1990;5 :69-82.

Arndt H, Kullmann F, Reuß F, Schölmerich J et Palitzsch KD. Glutamine attenuates leukocyte-endothelial cell adhesion in indomethacin-induced intestinal inflammation in the rat. *JPEN*;1999;23 :12-18.

Aungt BJ. Intestinal permeation enhancers. *J Pharm Sci* 2000;89(4) :429-42.

Baldwin WA, Allo M. Occult hypoadrenalism in critically ill patients. *Arch Surg* 1993;128 :673-676.

Bearman SI. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. *Blood* 1995;85 :3005-3020.

Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et coll. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987;317 :1565-70.

Benjamin S. « Introduction ». In *Bone Marrow Transplantation*, Mosby-Wolfe(eds)London :1995,pp 9-17.

Bergerson SL. Nutritional support in bone marrow transplant recipients. In Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST, et al. Eds. *On Call in Bone Marrow Transplantation*. Austin, TX :RG Landes Company, 1992;343-56.

Bergstrom J, Furst P, Noree LO, et coll. Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. *J Appl Physiol* . 1974;36 :693-697.

Bertheau P, Hadengue A, Cazal-Hatem D, Devergie A, Schenmetzer C, Degos F, Erlinger S, Gluckman E, Degott C. Chronic cholestasis in patients after allogeneic bone marrow transplantation :several diseases are often associated. *Bone Marrow Transplantation* 1995;16 :261-65.

Beyer PL. Complications of enteral nutrition. In *Contemporary Nutrition Support Practice : A Clinical Guide*. Matarese LE, Gottschich MM. W.B.Saunders éd. Philadelphie, 1998 :216-226.

Bjarnason I, Macpherson A, Hollander D. Intestinal Permeability : An overview. *Gastroenterology* 1995;108 :1566-1581.

Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP et coll. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317 :653-658.

Bortin MM, Ringden O, Horowitz MM, et coll. Temporal relationship between the major complications of bone marrow transplantation for leukemia. *J Bone Marrow Transplant* 1989;4 :339-44.

- Bouachour G, Tirot P, Varache N, Gouello JP, Harry P, Aquier P. Hemodynamic changes in acute adrenal insufficiency. *Intensive Care Med* 1994;20 :138-141.
- Bounous G. Acute necrosis of the intestinal mucosa. *Gastroenterology* 1982;82 :1457-1467.
- Bounous G. The use of elemental diets during cancer therapy. *Anticancer Research* 1983;3 :299-304.
- Bow EJ, Loewen R, Cheang MS. Cytotoxic therapy-induced D-xylose malabsorption and invasive infection during remission-induction therapy for acute myeloid leukemia in adults. *J Clin Oncol* 1997;15 :2254-2261.
- Breault Dubuc M, Caron Lahaie L. Valeur nutritive des aliments. Breault-Lahaie éd. St-Lambert Canada, 1993.
- Briegel J, Forst H, Kellermann W, Haller M, Peter K. Haemodynamic improvement in refractory septic shock with cortisol replacement therapy. *Intensive Care Med* 1992;18 :318.
- Butturini A, Bortin MM, Gale RP. Graft-versus-host leukemia following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1987;2 :233-42.
- Calder PC. Glutamine and the immune system. *Clin Nutr.* 1994;13 :2-8.
- Calloway DH, Odell ACF, Margen S. Sweat and miscellaneous nitrogen losses in human balance studies. *J of Nutrition* 1971;101 :775-786.
- Chan CK, Hyland RH, Hutcheon MA. Pulmonary complications following bone marrow transplantation. *Clin Chest Med* 1990;11 :323-332.
- Chandra RK, Baker M, Whang S, et Au B. Effect of two feeding formulas on immune responses and mortality in mice challenged with *Listeria monocytogenes*. *Immunology Letters* 1990;27 :45-48.
- Chapco MK, Syrjala KL, Schilter L et coll. Chemoradiotherapy toxicity during bone marrow transplantation : time course and variation in pain and nausea. *Bone Marrow Transplant* 1989;4 :181-186.
- Charuhas PM, Fosberg KL, Bruemer B, Aker S, Leisenring W, Seidel K, Sullivan K. A double-blind randomized trial comparig outpatient parenteral nutrition with intravenous hydration : Effect on resumption of oral intake after bone marrow transplantation. *J Parent Enteral Nutr* 1997;21:157-61.
- Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332 :1351-1362.

Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bearman SI, Petersen FB, Fisher LD, et col. Allogeneic bone marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission : a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood* 1990;76 :1867-71.

Cockerham MB, Weingerger BB, Lerchie SB. Oral glutamine for the prevention of oral mucositis associated with high-dose Paclitaxel and Melphalan for autologous bone marrow transplantation. *Ann Pharmacother* 2000;34 :300-303.

Combalbert J, Fabre I, Fabre G, et coll. Metabolism of cyclosporin A. IV : purification and identification of the rifampicin-inducible human liver cytochrome P₄₅₀ (cyclosporine A oxydase) as a product of P-450III_A gene subfamily. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 1989;17 :197-207.

Conly JM. Clostridium difficile-associated diarrhea- the new scourge of the health care facility. *Can J Infect Dis* 2000;11(1) :25-27.

Cordonnier C, Bernaudin J-F, Bierling P et coll. Pulmonary complications occurring after allogeneic bone marrow transplantation : A study of 130 consecutive transplanted patients. *Cancer* 1986;58 :1047-1054.

Cronin L, Cook DJ, Carlet J et coll. Corticosteroid treatment for sepsis : a critical appraisal and meta-analysis of the litterature. *Crit Care Med* 1995;23 :1430-9.

Cruz DN, Perazella MA, Mahnensmith RL. Bone marrow transplant nephropathy : a case raport and review of the litterature. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(1) :166-73.

Curry CR, Quie Pg. Fungal septicemia in patients receiving parenteral hyperalimentation. *New Engl J Med* 1971;285 :1221-1225.

D'Agostino L, Pignata S, Daniele B, et coll. Regulation of diamine oxidase expression by ornithine decarboxylase in isolated rat small bowel enterocytes. *Digestion* 1990;46(suppl 2) :403-409.

Deeg HJ, Seidel K, Bruemmer B et coll. Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995;15 :461-468.

Deitch EA, Winterton J, Li M et coll. The gut as a portal of entry for bacteremia. *Ann Surg* 1987;205 :681-92.

Desai TK, Smith K, Meyerson S. Elemental diets during cancer treatment. In *Uses of elemental diets in clinical situation* 1993 Chap 7.

Driks MR, Craven DE, Celli BR et coll. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. *N Engl J Med* 1987;317 :1376-1382.

Du Bois A, Meerpohl HG, Vach W, et coll. Course, patterns, and risk-factors for chemotherapy-induced emesis in cisplatin-pretreated patients. A study of odansetron. *Eur J Cancer* 1992;28 :45-457

Dulley FL, Kanfer EJ, Appelbaum FR, Amos D, Hill RS, Buckner CD et col. Venooclusive disease of the liver after chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;43 :870-73.

Earl-Salotti G, Charland S. The effect of parenteral nutrition on hepatic cytochrome P-450. *JPEN* 1994;18 :450-465.

Ehringhaus C, Dominick HC, Schüller M. Protein losing enteropathy associated with *Clostridium perfringens* infection *Lancet* 1989 ;2 :268-269.

Essel JH, Thmpson JM, Harman GS, Halvorson RD, Snyder MJ, Johnson RA, et col. Marked increasing venooclusive disease of the liver associatied with methotrexate use for graft-versus-host disease prophylaxis in patients receiving busulfan-cyclophosphamide. *Blood* 1992;79 :2784-88.

Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988;240 :889-895.

Fegan C, Poynton CH, Whittaker JA. The gut mucosal barrier in bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1990;5 :373-377.

Fellows IW, Bastow MD, Byrne AJ, Alison SP. Adrenocortical suppression in multiply injured patients : a complication of etomidate treatment. *BMJ* 1983;287 :1835-7.

Ferrara JLM, Deeg HJ. Graft-versus-host disese. *N Engl J Med* 1991;324 :667-674.

Fisher RL. Hepatobiliary abnormalities associated with total parenteral nutrition. *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18 :645-666.

Ford C, Pietsch JB. Home enteral tube feeding in children after chemotherapy or bone marrow transplantation. *Nutr Clin Pract.* 1999;14 :19-22.

Forman SJ, O'Donnell MR, Nademanee AP, Snyder DS, Bierman PJ, Schmidt GM, et coll. Bone marrow transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1987;70 :587-8.

Fox AD, Kripke SA, Depaula JA et coll. Effect of a glutamine supplemented enteral diet on methotrexate-induced enterocolitis. *J Parent Ent Nutr* 1988;12 :325-331.

Fried RH, Murakami CS, Fisher LD et coll. Ursodeoxycholic acid treatment of refractory chronic graft-versus-host disease of the liver. *Ann Intern Med* 1992;116 :624-629.

- Frisancho AR. New standards of weight and body composition by frame size and height for assessment of nutritional status of adults and the elderly. *Am J Clin Nutr* 1984;40 :808-19.
- Fujisaki J, Fujimoto K, Oohara A, et coll. Roles of histamine and diamine oxidase in mucosa of rat small intestine after ischemia-perfusion. *Digestive Disease Science* 1993;38 :1195-1200.
- Gauvreau JM, Lenssen P, Cheney C, et coll. Nutrition management of patients with gastrointestinal graft-versus-host disease, *J Am Diet Asso.* 1981;79 :673-677
- Geibig CB, Owens JP, Mirtallo JM et coll. Parenteral nutrition for marrow transplant recipients : Evaluation of an increased nitrogen dose. *J Parent Ent Nutr* 1991;15 :184-188.
- Gélinas MD, DUBOST-Bélaïr M, Bernier P, Decelles DC, Desnoyers-Raymondi F, Repa-Fortier R, Trahan J et coll. Manuel de Nutrition Clinique. 2^{ième}éd. Montréal :CPDQ, 1991 :13.4 1-5.
- Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S. Prolonged granulocytopenia; the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984;100 :345-351.
- Ghilain JM, Martiat P, Fiasse R, Ferrant A, Michaux JL. Entéropathie exsudative causée par une réaction aiguë du greffon contre l'hôte. A propos d'une observation. *Acta Gastro-Enterologica Belgica* 1990;LIII :488-498.
- Gluckman E, Jolivet I, Scrobahaci ML, Deveroi A, Traineau R, Bourdeaux-Esperou H et col. Use of prostaglandin E1 for prevention of liver venoocclusive disease in leukemic patients treated by allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1990;74 :277-81.
- Goodman JL, Winston D, Greenfield R et coll. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *New Engl J Med* 1992; 326 :845-851.
- Gordon BG, Haire WD, Patton DF et coll. Thrombotic complications of BMT : Association with protein C deficiency. *Bone Marrow Transplantation* 1993;11 :61-65,
- Gralla RJ. Current issues in the management of nausea and vomiting. *Ann Oncol* 1993;4 (suppl) :3-7.
- Grant JP, Custer PB, Thurlow J. Current techniques of nutritional assessment. *Surg Clin North Am* 1981;61(3) :437-463

Gratwohl A, Incidence of bone marrow transplantation in Europe. Report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Arch Immunol Ther Exp* 1995;43(2) :77-81.

Griffiths RD, Jones C, Palmer TEA. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997;13 :295-302.

Guggenberg, J, Verbin RS, Appel BN, et coll. Clinico-pathologic effects of cancer chemotherapeutic agents on human buccal mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977;44 :58-63.:

Guihot G, Colomb V, Jobert-Giraud A, Morel MT, Corriol O, Duée PH, Ricour C et Blachier F. Effect of an elemental vs a complex diet on polyamine metabolism in rat isolated enterocytes. *JPEN* 1997;21(5) :259-265.

Hadfield RJ, Sinclair DG, Houldsworth PE, et coll. Effects of the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152 :1545-8.

Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment, vol.48, *World Health Organization. Offset publication.* Geneva. 1979,pp.15-22.

Heimdahl A, Mattson T, Dahll, of G, et coll. The oral cavity as a prot of entry for early infections in patients treated with bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;68 :711-16.

Henning SJ, Leeper LL. Coordinate loss of glucocorticoid responsiveness by intestinal enzymes during postnatal development. *Am J Physiol.* 1982;242 :G89-94.

Herrman VM, Petruska PJ. Nutrition support in bone marrow transplant recipients. *Nutr in Clin Pract* 1993;8 :19-27.

Height S, Shields M. Problems following bone marrow transplantation. Dans Treleaven J, Wiernik P. *Bone marrow transplantation*, Mosby-Wolfe ed, Baltimore 1995 pp.169-192.

Heyland DK, Konopad E, Alberda C, Keefe L, Cooper C, Cantwell B. How well do critically ill patients tolerate early, intragastric enteral feeding? Results of a prospective, multicenter trial. *Nutr in Clin Pract* 1999;14 :23-28.

Heymsfield SB, McNanus C, Smith J, Stevens V, Nixon DW. Anthropometric measurement of muscle mass : Revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am J Clin Nutr* 1982;36(4) :680-90.

Hornsby-Lewis L, Shike M, Brown P et coll. L-glutamine supplementation in home total parenteral nutrition patients : Stability, safety, and effects on intestinal absorption. *J Parent Ent Nutr* 1994;18(3) :268.

Howard L, Ament M, Flemming CR et coll. Current use and clinical outcome of home parenteral and enteral nutrition therapies in the United States. *Gastroenterology* 1995;109 :355-365.

Hume DM, Bell CC, Bartter F. Direct measurement of adrenal secretion during operative trauma and convalescence. *Surgery* 1962;52 :174-87.

Huang EY, Wan Leung S, Wang CJ, Chen HC, Sun LM, Fang FM, Yeh SA, Hsu HC, Hsiung CY. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: A pilot randomized trial. *Int J Radiation Oncology Biol. Phys.* 2000;46(3) :535-539.

Jebb SA, Osborne RJ, Maughan TS et coll. 5-Fluorouacil and folinic acid-induced mucositis : no effect of oral glutamine supplementation. *Br J Cancer* 1994;70 :732-735.

Jetté M. Guide des mensurations anthropométriques des adultes canadiens. Département de Kinanthropologie, Faculté des Sciences de la Santé, Université d'Ottawa, Ottawa, 1983.

Johansson J-E, Ekman T. Gastro-intestinal toxicity related to bone marrow transplantation : disruption of the intestinal barrier precedes clinical findings. *Bone Marrow Transplant* 1997;19 :921-25.

Johansson J-E, Ekman T. Gut mucosa barrier preservation by orally administered IgA-IgG to patients undergoing bone marrow transplantation : a randomized pilot study. *Bone Marrow Transplant* 1999;24 :35-39.

Jones RJ, Ambinder RF, Piantadosi S, Santos GW. Evidence of a graft -versus-lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1991;77 :649-53.

Juby LD, Rothwell J, Axon ATR, Lactulose/mannitol test. An ideal screening test for coeliac disease. *Gastroenterology* 1989;96 :79-85.

June CH, Thompson CB, Kenedy MS, et coll. Correlation of hypomagnesemia with the onset of cyclosporine associated hypertension in marrow transplant patients. *Transplantation* 1986 ; 41 :47-51.

Jurges E, O'Donohoe J. Pancreatic insufficiency after bone marrow transplantation. *Lancet* 1991;338 :517.

Jurney TH, Cockrell JL, Lindberg JS, Lamiell JM, Wade CE. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients : correlation with degree of illness and mortality. *Chest* 1987;92 :292-295.

- Juckett M, Terry EH, Daniels BS, Weisdorf DJ. Hemolytic uremic syndrome following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1991;7 :405-9.
- Khan J, Liboshi Y, Cui L, Wasa M, Sando K, Takagi Y et Okada A. Alanyl-glutamine-supplemented parenteral nutrition increases luminal mucus gel and decreases permeability in the rat small intestine. *JPEN*. 1999;23 :24-31.
- Kaproth PL, Barber JR, Moore R et coll. Parenteral nutrition in a bone marrow transplant patient with hepatic complications. *Nutr Clin Pract* 1990;5 :18-22.
- Keller U, Kraenzlin ME, Gratwohl A et coll. Protein metabolism assessed by 1-¹³C leucine infusions in patients undergoing bone marrow transplantation. *JPEN* 1990;14 :480-484.
- Klein CJ, Stanek GS, Wiles CE. Overfeeding macronutrients to critically ill adults :Metabolic complications. *J Am Diet Assoc*. 1998;98 :795-806.
- Korzenik J, Fisher RL. Total parenteral nutrition and its possible complications in the gastrointestinal tract. *Current Opinion in Gastroenterology* 1995;11 :174-78.
- Kudsk KA. Gut mucosal nutritional support-enteral nutrition as primary therapy after multiple system trauma. *Gut* 1994;(suppl. 1);S52-4.
- Kudsk KA. The pros and the cons of enteral nutrition. *ASPEN* 1995; 278-282.
- Kupari M, Volin L, Suoka A, Timotnene T, Hekali P, Ruutu T. Cardiac involvement in bone marrow transplantation : electrocardiographic changes, arrhythmias, heart failure and autopsy findings. *Bone Marrow Transplant* 1990;5 :91-98.
- Lambert SWJ, Bruining HA, D Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness- review article. *New Engl J Med* 1997;337(18) :1285-1292.
- Lefering R, Neugebauer EAM. Steroids controversy in sepsis and septic shock : a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995;23 :1294-1303.
- Lenssen P, Spencer GD, McDonald GB. A randomized trial of Freamine vs. Hepatamin vs. placebo in acute hepatic coma. *Gastroenterology* 1987;92 :1749.
- Lenssen P. Bone Marrow and Stem Cell Transplantation. Dans *Contemporary Nutrition Support Practice : A Clinical Guide*. Matarese LE, Gottschich MM. W.B.Saunders éd. Philadelphie, 1998 : 561-581.
- Lenssen P, Spencer GD, McDonald GB. A randomized trial of Freamine vs. Hepatamine vs. placebo in acute hepatic coma. *Gastroenterology* 1987;92 :1749.

