



Prise en charge nutritionnelle des patients hospitalisés pour allogreffe de CSH : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Jacques-Olivier Bay¹, Caroline Dendoncker², Marie Angeli³, Thomas Biot⁴, Marinette Chikhi⁵, Cécile Combal⁶, Line Jouannic⁷, Guénola Kermeur⁸, Lisa Lopvet⁹, Tony Marchand¹⁰, Stéphanie Schmitt¹¹, Sophie Servais¹², Ibrahim Yakoub-Agha¹³, David Seguy¹⁴

Reçu le 6 septembre 2016
Accepté le 7 septembre 2016
Disponible sur internet le :
24 octobre 2016

1. CHU de Clermont-Ferrand, CHU Estaing, service de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique adultes, 1, place et Lucie-et-Raymond-Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France
2. CHRU de Lille, hôpital Claude-Huriez, service de nutrition, unité mobile de soutien nutritionnel, rue Michel-Polonovski, 59000 Lille, France
3. CHU de la Timone Enfants, service de pédiatrie, 264, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France
4. CHU de Liège, service diététique, Liège, Belgique
5. Hôpitaux universitaires de Genève, unité de nutrition, Genève, Suisse
6. CHU de Clermont-Ferrand, CHU Estaing, service diététique, 1, place et Lucie-et-Raymond-Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France
7. CHRU Pontchaillou, hôpital Jeanne-de-Flandre, clinique de pédiatrie, service de nutrition, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France
8. CHU de Rennes, service diététique, 2, rue Henri-Le-Guillou, 35033 Rennes cedex 9, France
9. CHRU Strasbourg, hôpital de HautePierre, service diététique, pôle d'onco-hématologie, 1, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex 2, France
10. CHU Pontchaillou, service hématologie clinique, 2 rue Henri-Le-Guillou, 35033 Rennes cedex 9, France
11. CHRU de Strasbourg, HautePierre, département d'onco-hématologie, unité de greffes, 2, avenue Molière, 67098 Strasbourg, France
12. CHU et université de Liège, service d'hématologie et de greffe de moelle, Liège, Belgique
13. CHU de Lille, université Lille2, LIRIC Inserm U995, 59000 France
14. CHRU de Lille, service de nutrition, université de Lille, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France

Correspondance :

Jacques-Olivier Bay, CHU de Clermont-Ferrand, CHU Estaing, service de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique adultes, 1, place et Lucie-et-Raymond-Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France.
jobay@chu-clermontferrand.fr

Mots clés

Allogreffe de cellules-souches hématopoïétiques
Nutrition
Hospitalisation

■ Résumé

L'allogreffe de cellules-souches hématopoïétiques est un traitement classiquement appliqué avec succès dans un certain nombre de maladies affectant la moelle osseuse. La dénutrition est un facteur indépendant de survie à cette stratégie thérapeutique alors que l'importance du traitement

la rend quasi inévitable. Ainsi, il apparaît indispensable d'évaluer l'état nutritionnel des patients et de proposer un support nutritionnel, notamment au moment de la transplantation. Les modalités d'évaluation sont décrites dans cet article. Par ailleurs, après avoir exposé les besoins nutritionnels tant chez l'adulte que chez l'enfant, les modalités pratiques de support nutritionnel sont explicitées. Il est notamment précisé les modalités d'administration (entérale ou parentérale) et les doses nécessaires. Il est également explicité pourquoi l'alimentation entérale, qui permet de préserver une fonctionnalité du tube digestif, est plutôt à privilégier.

Keywords

Allogeneic stem cell transplantation
Nutrition
Hospitalization

Summary

Nutritional management for patients hospitalized during allogeneic stem cell transplantation: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)

Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation is usually applied with success for patients with diseases involving bone marrow and associated with frequent and severe malnutrition. Denutrition is an independent survival factor and contribute to transplant-related mortality. Due to the heaviness of the treatment, this event is frequent. Before allogeneic transplantation, the nutritional statute should be evaluated. The adult or pediatric patient's evaluation modalities and nutritional needs are detailed in this paper. The administration modalities (enteral or parenteral) with doses are specifically precise. We also explain why the enteral nutritional support may remain the best option comparing to parenteral option.

