

Approche nutritionnelle des patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique

Marie-Astrid PIQUET

Unité de Nutrition, CHU de Caen

Résumé

La prévalence de la malnutrition dans la SLA se situe entre 16 et 53%. Le pourcentage de perte de poids supérieur à 10% ou de façon plus inconstante l'index de masse corporelle inférieur à 18,5 sont des critères pertinents de malnutrition car prédictifs de survie. La circonférence musculaire du bras et l'impédancemétrie bioélectrique permettent d'estimer la composition corporelle, mais leur impact sur l'évolution n'a pas encore été évalué. Le dosage de l'albuminémie n'a pas d'intérêt.

Besoins nutritionnels

En tenant compte du fait que la plupart des patients ont une augmentation de la dépense énergétique de 10 à 20%, les besoins énergétiques peuvent être estimés à environ 35 kcal/kg/j. Afin de limiter l'accumulation de masse grasse dans le sous-groupe de patients ayant une dépense énergétique diminuée, la surveillance du pli cutané ou de l'impédance pourrait être proposée mais leur intérêt reste à être évalué. En l'absence de donnée disponible sur les besoins protéiques des SLA, des apports compris entre 1 et 1,5 g/kg/j semblent raisonnables, sachant qu'il existe un risque de carence protéique lorsque les apports sont inférieurs à 1 g/kg/j et qu'une augmentation à 1,5 g/kg/j, considérée comme sans danger, pourrait être utile en cas d'hypercatabolisme. Les complémentations en créatine, en antioxydants ou en acides aminés n'ont pas fait la preuve de leur intérêt. Ces nutriments étant fournis par une alimentation équilibrée, des suppléments spécifiques n'ont pas d'utilité à condition que le patient reçoive des apports protéino-énergétiques suffisants. Seul un apport systématique de vitamine D est justifié pour prévenir le risque ostéoporotique, en raison d'un état carenciel fréquent.

Place de la gastrostomie

On ne dispose pas d'étude de bonne qualité méthodologique évaluant la gastrostomie percutanée endoscopique (GPE) au cours de la SLA. Au vu de l'impact de la malnutrition sur la survie, la GPE doit être considérée lorsque les apports oraux deviennent insuffisants. Les études rétrospectives suggèrent que la GPE est habituellement posée trop tard au cours de l'évolution ce qui minimise le bénéfice qu'on pourrait en attendre. Les critères de décision de pose de GPE devraient faire l'objet d'études contrôlées randomisées. La mortalité dans le mois qui suit la GPE, d'environ 10%, est essentiellement due à une décompensation de l'état respiratoire et survient plus fréquemment chez les patients ayant une capacité vitale < 50%. Pour éviter une dégradation de la fonction pulmonaire dans ce sous-groupe de patients, la littérature suggère plusieurs pistes de travail: la réalisation plus précoce de la GPE, l'utilisation de la ventilation non invasive en péri-opératoire, et enfin l'utilisation de la technique de gastrostomie radiologique qui ne nécessite pas d'anesthésie générale. Quelle que soit la technique utilisée pour la gastrostomie, il faut recommander qu'elle soit réalisée par un centre en ayant l'expertise, car les patients atteints de SLA sont plus exposés que d'autres aux complications.

Summary

Nutritional approach to lateral amyotrophic sclerosis

Prevalence of malnutrition in ALS ranges between 16 and 53%. The percentage of loss of weight higher than 10% or in a more inconstant way the body mass index lower than 18.5 are relevant criteria of malnutrition because predictive of survival. Arm muscle circumference and bioelectrical impedance analysis can assess body composition, but their impact on disease progression was not evaluated yet. Albuminemia measurement has no interest.

Nutritional requirements

Taking into account that the majority of the patients have an increase in the energy expenditure from 10 to 20%, energy needs can be estimated to approximately 35 kcal/kg/d. In order to limit the accumulation of fat mass in the sub-group of patients having a decreased energy expenditure, the monitoring of triceps skin fold or impedance could be proposed but their interest remains to be evaluated. In the absence of available data on the protein requirements in ALS, an intake ranging between 1 and 1.5 g/kg/d seems reasonable, knowing that there is a risk of deficiency when the contribution is lower than 1 g/kg/d and that an increase to 1.5 g/kg/d, considered as harmless, could be useful in the event of hypercatabolism. The complementation with creatine, antioxidants or amino acids did not prove their interest. These nutrients being provided by a balanced food, specific supplementations do not have utility provided that the patient receives sufficient proteins and energy. Only a systematic supplementation in vitamin D is justified to prevent the risk of osteoporosis, because of a common deficiency state.