- Levin M. Currents approaches to the prevention and treatment of CMV disease after bone marrow transplantation : An overview. *Semin Hematol* 1990;27 (suppl1) :1-4.
- Link H, Blaurock M, Wernet P et coll. Acute folic acid deficiency after bone marrow transplantation. *Klin Wochenschr* 1986;64 :423-432.
- Lockhart PB, Sonis ST. Alteration in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. *J Dermatol Surg* 1981;7 :1019-1025.
- Luckit J, Treleaven. Leukaemias, Lymphomas and myeloma. J Treleaven J, Wiernik P. Bone marrow transplantation. Mosby-Wolfe eds. Baltimore, 1995 :pp.63-76.
- MacKenzie TA, Clark NG, Bistran BR, *et al.* Simple method for estimating nitrogen balance in hospitalized patients : A review and supporting data for previously proposed technique. *J Am Coll Nutr* 1985;4(5) :575-81.
- Maciejewski B, Skadowski K, Pilecki B et coll. Randomized clinical trial on accelerated 7 days per week fractionation in radiotherapy for head and neck cancer. Preliminary report on acute toxicity. *Radiotherapy and Oncology* 1996;40 :137-145.
- MacKenzie TA, Clark NG, Bistran BR, Flatt JP, Hallowell EM, Blackburn GL. A simple method for estimating nitrogen balance in hospitalized patients : A review and supporting data for previously proposed technique. *J Am Coll Nutr* 1985;4(5) :575-81.
- McCauley R, Kong SE, et Hall J. Glutamine and nucleotide metabolism within enterocytes. *JPEN*.1998;22 :105-111.
- Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Anasetti C, Appelbaum F et coll. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease : initial treatment. *Blood* 1990;76 :1464-72.
- Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Appelbaum F, McDonald GB et coll. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease : secondary treatment. *Blood* 1991;77 :1821-8.
- Martino R, Manteiga R, Sanchez I et coll. Viridans streptococcal shock syndrome during bone marrow transplantation. *Acta Haematol* 1995;94 :69-73.
- Maxton DG, Bjarnason I, Reynolds AP, Catt SD, Peters TJ, Menzies IS. Lactulose, ⁵¹CrEDTA, L-rhamnose and polyethylene glycol 400 as probe markers for 'in vivo' assessment of human intestinal permeability. *Lin Sci* 1986;71 :71-80.
- McDonald GB, Sharma P, Matthiew DE, Shulman HM, Thomas ED. Venooclusive disease of the liver after bone marrow transplantation : Diagnosis, incidence and predisposing factors. *Hepatology* 1984;4 :116-22

McDonald GB, Shulman HM, Sullivan KM et col. Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. *Gastroenterology* 1986;90 :460-477.

McDonald GB, Shulman HM, Wolford JL et col. Liver disease after human marrow transplantation. *Semin Liver Dis* 1987;7 :210-19.

McDonald GB, Hinds M, Fisher L, Schoch GD. Liver toxicity following cytoreductive therapy for bone marrow transplantation :risk factors, incidence and outcome. *Hepatology* 1991;14 :162A.

Marks DI, Gale DJ, Vedhara K, Bird JM. A quality of life study in 20 adult long-term survivors of unrelated bone marrow transplantation . *Bone Marrow Transplantation* 1999;24 :191-195.

Mattox TW. Specialized nutrition management of patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Nutr in Clin Pract* 1999;14 :5-15.

McKee JI, Finlay WEI. Cortisol replacement in severely stressed patients. *Lancet* 1983 ;1 :484.

Michel G, Maraninchi D, Blaise D et coll. Bacteremias after bone marrow grafts in a protected environment : effects, various aspects and prognosis. *Pathol Biol (Paris)* 1988;36 :891-895.

Montaner JS, Lawson Lm, Levitt N, Belzberg A, Schechter MT, Ruedy J. Corticosteroids prevent early deterioration in patients with moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1990;113 :14-20.

Moore FA, Moore EE, Poggetti R, et coll. Gut bacterial translocation via the portal vein : a clinical perspective with major torso trauma. *J Trauma* 1991;31 :629-635.

Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, McArdle AH, Booth FVMcL, Morgenstein-Wagner TB, Kellum JM, Welling RE, Moore EE. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. *Ann Surg* 1992;216(2) :172-83.

Moore EE, Moore FA. The role of the gut in provoking the systemic inflammatory response. *J Crit Care Nutr* 1994;2 :9-15.

Muscaritoli M, Conversano L, Cangiano C, Capria S, Laviano A, Arcese W, Fanelli FR. Biochemical indices may not accurately reflect changes in nutritional status after allogeneic bone marrow transplantation. *Nutrition* 1995;11 :433-436

Nemunaitis J, Deeg HJ, Yel GC, High cyclosporine concentrations after bone marrow transplantation associated with hypertriglyceridemia. *Lancet* 1986;2 :744-5.

- Newland AC, Wood ME. Ciprofloxacin : initial evaluation in immunocompromised patients. *Chemotherapy* 1987;6 :408-409.
- Overholser CD, Peterson DE, Williams LT, et coll. Periodontal infections in patients with acute nonlymphocytic leukemia : Prevalence of acute exacerbations. *Arch Intern Med* 1982;142 :551-554.
- Papadopoulou A, Lloyd DR, Williams MD, Darbyshire PJ, Booth IW. Gastrointestinal and nutritional sequelae of bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 1996;75 :208-213.
- Papadopoulou A, MacDonald A, Williams MD, Darbyshire PJ, Booth IW. Enteral nutrition after bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 1997;77 : 131-136.
- Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RCK. Scoring oral mucositis. *Oral Oncology* 1998;34 :63-71.
- Parry-Billings M, Evans J, Calder PC et coll. Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns? *Lancet* 1990;336: 523-25.
- Perez EA, Hesketh P, Sandbach J, Reeves J, Chawla S, Markman M, Hainsworth J, Bushnell W, Friedman C. Comparison of single-dose oral Granisetron versus intravenous Ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy : A multicenter, double-blind, randomized parallel study. *J Clin Oncol* 1998;16(2) :754-760.
- Petersen FB, Bearman SI. Preparative regimens and their toxicity. Dans Forman SJ, Blume KG, Thomas ED ed.. *Bone Marrow Transplantation*. Boston, Blackwell Scientific, 1994 :79-95.
- Passik SD, Kirsh KL. The importance of quality of life endpoints in clinical trials to the practicing oncologist. *Hematology/Oncology clinics of north america. Understanding Clinical Trials*. Allegra C, Kramer BS, W.B.Saunders Co. Philadelphia, 2000;14(4) :877-886.
- Pizzo PA. Granulocytopenia and cancer therapy : Past problems, current solutions, future challenges. *Cancer* 1984;54 :2649-2661.
- Powles R, Smith C, Milan S et coll. Human recombinant GM-CSF in allogeneic bone marrow transplantation for leukemia : double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 1990;336 :1417-1420.
- Programme interprovincial des services hospitaliers. Tarifs de facturation interprovinciale pour les services de greffe de moëlle osseuse et des cellules souches. Direction des programmes hors Québec et aides techniques. RAMQ. 1998.

Programme Québécois de lutte contre le cancer : « *Pour lutter efficacement contre le cancer, formons équipe* ». Québec, Canada, 1997.

Proujansky R. Fixing the intestinal mucosa in the bone marrow transplant patient : Lessons from other intestinal immunodeficiencies and inflammatory disorders. *Pediatr Transplantation* 1999;3(suppl.1) :9-13.

Rapoport AP, Miller Watelet LF, Linder T, Eberly S, Raubertas RF, Lipp J, Duerst R, Abboud CN, Consine L, Andrews J, Etter MA, Spear L, Powley E, Packman CH, Rowe JM, Schwertchlag U, Bedrosian C, Liesveld JL. Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous allogeneic stem-cell transplants. *A Clin Oncol* 1999;17 :2446-2453.

Roila F, Ballatori E, Tonato M, Del Favero A. 5-HT₃ receptor antagonists : differences and similarities. *Eur J Cancer* 1997; 33(9) :1364-1370.

Roth E, Funovics J, Mulhbacher F et coll. Metabolic disorders in severe abdominal sepsis : Glutamine deficiency in skeletal muscle. *Clin Nutr* 1982;1:25-41.

Rouse K, Nwokedi E, Woodliff JE, et coll. Glutamine enhances selectivity of chemotherapy through changes in glutathione metabolism. *Ann Surg*. 1995;221 :420-426.

Rowe JM, Ciobanu N, Ascensao J, Stadtmauer EA, Weiner RS, Schenkein DP, McGlave P, Lazarus HM and the Eastern Cooperative Oncology Group. Recommended guidelines for the management of autologous and allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Ann Intern Med*. 1994;120 :143-158.

Rubinstein LV. Therapeutic studies. *Hematology/Oncology clinics of north america. Understanding Clinical Trials*. Allegra C, Kramer BS, W.B.Saunders Co. Philadelphia, 2000;14(4) :849-876.

Rubio IT, Cao Y, Hutchins LF, Westbrook KC, Klimberg VS. Effect of glutamine on methotrexate efficacy and toxicity. *Ann Surg* 1998; 227(5) :772-8.

Rybolt AH, Laughon B, Greenough III WB, Bennett RG, Thomas DR, Bartlett JG. Protein losing enteropathy associated with *Clostridium difficile* infection. *Lancet* 1989;1 :1353-55.

Salem M, Tainsh RE Jr, Bromberg J, Loriaux DL, Chernow B » Perioperative glucocorticoid coverage : a reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann Surg* 1994;219 :416-25.

Santos GE. Allogeneic, syngenic, and autologous bone marrow transplantation in the acute leukemias-the Baltimore experience. *Clin Trans*. 1987;1 :21-8.

Schindel D, Maze R, Liu Q, *et coll.* Interleukin-11 improves survival and reduces bacterial translocation and bone marrow suppression in burned mice. *J Pediatr Surg* 1997;32: 312-315.

Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation : A randomized, double-blind study. *J Parent Enteral Nutr* 1999;23 :117-122.

Schneider AJ, Voerman HJ. Abrupt hemodynamic improvement in late septic shock with physiological doses of glucocorticoids. *Intensive Care Med* 1991;17 :436-7.

Schouten HC, Maragos D, Vose J, *et coll.* Diabetes mellitus or an impaired glucose tolerance as a potential complicating factor in patients treated with high-dose therapy and autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1990;6 :333-5.

Schubert MM, Williams BE, Lloid ME *et coll.* Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. *Cancer* 1992;69 :2469-77.

Selby P, McElwain TJ, Crofts M, Lopes N, Mundy J. ⁵¹CrEDTA test for intestinal permeability (letter) *Lancet* 1984 :2 :39.

Seto, BG, Kim M, Wolinsky L, Mito RS, Champlin R. Oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Oral Surgery. Oral Medicine. Oral Pathology* 1985;60 :493-497.

Shuhart MC, McDonald GB. Gastrointestinal and hepatic complications. In Forman SJ, Blume KG, Thomas ED (eds) : *Bone Marrow Transplantation. Boston* : Blackwell Scientific, 1994, pp 454-481.

Shulman HM, McDonald GB, Matthews DE, Doney KC, Kopecky KJ, Gauvreau JM, *et col.* An analysis of hepatic venoocclusive disease and centrilobular hepatic degeneration following bone marrow transplantatin. *Gastroenterology* 1980;798 :1178-91.

Shulman HM, Hinterberger W. Hepatic venoocclusive disease- liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992;10 :197-214.

Sibbald WJ, Short A, Cohen MP, Wilson RF. Variation in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infections : unrecognized adrenocortical insufficiency in severe bacterial infection. *Ann Surg* 1977;186 :29-33.

Sigalet DL, Kneteman NM, Fedorak RN, Kizilisik AT, Thompson AB. Intestinal function following allogenic small intestinal transplantation in the rat. *Transplantation* 1992;53 : 264-271

Silk DBA, Grimble GK. Dietary nucleotide and gut mucosal defense. *Gut* 1994;Suppl 1 :S46-S51.

Snover DC, Weisdorf S, Vercellotti G, Rank B, Hutton S, McGlave P. A histopathologic study of gastric and small intestinal graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Hum Pathol.* 1985;16 :387-92.

Snover DC. Biopsy Diagnosis of liver disease. Dans : Mitchell CW(ed). Williams ans Wilkins : Baltimore, 1992, pp 225-231.

Sonis ST, Sonis AL, Lieberman A. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than the head and neck. *J Am Dent Assoc* 1978;97 :472-486.

Souba WW. Intestinal glutamine metabolism and nutrition. *J Nutr Biochem.* 1993;4 :2-9.

Sparrelid E, Hägglund H, Remberger M, Ringdèn O, Lönnqvist B, Ljungman P, Andersson J. Bacteraemia during the aplastic phase after allogeneic bone marrow transplantation is associated with early death from invasive fungal infection. *Bone Marrow Transplantation* 1998;22 :795-800.

Squier CA. Mucosal alteration. NCL; *Monogr* 1990;9 :169-172.

Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W et coll. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after bone marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med.* 1986;314 :729-35.

Sullivan KM. Graft-versus-host disease. Dans Blume KG, Petz LD (ed). *Clinical Bone Marrow Transplantation.* New York : Churchill-Livingstone;1983;91-129.

The Veterians Affairs Total Parenteral Nutrition Corporative Study Group, Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *New Engl J Med* 1991;325(8) :525-532.

Tutschka T. Complications of bone marrow transplantation. *Am J Med Sci* 1987;294 :86-90.

Vanderpool D, Scheafer RF, Klimberg VS, et coll. Oral glutamine protects against cytoxan-induced cardiotoxicity and death. Presented at the Association for Academic Surgery, Hershey, PA, 1993.

VanZaaen HCT, van der Lelie H, Timmer JG, Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy-induced toxicity. *Cancer* 1994;74 :2879-84.

Vogelsang GB. Acute graft-versus-host disease. Dans Champlin Red. *Bone Marrow Transplantation.* Boston : Kluwer Academic Publishers; 1990 :55-67.

Walter EA, Bowden RA. Infection in the bone marrow transplant recipient. *Infect Dis Clin N Am* 1995;9 :823-847.

- Wagner JE, Umbilical cord blood transplantation : overview of the clinical experience. *Blood Cells* 1994;20 :227-234.
- Wainman N, Paul N, Brundage M et coll. Common toxicity criteria : The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) experience. *Controlled Clinical Trials* 1992;13 :435.
- Weisdorf SAS, Lysne J, Wind D et coll. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987; 43 :833-838.
- Weisdorf SAS, Salati LM, Longsdorf JA, Ramsay NKC, Sharp HL. Graft-versus-host disease of the intestine :A protein losing enteropathy characterized by fecal α_1 antitrypsin. *Gastroenterology* 1983; 85(5) :1076-81.
- Weisdorf D, Haake R, Blazar B, Miller W, McGlave P, Ramsay N, et coll. Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation : an analysis of clinical risk features and outcome. *Blood* 1990;75 :1024-1030.
- Weisdorf SAS, Schwarzenberg SJ. Nutritional Support of Bone Marrow Transplantation Recipients. Dans, *Bone Marrow Transplantation*. Forman SJ, Blume KG, Thomas ED eds. Boston , 1994 :327-336.
- Werlin SL, Casper J, Antonson D, Calabro C. Pancreatitis associated with bone marrow transplantation in childre. *Bone Marrow Transplantation* 1992;10 :65-9.
- Wolford JL, McDonald GB. A problem oriented approach to intestinal and liver disease after marrow transplantation. *J Clin Gastroenterol.* 1988;10 :419-33.
- Wyatt J, Vogelsang H, Hubl W, Waldhoer T, Lochs H. Intestinal permeability and the predictor of relapse in Crohn's disease. *Lancet* 1993;341 :1437-1439.
- Yee GC, Kenedy MS, Deeg HJ, Leonard TM, Thomas ED, Storb R. Cyclosporine-associated renal dysfunction in marrow transplant recipients. *Trans Proc.* 1985;17 :196-201.
- Yihong C, Feng Z, Hoos A, et Klimberg S. Glutamine enhances gut glutathione production. *JPEN.* 1998;22 :224-227.
- Zager RA, O'Quigley J, Zager BK et coll. Acute renal failure following bone marrow transplantation : A retrospective study of 272 patients. *Am J Kidney Dis* 1989;13 :210-216.

Zaloga GP, Black KW, Prielipp R. Effect of rate of enteral nutrient supply on gut mass. *JPEN* 1992;16 :39-42.

Ziegler TR, Benfell K, Smith RJ et coll. Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. *JPEN* 1990;14(suppl) :137s-146s.

Ziegler TR, Young LS, Benfell K, Schlinga M, Hortos K, Bye R, Morrow FD, Jacobs DO, Smith RJ, Aantin JH, Wilmore DW. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation: A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med* 1992;116 :821-8.

Ziegler TR, Smith RJ, Byrne TA, et coll. Potential role of glutamine supplementation in nutrition support. *Clin Nutr* 1993;(Suppl 1) :s82-s90.

Ziegler TR, Young LS. Therapeutic effects of specific nutrients. In: Rombeau JL, Rolandelli RH, eds. *Clin Nutrition: Enteral end tube feeding*. 3rd ed. Philadelphia: Wb Saunders; 1996 :112-37.

Ziegler TR, By RL, Persinger RL, Young LS, Antin JH, Wilmore DW. Effects of glutamine supplementation on circulating lymphocytes after bone marrow transplantation: A pilot study. *Am J Med Sci* 1998;315 (1):4-10.

Zizzi L, Caron G, Bélanger R, Daigneault Gélinas M. Comparaison de l'état en énergie et en protéines de patients ayant subi une transplantation médullaire allogénique versus autologue. *J of Can Diet Ass* 1994;55(2) :79-84.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier l'équipe d'hématologistes, les infirmières de l'unité de transplantation médullaire, les techniciennes de laboratoire et du service de diététique ainsi que tous ceux et celles qui, de près ou de loin ont permis la réalisation de cette étude. Je voudrais souligner la contribution des compagnies NOVARTIS pour le supplément Vivonex Plus™, et LABRADOR pour l'eau de source. Je désire exprimer ma reconnaissance à M. Lamoureux du service de consultation en méthodes quantitatives de l'Université de Montréal pour sa collaboration à l'analyse statistique des résultats. Finalement, je souhaite exprimer toute ma gratitude envers les patients qui, grâce à leur participation, ont fait se réaliser ce projet clinique.

ANNEXE I

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Titre de l'étude:

Avantages de l'addition d'une diète monomérique (élémentaire) enrichie de glutamine comme soutien nutritionnel par voie orale au cours de la transplantation médullaire en fonction de l'addition ou non de corticostéroïdes au protocole .

Etude clinique randomisée, visant à évaluer :

- la tolérance et l'efficacité d'une formule nutritive monomérique enrichie de glutamine comme soutien nutritionnel complémentaire à l'alimentation orale et/ou à l'alimentation parentérale durant l'hospitalisation pour une greffe de moelle osseuse .
- l'efficacité de l'addition des corticostéroïdes au protocole de greffe à réduire la mucosite et le besoin de soutien nutritionnel.