Introduction

La dénutrition est un facteur indépendant de survie chez les patients allogreffés [1]. Pour autant, cette dénutrition apparaît inévitable chez ces patients en raison des maladies sous-jacentes, de leur traitement antérieur, des conditionnements reçus, des contraintes liées à l'hospitalisation et des complications psychologiques ou physiques induites par la procédure thérapeutique (infectieuses et métaboliques, rejet de greffe, maladie veino-occlusive, GvHD par exemple). Ces patients cumulent ainsi les trois phénomènes qui provoquent la dénutrition : réduction des apports nutritionnels, augmentation des besoins métaboliques et malabsorption/augmentation des pertes digestives. Dans ce contexte, la prise en charge nutritionnelle de cette population doit être systématique [2].

Les préconisations actuelles sont les suivantes : évaluation nutritionnelle, clinique et biologique systématique et couverture des besoins nutritionnels en utilisant notamment l'alimentation artificielle de façon systématique [2,3]. Les données actuelles de la littérature semblent orienter également vers une nutrition entérale sachant qu'un protocole de phase III évaluant nutrition entérale versus parentérale est en cours.

Méthodologie pour proposer des recommandations

L'atelier propose d'aborder les problèmes nutritionnels des patients devant bénéficier d'une allogreffe de cellules-souches hématopoïétiques. Les aspects évalués ne concerneront que la

période d'hospitalisation en incluant l'évaluation nutritionnelle initiale. En fin d'article sont suggérés des ateliers ultérieurs qui compléteront la prise en charge nutritionnelle globale de tout patient allogreffé.

Notre travail va concerner tout type de conditionnement bien que la majorité des données de la littérature concerne des conditionnements myéloablatifs (MAC).

Nous aborderons également les aspects pédiatriques.

Notre atelier a listé différentes questions et y a répondu sous la forme de recommandations dans les domaines suivants :

- les outils d'évaluation nutritionnelle ;
- la définition des besoins nutritionnels ;
- les indications et limites de l'alimentation orale, des voies entérale et parentérale ;
- la place de la glutamine et des oméga-3 ;
- la prise en charge nutritionnelle :
 - avant le conditionnement,
 - pendant le conditionnement,
 - durant l'hospitalisation suivant la réinjection du greffon ;
- les particularités pédiatriques.

Recommandations actuelles

Outils d'évaluation nutritionnelle

Description des outils [4]

Les outils sont les suivants :

- l'évaluation semi-quantitative des ingesta à l'aide d'une échelle visuelle analogique d'évaluation de la prise

alimentaire (EPA) graduée de 0 (je ne mange rien du tout) à 10 (je mange comme d'habitude), avec laquelle un seuil inférieur à 7 définit des ingesta insuffisants [5] ;

- les données anthropométriques :
 - nécessaires : chez l'adulte, poids mesuré (hebdomadaire), poids de forme, calcul de la variation de poids, calcul de l'IMC à partir de la taille déclarée. Chez l'enfant, mesure du poids (au minimum hebdomadaire et 2 fois par semaine pour les nourrissons) et taille (mensuelle), courbes de poids et taille, calcul du BMI et du rapport poids sur taille,
 - optionnelles : chez l'adulte, périmètre brachial, force de préhension de la main (dynamométrie), utilisation de scores de dépistage de la dénutrition (NRS2002, MNA par exemple). Chez les enfants de moins de 4 ans, périmètre brachial/périmètre crânien (PB/PC en cm) ;
- examen clinique avec notamment recherche d'œdème et de troubles digestifs ;
- données biologiques : albumine, transthyrétine (préalbumine), CRP, bilan hépatique, urée, créatinine (avec clairance).

Définition de la dénutrition chez l'adulte [2,4,6]

La définition est comme suit :

- une perte ≥ 5 % de poids habituel ;
- un IMC $< 18,5$;
- des apports alimentaires < 60 % des besoins quotidiens ou EPA < 7 ;
- un périmètre brachial < 25 cm ;
- une force de préhension < 25 kg ;
- un taux d'albumine < 35 g/L pour un état d'hydratation normal ;
- la transthyrétine $< 0,2$ g/L pour une fonction rénale normale.