Relevance of gastrostomy

Good methodological quality studies evaluating percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in ALS are not available. Because of the impact of malnutrition on survival, the PEG must be considered when oral intake become insufficient. Retrospective studies suggest that PEG is usually placed too late during the evolution, minimizing the benefit that one could expect. The decision criteria of installation of PEG should be the subject of randomized controlled studies. Mortality in the month which follows PEG placement, approximately 10%, is primarily due to respiratory failure. It occurs more frequently among patients having a forced vital capacity < 50%. To avoid a degradation of pulmonary function in this sub-group of patients, the literature suggests several tracks of work: the earlier realization of the PEG, the peri-operative use of non invasive ventilation, and finally the use of radiological gastrostomy which does not require a general anaesthesia. Whatever the technique used for gastrostomy, it should be recommended to carry it out in an expert centre, because patients with ALS are more exposed than others to complications.

Comment évaluer l'état nutritionnel?

La dénutrition résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins protéino-énergétiques de l'organisme qui entraîne des pertes tissulaires ayant des conséquences fonctionnelles délétères (ANAES, 2003). De nombreuses méthodes existent pour évaluer l'état nutritionnel et la composition corporelle, mais peu sont utilisables en routine clinique et encore moins ont été validées spécifiquement chez des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA). La validation des outils diagnostiques de l'état nutritionnel se heurte d'une part à l'absence de définition consensuelle de la dénutrition, et d'autre part à l'absence de *gold standard* accessible en pratique clinique. La méthode de référence la plus accessible est l'absorptiométrie à double énergie X (DEXA) qui permet au prix d'une faible irradiation de mesurer la densité osseuse, la masse grasse et la masse maigre (= masse non grasse). Cette méthode a le désagrément de nécessiter un équipement coûteux ainsi que le déplacement du patient. D'autre part, l'existence d'œdèmes peut interférer avec la mesure de masse maigre, mais cet inconvénient peut être contourné par la pratique de mesures segmentaires.

Les mesures anthropométriques les plus simples comprennent le poids et le calcul de l'index de masse corporelle (IMC), calculé selon la formule: $IMC = \text{poids (kg)} / [\text{taille (m)}]^2$. Le poids est une évaluation globale de l'état nutritionnel qui peut être mesuré en position assise en cas de handicap. Le poids permet le calcul du pourcentage de perte de poids par rapport au poids habituel, qui est considéré comme un bon critère de dénutrition, car prédictif de complications, quand il dépasse 10% (ANAES, 2003). De même, une valeur d'IMC inférieure à 18,5 est considérée par l'OMS (WHO, 2003) comme un signe sensible de dénutrition. Chez le sujet âgé de plus de 65 ans, ce seuil est souvent augmenté à 22 pour tenir compte de la fonte de la masse musculaire alors que la masse grasse est habituellement conservée (ANAES, 2003). Les études de validation de ces outils dans des populations de SLA sont peu nombreuses. Devant l'absence de *gold standard* aisément disponible, une bonne

façon d'évaluer la validité de ces critères est d'en rechercher l'impact sur l'évolution de la maladie, le critère de jugement le plus pertinent étant la survie. Les études rassemblées dans le tableau 1 montrent que la perte de poids avec un seuil de 10% est fortement prédictive de mortalité. L'IMC inférieur à 18,5 est également retrouvé comme facteur prédictif, mais est pris en défaut dans deux études. Ceci pourrait être dû à l'existence de patients en surpoids dans la population étudiée. En effet, en cas de surpoids, un seuil d'IMC à 18,5 manque de sensibilité puisqu'un patient obèse, perdant involontairement du poids, conserve un IMC élevé bien qu'il ait perdu préférentiellement de la masse maigre ce qui a des conséquences fonctionnelles délétères. Chez l'obèse le critère pourcentage de perte de poids est donc beaucoup plus sensible que l'IMC pour la diagnostic de la dénutrition. Dans la population générale, la prévalence actuelle du surpoids est de 25% et ne fait qu'augmenter, ce qui suggère que la sensibilité de l'IMC va encore diminuer. L'autre inconvénient de l'IMC est que seuil doit être augmenté chez le sujet âgé. L'albuminémie est le seul critère biologique qui ait été testé. Elle s'est révélée le plus souvent normale et est incapable de prédire la survie (Chio et al, 1999; Kasarskis et al, 1999). Sa baisse survient probablement à un stade très évolué de la malnutrition, trop tardif pour qu'elle ait une valeur pronostique.