INVESTIGATEURS: Ginette Caron Dtp. et D^r Robert Bélanger MD,

COMMANDITAIRE: SANDOZ NUTRITION

INFORMATION:

1. Description/ but de l'étude

Les patients qui ont une greffe de moelle osseuse, sont particulièrement susceptibles de développer des infections ainsi que des complications digestives les empêchant de se nourrir adéquatement par voie orale, d'où la pratique actuelle de recourir au soutien

nutritionnel par voie intraveineuse. Parmi les complications associées aux affections entériques, l'infection virale et la réaction du greffon versus l'hôte comptent pour une grande part des risques majeurs diminuant la réussite du traitement de greffe de moelle osseuse.

Or, le soutien nutritionnel par voie digestive est réputé être la meilleure façon de nourrir les personnes qui ne peuvent manger adéquatement parce que ce mode de soutien favorise l'intégrité de l'intestin dans son rôle d'absorption et de protection immunitaire. En pratique, l'utilisation d'un soutien avec sonde digestive est moins fréquente chez les greffés dû à la faible tolérance de la sonde digestive et à l'accès intra-veineux central déjà en place. Des chercheurs ont évalué l'efficacité d'un régime diététique monomérique (élémentaire) à améliorer certains paramètres cliniques suivant une greffe de moelle osseuse. Ils ont observé une réduction des infections, une diminution de la durée d'hospitalisation ainsi que de la durée de nutrition parentérale (intra-veineuse). D'autres études effectuées auprès des greffés de moelle osseuse ont démontré que l'addition de glutamine, un élément nutritif de choix pour les cellules de l'intestin et du système immunitaire, dans les préparations intra-veineuses avait pour effet d'améliorer le statut nutritionnel, de diminuer le taux d'infection ainsi que la durée d'hospitalisation. Puisque que les formules intra-veineuses enrichies de glutamine ne sont pas disponibles au Canada, la seule façon d'obtenir ce nutriment est donc par voie digestive. Le supplément utilisé au cours de l'étude sera un supplément enrichi de glutamine.

Ainsi, au cours de la présente étude, on voudrait vérifier si l'addition d'un supplément nutritionnel par voie orale, en favorisant l'intégrité structurale et immunologique de l'intestin et débuté le jour même du commencement des traitements pré-greffe,

diminuerait les complications (infections, entérite, maladie véno-occlusive), ainsi que la durée d'hospitalisation chez les personnes qui ont une transplantation médullaire . Le but de l'étude proposée est d'évaluer d'une part, la tolérance et l'efficacité d'une méthode de soutien nutritionnel avec supplément diététique par voie digestive (orale) comme renforcement du soutien nutritionnel par voie parentérale, et d'autre part, les avantages reliés à l'addition de corticostéroïdes au protocole afin de favoriser un rétablissement plus rapide de la fonction digestive. Cette étude sera d'une durée approximative de 5 semaines. Elle pourra être cependant plus courte ou plus longue dépendant de la durée de votre hospitalisation.

Si vous acceptez de participer à cette étude, la décision du type de soutien (avec ou sans supplément nutritif) sera prise au hasard, selon une méthode aléatoire. Vous aurez une chance sur deux d'avoir le soutien entéral. Selon le même processus, vous aurez une chance sur deux de recevoir des stéroïdes. Si vous recevez le soutien avec addition du supplément entéral (voie orale), vous pourrez manger selon votre tolérance. Lorsque votre apport alimentaire sera diminué, ne suffisant pas à couvrir les besoins estimés pour plus de 48 heures, un support nutritionnel parentéral (intraveineux) sera alors instauré. Avant et pendant l'étude, les tests suivants seront nécessaires:

- examen physique quotidien incluant une histoire médicale;
- 3 analyses de sang supplémentaires une fois par semaine;
- analyses de selles (hebdomadaire).

2. Risques associés à cette étude

Aucun risque de complication n'est associé à la procédure ni au supplément nutritif

utilisé pour l'étude. Pour de plus amples renseignements concernant le supplément nutritif, vous pourrez obtenir des informations supplémentaires en contactant:

Nom: Ginette Caron, diététiste et agent de recherche

3. Avantages

Il est prévisible que le soutien nutritionnel avec supplément entéral (voie orale) soit aussi efficace et selon notre hypothèse, supérieur au soutien nutritionnel actuel. Tous les patients recevront un support nutritionnel complet, qu'il soit comblé totalement ou partiellement par une formule entérale et/ou intraveineuse en fonction des apports alimentaires. Vous pourrez tirer bénéfice de votre participation à l'étude si le soutien nutritionnel s'avère plus efficace. En plus, les connaissances acquises pendant cette étude seront bénéfiques dans le futur pour des patients ayant une condition similaire.

4. Thérapie alternative

Si vous ne désirez pas participer à cette étude, vous recevrez un support nutritionnel standard avec alimentation parentérale via votre cathéter central.

5. Confidentialité

Votre participation à cette étude restera strictement confidentielle et tous les résultats de cette étude ne seront divulgués à d'autres personnes que celles autorisées ou au corps médical autorisé pour quelque autre but de recherche médicale permis par la loi. Toutes les informations personnelles seront traitées comme strictement confidentielles

et ne pourront être divulguées publiquement.

6. Vos droits

Vous avez le droit de poser toutes les questions concernant l'un ou l'autre des aspects de cette étude à n'importe quel moment. Vous serez informé des données récentes ayant une importance clinique pour vous. Si vous avez d'autres questions concernant l'étude, veuillez appeler:

Nom: Ginette Caron diététiste et agent de recherche

Vous avez le droit de vous retirer de l'étude à n'importe quel moment sans aucun préjudice.

CONSENTEMENT

Je _____ ai lu et compris l'information au sujet de cette étude et le médecin a répondu à toutes mes questions avec satisfaction.

Je consens volontairement à participer à cette étude.

_____ Signature du patient	_____ Date
_____ Signature du témoin	_____ Date
_____ Signature du médecin	_____ Date

ANNEXE II

**ÉTUDE SUR LES AVANTAGES DU SOUTIEN NUTRITIONNEL
ENTÉRAL VERSUS PARENTÉRAL AU COURS DE LA
TRANSPLANTATION MÉDULLAIRE**

Protocole de recherche

Présenté par **Ginette Caron, Dtp**
diététiste clinicienne à l'unité de transplantation médullaire
Hôpital Maisonneuve-Rosemont
étudiante à la maîtrise avec mémoire en Nutrition
à l'Université de Montréal

sous la direction de
Monique Daignault Gélinas, PhD, FCDA
Professeur titulaire au Département de Nutrition de la Faculté de Médecine
à l'Université de Montréal
et
D^r Robert Bélanger, MD, F.R.C.P.(C)
Centre d'Hématologie et d'immunologie S.E.N.C.
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Département de nutrition
Faculté de médecine
Université de Montréal

le 3 septembre 1996

TABLE DES MATIERES

	Pages
1 Problématique.....	3
2 Modèle théorique.....	5
3 Objectif, hypothèse et variables.....	7
4 Méthodologie.....	8
4.1 Définition de l'échantillon.....	8
4.2 Sujets et critères d'admissibilité.....	9
4.3 Méthode de collecte des données.....	9
4.4 Analyses statistiques.....	13
5 Échéancier et budget.....	13
6 Éthique et confidentialité.....	14
7 Contribution de la recherche.....	15

Annexe I Complications reliées à l'installation des sondes de nutrition entérale

**Annexe I
(suppl.) Complications reliées à l'installation de sonde naso-jéjunale**

Annexe II Complications reliées au support nutritionnel par voie parentérale

Annexe III Complications reliées au support nutritionnel par voie parentérale

Annexe IV Formulaire de consentement

Annexe V Bibliographie

1 PROBLÉMATIQUE

L'état de nutrition est un paramètre important qui affecte la durée et le coût d'hospitalisation (1-2) et qui s'avère un indicateur de morbidité et de mortalité en cours d'hospitalisation (3). A cet effet, les facteurs reliés au statut de dénutrition chez les greffés de moelle osseuse sont: une perte de poids, un retard staturo-pondéral(chez l'enfant), une diminution d'appétit, une mucosite, des nausées et/ou vomissements, des diarrhées ainsi que des réserves protéiques somatiques et parfois viscérales appauvries (4-7). Parmi ces éléments, plusieurs sont accentuées par les complications associées à la transplantation médullaire soit, la maladie véno-occlusive (VOD), les infections, la réaction du greffon versus l'hôte (GVHR) ainsi que les effets secondaires associés à la thérapie cytoréductrice et aux antibiotiques (8-10). Dans la plupart des cas, les patients avec cancer qui requièrent une transplantation médullaire ont un statut nutritionnel appauvri compte tenu de la progression de la maladie et de son traitement (11). Le soutien nutritionnel s'avère donc un aspect majeur du traitement lors de la transplantation médullaire(4-7, 11-13) et, est associé à une amélioration de la survie (14).

La principale voie de support nutritionnel employée jusqu'à maintenant a été la voie intraveineuse centrale, utilisant les formules d'alimentation parentérales . On comprendra que l'accès intraveineux instauré pour recevoir les traitements de chimio, ainsi que les transfusions combiné à la pauvre tolérance digestive auront grandement contribué à l'utilisation de la voie intraveineuse plutôt que digestive pour assurer le soutien nutritionnel. A cet égard, il est frappant de constater le peu d'études visant un support entéral chez les greffés (15).

Or depuis 10 ans, plusieurs études ont ouvert des pistes de réflexion face au support nutritionnel chez les greffés de moelle, notamment:

- plusieurs auteurs ont démontré la supériorité du soutien nutritionnel entéral comparativement au support parentéral chez les patients de soins intensifs, face à la réduction des complications infectieuses et la durée de séjour (16-19);
- une meilleure connaissance du rôle des nutriments lors de situations impliquant un stress élevé (20) dans le maintien de l'intégrité structurale et fonctionnelle de la muqueuse digestive (21,22) particulièrement dans la modulation immunitaire (22,23). Dans cette optique, Ziegler et coll. (24) ainsi que Schloerb et coll. (25) ont pu vérifier l'impact favorable de l'ajout de glutamine aux solutions d'alimentation intraveineuse (qui actuellement n'en contiennent pas) sur l'incidence d'infection, la colonisation microbienne et la durée d'hospitalisation chez les greffés de moelle osseuse;

- la morbidité et la mortalité très élevées associées aux affections entériques (entérite virale, GVHR) chez les greffés médullaires (26,27);
- l'évolution des études évaluant l'efficacité et la sécurité de l'alimentation par sonde entérale dépendant des différentes techniques d'installation, a permis d'établir des recommandations officielles telles que celles de l'Association américaine de Gastroentérologie (28) à savoir:

- considérer un accès jéjunal chez les patients qui présentent un risque élevé de dysfonction gastrique ;
- lorsque la durée du support par sonde est prévue pour une période de 30 jours ou plus, les sondes de gastrostomie sont justifiées;
- l'emplacement de la sonde entérale dépassant le ligament de Treitz est associé à une diminution du risque d'aspiration;
- l'infusion par pompe à débit continu diminue le risque de reflux gastro-oesophagien de la formule nutritive via jéjuno/gastrostomie;
- la maladie du patient et l'expertise locale doivent être prises en considération dans le processus de décision du type d'emplacement (percutané endoscopique-vs-radiologique).
- la diarrhée est un effet secondaire communément rencontré lors de nutrition entérale. L'étiologie est complexe et relève de causes multiples telles, le tableau clinique motivant la nutrition , l'utilisation d'antibiotiques, l'effet secondaire de médicaments, l'altération de la flore intestinale, l'infection liée à la contamination de la formule nutritive, la composition de la formule nutritive et le débit d'infusion

Wollman et coll. (29) ont effectué une méta-analyse (5752 sujets) comparant le risque et l'efficacité de différents types de gastrostomie et concluent à la supériorité de la gastrostomie percutanée installée par fluoroscopie tant pour le succès de l'installation de la sonde que pour la prévalence des complications majeures (voir annexe I). Lorsque la durée du soutien nutritionnel est inférieure à 3 semaines, les sondes naso-entrérales sont recommandées. Les complications reliées à ce type de sonde sont détaillées à l'annexe I supplémentaire.

Ainsi, le problème spécifique du présent projet de recherche s'appuie sur le fait que le support nutritionnel actuel - voie intraveineuse - soustrait le tube digestif à l'influence trophique des nutriments intraluminaux pour une période plus ou moins prolongée et affecte ainsi l'intégrité structurale et la fonction immunologique de l'intestin. Existe-t-il une corrélation entre ce fait et l'incidence des complications nutritionnelles, infectieuses et métaboliques ?

Après revue de la littérature actuelle, à notre connaissance aucune étude n'a été publiée sur ce sujet, auprès d'une clientèle ayant reçu une greffe allogénique et nourrie par voie entérale durant la phase d'aplasie.

Pour que le soutien nutritionnel apporte une meilleure contribution à l'amélioration aux soins des patients lors de la transplantation médullaire, il est essentiel d'aller au-delà de la pratique actuelle en s'appuyant sur les connaissances théoriques. Il est important de mieux comprendre comment agit le soutien nutritionnel, en fonction de la voie d'accès, sur l'évolution clinique et biologique des patients immunosupprimés en période d'aplasie sévère. Il sera possible d'observer s'il convient ou non d'offrir un support nutritionnel adjuvant pré-chimio/radiothérapie. Ainsi, le rôle de la nutrition trophique pourra être mieux interprété quant à son impact sur le risque de morbidité associé aux affections entériques telles; entérite radique, infectieuse et/ou réaction du greffon versus l'hôte. Cette étude permettra d'identifier les groupes de patients les plus susceptibles de bénéficier de ce support nutritionnel à long terme et de revoir les services de soutien nutritionnel qui leurs sont dispensés en externe. Ceci contribuera à construire un modèle d'intervention nutritionnel mesurant l'impact concret sur l'amélioration du statut nutritionnel, et sur la qualité de vie du patient lors de greffe de moelle osseuse.

2 MODELE THÉORIQUE

Selon la révision de la littérature, le modèle théorique de l'approche nutritionnelle qui nous apparait optimale chez les greffés de moelle osseuse est fondé sur les concepts théoriques et expérimentaux suivants:

- le soutien nutritionnel est associé à une augmentation de la survie chez les greffés;
- le repos de l'intestin, associé à l'utilisation exclusive de l'alimentation parentérale résulte en une atrophie de la muqueuse intestinale qui diminue l'intégrité de la barrière intestinale;
- le soutien nutritionnel par voie entérale favorise l'intégrité de la barrière intestinale et, en influençant la modulation immunitaire, prévient ou diminue la translocation bactérienne;
- le support nutritionnel entéral par sonde offre une meilleure performance que le support parentéral dans la réduction des complications métaboliques et septiques, le taux de morbidité et la durée de séjour des patients hypermétaboliques;
- les études expérimentales chez l'animal ont démontré un impact favorable à débiter le soutien nutritionnel précocement lors de traumatismes afin d'améliorer la guérison des plaies (30), réduire l'état hypermétabolique (31) et la phase catabolique (32) ainsi que la diminution de la translocation bactérienne (33);

- les complications digestives les plus souvent rencontrées chez les greffés de moelle allogénique et leur durée affectent le choix du support entéral quant à la justification de la route d'accès et la composition du produit nutritif.

Il existe des complications reliées à l'utilisation du support entéral de même qu'il en existe pour le soutien parentéral (voir annexes II, III). A cet effet, l'utilisation de la nutrition parentérale chez les patients cancéreux lors de chimiothérapie a été associée à une augmentation quatre fois supérieure au risque d'infection habituel (34).

Dans le soutien entéral par sonde, il faut prendre en considération les faits suivants:

- les sécrétions gastriques jouent un rôle majeur dans les mécanismes de défense de la muqueuse gastro-intestinale(35);
- la sécrétion d'acide gastrique est un mécanisme bactéricide majeur qui se voit diminuer lorsque l'apport nutritionnel est court-circuité vers le duodénum (36);
- des techniques d'aseptie rigoureuses sont nécessaires lors de la préparation et de la distribution des formules afin de réduire les risques de contamination;
- la colonisation gastrique - lorsque l'estomac est court-circuité - joue un rôle important dans le développement de pneumonie nosocomiale, une des causes majeures de morbidité et de mortalité chez les patients de soins intensifs et les greffés (37);
- la croissance bactérienne est dépendante du pH et prédispose les patients traités par des médicaments en prophylaxie d'ulcère de stress au risque de pneumonie d'aspiration(35,38);
- l'acidification des formules nutritives est efficace dans l'achèvement de la colonisation gastrique(39);
- les sondes de jéjunostomies requièrent un mode d'administration continue nécessitant l'emploi d'une pompe d'où diminution de liberté de mouvement du bénéficiaire mais meilleure tolérance et diminution du risque d'aspiration.

Une formule nutritive de type monomérique enrichie de glutamine nous semble la plus appropriée pour l'étude. En présence d'une capacité d'absorption diminuée reliée à une entéropathie, il est préférable de prendre une formule monomérique, i.e. acides aminés purs ou oligopeptides, et faible teneur en lipides. Puisque la glutamine représente un immuno-nutriment de choix pour l'entérocyte, la formule monomérique sélectionnée en est une enrichie de glutamine libre..

3 OBJECTIF, HYPOTHESES ET VARIABLES

Objectif de recherche:

En nous appuyant sur la littérature et l'expérience vécue à ce jour à l'Unité de transplantation médullaire de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR), l'objectif de l'étude proposée est d'offrir un soutien nutritionnel optimal fondé sur le modèle théorique décrit dans la section précédente chez les personnes ayant reçu une greffe médullaire suivant un traitement de chimiothérapie de type Busulfan/ Cyclophosphamide (Bu/Cy) selon le protocole de transplantation médullaire de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont(40).

Hypothèses de recherche:

L'hypothèse principale de recherche est qu'un soutien nutritionnel par voie entérale - en favorisant l'intégrité structurale et immunologique de l'intestin - et débuté immédiatement après la greffe au moyen d'une diète monomérique enrichie de glutamine administrée par sonde naso-jéjunale, offre un rendement nutritionnel supérieur à meilleur coût durant la période d'aplasie post-greffe (phase I) et, diminue les complications telles infections, entérite, maladie véno-occlusive, cachexie, la durée d'hospitalisation (phase II) versus le support parentéral chez les patients allogreffés.

L'hypothèse secondaire est que l'ajout de corticostéroïdes au protocole de greffe (jour +5 à +15), en réduisant l'intensité de la mucosite, facilite la prise alimentaire et ainsi, diminue les coûts et les risques de complications associés aux méthodes de soutien nutritionnel par sonde.