Définition de la dénutrition chez l'enfant [7]

La définition est comme suit :

- IMC inférieur au troisième percentile et rapport poids sur taille pour évaluer le risque de dénutrition (il est suggéré d'utiliser pour cela le disque « Dédé » qui évite les calculs). Tracé des courbes de poids et de taille (au minimum hebdomadaire et 2 fois par semaine pour les nourrissons) ;
- PB/PC $< 0,28$ chez l'enfant moins de 4 ans.

Modalités de réalisation

Les modalités sont les suivantes :

- la prise en charge dès l'indication de la greffe de CSH par une consultation avec le diététicien affecté au service de greffe en collaboration avec un médecin nutritionniste ;
- la consultation de diététicien à l'admission pour le conditionnement puis de façon hebdomadaire jusqu'à la sortie ;
- la traçabilité dans le dossier de soin ;
- la poursuite de cette évaluation après la sortie à 1 mois, et 3 mois postgreffe.

Définition des besoins nutritionnels

Chez l'adulte [8,9], les besoins nutritionnels sont :

- les besoins énergétiques totaux : 35 kcal/kg/j [11] ;

- les besoins protéiques : au minimum 1,5 g/kg/j ;
- en cas d'IMC supérieur à 25, calcul d'un poids théorique correspondant à $25 \times$ taille en m^2 (IMC inversé) ;
- les carences en micronutriments doivent être prévenues et traités (cf. modalités pratiques).

Chez l'enfant, les besoins nutritionnels sont :

- les besoins énergétiques totaux pour un poids donné : 100 kcal/kg/j jusqu'à 10 kg, 1000 kcal + 50 kcal/kg supplémentaire/j jusqu'à 20 kg, 1500 kcal + 25 kcal/kg supplémentaire/j par jusqu'à 40 kg ;
- les besoins énergétiques identiques à l'adulte à partir de 40 kg ;
- les besoins protéiques : au minimum 1,5 g/kg/jour ;
- les carences en micronutriments doivent être prévenues et traités (cf. modalités pratiques).

Indication et limites de l'alimentation orale, des voies entérale et parentérale

Alimentation orale

L'alimentation orale doit être bactériologiquement contrôlée et adaptée à l'état clinique du patient ainsi qu'aux médicaments prescrits. Elle doit être maintenue le plus longtemps possible, selon les capacités du patient. Une adaptation des plateaux-repas doit systématiquement être proposée, associée à un enrichissement et à un fractionnement (collations, compléments alimentaires). Les repas froids « contrôlés » sont généralement mieux tolérés (moins d'effet péjoratif des odeurs et meilleure acceptation en cas de mucite). En cas de nausée et/ou vomissement, le forçage alimentaire doit être évité pour réduire les associations symptômes/alimentation pouvant conduire à des aversions ou au refus ultérieur de la prise des compléments alimentaires.

Chez le nourrisson, il est important de maintenir une oralité mais sans forçage alimentaire (réflexe de succion à maintenir grâce aux tétines, par exemple).

En raison des difficultés alimentaires prévisibles, le recours à la nutrition artificielle apparaît inévitable chez l'enfant comme chez l'adulte.

Les régimes d'exclusion de type sans gluten, sans lactose, sans fibres, ou de tout autre aliment ne font l'objet d'aucune recommandation particulière en l'absence de données objectives dans la littérature.

En pédiatrie, l'allaitement maternel peut être maintenu tout au long de la greffe, que ce soit par voie orale ou entérale.