Une des limites du poids et donc de l'IMC est que la fonte musculaire peut être masquée par une augmentation de la masse grasse ou par des oedèmes. Le suivi longitudinal de patients atteints de SLA a effectivement documenté qu'une diminution de masse maigre est compensée par une augmentation de la masse grasse (Nau et al, 1995). Afin d'identifier la masse grasse et la masse maigre, des mesures anthropométriques ont été proposées comprenant la mesure de la circonférence du bras, du pli cutané tricipital et le calcul de la circonférence musculaire du bras (en cm) égal à circonférence du bras (cm) – 3,14 x pli cutané tricipital (cm). Ces mesures sont considérées comme relativement valides par rapport à la DEXA, bien qu'elle tendent à surestimer la masse maigre et sous-estimer la masse grasse

(Nau et al, 1997). Elles sont corrélées à la force musculaire et à la capacité vitale (Kasarskis et al, 1997). Elles sont simples, mais malgré une standardisation (mesure à mi-distance entre l'acromion et l'olécrâne, toujours du même côté), elles sont soumises à une variabilité inter-observateur. L'autre inconvénient est que l'amyotrophie peut être asymétrique et que l'on ne dispose pas d'études concernant l'influence de cette variable sur la survie.

L'impédancemétrie bioélectrique consiste à mesurer, à l'aide d'électrodes collées sur le poignet et la cheville, la résistance opposée par le corps au passage d'un courant électrique de faible intensité. Cette méthode d'évaluation de la masse maigre, peu coûteuse, indolore, facilement accessible et réalisable au lit du malade, a été validée chez des patients atteints de SLA par rapport à la DEXA (Nau et al, 1997; Desport et al, 2003). Une équation spécifique pour les patients atteints de SLA a été proposée et validée (Desport et al, 2003): masse maigre (kg) = $[0,436 \times \text{poids (kg)}] + [0,349 \times \text{taille}^2 \text{ (cm}^2\text{)} / Z_{50}] - [0,695 \times \text{pli cutané tricipital (mm)}] + 9,245$, où Z_{50} (ohm) est l'impédance mesurée à 50 Hertz. Ce procédé a l'inconvénient de n'être applicable qu'en l'absence d'œdèmes ou de déshydratation, puisque les équations sont basées sur l'hypothèse d'une hydratation constante de la masse maigre. Il n'y a pas d'études relative à l'influence de cette variable sur la survie.

Enfin, une façon d'évaluer le risque de malnutrition est l'appréciation de la balance énergétique. Les entrées sont déterminées idéalement par une enquête alimentaire réalisée par une diététicienne. Une telle enquête est longue et peut être difficile du fait des troubles de l'élocution. De plus elle est souvent soumise à une surestimation par le patient du fait de l'anxiété de la maladie (Kasarskis et al, 1996). Les sorties sont évaluées par mesure de la dépense énergétique par calorimétrie indirecte. Cette méthode est peu disponible. Peu d'études ont recueilli des données calorimétriques chez des SLA, montrant une grande variabilité de la dépense énergétique chez ces patients qui peut être soit augmentée soit

diminuée (Desport et al, 2001; Sherman et al, 2004). La lourdeur d'un tel bilan énergétique ne permet pas de l'envisager en routine clinique, et son impact sur l'évolution est inconnu.

En résumé, l'analyse de la littérature montre que le pourcentage de perte de poids supérieur à 10% ou de façon plus inconstante l'index de masse corporelle inférieur à 18,5 sont des critères pertinents de malnutrition car prédictifs de survie. La circonférence musculaire du bras et l'impédancemétrie bioélectrique permettent d'estimer la composition corporelle, mais leur impact sur l'évolution n'a pas encore été évalué. Le dosage de l'albuminémie n'a pas d'intérêt.

La malnutrition: quelle fréquence, quelles conséquences?

La prévalence de la malnutrition se situe entre 16 et 53% (tableau 2). Elle est variable en fonction du critère diagnostique utilisé et de la population sélectionnée (avec ou sans gastrostomie, en ambulatoire ou hospitalisée). Dans la cadre de la SLA, la seule conséquence qui soit bien documentée, est une diminution de la survie, puisque dans plusieurs études (tableau 1), la malnutrition apparaît comme un facteur prédictif indépendant de mortalité. La masse maigre évaluée par l'aire musculaire du bras est corrélée à la capacité vitale et au volume ventilatoire volontaire maximal (Kasarskis et al, 1997). Les autres conséquences classiques de la malnutrition (augmentation des infections, des complications postopératoires, des escarres, dépression des fonctions cardiaques, difficultés de sevrage ventilatoire, diminution de la qualité de vie, allongement de la durée de séjour hospitalier) ont été largement démontrées dans d'autres populations mais n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques en cas de SLA.

Quels sont les besoins protéino-énergétiques?