Variables de recherche:

La présente recherche a pour but de répondre à la Phase I de l'hypothèse. Cette étude clinique expérimentale sera randomisée pour les deux variables dépendantes. Elle est fondée sur les variables objectives détaillées au tableau suivant:

VARIABLES DE RECHERCHE EN FONCTION DES PARAMÈTRES DE CONTRÔLE ET INDICATEURS :

<p>VARIABLES INDÉPENDANTES:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La voie de soutien nutritionnel <i>entéral</i> ou <i>parentéral</i>, - L'ajout ou non de corticostéroïdes au protocole de greffe, <p>en fonction des paramètres de contrôle suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> - le sexe - le degré de dénutrition 	<p>VARIABLES DÉPENDANTES:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Cliniques:</i> <ul style="list-style-type: none"> - l'état nutritionnel - les complications cliniques et métaboliques - <i>Financières:</i> <ul style="list-style-type: none"> - la durée d'hospitalisation - le coût du traitement
<p>VARIABLES INDÉPENDANTES: PARAMÈTRES DE CONTRÔLE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - le sexe - le degré de dénutrition (bien nourri ou malnourri) : <ul style="list-style-type: none"> • l'indice de risque nutritionnel (IRN) comme indice quantitatif (41) où IRN > 97,5 : marginalement mal nourri à bien nourri <ul style="list-style-type: none"> 83,5 à 97,5 légèrement mal nourri < 83,5 : gravement mal nourri • l'évaluation subjective globale (ÉSG) comme indice composite qualitatif (42) où cote A: bien nourri cote B ou C : probablement mal nourri 	<p>VARIABLES DÉPENDANTES: INDICATEURS</p> <p><i>Cliniques:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>l'état nutritionnel</u> sera mesuré en fonction de l'écart des différents indices par rapport aux valeurs de référence pour les paramètres suivants: <ul style="list-style-type: none"> • indices anthropométriques : poids, surface adipeuse et musculaire indice de masse corporelle (IMC) ; • indices physiques : dynamométrie de préhension manuelle, recherche de signes cliniques de déficience nutritionnelle; • indices biologiques: transthyrétine (préalbumine), transferrine et albumine sériques, azote uréique urinaire • % des besoins nutritionnels énergétiques et azotés rencontrés par le soutien nutritionnel où les besoins énergétiques seront estimés en fonction de la méthode Harris-Benedict selon un facteur 1.4MB; les besoins azotés seront estimés en fonction du bilan azoté jusqu'à concurrence de 1.5g protéines/ kg de poids souhaitable (43). - <u>les complications cliniques</u> seront mesurées selon les paramètres cliniques suivants: <ul style="list-style-type: none"> • diarrhées , nausées , vomissements, mucosite, crampes abdominales, rectorragie; • infections (tunnellite, septicémie, abcès, bactériémie, pneumonie, entérite virale); • maladie véno-occlusive, insuffisance rénale; • réaction du greffon versus l'hôte (RGVH); - <u>les complications métaboliques</u> seront mesurées à l'aide des paramètres suivants: <ul style="list-style-type: none"> • cortisol sérique (indices de métabolisme); • α_1 anti-trypsin sérique et fécale, α_2 macroglobuline sérique (indices de catabolisme et de synthèse protéique) • glutamine sérique* (relié au type de soutien); • ratio de 3-méthylhistidine/créatinine *(indice catabolique); <p>* indices à effectuer lors de la phase II</p> <p><i>Financiers:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - coût associé au type de soutien (frais directs) - durée d'hospitalisation

4 MÉTHODOLOGIE

4.1 Définition de l'échantillon

L'échantillon est composé d'adultes hospitalisés en vue d'une greffe de moelle allogénique suite au régime de préparation Busulfan/Cyclophosphamide à l'hôpital Maisonneuve-Rosemont. Les patients consentants à l'étude seront répartis dans chaque groupe selon une méthode aléatoire. Il y aura ainsi deux répartitions l'une en fonction de la variable de soutien nutritionnel et l'autre en fonction de l'addition ou non de

corticostéroïdes au protocole. Les sujets seront appariés selon le sexe et le degré de dénutrition au début de l'hospitalisation. L'étude sera ainsi randomisée en fonction de critères objectifs.

4.2 Sujets et critères d'admissibilité

Cette étude porte sur un total d'environ 80 patients allogreffés hospitalisés et couvre toute la durée de leur séjour à l'hôpital soit en moyenne 40 jours. Le projet s'effectuera sur une période d'environ 24 mois .

Les sujets exclus du projet seront les personnes présentant des signes d'insuffisance cardiaque, d'atteinte fonctionnelle de l'intestin, de diabète et d'obésité morbide, obstruction nasale - critères d'exclusions à la greffe - ainsi que les patients présentant une malnutrition sévère IRN <83.5 ou diagnostic de malnutrition sévère.

Les patients qui refuseront de participer au projet recevront le soutien nutritionnel régulier soit un support nutritionnel intraveineux.

4.3 Méthode de collecte de données

4.31 Recrutement: Tous les patients admissibles se verront offrir la possibilité de participer à l'étude .Afin de respecter l'anonymat des patients, seul le UPN sera utilisé pour les fins de collecte de données. L'étudiante au projet de recherche rencontrera toutes les personnes admissibles désignées par le médecin traitant lors du bilan pré-transplantation médullaire pour les inviter à participer à l'étude. Les patients qui acceptent de participer signeront un formulaire de consentement approuvé par le Comité d'éthique de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont (annexe 4).

4.32 Matériel et méthodes: Sans entrer dans les détails voici une description les principales indications reliées au matériel et aux méthodes du soutien entéral par sonde gastro-jéjunale:

- installation de la sonde:

personnes ressources (collaborateurs): le radiologiste et l'infirmière de liaison	durée de l'intervention: 15 à 30 minutes (installation par fluoroscopie)
planification de l'intervention: le jour même ou le jour suivant la greffe.Le rendez-vous sera planifié par l'infirmière de liaison ou par l'assistante de l'unité de soins 5 CD: planification le lundi précédant la greffe.	soins et techniques d'hygiène de la sonde de type "feeding tube" : - enseignement au patient selon protocole pré-établi pour le type de sonde. - documents adjacents à produire.

- retrait de la sonde: Le retrait peut être effectué par le personnel soignant selon les conditions suivantes:

<u>durant période de neutropénie:</u>	<u>après la période de neutropénie:</u>
retrait spontané : soutien parentéral lorsqu'un soutien s'avère nécessaire.	mêmes conditions que durant la période de neutropénie et:
conditions cliniques qui requièrent le retrait de la sonde: <ul style="list-style-type: none"> • symptômes d'otite ou de sinusite; • vomissements et/ou diarrhées sévères incoercibles; • coagulopathie sévère (ex. résistance aux transfusions de plaquettes); • symptômes d'iléus sévère; • trauma facial important; • suspicion d'aspiration via le "feeding tube". 	<ul style="list-style-type: none"> • lorsque le patient s'alimente et tolère des apports énergétiques et protéiques > 60% des apports recommandés pour une durée de trois jours consécutifs ; • lors du congé de l'hôpital.

- équipement:

Le contenant et la tubulure reliant le contenant à la sonde doivent offrir les caractéristiques suivantes:

Le contenant doit - se remplir , se fermer, s'accrocher et se nettoyer facilement- et assurer l'étanchéité. Le format idéal est de 500 ml, afin d'assurer un meilleur contrôle de contamination de la formule et du débit administré.

La tubulure doit être assez longue pour permettre au patient une certaine liberté de mouvement. De plus, elle doit être de faible calibre et de consistance souple pour faciliter le contrôle du débit.

La pompe s'avère nécessaire lorsque l'on emprunte la voie jéjunale. Les avantages sont considérables pour le patient et assurent un débit d'administration constant .

- méthode d'administration de la solution nutritive:

La méthode d'administration de la formule nutritive suivra un schéma pré-établi tel que présenté à l'annexe : algorithme du soutien nutritionnel.

Les recommandations quant à l'administration initiale de la formule nutritive sont les suivantes:

-le débit et la concentration de la formule doivent être augmentés de façon indépendante;

-lors de soutien nutritionnel par voie jéjunale le mode d'administration de façon continue est préconisé: on augmente initialement le débit puis la concentration;
 -puisque la formule VIVONEX^R PLUS est d'osmolalité supérieure à 400 mOsm, il est recommandé d'initier l'administration de la formule à demi concentration;
 -lorsque la pleine concentration est atteinte, l'augmentation du débit - pour parvenir à combler les besoins estimés du patient - peut être effectuée.

Le tableau suivant montre la progression recommandée des débits et concentrations recommandés

JOUR D'ADMINISTRATION	DÉBIT* cc/hre.	CONCENTRATION (mOsm)
1	20	1/2 (375)
2	50 (↗ 10cc/hre q. 8 hre)	1/2
3	100	1/2
4	100	3/4 (488)
5	100	4/4 (650)

*les débits maximums seront définis comme étant le moindre des débits suivant; celui du cadre de progression ou celui correspondant aux besoins visés pour le patient.

• les complications :

L'alimentation entérale est normalement bien tolérée par la majorité des patients qui nécessitent ce soutien. Le taux de complication est relativement faible mais exige une surveillance appropriée.

Les complications les plus fréquentes sont la diarrhée, les nausées . Les complications infectieuses associées à la contamination de la formule nutritive et de la sonde seront contrôlées par une couverture d'analyses selon le protocole de prophylaxie des infections de l'unité de greffe médullaire. L'obstruction de la sonde est une complication mécanique surtout associée à l'introduction de médicaments via la sonde. Afin de prévenir cette complication, aucun médicament ne sera infusé par le tube et une irrigation régulière de la sonde sera au protocole.

La nutrition entérale n'entraîne pas de complications hépato-biliaires mais peut affecter l'équilibre électrolytique ce qui demande un contrôle et un ajustement des apports.

•Sommaire des soins infirmiers :

Au moment d'initier le gavage	-Vérifier la position de la sonde, -Vérifier la position du patient 30° en tout temps;
toutes les 1/2 heures	-Vérifier la vitesse d'administration au besoin;
Toutes les heures	-Vérifier s'il y a lieu, le débit de la pompe;
Toutes les 2 @ 4 heures	-Vérifier le résidu gastrique (ssi la position est à l'estomac); -Irriguer la sonde avec 40 ml. d'eau stérile;
Toutes les 4 heures	-Vérifier les signes vitaux -Remplir le récipient de la préparation nutritive prescrite.
Toutes le 8 heures	-Vérifier les ingesta/ excréta, -Vérifier le poids spécifique de l'urine ou tout autre signe de déséquilibre hydrique, inscrire les données pertinentes au dossier; -Effectuer les soins au site d'introduction de la sonde (région nasale) selon le protocole nursing; - Rincer le contenant et la tubulure avec de l'eau stérile tiède. -Signaler toute anomalie au médecin dans le plus bref délai;
Toutes les 24 heures	-Peser le patient, -Préparer les formules nutritives selon les indications d'aseptie en fonction des débits et concentration pré-déterminés par la diététiste, -Conserver les formules préparées au réfrigérateur des médicaments : bien étiquetter les contenants. -Effectuer les analyses microbiologiques sur le résidu gastrique et la formule nutritive si nécessaire;
Toutes les 48 heures	-Changer le sac et le tube de gavage, -Effectuer une analyse microbiologique du surplus de formule nutritive si cela est requis.
Au besoin	-Observer tout signe de réaction indésirable au gavage (nausée, vomissement, diarrhée ou autre); -Vérifier la position de la sonde, et autres signes cliniques reliés aux complications digestives de la nutrition par sonde naso-jéjunale ;
EN TOUT TEMPS	SE RÉFÉRER AU PROTOCOLE POUR LE MATÉRIEL ET LES MÉTHODES NE JAMAIS UTILISER LA SONDE POUR ADMINISTRER DES MÉDICAMENTS A MOINS D'ORDRE MÉDICAL. AVISER AU BESOIN L'AGENT DE RECHERCHE .

Collaborateurs:

Ce projet de recherche nécessitera la collaboration de plusieurs intervenants notamment:

- l'équipe de radiologistes (pour l'installation de la sonde);
- l' infirmière de liaison pour la bonne marche méthodologique;
- l'équipe d'hématologistes (pour la vérification des signes cliniques de complications associés au soutien nutritionnel par sonde entérale;
- l'équipe des soins infirmiers du 5 CD pour la préparation et l'administration des solutions nutritives ainsi que l'encadrement du patient pour les questions;
- l'équipe du service de nutrition clinique pour la collecte des données et l'encadrement du patient face aux questions concernant les formules nutritives ;
- le personnel des laboratoires de microbiologie pour le contrôle bactériologique des préparations nutritives lorsque nécessaire;
- le personnel des laboratoires de biochimie pour effectuer les analyses des indices biologiques;
- le statisticien du centre de recherche pour les fins d'analyse statistique.

Collecte:

L'étudiante de recherche offrira son assistance aux patients qui accepteront de participer à l'étude mais qui éprouvent le besoin d'éclaircissement concernant le cours du projet. Toute cueillette de donnée sera gardée confidentielle et sera cessée advenant le retrait du patient au projet d'étude.

4.4 Analyses statistiques

Les résultats seront exprimés en moyennes \pm SD . Les données seront compilées en utilisant le logiciel *SPSS*. Les différences entre les groupes de patients seront évaluées au moyen d'analyses de test t de Willcoxon pour les variables quantitatives et de chi-carré pour les variables qualitatives..Des analyses de corrélation (*Pearson's correlation coefficients*) seront utilisées. Un statisticien sera consulté au début de l'étude.

5 ÉCHÉANCIER ET BUDGET

Échéancier

Les opérations suivantes devraient se dérouler pendant environ 18 mois selon la séquence suivante:

Etape 1: (septembre et octobre 1996) Phase préparatoire du projet, préparation du matériel de cueillette de données, rencontre des collaborateurs pour planifier les démarches à suivre ;

- pour l'installation de la sonde de jéjunostomie percutanée ;
- pour l'achat, les techniques de préparation , de distribution et de conservation des formules nutritives

-pour les analyses spéciales **planification avec le biochimiste et avec le statisticien**

Etape 2 (octobre 1996 @ septembre 1998) cueillette et saisie des données.

Etape 3 (octobre 1998) fin de saisie des données.

Etape 4 (novembre @ décembre 1998) analyse statistique des données.

Etape 5 (décembre 1998) rédaction du rapport.

Budget

Les frais pour l'approvisionnement des formules nutritives (43,73\$ /patient / jour) , ainsi que des pompes à débit continu seront l'objet d'une subvention de recherche de la compagnie SANDOZ .

L'eau stérile pour la préparation des formules nutritives par sonde entérale feront l'objet d'une demande de subvention de recherche . Les tubulures pour la nutrition par sonde de même que les frais associés à l'installation des sondes naso-jéjunales seront assumés respectivement par le département des soins infirmiers et d'hématologie.

La majorité des analyses et évaluations des indicateurs sont faites habituellement pour tous les patients de l'unité de greffe de moelle osseuse. Les frais associés aux analyses biologiques spéciales seront assumés par le département de biochimie (excluant les analyses de la phase II)

6 ÉTHIQUE ET CONFIDENTIALITÉ

Chaque patient sélectionné pour participer au projet sera informé de l'objectif et des risques de l'étude (voir formulaire de consentement).

7 CONTRIBUTION DE LA RECHERCHE

Les résultats de cette recherche devraient permettre de développer de meilleures procédures de soutien nutritionnel chez les greffés de moelle osseuse. Si l'hypothèse de recherche est confirmée, le soutien nutritionnel entéral pourra être implanté chez cette clientèle afin de favoriser une nutrition optimale et sécuritaire.

Les conditions qui sont susceptibles d'infirmier notre hypothèse sont une augmentation des complications associées à l'installation et au soutien nutritionnel par sonde ainsi que les autres conséquences cliniques majeures telles que rapportées dans la littérature. Comme défi cette recherche apporte des avantages pour le sujet et pour la société malgré les risques et inconvénients du support par sonde. Les avantages scientifiques sont reliés à l'originalité de l'étude qui propose un type de soutien non encore publié de façon randomisée chez les greffés de moelle allogénique en période d'aplasie. Si l'hypothèse est confirmée, une étude de plus grande envergure pourra être envisagée afin de vérifier si l'approche permet de réduire les complications telles infections, entérite, complications hépatiques de façon significative.

ANNEXE I
COMPLICATIONS RELIÉES A L'INSTALLATION DES SONDES DE
NUTRITION ENTÉRALE

TYPE DE SONDE (durée du support)	COMPLICATIONS	RISQUE %	MORTALITÉ %
NASO-ENTÉRALE (3 à 4 sem.)	-aspiration -obstruction -irritation nasale -épistaxis -sinusite, otite -perforation de la muqueuse	0 à 4.4% 2 à 9 %	17% de 4.4%
P.G./J. endoscopie (> 30 jrs.)	-aspiration -infection de la plaie (fasciite nécrosante) -péritonite -hémorragie, perforation -migration	2.1 3.3 0.5 2.4 0.9	0.53%
P.G./J. fluoroscopie (> 30 jrs.) (cas à risque pneumonie d'aspiration)	-aspiration -infection de la plaie -péritonite -hémorragie, perforation -migration	0.6 0.8 1.3 1.7 1.3	0.3
JÉJUNO-STOMIE (> 30 jours) (cas de chx.)	-aspiration -infection de la plaie -péritonite -hémorragie, perforation -migration	non significatif	2.5

réf. (28, 29)

ANNEXE I supplémentaire

COMPLICATIONS RELIÉES A L'INSTALLATION DE SONDE NASO-JÉJUNALE (selon le degré de sévérité)¹⁻⁵

Le taux global de complications associées à la procédure utilisée est inférieur à 0.4%¹.

FISTULE BRONCHOPLEURALE C'est la complication la plus sérieuse associée à l'accès naso-entéral. Cette complication a été le plus souvent associée à l'inexpérience du clinicien et au manque de ressources techniques pour visualiser l'installation de la sonde.

MAUVAISE LOCALISATION Cette complication peut être sévère. Afin de prévenir les conséquences graves, il est nécessaire de prendre une radiographie thoracique (incluant la partie supérieure de l'abdomen). L'emplacement intrapulmonaire peut survenir dans 0.3% des cas² et est associé presque exclusivement aux unités de soins intensifs où les patients ont souvent un statut neurologique altéré et/ou un réflexe de toux réduit à inexistant. La fluoroscopie permet de positionner correctement le tube dans la plupart des cas.