Nutrition entérale

L'utilisation de l'alimentation entérale est de plus en plus répandue. Elle nécessite la mise en place d'une sonde nasogastrique par du personnel formé et convaincu. Il a été observé une meilleure tolérance de la sonde chez les patients bien informés du bénéfice potentiel lors de l'entretien prégreffe. Cette modalité d'alimentation permet de maintenir le fonctionnement physiologique du tube digestif et sa trophicité [10-12]. Des

études cliniques non randomisées montrent une réduction des morbidités classiques de la greffe, en particulier de la GvHD, améliorant ainsi la mortalité chez l'enfant comme chez l'adulte [13,14]. Sa tolérance est généralement bonne et sa morbidité est faible. Les limites à son utilisation sont avant tout liées à l'appréhension de l'équipe soignante. Les toxicités oropharyngées de la greffe, et notamment les mucites, ne sont pas limitantes si la sonde est placée avant leur apparition. Les limites à l'utilisation de la nutrition entérale sont l'existence d'un tube digestif non fonctionnel, de troubles digestifs sévères (vomissements incoercibles, diarrhée profuse secondaire à une infection ou à une GvHD digestive de grade III ou IV) et incapacité à couvrir les besoins nutritionnels du sujet. Son utilisation est recommandée en postgreffe à chaque fois que le tube digestif s'avère fonctionnel [3].

Nutrition parentérale

Le recours à la NP est privilégié par la majorité des équipes, car elle peut facilement être administrée par la voie veineuse centrale mise en place systématiquement chez tous les patients. Elle est cependant moins physiologique pour le tube digestif [15,16]. La littérature montre qu'elle augmente le risque infectieux, la survenue de complications métaboliques et qu'elle retarde la récupération d'un taux satisfaisant de plaquettes [17,18]. Elle reste cependant nécessaire et indispensable lorsque les voies orales/entérales sont impossibles à utiliser ou insuffisantes pour couvrir les besoins nutritionnels. Il est recommandé de l'arrêter aussitôt que l'amélioration de la toxicité postgreffe le permet [3].

Place de la glutamine et des oméga-3

La glutamine est utilisée chez les patients hypercataboliques. Elle doit donc être discutée chez les patients allogreffés. La supplémentation orale pourrait réduire le risque de mucite, alors que la supplémentation par voie parentérale limiterait les risques infectieux [19].

Concernant les oméga-3, les données de la littérature chez le patient allogreffé ne sont pas suffisantes pour édicter des recommandations.

Prise en charge nutritionnelle [3]

Avant le conditionnement

Avant l'hospitalisation, le patient doit bénéficier d'une évaluation nutritionnelle (cf. ci-dessus). Il doit par ailleurs être informé des risques de dénutrition et des modalités thérapeutiques nutritionnelles complémentaires telles que la nutrition entérale pour les éviter. Ainsi, une consultation auprès d'un diététicien est recommandée.

Pendant le conditionnement

Le conditionnement de greffe nécessite la mise en place d'une voie veineuse centrale de bon calibre et d'une hyperhydratation. Tout au long du traitement, le maintien d'une alimentation orale telle que ci-dessus mentionnée, sans forçage alimentaire, sera

privilegiée. Les goûts et les aversions du patient devront être respectés même si c'est au détriment de l'équilibre alimentaire. Les repas froids « contrôlés » seront privilégiés. Assurer une bonne tolérance digestive est par ailleurs indispensable.

Aucune nutrition artificielle n'est recommandée dans cette période, même si les apports oraux sont insuffisants.

Durant l'hospitalisation suivant la réinjection du greffon

Nutrition entérale

La nutrition entérale nécessite la mise en place à distance d'un repas d'une sonde nasogastrique avec un contrôle radiologique du positionnement. Dans l'idéal, elle sera débutée à distance des nausées et vomissements induits par le conditionnement, et avant l'apparition d'une éventuelle mucite, c'est-à-dire à j1. La sonde est en polyuréthane ou en silicone de faible diamètre, de préférence lestée (entre 6 et 9 Fr chez l'enfant, et entre 7 et 10 Fr chez l'adulte).