ASPIRATION PULMONAIRE L'incidence réelle n'est pas connue de façon précise mais est rapportée dans la littérature comme très variable (2 à 50%) s'expliquant par la différence quant à la définition et la population de patients. Une étude plus récente rapporte un risque d'environ 1.1%³. Le risque d'aspiration est associé au reflux du gavage et/ou des sucs digestifs via l'oesophage. L'aspiration pulmonaire est une des plus sévères complications du soutien entéral car elle peut être fatale. Les conditions qui sont les plus souvent associées à ce risque sont:

- le reflux gastro-oesophagien, gastro-entérique, et la mauvaise localisation du tube. le risque de régurgitation est accentué lors de septicémie, de vomissements, lorsque la sonde migre vers l'oesophage, lorsque la vidange gastrique est diminuée (ex. médicaments anticholinergiques et les opiacés) ou par incompétence du sphincter oesophagien;
- les patients avec histoire de régurgitation, iléus, infection intraabdominale, augmentation de la pression intra-abdominale sont plus vulnérables au risque d'aspiration et doivent être identifiés. Les sondes naso-jéjunales ou de jéjunostomie installées après le ligament de Treitz sont les plus sécuritaires en ce qui concerne le risque d'aspiration.

IRRITATION NASO-PHARYNGIENNE L'irritation locale peut être légère mais en présence d'inflammation des tissus, d'œdèmes, et de fragilité des muqueuses, on a rapporté dans la littérature des complications sévères telles ulcération, hémorragies, abcès septal, fistule trachéo-oesophagienne. L'incidence de ces complications est reliée en partie à la grosseur de la sonde et à sa composition. Ces risques sont diminués lorsque des mesures de prévention sont bien établies et lorsque le patient est alerte.

MIGRATION La migration de la sonde est fréquemment rapportée comme complication. Le retrait spontané, accidentel est relié au fait que cette sonde offre une fixation de faible résistance. L'incidence est diminuée dans les cas où une méthode guidée par endoscopie est utilisée ou lorsque la sonde est installée par chirurgie. L'extrémité de la sonde peut aussi être déplacée. Il faut veiller à établir des critères de surveillance afin d'éviter les conséquences d'un mauvais déplacement.

OBSTRUCTION L'obstruction de la sonde est fréquemment rapportée et est associée à une mauvaise irrigation de la sonde et à l'addition de médication de manière inappropriée. Une sonde bloquée est une indication majeure de retrait.

références:

1. Gutierrez ED, Balfé DM. Fluoroscopically guided nasogastric feeding tube placement: results of a 1-year study. *Radiology* 1991; 178:759-762.
2. Kirby DF, DeLegge MH. Enteral nutrition: The challenge of access. In: Kirby DF, Dudrick SJ (eds): *Practical Handbook of Nutrition in Clinical Practice*. Boca Raton, Fla: CRC Press; 1994: 87-117.
3. Keohane PP, Attrill H, et Silk DBA. Clinical effectiveness of weighted and unweighted fine-bore nasogastric feeding tubes in enteral nutrition: a controlled clinical trial. *J. Clin. Nutr. Gastroenterol.* 1986; 1:189-193.
4. Rombeau JL, Caldwell MD. *Clinical Nutrition: Enteral and Tube Feeding*, 2nd ed. WB Saunders company; 1990: Chap. 10,16,26.
5. Torosian MH. *Nutrition for the Hospitalized Patient: basic science and principles of practice*. Marcel Dekker Inc; 1995: Chap. 17,18,19.

ANNEXE II

COMPLICATIONS RELIÉES AU SUPPORT NUTRITIONNEL PAR VOIE PARENTÉRALE CENTRALE :

No cathéter= 12,987

COMPLICATIONS	NOMBRE DE COMPLICATION	% DE COMPLICATION
Pneumothorax	180	1
Ponction artérielle	163	1
Atteinte du plexus brachial	4	.03
Atteinte du canal thoracique	1	.01
Saignement cutané	9	.07
Hématome	10	.08
Hémomédiastin	4	.03
Hémothorax	7	.05
Hydromédiastin	2	.01
Hydrothorax	9	.07
Emphysème souscutané	8	.06
Thrombose	53	.4
Embolie gazeuse	14	.11
Mauvaise localisation	520	4.0
Embolie du cathéter	17	.13
Insuccès	541	4.2
TOTAL (complications majeures)		< 5%

réf. Grant JP. Handbook of total parenteral nutrition, second ed. W.B. SAUNDERS comp. 1992; chap. 6: 107-138 , chap.16: 321-361

ANNEXE III

COMPLICATIONS ASSOCIÉES AU SUPPORT NUTRITIONNEL PARENTÉRAL

COMPLICATIONS	No PATIENTS	%	AUTEURS
SEPTICÉMIE	23	43%	Adams 1986
	35	22%	Cerra 1988
	30	20%	Moore 1989
	45	40%	Kudsk 1992
	112	39%	Moore 1992
THROMBOSE DE LA VEINE SOUSCLAVIERE	cf tableau précédent	10 @ 20%	
THROMBOSE DE LA VEINE CAVE SUPÉRIEURE	cf tableau précédent	4%	Beers 1990

réf. idem à Annexe II

ANNEXE IV FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Titre de l'étude:

Avantages du soutien nutritionnel entéral versus parentéral au cours de la transplantation médullaire en fonction de l'addition ou non de corticostéroïdes au protocole .

Etude clinique randomisée, visant à évaluer :

- la sécurité, la tolérance et l'efficacité du soutien nutritionnel entéral (intestinal) par sonde (tube) naso-jéjunale comme source nutritionnelle unique ou complémentaire à l'alimentation orale et/ou à l'alimentation parentérale durant l'hospitalisation pour une greffe de moelle osseuse .
- l'efficacité de l'addition des corticostéroïdes au protocole de greffe à réduire la mucosite et le besoin de soutien nutritionnel.

PROTOCOLE N° :

INVESTIGATEURS: Ginette Caron Dtp. et D' Robert Bélanger MD,

COMMANDITAIRE: SANDOZ NUTRITION

INFORMATION:

1. Description/ but de l'étude

Nous désirons solliciter votre participation à une recherche en nutrition, qui propose un soutien nutritionnel par voie entérale (intestinale).

Les patients qui ont une greffe de moelle osseuse, sont particulièrement susceptibles de développer des infections ainsi que des complications digestives les empêchant de se nourrir adéquatement par voie orale, d'où la pratique actuelle de recourir au soutien nutritionnel par voie intraveineuse.

Or, le soutien nutritionnel entéral est réputé être la meilleure façon de nourrir les personnes qui ne peuvent pas manger adéquatement par voie orale parce que ce mode de soutien favorise l'intégrité de l'intestin dans son rôle d'absorption et de protection immunitaire. En révisant la littérature, on remarque que plusieurs études par différentes équipes de recherche démontrent la supériorité du soutien nutritionnel par voie entérale comparativement à la voie intraveineuse permettant une nette réduction des complications infectieuses et de la durée du séjour à l'hôpital.

Le taux de complications associé aux affections entériques (infection virale, réaction du greffon versus l'hôte) compte pour une grande part des risques majeurs diminuant la réussite du traitement de greffe de moelle osseuse.

Le support par voie entérale a été peu utilisé jusqu'à maintenant chez les greffés de moelle osseuse mais n'a occasionné aucune complication majeure chez les patients ayant reçu ce type de support.

Ainsi, au cours de la présente étude, on voudrait vérifier si le soutien nutritionnel par voie entérale - en favorisant l'intégrité structurale et immunologique de l'intestin - et, débuté le jour même ou le lendemain de greffe au moyen d'une sonde naso-jéjunale réduit les complications (infections, entérite, maladie véno-occlusive), et la durée d'hospitalisation chez les personnes qui ont une transplantation médullaire.

Le but de l'étude proposée est d'évaluer d'une part, la sécurité et l'efficacité d'une méthode de soutien nutritionnel par voie digestive (entérale) en remplacement du soutien nutritionnel par voie parentérale et d'autre part, les avantages reliés à l'addition de corticostéroïdes au protocole afin de favoriser un rétablissement plus rapide de la fonction digestive.

Cette étude sera d'une durée approximative de 5 semaines. Elle pourra être cependant plus courte ou plus longue dépendant de la durée de votre hospitalisation. Au moment de votre congé de l'hôpital, la sonde aura été retirée.

Si vous acceptez de participer à cette étude, la décision du type de soutien (entéral ou intra-veineux) sera prise au hasard, selon une méthode aléatoire. Vous aurez une chance sur deux d'avoir le soutien entéral. Selon le même processus, vous aurez une chance sur deux de recevoir des stéroïdes.

Si vous recevez le soutien entéral, la sonde (MICRO FEEDING TUBE) sera installée le jour même ou le lendemain de la greffe par un radiologiste de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont. La durée d'installation de la sonde est inférieure à 30 minutes. Vous pourriez ressentir de la douleur, un léger inconfort dans la gorge et de la flatulence suivant l'intervention. Les procédures pour l'installation du tube naso-jéjunal sont présentées en annexe.

Lorsque la sonde sera installée, votre lit sera mit à une position de 30° en permanence. Une formule nutritive pourra être débutée dès le premier jour de l'installation à moins que vous ne soyez à jeun pour une raison médicale. Un système de débit continu sera assuré par une pompe mécanique et vous recevrez des soins d'asepsie au site d'insertion de la sonde selon un protocole pré-établi. L'état de la sonde sera contrôlé en tout temps.

Vous pourrez manger selon votre tolérance. Lorsque votre apport alimentaire sera diminué, la formule nutritive sera augmentée pour faire en sorte que vos besoins énergétiques et en autres nutriments soient comblés. Si le soutien nutritionnel par sonde ne suffit pas à couvrir les besoins estimés pour plus de 24 heures, un support nutritionnel parentéral (intraveineux) sera alors instauré.

Avant et pendant l'étude, les tests suivants seront nécessaires:

- examen physique (à chaque jour) incluant une histoire médicale;
- 5 analyses de sang supplémentaires soit une fois par semaine;
- examen et prélèvement au site d'insertion de la sonde (quotidien);
- analyses de selles (hebdomadaire).

2. Risques associés à cette étude

Les risques majeurs reliés à votre participation à cette étude pourraient être les suivants:

- complications associées à l'installation du tube: mauvaise localisation (<0.3%) dont intrapleurale , perforation de la muqueuse digestive;
- complications cliniques reliées à la sonde: aspiration pulmonaire (1.1%), otite, sinusite, pharyngite et déplacement du tube.

Le taux global de complications rapporté selon la technique utilisée se situe à 0.4%. Le taux de mortalité associé à la procédure comme telle est absent dans la littérature. Afin de diminuer les risques de complications, le tube sera installé après la période chimiothérapie et un protocole de soins rigoureux sera suivi selon les règles en vigueur à l'hôpital et à l'unité de greffe de moelle osseuse.

Advenant une complication, les traitements médicaux seront offerts. Pour de plus amples informations concernant les risques associés à l'installation de sonde naso-jéjunale, vous pourrez obtenir de l'information supplémentaire en contactant :

Nom: Ginette Caron



Quelques effets secondaires pourraient survenir lors de l'alimentation par sonde: nausées, crampes abdominales, selles liquides (diarrhée), et l'obstruction de la sonde. Ces problèmes ne devraient en aucun moment comporter un risque grave.

3. Avantages

Il est prévisible que le soutien nutritionnel entéral soit aussi efficace et selon notre hypothèse, meilleur que le soutien nutritionnel parentéral. Tous les patients recevront un support nutritionnel complet, qu'il soit comblé totalement ou partiellement par une formule entérale et/ou intraveineuse en fonction des apports alimentaires.

Vous pourrez tirer bénéfice de votre participation à l'étude si le soutien nutritionnel s'avère plus efficace. En plus, les connaissances acquises pendant cette étude seront bénéfiques dans le futur pour des patients ayant une condition similaire.

4. Thérapie alternative

Si vous ne désirez pas participer à cette étude, vous recevrez un support nutritionnel standard avec alimentation parentérale via votre cathéter central.

5. Confidentialité

Votre participation à cette étude restera strictement confidentielle et tous les résultats de cette étude ne seront divulgués à d'autres personnes que celles autorisées ou le corps médical autorisé pour quelqu' autre but de recherche médicale permis par la loi. Toutes les informations personnelles seront traitées comme strictement confidentielles et ne pourront être divulguées publiquement.

6. Vos droits

Vous avez le droit de poser toutes les questions concernant l'un ou l'autre des aspects de cette étude (tels que les risques et effets secondaires possibles) à n'importe quel moment. Vous serez informé des données récentes ayant une importance clinique pour vous.

Si vous avez d'autres questions concernant l'étude, veuillez appeler:

Nom: Ginette Caron diététiste et agent de recherche 

Vous avez le droit de vous retirer de l'étude à n'importe quel moment sans aucun préjudice. Votre médecin peut vous retirer de l'étude s'il pense que c'est dans le meilleur de votre intérêt.

CONSENTEMENT

Je _____ ai lu et compris l'information au sujet de cette étude et le médecin a répondu à toutes mes questions avec satisfaction.

Je consens volontairement à participer à cette étude.

Signature du patient

Date

Signature du témoin

Date

Signature du médecin

Date

ANNEXE IV.1

PROCÉDURE D'INSTALLATION DES SONDES NASO-JÉJUNALES

1. dans un endroit privé, les explications de la procédure vous seront redonnées;
 2. le radiologiste examinera la région nasale afin de s'assurer de la meilleure façon d'introduire la sonde; vous serez invité(e) à respirer par une narine en bloquant l'autre et ainsi de suite;
 3. la distance prévue pour l'installation jusqu'au jéjunum sera mesurée;
 4. la sonde sera insérée par la narine choisie après avoir été bien lubrifiée puis, vous aurez peut être à boire de l'eau afin de faciliter le passage du tube jusqu'au niveau de la gorge (nasopharynx);
 5. vous pourrez vous reposer un peu si vous le désirez;
 6. il se peut que vous ayez le réflexe de toux cela est normal , l'opération sera faite lentement à votre rythme;
 7. une fois la sonde passée dans l'oesophage, elle sera avancée vers l'estomac;
 8. on vérifiera la position du tube à l'aide de la technique de fluoroscopie afin d'avancer de façon sécuritaire et précise la sonde jusqu'au niveau de l' intestin;
 9. lorsque la sonde aura atteint le jéjunum, on retirera le guide;
 10. le petit tube sera fixé au bord du nez à l'aide d'une bande adhésive non allergène;
 11. il se peut que vous ayez une radiographie de contrôle peu après l'installation de la sonde;
 12. vous pourrez retourner à votre chambre, l'opération aura duré entre 15 et 30 minutes.
-

ANNEXE V BIBLIOGRAPHIE

- 1 Robinson G et al. Impact of nutritional status on DRG length of stay. J Parent Ent Nutr 1987;11:49.
- 2 Riffer J. Malnourished patients feed rising costs: study. Hospitals 1986; 86:86.
- 3 Nixon DW, Heymsfield SB, Cohen AE et al. Protein-calorie undernutrition in hospitalized cancer patients. Am J Med 1980;69: 491-7 .
- 4 Mc Donald GB, Shulman HM, Sullivan KM and Spencer GD. Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation, Part II. Gastroenterology 1986; 90:770.
- 5 Boock CA, Reddick JE. Taste alterations in bone marrow transplant patients. J Am Diet Assoc 1991; 91:1121-2.
- 6 Uderzo C, Rovelli A, Bonomi et al. Total parenteral nutrition and nutritional assessment in leukemic children undergoing bone marrow transplantation. Eur J Cancer 1991;27:758-762.
- 7 Taveroff A, McArdel AH, Rybka WB. Reducing parenteral energy and protein intake improves metabolic homeostasis after bone marrow transplantation. Am J Clin Nutr 1991;54:1087-1092.
- 8 McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, et al. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. Hepatology 1984;4:116-122.
- 9 Tutschka PJ. Complications of bone marrow transplantation Am J Med Sci 1987;294:86-90.
- 10 Rowe JM, Ciobanu N, McGlave P, et al. Recommended Guidelines for the Management of Autologous and Allogeneic Bone Marrow Transplantation. Ann Inetr Med 1994;120:143-158.

- 11 Herrmann VM, Petruska PJ. Nutrition Support in Bone Marrow Transplant Recipients. *Nutr Clin Prac* 1993;8(1): 19-27.
- 12 Chahuras PM, Fosberg KL, Bruemmer B et al. Effect of parenteral nutrition (PN) on resumption of oral intake in 258 marrow transplant (MT) patients following hospital discharge. *JPEN* 1994;18:26S.
- 13 Geibig CB, Onting-Owens J, Mirtallo JM et al. Parenteral nutrition for marrow transplant recipients: evaluation of an increased nitrogen dose. *JPEN* 1991;16: 184-188.
- 14 Weisdorf SA, Lysne J, Wind D, et al. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;43:833-838.
- 15 Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R, et al. Nutritional support of bone marrow transplant recipients: randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Canc Res* 1987;47:3309-3316.
- 16 Mulder POM, Bouman JG, Gieltama JA, et al. Hyperalimentation in autologous bone marrow transplantation for solid tumors. *Cancer* 1989;64:2045-2052.
- 17 Moore FA, Moore EE, Jones TN, McCroskey BL and Petersen VM. TEN versus TPN following major abdominal trauma-reduced septic morbidity. *J Trauma* 1989;29:916-923.
- 18 Kudsk FA, Croce MA, Fabian TC, et al. Enteral versus parenteral feeding. *Ann Surg* 1992;215:503-513.
- 19 Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces septic complications - the results of a meta-analysis. *Ann Surg* 1992;216:172-183.
- 20 Alexander JW. Nutritional management of the infected patient. In: Kinney JM, Jeejeebhoy KN, Hill GL, Owen OE, eds. *Nutrition and Metabolism in Patient Care*. Philadelphia, Pa: WB Saunders;1988:262-279.

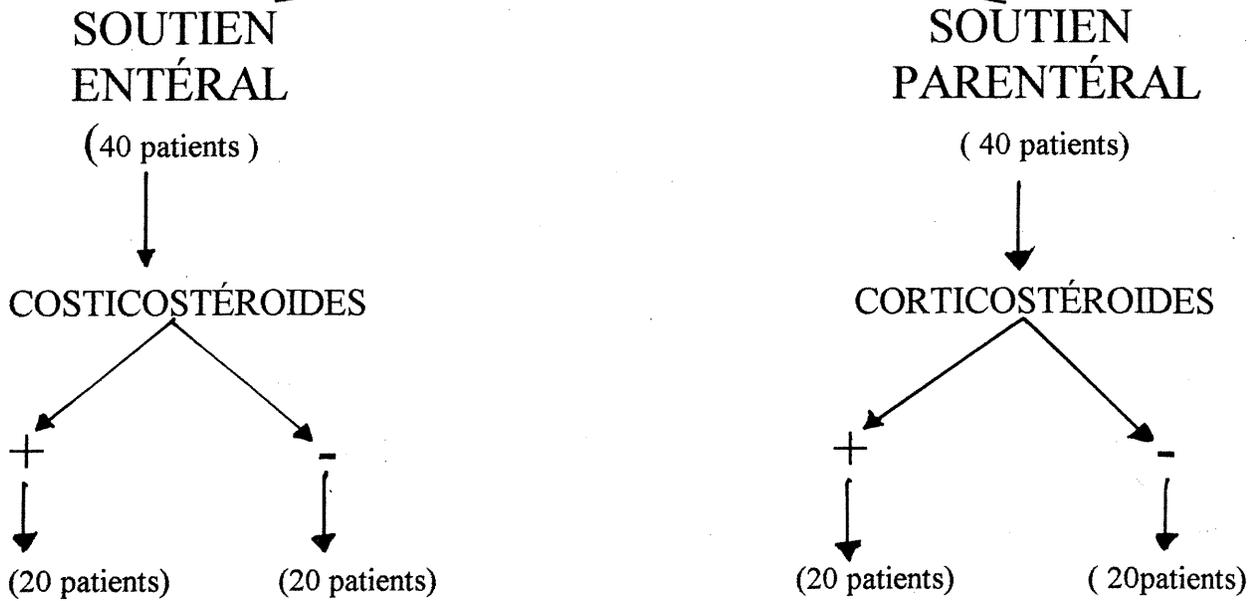
- 21 Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST, et al. The gut :A central organ after surgical stress. Surgery 1988;104:917-923.
- 22 Desai DK, Smith K, and Meyerson S. Elemental diets during cancer treatment. In: Bounous EG, ed. Uses of Elemental Diets in Clinical Situations. CRC Press Inc.;1993:101-110.
- 23 Daly JM, Weintraub FN, Shou J, et al. Enteral nutrition during multimodality therapy uin upper garstrointestinal cancer patients. Ann Surg 1995;221:327-338.
- 24 Ziegler TR, Young LS, BenfellK, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented pareteral nutrition after bone marrow transplantation. Ann Int Med 1992; 116:821-828.
- 25 Schloerb PR, Amare M. Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation an dother clinical applications (a randomized, double-blind study). JPEN 1993;17:407-413.
- 26 Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: secondary treatment. Blood. 1991;77:1821-8.
- 27 Wingard JR, Chen DY, Burns WH, et al. Cytomegalovirus infection after autogogous bone marrow transplantation with comparision to infection after allogeneic bone marrow transplantation. Blood. 1992;71:1432-7.
- 28 American Gastrroenterological Association . American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines for the use of Enteral Nutrition. Gastroenterology. 1995;108:1280-1301.
- 29 Wollman B, D'Agostino HB, Walus-Wigle JR, et al. Radiologic, Endoscopic, and Surgical Gastrostomy: An Institutional Evaluation and Meta-Analysis of the litterature.Radiology. 1995;197(3):699-704.
- 30 Zaloga GP, Bortenschlager L, et PrielippR. Immediate postoperative enteral feeding decrease weight loss and iimproves healing after abdominal surgery in rats. Crit Care Med 1992;20:115.

- 31 Mochizuki H, Trocki O, Dominioni L et al. Mechanism of prevention of portburn hypermetabolism and catabolism by early enteral feeding. Ann Surg 1984;200:297-308.
- 32 Inoue S, Epstein MD, Alexander JW, et al. Prevention of yeast translocation across the gut by a single enteral feeding after injury. JPEN 1989;13:565-571.
- 33 Deitch EA. Bacterial translocation of the gut flora. J Trauma. 1990;30(suppl):S184-S189.
- 34 Parenteral nutrition in patients receiving cancer chemotherapy. American College of Physicians, Position paper, Ann Intern Med 1989;110:734.
- 35 Cook DJ, Laine LA, Guyatt GH, RAffin TA. Nosocomial pneumonia and the role of gastric pH: a meta-analysis. Chest 1991;100:7-13.
- 36 Layon AJ, Florete OG Jr, Day AL et al. The effect of duodenojejunal alimentation on gastric pH and hormones in intensive care unit patients. Chest 1991;99:695-702.
- 37 Heyland DK, Mandell LA. Gastric colonization and nosocomial pneumonia: evidence for causation. Chest 1992;101:187-193.
- 38 Tryba M. Prophylaxis of stress ulcer bleeding: A Meta-analysis. J Clin Gastroenterol 1992; 13 (S 2): S44-S55.
- 39 Heyland DK, Bradley C, Mandell LA. Acidified enteral feeds: effect on gastric colonization. Crit Care Med 1992; 20:1388-1394.
- 40 Protocole de Transplantation Médullaire . Hôpital Maisonneuve-Rosemont, département d'Hématologie, 1991.
- 41 The Veterian Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group, Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients, N ENgl J Med 1991;325(8):525-532.
- 42 Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? JPEN 1987;11:440.

- 43 GélinasMD, Dubost-Bélaïr M, Bernier P, et al. Manuel de nutrition clinique, 2e éd. Montréal, Corporation professionnelle des diététistes du Québec, 1991, chap. 13.4.

PROCOLE DE RECHERCHE - NUTRITION ENTÉRALE

VARIABLES INDÉPENDANTES



***PROTOCOLE DE RECHERCHE
SOUTIEN ENTÉRAL***

INSTALLATION DE FEEDING TUBE

Feeding tube (9 French) à faire installer par fluoroscopie
- consultation en radiologie pour l'installation-

radiographie de contrôle de l'emplacement du feeding tube si nécessaire

Ne pas infuser de formule nutritive tant que la position de la sonde n'est pas documentée

élever la tête du lit ~ 30° en tout temps (sonde en position du jéjunum).

GAVAGE:

- administrer le gavage selon la prescription;
- administrer le gavage selon les précautions et directives des soins infirmiers - gavage continue par sonde naso-jéjunale;
- **NE PAS ADMINISTRER DE MÉDICAMENTS DANS LE GAVAGE NI VIA LA TUBULURE.**
- analyses de la pré-albumine et transferrine sérique les jours greffe suivants: -1, +6, +13, +20, +27.
- analyse de la clearance de l'alpha₁ anti trypsine sérique et collecte des selles de 24 heures pour analyse de l'alpha₁ anti trypsine les jours greffe suivants: -1, +6, +13, +20, +27.
-

**PROTOCOLE DE RECHERCHE
SOUTIEN ENTÉRAL**

Débuté le: _____

Cessé le : _____

Patient s'alimente: oui (), non ()

Autre soutien nutritionnel: oui (), non ()

Autre information: _____

DATE							
GAVAGE Force 1/2 3/4 4/4							
VOLUME 24 hres(ml)							
DÉBIT cc/hre							
ÉNERGIE visée (kcal)							
INITIALES MD							
INITIALES INF.							

DATE							
GAVAGE Force 1/2 3/4 4/4							
VOLUME 24 hres(ml)							
DÉBIT cc/hre							
ÉNERGIE visée (kcal)							
INITIALES MD							
INITIALES INF.							

**PROTOCOLE DE RECHERCHE
NUTRITION ENTÉRALE**

ANALYSES A EFFECTUER

ANALYSES	DIE	Jr -1	Jr +6	Jr +13	Jr +20	Jr +27
Poids	+					
ingestas/excrétas	+					
Analyses sang						
• urée		+	+	+	+	+
• glycémie		+	+	+	+	+
• créatinine		+	+	+	+	+
• électrolytes		+	+	+	+	+
• calcium		+	+	+	+	+
• phosphore		+	+	+	+	+
• magnésium		+	+	+	+	+
• enzymes hép.		+	+	+	+	+
• albumine		+	+	+	+	+
• pré-albumine*		+	+	+	+	+
• transferrine*		+	+	+	+	+
•clear antitrypsine**		+	+	+	+	+
- urines de24hres: •azote uréique •créatinine		+	+	+	+	+
- selles de 24hres: • antitrypsine**			+	+	+	

**pour ces analyses : requête de labo de néphrologie. tube requis: 1 pour les deux analyses*

*** clearance alpha anti trypsin : 1 prélèvement de sang et la collecte de selles ; requête de biochimie régulière avec inscription du code NUT. ENT. et de l'analyse. Bien étiquetter les spécimens avant d'acheminer*

• PRÉPARATION DES FORMULES NUTRITIVES •

- Préparer la formule nécessaire pour chaque patient pour 24 heures à la fois;
- Prendre un contenant propre - lavé à la cuisine centrale ;
- Vérifier la prescription au dossier;
- Utiliser de l'eau stérile à partir des bouteilles prévues à cet effet;
- Mesurer l'eau stérile nécessaire selon le "Plan de préparation" directement dans le contenant à mélanger;
- Verser la quantité de poudre VIVONEX PLUS^R mesurée au préalable selon le "Plan de préparation";
- Mélanger rapidement en agitant pendant environ une minute;
- Étiquetter le contenant :
 - nom du patient, # chambre
 - [] et débit de la prescription, volume à chaque 4 heures,
 - date, heure de préparation, initiales;
- Conserver au réfrigérateur en tout temps;
- Vider le contenant de tout surplus > 24 heures
- Rincer le contenant et acheminer à la cuisine via le chariot des plateaux alimentaires.

PLAN POUR LA PRÉPARATION DES FORMULES DE GAVAGE

Débit cc/heure	volume cc/24hre	1/2 Force enveloppe unité	eau (ml)	3/4 Force enveloppe (unité)	eau (ml)	Pleine Force enveloppe (unité)	eau (ml)	volume de formule q. 4 heures (ml)
10	240	1/2*	250	1	375	1	250	40
20	480	1	500	2	750	2	500	70
30	720	1 1/2	750	2	750	3	750	120
40	960	2	1000	3	1125	4	1000	160
45	1080	2 1/2	1250	3	1125	4 1/2	1125	175
50	1200	2 1/2	1250	3 1/2	1315	5	1250	200
55	1320	3	1500	4	1500	5 1/2	1325	270
60	1440	3	1500	4	1500	6	1500	240
65	1560	3	1500	4	1500	6	1500	260
70	1680	3 1/2	1750	4 1/2	1690	7	1750	280
75	1800	3 1/2	1750	5	1875	7	1750	300
80	1920	4	2000	5	1875	8	2000	320
85	2040	4	2000	5 1/2	2115	8	2000	340
90	2160	4 1/2	2250	6	2250	9	2250	360
95	2280	4 1/2	2250	6	2250	9	2250	380
100	2400	5	2400	6 1/2	2440	10	2500	400

*1/2 enveloppe= 60 ml de poudre vivonex ou 40 g.

PRÉCAUTIONS ET DIRECTIVES D'ADMINISTRATION DE GAVAGES PAR SONDES NASO-JÉJUNALES

Précautions/ directives:

- administrer le gavage selon la prescription médicale;
- s'assurer de la bonne position du tube avant l'administration du gavage;
- administrer le gavage à la température de la pièce;
- verser la formule nutritive dans le contenant pour un maximum de 4 heures à la fois et, rincer le contenant et la tubulure à l'eau stérile (20 à 40 mL) à chaque 8 heures;
- changer le contenant et la tubulure à toutes les 48 heures;
- toujours clamber la sonde entre les temps d'arrêt;
- préparer les formules de gavage selon la prescription au dossier médical en fonction des directives recommandées;
- identifier sur une étiquette, tous les renseignements requis concernant le gavage ainsi que la date et l'heure du changement du contenant et de la tubulure;
- conserver la formule nutritive en tout temps au réfrigérateur;
- jeter tout surplus de formule de > de 24 heures.

Matériel requis:

- contenant et tubulure pour l'administration de gavage sous pompe (réf. technique de soins # 12.5);
- solution de gavage (réf. préparation des formules nutritives);
- eau stérile* *tiède* pour les rinçages;
- pince en plastique
- tige soluté;
- gants (mesures universelles et techniques de neutropénie);
- blouse re. risques de souillure possible et techniques de neutropénie

Procédures:

- se laver soigneusement les mains;
- retirer le contenant et la tubulure de l'emballage;
- remonter le régulateur de débit de la tubulure près de la chambre de débit et le fermer;
- verser la quantité de solution nutritive requise dans le contenant à gavage;
- suspendre le contenant à gavage à la tige à soluté et faire de vide d'air de la tubulure;
- **EXPLIQUER LA PROCÉDURE DU GAVAGE AU PATIENT;**
- vérifier que la position du patient soit $> 30^\circ$ en tout temps;
- enfiler de gants;
- adapter la tubulure à l'embout de la sonde d'alimentation; et retirer la pince;
- **NE JAMAIS VÉRIFIER LE RÉSIDU GASTRIQUE...**
- ouvrir le régulateur et ajuster le débit;
- rincer la sonde d'alimentation à toutes les 2 à 4 heures avec DE L'EAU STÉRILE* *TIEDE* à l'aide d'une seringue de 5 ml;
- se laver soigneusement les mains;
- mesurer les ingestas de la formule nutritive;
- assurer les soins d'hygiène buccale et de propreté des narines

Notes au dossier:

- sorte gavage, débit, horaire d'administration;
- réactions de l'usager;
- soins buccaux, état des narines;
- date et heure du rinçage et du changement du contenant et de la tubulure;
- quantité d'eau stérile utilisé lors dui rinçage de la sonde
- échèle de douleur s'il y a lieu;
- toute autre annotation jugée pertinente.

* l'eau stérile utilisée pour le protocole de recherche est l'objet d'une subvention donc, ne pas utiliser l'eau du département.

**AVISER LE MÉDECIN:
SI LE PATIENT PRÉSENTE LES SYMPTOMES
SUIVANTS:**

- **nausées, vômissements, diarrhées importants;**
- **des gaz, des ballonnements, accompagnés de douleur;**
- **de la difficulté à respirer, de la toux excessive ou émétisante.**

référence:

Guide des soins infirmiers lors de gavage février 1996, DSI HMR.

consultation:

D^r Carl Weiss pour l'adaptation au projet de recherche.