La nutrition entérale est initiée avec une solution polymérique. L'utilisation d'un produit hyperazoté et hyperénergétique (1,4-2,0 kcal/mL) permet de réduire le volume à délivrer, de préférence avec fibre. L'objectif final est de parvenir à administrer entre 1000 et 1500 kcal de NE de façon cyclique nocturne (sur une dizaine d'heures durant la nuit). L'utilisation d'un régulateur de débit (pompe péristaltique) est indispensable, en commençant à 40 mL/h en cas de produit isoénergétique (1 kcal/mL) et à 20 mL/h en cas de produit hyperénergétique, pour augmenter ensuite celui-ci de 10 à 20 mL/h par nuit, en fonction de la tolérance et de l'existence d'une éventuelle gastroparésie postgreffe liée en particulier à l'usage de la ciclosporine [20]. Les sondes expulsées seront remplacées rapidement, les traitements par antiémétiques et prokinétiques facilement prescrits. Le maintien de l'alimentation orale est encouragé aussi longtemps que possible. En cas de réduction notable de celle-ci (mucite), un complément par nutrition entérale peut également être réalisé durant la journée.

Chez l'enfant, l'intérêt de la nutrition entérale à partir de j1 est aussi important que chez l'adulte. Cette alimentation peut être réalisée soit par sonde nasogastrique soit par une gastrostomie mise en place en amont de la greffe. Le choix de l'une ou de l'autre de ces modalités est souvent lié à l'âge et dans des populations à risque (nourrisson et adolescent notamment). Tout comme chez l'adulte, l'utilisation d'un régulateur de débit est indispensable. Selon l'âge, l'administration est nocturne et/ou au moment de la sieste. Une délivrance en bolus est également possible. Les préparations pour nourrisson (premier âge, deuxième âge) peuvent être instillées par la sonde. Les produits prêts à l'emploi sont à décliner selon l'âge et les besoins des enfants. En alimentation nocturne, les débits initiaux sont de 10 mL/h pour les moins de 20 kg et 20 mL/h chez les plus de 20 kg. L'augmentation se fait par 10 mL/h par nuit, sans dépasser 60 mL/h pour les moins de 20 kg. En bolus, les

volumes correspondent à ceux des biberons avec une adaptation en fonction de l'âge.

Le passage de médicaments par la sonde est possible, laissé à discrétion de chaque équipe. Cependant la sonde doit présenter un calibre adapté pour éviter les obstructions. La vigilance s'impose concernant la possibilité d'interaction entre différents médicaments mélangés et entre certains médicaments et le produit de nutrition entérale.

Nutrition parentérale

Les études non randomisées entérale versus parentérale tendent à conforter l'utilisation de la nutrition entérale aux dépens de la nutrition parentérale, qui viendrait donc en seconde intention. Ainsi, hors protocole NEPHA ou à venir, l'atelier recommande le recours à une alimentation artificielle de type entérale initiale. En cas de mauvaise tolérance (vomissements répétés, inconfort abdominal important, diarrhées profuses d'origine infectieuse ou liées à une GvHD intestinale de grade III ou IV), d'inefficacité nutritionnelle (apports insuffisants, non-reprise du poids) ou de refus du patient à poursuivre la nutrition entérale, une nutrition parentérale doit être initiée en association ou en remplacement de la nutrition entérale.

L'administration de la nutrition parentérale doit se faire au moyen d'une voie veineuse centrale de bon calibre (mono ou multilumières en fonction des habitudes de chacun) et obligatoirement avec un régulateur de débit.

Les solutions de nutrition parentérale utilisées sont généralement en poches industrielles compartimentées contenant des ions, mais qu'il faut compléter en vitamines, en oligoéléments et parfois en ions. Des poches à façon « tout en un » (selon la formule) peuvent être indiquées en fonction des données biologiques hépatiques. Chez l'enfant, l'utilisation de ces dernières est quasi systématique lorsqu'une nutrition

parentérale s'avère nécessaire. En effet, une poche industrielle au-delà de quelques jours n'est plus adaptée (une semaine maximum).

Tel que précisé ci-dessus, un ajout extemporané de glutamine peut être réalisé.

L'hyperglycémie très fréquente dans ce contexte est à détecter et traiter efficacement par l'utilisation d'insuline.

Aucun ajout (micronutriments, ions ou médicament) ne peut être fait directement dans la poche de nutrition parentérale.

L'administration concomitante de médicaments et de nutrition parentérale n'est possible qu'après vérification de leur compatibilité (ex : vancomycine, IPP). En cas d'incompatibilité (ex : ceftriaxone) ou de doute, leur administration doit se faire séparément ou via un cathéter multilumières.