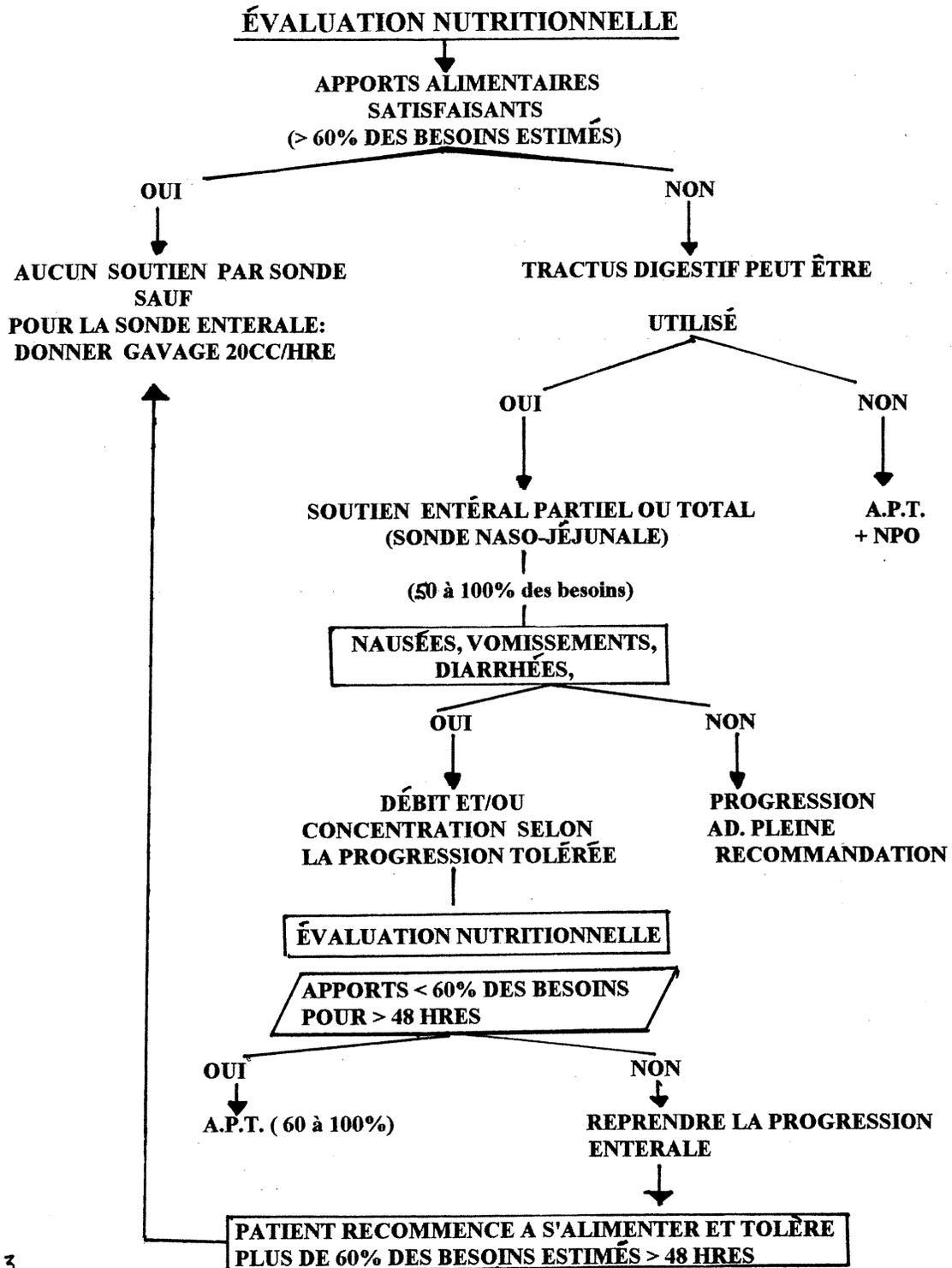
PROJET DE RECHERCHE:
PLAN DE CALCUL RAPIDE POUR LES PRÉPARATIONS DE GAVAGE

DÉBIT	VOLUME /24 HRES	1/2 FORCE			3/4 FORCE			PLEINE FORCE		
		En. gluc.	Prot lip glut		En. gluc.	Prot. lip. glut.		En. gluc.	Prot. lip. glut.	
10	240	<u>120</u>	<u>5.4</u>		<u>35</u>	<u>1.2</u>		<u>240</u>	<u>10.8</u>	
		22.8	0.8	1.2	35	1.2	1.8	45.6	1.6	2.4
20	480	<u>240</u>	<u>10.8</u>		<u>360</u>	<u>16.2</u>		<u>480</u>	<u>21.6</u>	
		45.6	1.6	2.4	70	2.4	3.6	91.2	3.2	4.8
30	720	<u>360</u>	<u>16.2</u>		<u>540</u>	<u>24.3</u>		<u>720</u>	<u>32.4</u>	
		69	2.4	3.6	105	3.6	5.4	57	4.8	7.2
40	960	<u>480</u>	<u>21.6</u>		<u>720</u>	<u>32.4</u>		<u>960</u>	<u>43.2</u>	
		92	3.2	4.8	140	4.8	7.2	182.4	6.4	<u>9.6</u>
45	1080	<u>540</u>	<u>24.3</u>		<u>810</u>	<u>36.5</u>		<u>1080</u>	<u>48.6</u>	
		103	3.6	5.4	154	5.4	8.1	205	7.2	10.8
50	1200	<u>600</u>	<u>27.0</u>		<u>900</u>	<u>40.5</u>		<u>1200</u>	<u>54</u>	
		114	4.0	6.0	171	6.0	9.0	228	8.04	12
55	1320	<u>660</u>	<u>29.7</u>		<u>990</u>	<u>44.6</u>		<u>1320</u>	<u>59.4</u>	
		125.4	4.4	6.6	188	6.6	9.9	251	8.8	13.2
60	1440	<u>720</u>	<u>32.4</u>		<u>1080</u>	<u>48.6</u>		<u>1440</u>	<u>64.8</u>	
		136	4.8	7.2	205	7.2	10.8	273	9.6	14.4
65	1560	<u>780</u>	<u>35.1</u>		<u>1170</u>	<u>52.7</u>		<u>1560</u>	<u>70.2</u>	
		148	5.2	7.8	222	7.8	11.7	296	10.5	15.6
70	1680	<u>840</u>	<u>37.8</u>		<u>1260</u>	<u>56.7</u>		<u>1680</u>	<u>75.6</u>	
		160	5.6	8.6	239	8.4	12.6	319	11.2	16.8
75	1800	<u>900</u>	<u>40.5</u>		<u>1350</u>	<u>60.8</u>		<u>1800</u>	<u>81.0</u>	
		171	6.0	9.0	257	9.0	13.5	342	12.1	18
80	1920	<u>960</u>	<u>43.2</u>		<u>1440</u>	<u>64.8</u>		<u>1920</u>	<u>86.4</u>	
		182	6.4	9.6	280	9.6	14.4	365	12.9	19.2
85	2040	<u>1020</u>	<u>45.9</u>		<u>1530</u>	<u>68.9</u>		<u>2040</u>	<u>91.8</u>	
		194	6.8	10.2	291	10.2	15.3	388	13.7	20.4
90	2160	<u>1080</u>	<u>48.6</u>		<u>1620</u>	<u>72.9</u>		<u>2160</u>	<u>97.2</u>	
		205	7.2	10.8	308	10.8	16.2	410	14.4	21.6
95	2280	<u>1140</u>	<u>51.3</u>		<u>1710</u>	<u>77.0</u>		<u>2288</u>	<u>102.6</u>	
		217	7.6	11.4	325	11.5	17.1	433	15.3	22.8
100	2400	<u>1200</u>	<u>54.5</u>		<u>1800</u>	<u>81.6</u>		<u>2400</u>	<u>108.0</u>	
		228	8.0	12.0	342	12.1	18.0	456	13.1	24.0

<u>105</u>	2520	<u>1260</u>	<u>56.7</u>		<u>1890</u>	<u>85.1</u>		<u>2520</u>	<u>113.4</u>	
		239	8.4	12.6	359	12.7	18.9	479	10.2	25.2
<u>110</u>	2640	<u>1320</u>	<u>59.4</u>		<u>1980</u>	<u>89.2</u>		<u>2640</u>	<u>118.8</u>	
		251	8.8	23.2	376	13.2	19.8	502	17.7	26.4
<u>115</u>	2720	<u>1360</u>	<u>61.2</u>		<u>2040</u>	<u>91.8</u>		<u>2720</u>	<u>122.4</u>	
		258	9.1	13.6	388	13.7	20.4	517	18.2	27.2
<u>120</u>	2880	<u>1440</u>	<u>64.8</u>		<u>2160</u>	<u>97.2</u>		<u>2880</u>	<u>129.6</u>	
		280	9.6	14.4	410	14.4	21.6	547	19.3	28.8
<u>125</u>	3000	<u>1500</u>	<u>67.5</u>		<u>2250</u>	<u>101.3</u>		<u>3000</u>	<u>135.8</u>	
		285	10.1	15.0	428	15.1	22.5	570	20.1	30.0

ALGORYTHME DU SOUTIEN NUTRITIONNEL ENTÉRAL

10



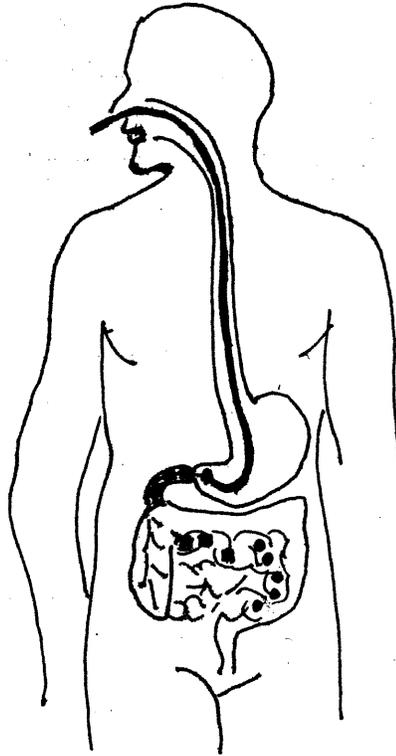
Je 20:3

CESSEZ LE SOUTIEN NUTRITIONNEL SELON PROTOCOLE

PROTOCOLE DE RECHERCHE: NUTRITION ENTÉRALE GUIDE DE DÉPANNAGE [FIN DE SEMAINE]

PROBLEME	CAUSE POSSIBLE	CONDUITE A TENIR
PRESCRIPTION NOUVELLE	voir " symptômes"	SE RÉFÉRER AU PROTOCOLE NUTRITIONNEL ANNEXÉ (ÉVALUATION DES BESOINS, GRILLE DE CALCUL RAPIDE, PRESCRIPTION
QUESTIONS CONCERNANT LA PRÉPARATION OU L'ADMINISTRATION DU GAVAGE	besoins d'information	SE RÉFÉRER AU PROTOCOLE NURSING ANNEXÉ SI NÉCESSAIRE REJOINDRE GINETTE CARON : 628-1077 OU 947-3585
SYMPTOMES CLINIQUE AIGUS OU REBELLES: • NAUSÉES, VOMISSEMENTS • REFLEX GASTRO OESOPHGIEN • DISTENSION GASTRIQUE • DIAHRÉE ET/OU CRAMPES ABDOM. non reliées à la nutrition par sonde reliées à la nutrition par sonde • PRÉSENCE DE SANG (selles ou vom.) • ÉPISODE INFECTIEUX	<ul style="list-style-type: none"> • migration de la sonde dans l'estomac, gastroparésie; • infusion trop rapide ou formule trop concentrée; • effet de l'odeur de la formule: ajouter une saveur au goût. • infusion trop rapide, T° trop froide; • gastroparésie suspectée. • effet concurrent de la médication; • effet concurrent d'une infection; • suppl. de phosphore, Mg, ; • hypoalbuminémie. • intolérance au débit ou à la [] de la formule, T° trop froide; • contamination microbienne de la formule. • exoriation par pression de la sonde contre la muqueuse digestive; • thrombopénie profonde : aviser le médecin • si relation avec la nutrition par sonde: otite, sinusite 	<ul style="list-style-type: none"> • réévaluation de la méthode d'administration de gavage ; • suspendre l'alimentation per os pour quelques heures • diminuer le débit et/ou la concentration du gavage pour 8 à 24 heures: - concentration isototonique - débit à 25-30 cc/hre - augmenter le débit selon tolérance: 10- 25 cc/hre aux 8 à 24 hrs. • assurer un contrôle des T° de la formule, des manipulations et du niveau du lit. • aviser le médecin si le problème persiste et ou s'aggrave. • réévaluer l'effet possible des interactions médicamenteuses sur le tube digestif; • dans le cas de médication per os, voir la possibilité d'offrir par voie intra-veineuse • modifier la diète si nécessaire: sans résidu, sans lactose, sans liquide à solide. • correction de l'hypoalbuminémie peut être indiquée si alb. sérique < 25mg/ dl • réduire la concentration de la formule ad isototonique • revoir si toutes les techniques de préparation et d'administration du gavage sont respectées; aviser Ginette Caron • conserver la formule suspectée au réfrigérateur. • aviser le médecin, suspendre l'alimentation per os • aviser le médecin pour la conduite à tenir.
PROBLEMES MÉCANIQUES: • SONDE OBSTRUÉE • MIGRATION SUSPECTÉE • SONDE RETIRÉE	<ul style="list-style-type: none"> • irrigation inadéquate de la sonde; • formule non parfaitement dissoute; • utilisation de la sonde pour les médicaments; • mauvaise manipulations de la sonde. • toux émétaisante; • vomissements incoercibles; • accident; 	<ul style="list-style-type: none"> • revoir les techniques d'administration du gavage (document annexé) - administrer 1ml d'eau distillée dans la sonde - si la sonde demeure bloquée réirriguer la sonde selon les recommandations médicales • consultation médicale afin de s'assurer de la meilleure conduite à tenir; • voir "indications vains les cas de nausée et vomissements" • si la sonde doit être retirée, aviser Ginette Caron
BESOIN D'UN AUTRE SOUTIEN: PARENTÉRAL	<ul style="list-style-type: none"> • intolérance partielle ou totale à couvrir les besoins recommandés • retrait de la sonde 	<ul style="list-style-type: none"> • voir algorithme du soutien nutritionnel • aviser Ginette Caron
PATIENT RECOMMENCE A S'ALIMENTER	<ul style="list-style-type: none"> • amélioration clinique 	<ul style="list-style-type: none"> • voir algorithme du soutien nutritionnel

ROUTES NASOENTÉRIQUES



ROUTES NASOENTÉRIQUES

- NASOGASTRIQUE
- NASODUODÉNALE
- NASOJÉJUNALE

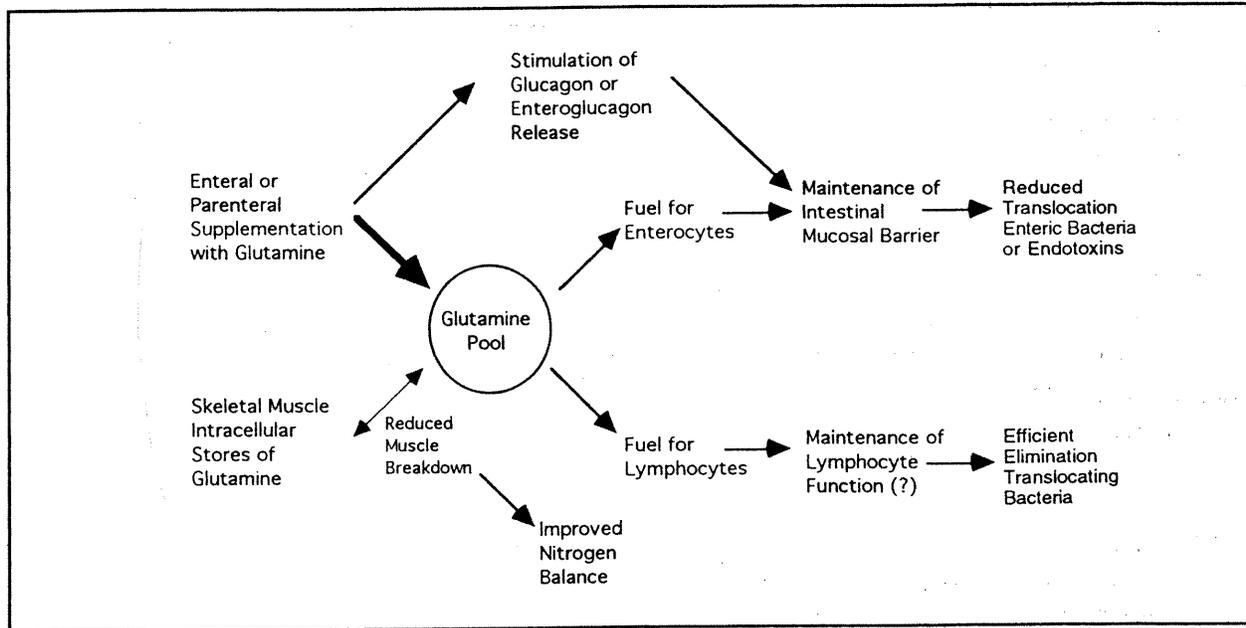
Études comparant les sortes de soutien nutritionnel:
intra-veineux(cathéter central) - VS- entéral (tube digestif)

Auteurs, année	Nombre de patients traités	Résultats de l'étude
Moore 1989	75 patients avec traumatismes	infections majeures: 3% entéral 20% intra-veineux
Kudsk 1992	98 patients avec traumatismes	septicémie: 15% entéral 40% intra-veineux
Moore 1992	230 patients avec traumatismes	infections majeures: 16% entéral 39% intra-veineux
Mulder 1984	22 greffés autologues	ont démontrés que; soutien entéral peut remplacer le soutien intra-veineux

De plus, d'autres études ont également démontré que l'addition de glutamine dans les préparations intra-veineuses avait pour effet d'améliorer le statut nutritionnel, diminuer le taux d'infection ainsi que la durée d'hospitalisation d'environ 7 jours par patient (greffés de moelle allogénique et autologue). Comme les formules intra-veineuses enrichies de glutamine ne sont pas disponibles au Canada, la seule façon d'obtenir ce nutriment est par la voie digestive et le supplément de gavage utilisé en est enrichi.

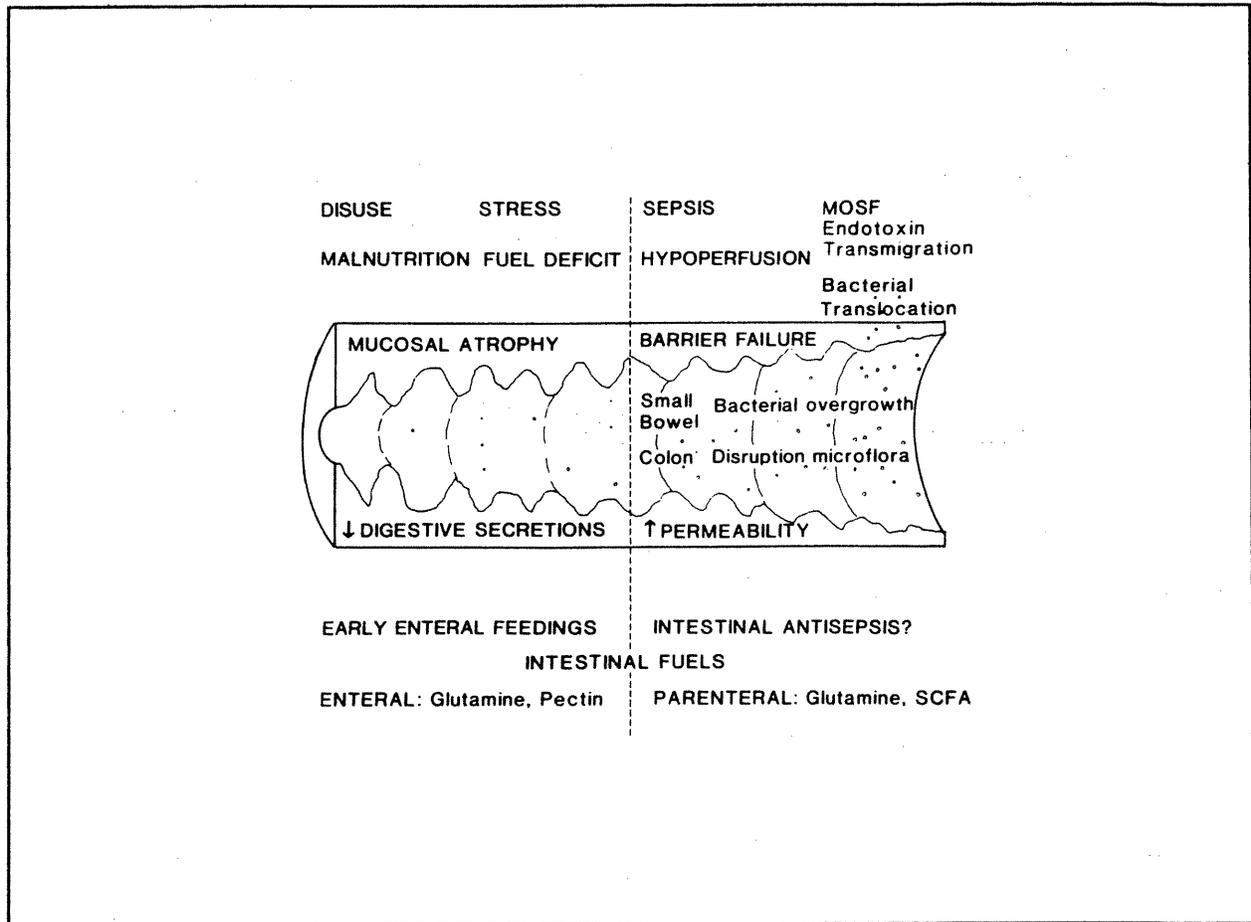
Tous les médecins s'entendent sur le fait que le soutien par la voie digestive est de beaucoup supérieur au soutien par voie intraveineuse. Durant la greffe de moelle osseuse, aucune contre-indication clinique majeure n'existe pour favoriser le soutien par voie intra-veineuse plutôt que digestive et d'ailleurs, aucune complication majeure n'a été rapportée jusqu'à maintenant chez les greffés nourris par une sonde digestive. Ainsi, même si l'accès intra-veineux est déjà en place, le temps est maintenant venu de favoriser la voie plus naturelle qu'est la voie digestive. En effet, les études tendent à démontrer que cette approche semble plus prometteuse à réduire les complications infectieuses, et conséquemment, la durée de séjour d'hospitalisation.

MÉCANISMES D'ACTION DE LA GLUTAMINE



Torosian MH, Nutrition for the Hospitalized Patients: Basic Science and Principles of practice, Marcel Dekker Inc. New York, 1995: 193.

EFFET DE DIFFÉRENTES CONDITIONS CLINIQUES SUR LE TRACTUS DIGESTIF



Rollandelli R, et Rombeau JL. Perspect. Crit. Care II., Spring 1989.