Remarque

Quel que soit le type de prise en charge nutritionnelle réalisée, le statut nutritionnel, l'équilibre hydro-électrolytique, les fonctions rénales, hépatiques et la tolérance métabolique sont étroitement surveillées durant toute la procédure de greffe. Les carences en micronutriments sont prévenues, en particulier celles en magnésium (risque de convulsion sous ciclosporine), en zinc, en vitamines D, E et K.

Remerciements : la SFGM-TC reçoit l'aide financière des laboratoires Amgen, Astellas, Biosafe, Celgene, Chugai, Jazz Pharmaceuticals, Gentium, Gilead, Janssen, Keocyt, Macopharma, Mallinckrodt Pharmaceuticals, MSD, Mundipharma, OrpheliPharm, Pfizer, Pierre Fabre, Sandoz, Sanofi, Spectrum, Takeda, Teva, Therakos, Vifor pharma.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980;69:491-7.
- [2] Seguy D, Raynard B. Hémopathies malignes et greffe de cellules souches hématopoïétiques. In: SFNEP, editor. *Traité de Nutrition Clinique à tous les âges de la vie*. Paris; 2016. p. 1077-91.
- [3] August DA, Huhmann MB. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:472-500.
- [4] Senesse P, Hébuterne X. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : propositions de Plans Personnalisés de Soins (PPS) intégrant les recommandations. *Nut Clin Métab* 2012;26:159-64.
- [5] Thibault R, Chikhi M, Clerc A, et al. Assessment of food intake in hospitalised patients: a 10-year comparative study of a prospective hospital survey. *Clin Nutr* 2011;30:289-96.
- [6] Senesse P, Vasson MP. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : quand et comment évaluer l'état nutritionnel d'un malade atteint de cancer ? Comment faire le diagnostic de dénutrition et le diagnostic de dénutrition sévère chez un malade atteint de cancer ? Quelles sont les situations les plus à risque de dénutrition ? *Nutr Clin Métab* 2012;26:165-88.
- [7] Hankard R, Colomb V, Piloquet H, et al. Malnutrition screening in clinical practice. *Arch Pediatr* 2012;19:1110-7.
- [8] Martin-Salces M, de PR, Canales MA, et al. Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition* 2008;24:769-75.
- [9] Raynard B, Nitenberg G, Gory-Delabaere G, et al. Standards, options et recommandations pour la nutrition artificielle au cours et au décours de la greffe de cellules souches hématopoïétiques. *Bull Cancer* 2002;89:381-98.
- [10] Fuji S, Einsele H, Savani BN, Kapp M. Systematic nutritional support in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(10):1707-13.
- [11] Alpers DH. Enteral feeding and gut atrophy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:679-83.

- [12] Hernandez G, Velasco N, Wainstein C, et al. Gut mucosal atrophy after a short enteral fasting period in critically ill patients. *J Crit Care* 1999;14:73-7.
- [13] Azarnoush S, Bruno B, Beghin L, et al. Enteral nutrition: a first option for nutritional support of children following allo-SCT? *Bone Marrow Transplant* 2012;47:1191-5.
- [14] Seguy D, Duhamel A, Rejeb MB, et al. Better outcome of patients undergoing enteral tube feeding after myeloablative conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Transplantation* 2012;94:287-94.
- [15] Seguy D, Berthon C, Micol JB, et al. Enteral feeding and early outcomes of patients undergoing allogeneic stem cell transplantation following myeloablative conditioning. *Transplantation* 2006;82:835-9.
- [16] Buchman AL, Moukarzel AA, Bhuta S, et al. Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995;19:453-60.
- [17] Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD002920.
- [18] Cetin T, Arpaci F, Dere Y, et al. Total parenteral nutrition delays platelet engraftment in patients who undergo autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition* 2002;18:599-603.
- [19] Crowther M, Avenell A, Culligan DJ. Systematic review and meta-analyses of studies of glutamine supplementation in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:413-25.
- [20] Eagle DA, Gian V, Lauwers GY, et al. Gastro paresis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:59-62.