SOUTIEN NUTRITIONNEL ENTÉRAL/ PARENTÉRAL: AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS

SOUTIEN NUTRITIONNEL	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS - COMPLICATIONS
ENTÉRAL	<ul style="list-style-type: none"> • SOUTIEN PHYSIOLOGIQUE LE LA • FONCTION DIGESTIVE • FONCTION IMMUNOLOGIQUE • INFLUENCE TROPHIQUE DES NUTRIMENTS • IMMUNONUTRITION • ↓ RISQUE D'INFECTION -PR- SOUTIEN I.V. 	<ul style="list-style-type: none"> • ASSOCIÉES A L'INSTALLATION DE LA SONDE: <0.4% • DURÉE DU SOUTIEN LIMITÉ • INCONFORT, INESTHÉTIQUE • SOUTIEN NON ENCORE ÉVALUÉ CHEZ LES GREFFÉS DE MOELLE ALLOGÉNIQUE
PARENTÉRAL	<ul style="list-style-type: none"> • ACCÈS DÉJÀ IMPLANTÉ POUR LES • BESOINS DE TRANSFUSIONS • PRODUIT STÉRILE, EFFICACE POUR • SOUTIEN NUTR. TOTAL (voie centrale) • BONNE EXPÉRIENCE 	<ul style="list-style-type: none"> • COMPLICATIONS ASSOCIÉES A L'INSTALLATION DE LA SONDE: < 5% • RISQUE D'INFECTION > QUE SUPPORT ENTÉRAL • SÉJOUR > QUE SUPPORT ENTÉRAL • IMMUNONUTRITION NON DISPONIBLE • ATROPHIE DE LA MUQUEUSE INTESTINALE POSSIBLE SI AUCUN APPORT ENTÉRAL • CYCLE ENTÉRO HÉPATIQUE PERTURBÉ • ↑ RISQUE DE TRANSLOCATION BACTÉRIENNE

PRÉCAUTIONS ET DIRECTIVES D'ADMINISTRATION DE GAVAGES PAR SONDES NASO-GASTRIQUES

Précautions/ directives:

- administrer le gavage selon la prescription médicale;
- s'assurer de la bonne position du tube avant l'administration du gavage;
- administrer le gavage à la température de la pièce;
- verser la formule nutritive dans le contenant pour un maximum de 4 heures à la fois et, rincer le contenant et la tubulure à l'eau stérile (20 à 40 mL) à chaque 8 heures;
- changer le contenant et la tubulure à toutes les 48 heures;
- toujours clamber la sonde entre les temps d'arrêt;
- préparer les formules de gavage selon la prescription au dossier médical en fonction des directives recommandées;
- identifier sur une étiquette, tous les renseignements requis concernant le gavage ainsi que la date et l'heure du changement du contenant et de la tubulure;
- conserver la formule nutritive en tout temps au réfrigérateur;
- jeter tout surplus de formule de > de 24 heures.

Matériel requis:

- contenant et tubulure pour l'administration de gavage sous pompe (réf.technique de soins # 12.5);
- solution de gavage (réf. préparation des formules nutritives);
- eau stérile* *tiède* pour les rinçages;
- pince en plastique
- tige soluté;
- gants (mesures universelles et techniques de neutropénie);
- blouse re. risques de souillure possible et techniques de neutropénie

Procédures:

- se laver soigneusement les mains;
- retirer le contenant et la tubulure de l'emballage;
- remonter le régulateur de débit de la tubulure près de la chambre de débit et le fermer;
- verser la quantité de solution nutritive requise dans le contenant à gavage;
- suspendre le contenant à gavage à la tige à soluté et faire de vide d'air de la tubulure;
- **EXPLIQUER LA PROCÉDURE DU GAVAGE AU PATIENT;**
- vérifier que la position du patient soit $> 30^\circ$ en tout temps;
- enfiler de gants;
- adapter la tubulure à l'embout de la sonde d'alimentation;
et retirer la pince;
- **VÉRIFIER LE RÉSIDU GASTRIQUE SI ET SEULEMENT SI LA SONDE EST DANS L'ESTOMAC:**
 - adapter la seringue à la sonde d'alimentation et retirer la pince;
 - aspirer lentement afin de mesurer le résidu gastrique
 - si une résistance est ressentie à l'aspiration, vérifier la bonne position du tube;
 - le résidu gastrique une fois dosé est réinjecté dans l'estomac afin de prévenir un déséquilibre des électrolytes;...
 - le résidu gastrique est mesuré à toutes les 4 heures;
 - si le résidu est supérieur au débit horaire, aviser le médecin.
- ouvrir le régulateur et ajuster le débit;
- rincer la sonde d'alimentation à toutes les 2 à 4 heures avec DE L'EAU STÉRILE* *TIEDE* à l'aide d'une seringue de 5 ml;
- se laver soigneusement les mains;
- mesurer les ingestas de la formule nutritive;
- assurer les soins d'hygiène buccale et de propreté des narines

Notes au dossier:

- sorte gavage, débit, horaire d'administration;
- réactions de l'usager;
- soins buccaux, état des narines;
- date et heure du rinçage et du changement du contenant et de la tubulure;
- quantité d'eau stérile utilisé lors dui rinçage de la sonde
- échèle de douleur s'il y a lieu;
- toute autre annotation jugée pertinente.

* l'eau stérile utilisée pour le protocole de recherche est l'objet d'une subvention donc, ne pas utiliser l'eau du département.

**AVISER LE MÉDECIN:
SI LE PATIENT PRÉSENTE LES SYMPTOMES
SUIVANTS:**

- **nausées, vômissements, diarrhées importants;**
- **des gaz, des ballonnements, accompagnés de douleur;**
- **de la difficulté à respirer, de la toux excessive ou émétisante.**

référence:

Guide des soins infirmiers lors de gavage février 1996, DSI HMR.

consultation:

D^r Carl Weiss pour l'adaptation au projet de recherche.

PROJET NUTRITION ENTÉRALE

BIOCHIMIE SPÉCIALE: clearance alpha₁ antitrypsine

nombre de patient: 40

randomisation: 10 dans chaque sous groupe du projet

matériel requis: -tube pour prélèvement de sang biochimie régulière

-contenants pour collectes de selles de 24 heures;

-étiquettes pour l'identification des spécimens;

-requête de biochimie bien identifiée.

durée de l'analyse: 24 heures

méthode:

- indiquer l'information nécessaire sur la requête de biochimie(voir exemple);
- préparer les étiquettes inscrire toutes les informations nécessaires(voir exemple)
- ANALYSE DE SANG:faire le prélèvement de sang au même moment que les analyses demandées aux jours-greffe établis(jr. -1, +6, +13, +20, +27). **1/2 tube suffit pour l'analyse;**
- ANALYSE DE SELLES:déposer les selles le plus rapidement possible dans les contenants de collection ET étiquetter chaque contenant:- indiquer le # de spécimen selon l'ordre numérique 1,2,3 etc...ad. dernier
- **ACHEMINEMENT DES SPÉCIMENS:**
 - le tube de prélèvement de sang pourra être acheminé au même moment que le premier spécimen de selles : déposer le prélèvement de sang et la requête à la réception du laboratoire de biochimie;
 - **l'acheminement des contenants de selles au laboratoire de biochimie pour la réfrigération devra se faire le plus rapidement possible;**
 - les contenants de selles seront déposés au congélateur **aux enzymes (salle 003)** identifié "projet NUT. ENT.";
 - **le laboratoire est ouvert 24 heures sur 24** pour l'acheminement des spécimens;
 - personnel responsable de l'acheminement des spécimens
 - de jour: commissionnaire
 - de soir et de nuit: préposés de l'unité;
 - **EXEMPLE / INFORMATION SUR ÉTIQUETTE/ REQUETE DE BIOCHIMIE:**

indiquer dans autres:

NUT.ENT.

- clear. alpha₁ antitrypsine : sang + selles (24hres)

- **date:** _____ **début:** _____ **fin:** _____

- **EXEMPLE/ INFORMATION SUR ÉTIQUETTE/ spécimens:**

NUT.ENT. # dossier: _____

DATE: _____ **Jr greffe:** _____

Début: _____ **fin:** _____

SPÉCIMEN #: _____ **cochez si dernier spéc.**

- pour information supplémentaire on pourra aviser Mme Ginette Caron (réf. note au cardex nursing) .
- Mme Lise Carlos est coordonnatrice et personne ressource au laboratoire de biochimie.

SOUTIEN NUTRITIONNEL ENTÉRAL/ PARENTÉRAL: AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS

SOUTIEN NUTRITIONNEL	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS - COMPLICATIONS
ENTÉRAL	<ul style="list-style-type: none"> • SOUTIEN PHYSIOLOGIQUE DE LA FONCTION DIGESTIVE • FONCTION IMMUNOLOGIQUE • INFLUENCE TROPHIQUE DES NUTRIMENTS • IMMUNONUTRITION • ↓ RISQUE D'INFECTION -PR- SOUTIEN I.V. 	<ul style="list-style-type: none"> • ASSOCIÉES À L'INSTALLATION DE LA SONDE: <0.4% • DURÉE DU SOUTIEN LIMITÉ • INCONFORT, INESTHÉTIQUE • SOUTIEN NON ENCORE ÉVALUÉ CHEZ LES GREFFÉS • DE MOELLE ALLOGÉNIQUE
PARENTÉRAL	<ul style="list-style-type: none"> • ACCÈS DÉJÀ IMPLANTÉ POUR LES BESOINS DE TRANSFUSIONS • PRODUIT STÉRILE, EFFICACE POUR SOUTIEN NUTR. TOTAL (voie centrale) • BONNE EXPÉRIENCE 	<ul style="list-style-type: none"> • COMPLICATIONS ASSOCIÉES À L'INSTALLATION DE LA SONDE: < 5% • RISQUE D'INFECTION > QUE SOUTIEN ENTÉRAL • SÉJOUR > QUE SOUTIEN ENTÉRAL • IMMUNONUTRITION NON DISPONIBLE • ATROPHIE DE LA MUCQUEUSE INTESTINALE POSSIBLE SI AUCUN APPORT ENTÉRAL • CYCLE ENTÉRO HÉPATIQUE PERTURBÉ • ↑ RISQUE DE TRANSLOCATION BACTÉRIENNE

Études comparant les sortes de soutien nutritionnel:
intra-veineux(cathéter central) - VS- entéral (tube digestif)

Auteurs, année	Nombre de patients traités	Résultats de l'étude
Moore 1989	75 patients avec traumatismes	infections majeures: 3% entéral 20% intra-veineux
Kudsk 1992	98 patients avec traumatismes	septicémie: 15% entéral 40% intra-veineux
Moore 1992	230 patients avec traumatismes	infections majeures: 16% entéral 39% intra-veineux
Mulder 1984	22 greffés autologues	ont démontrés que; soutien entéral peut remplacer le soutien intra-veineux

De plus, d'autres études ont également démontré que l'addition de glutamine dans les préparations intra-veineuses avait pour effet d'améliorer le statut nutritionnel, diminuer le taux d'infection ainsi que la durée d'hospitalisation d'environ 7 jours par patient (greffés de moelle allogénique et autologue). Comme les formules intra-veineuses enrichies de glutamine ne sont pas disponibles au Canada, la seule façon d'obtenir ce nutriment est par la voie digestive et le supplément de gavage utilisé en est enrichi.

Tous les médecins s'entendent sur le fait que le soutien par la voie digestive est de beaucoup supérieur au soutien par voie intraveineuse. Durant la greffe de moelle osseuse, aucune contre-indication clinique majeure n'existe pour favoriser le soutien par voie intra-veineuse plutôt que digestive et d'ailleurs, aucune complication majeure n'a été rapportée jusqu'à maintenant chez les greffés nourris par une sonde digestive. Ainsi, même si l'accès intra-veineux est déjà en place, le temps est maintenant venu de favoriser la voie plus naturelle qu'est la voie digestive. En effet, les études tendent à démontrer que cette approche semble plus prometteuse à réduire les complications infectieuses, et conséquemment, la durée de séjour d'hospitalisation.

ANNEXE IV FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Titre de l'étude:

Avantages du soutien nutritionnel entéral versus parentéral au cours de la transplantation médullaire en fonction de l'addition ou non de corticostéroïdes au protocole .

Etude clinique randomisée, visant à évaluer :

- la sécurité, la tolérance et l'efficacité du soutien nutritionnel entéral (intestinal) par sonde (tube) naso-jéjunale comme source nutritionnelle unique ou complémentaire à l'alimentation orale et/ou à l'alimentation parentérale durant l'hospitalisation pour une greffe de moelle osseuse .
- l'efficacité de l'addition des corticostéroïdes au protocole de greffe à réduire la mucosite et le besoin de soutien nutritionnel.

INVESTIGATEURS: Ginette Caron Dtp. et D^r Robert Bélanger MD,

COMMANDITAIRE: SANDOZ NUTRITION

INFORMATION:

1. Description/ but de l'étude

Nous désirons solliciter votre participation à une recherche en nutrition, qui propose un soutien nutritionnel par voie entérale (intestinale).

Les patients qui ont une greffe de moelle osseuse, sont particulièrement susceptibles de développer des infections ainsi que des complications digestives les empêchant de se nourrir adéquatement par voie orale, d'où la pratique actuelle de recourir au soutien nutritionnel par voie intraveineuse.

Or, le soutien nutritionnel entéral est réputé être la meilleure façon de nourrir les personnes qui ne peuvent pas manger adéquatement par voie orale parce que ce mode de soutien favorise l'intégrité de l'intestin dans son rôle d'absorption et de protection immunitaire. En révisant la littérature, on remarque que plusieurs études par différentes équipes de recherche démontrent la supériorité du soutien nutritionnel par voie entérale comparativement à la voie intraveineuse permettant une nette réduction des complications infectieuses et de la durée du séjour à l'hôpital.

Le taux de complications associé aux affections entériques (infection virale, réaction du greffon versus l'hôte) compte pour une grande part des risques majeurs diminuant la réussite du traitement de greffe de moelle osseuse.

Le support par voie entérale a été peu utilisé jusqu'à maintenant chez les greffés de moelle osseuse mais n'a occasionné aucune complication majeure chez les patients ayant reçu ce type de support.

Ainsi, au cours de la présente étude, on voudrait vérifier si le soutien nutritionnel par voie entérale - en favorisant l'intégrité structurale et immunologique de l'intestin - et, débuté le jour même ou le lendemain de greffe au moyen d'une sonde naso-jéjunale réduit les complications (infections, entérite, maladie véno-occlusive), et la durée d'hospitalisation chez les personnes qui ont une transplantation médullaire.

Le but de l'étude proposée est d'évaluer d'une part, la sécurité et l'efficacité d'une méthode de soutien nutritionnel par voie digestive (entérale) en remplacement du soutien nutritionnel par voie parentérale et d'autre part, les avantages reliés à l'addition de corticostéroïdes au protocole afin de favoriser un rétablissement plus rapide de la fonction digestive.

Cette étude sera d'une durée approximative de 5 semaines. Elle pourra être cependant plus courte ou plus longue dépendant de la durée de votre hospitalisation. Au moment de votre congé de l'hôpital, la sonde aura été retirée.

Si vous acceptez de participer à cette étude, la décision du type de soutien (entéral ou intra-veineux) sera prise au hasard, selon une méthode aléatoire. Vous aurez une chance sur deux d'avoir le soutien entéral. Selon le même processus, vous aurez une chance sur deux de recevoir des stéroïdes.

Si vous recevez le soutien entéral, la sonde (MICRO FEEDING TUBE) sera installée le jour même ou la veille de la greffe par un radiologiste de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont. La durée d'installation de la sonde est inférieure à 30 minutes. Vous pourriez ressentir de la douleur, un léger inconfort dans la gorge et de la flatulence suivant l'intervention. Les procédures pour l'installation du tube naso-jéjunal sont présentées en annexe.

Lorsque la sonde sera installée, votre lit sera mis à une position de 30° en permanence. Une formule nutritive pourra être débutée dès le premier jour de l'installation à moins que vous ne soyez à jeun pour une raison médicale. Un système de débit continu sera assuré par une pompe mécanique et vous recevrez des soins d'asepsie au site d'insertion de la sonde selon un protocole pré-établi. L'état de la sonde sera contrôlé en tout temps.

Vous pourrez manger selon votre tolérance. Lorsque votre apport alimentaire sera diminué, la formule nutritive sera augmentée pour faire en sorte que vos besoins énergétiques et en autres nutriments soient comblés. Si le soutien nutritionnel par sonde ne suffit pas à couvrir les besoins estimés pour plus de 24 heures, un support nutritionnel parentéral (intraveineux) sera alors instauré.

Avant et pendant l'étude, les tests suivants seront nécessaires:

- examen physique (à chaque jour) incluant une histoire médicale;
- 3 analyses de sang supplémentaires soit une fois par semaine;
- examen quotidien et prélèvement au site d'insertion de la sonde si indiqué ;
- analyses de selles (hebdomadaire).

2. Risques associés à cette étude

Les risques majeurs reliés à votre participation à cette étude pourraient être les suivants:

- complications associées à l'installation du tube: mauvaise localisation (<0.3%) dont intrapleurale , perforation de la muqueuse digestive;
- complications cliniques reliées à la sonde: aspiration pulmonaire (1.1%), otite, sinusite, pharyngite et déplacement du tube.

Le taux global de complications rapporté selon la technique utilisée se situe à 0.4%. Le taux de mortalité associé à la procédure comme telle est absent dans la littérature. Afin de diminuer les risques de complications, le tube sera installé après la période chimiothérapie et un protocole de soins rigoureux sera suivi selon les règles en vigueur à l'hôpital et à l'unité de greffe de moelle osseuse.

Advenant une complication, les traitements médicaux seront offerts. Pour de plus amples informations concernant les risques associés à l'installation de sonde naso-jéjunale, vous pourrez obtenir de l'information supplémentaire en contactant :

Nom: Ginette Caron



Quelques effets secondaires pourraient survenir lors de l'alimentation par sonde: nausées, crampes abdominales, selles liquides (diarrhée), et l'obstruction de la sonde. Ces problèmes ne devraient en aucun moment comporter un risque grave.

3. Avantages

Il est prévisible que le soutien nutritionnel entéral soit aussi efficace et selon notre hypothèse, meilleur que le soutien nutritionnel parentéral. Tous les patients recevront un support nutritionnel complet, qu'il soit comblé totalement ou partiellement par une formule entérale et/ou intraveineuse en fonction des apports alimentaires.

Vous pourrez tirer bénéfice de votre participation à l'étude si le soutien nutritionnel s'avère plus efficace . En plus, les connaissances acquises pendant cette étude seront bénéfiques dans le futur pour des patients ayant une condition similaire.