Afin d'évaluer les besoins nutritionnels d'un patient, on utilise couramment des équations permettant d'estimer la dépense énergétique de repos, la plus connue étant l'équation de Harris-Benedict, qui prend en compte le sexe, le poids, la taille et l'âge. Pour simplifier le calcul, on peut arrondir cette dépense énergétique de repos à 20 à 25 kcal/kg/j, la dépense étant un peu plus élevée chez l'homme que chez la femme, et chez le sujet jeune que chez le sujet âgé. Pour aboutir à la dépense énergétique totale, donc aux besoins énergétiques du patient, cette dépense de repos doit être multipliée par un facteur d'activité ou d'agression. Chez un patient non agressé peu actif, les besoins énergétiques sont proches de 30 kcal/kg/j (ANAES, 1995; Thuong et al, 2003). Néanmoins, il semble que ces estimations ne soient pas adaptées aux patients atteints de SLA. En effet, les études calorimétriques ont montré des résultats contradictoires, certains patients ayant une dépense énergétique supérieure à la dépense prédite par les calculs et d'autres ayant au contraire une dépense plus basse que la prédiction. Les différences par rapport à l'équation de Harris-Benedict étaient en moyenne de 10 à 20% mais pouvaient atteindre 600 kcal/j (Shimizu et al, 1991; Kasarskis et al, 1996 ; Desport et al, 2001 ; Sherman et al, 2004). Trois-quart des patients pouvaient être considérés comme sous-nourris ou sur-nourris (Sherman et al, 2004). Dans les deux études les plus récentes avec les effectifs les plus élevés, l'augmentation de la dépense énergétique était plus fréquente que la diminution (Desport et al, 2001 ; Sherman et al, 2004). En analyse multivariée, la dépense énergétique était corrélée négativement à l'âge et positivement à la masse maigre, au Norris limb score et au taux de polynucléaires neutrophiles (Desport et al, 2001). L'hypothèse que la dépense énergétique augmenterait à l'approche du décès (Kasarskis et al, 1996) n'a pas été confirmée dans un travail ultérieur (Desport et al, 2001). Au vu de ces travaux, il est donc difficile d'estimer la dépense énergétique en l'absence de mesure calorimétrique. La calorimétrie indirecte étant difficilement réalisable en routine clinique, il

apparaît nécessaire de développer d'autres équations de prédictions adaptées à la SLA et utilisables par les cliniciens.

En l'absence de connaissance fine de la dépense énergétique, doit-on plutôt prendre le risque de sous-nourrir ou de sur-nourrir le patient ? Le risque de la sous-nutrition est d'entraîner une fonte musculaire qui va évidemment avoir des conséquences fonctionnelles délétères, ce qui est conforté par la valeur pronostique de la malnutrition. Les risques de la sur-nutrition sont d'une part, l'augmentation de la production de CO₂ par le métabolisme des nutriments induisant une augmentation du travail respiratoire, et d'autre part une augmentation de la masse grasse. L'augmentation de la charge ventilatoire par la production de CO₂ peut probablement survenir en cas de charge calorique très élevée, mais des études de renutrition de patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique n'ont pas entraîné d'aggravation de l'état respiratoire, mais au contraire une amélioration de la survie (Schols et al, 1998). Nau et al (1995) ont montré que, chez des patients dont la balance énergétique était équilibrée, il survenait au cours de l'évolution de la SLA une perte de masse maigre, qui était compensée par un accroissement de la masse grasse. Pour éviter une accumulation excessive de graisse, pouvant être gênante sur le plan fonctionnel, ils suggéraient qu'une légère perte de poids pouvait être encouragée chez ces patients. Cette étude démontre que le poids est une variable imparfaite de surveillance de l'état nutritionnel et qu'une estimation de la composition corporelle est utile. Etant donné que la malnutrition est un facteur pronostique, et que l'objectif prioritaire est de maintenir la masse musculaire, il paraît préférable de tenir compte d'une possible augmentation de la dépense énergétique de 10 à 20 %, soit un apport total de 35 kcal/kg/j, au risque de légèrement sur-nourrir un sous-groupe de patients hypométaboliques. Il sera nécessaire d'évaluer si une surveillance de la composition corporelle par impédancemétrie ou anthropométrie peut permettre d'adapter les apports

énergétiques afin de limiter l'augmentation de la masse grasse. L'intérêt d'un régime riche en énergie a été démontré sur un modèle animal (Dupuis et al, 2004).

Les besoins protéiques ont été évalués à 0,8 g/kg/j chez l'adulte jeune sain, à 1 g/kg/j chez le sujet âgé sain (ANC, 2001) et entre 1,2 et 1,5 g/kg/j selon le facteur d'agression chez le sujet malade agressé (ANAES, 1998). L'étude des besoins protéiques est difficile sur le plan méthodologique et il n'y a pas dans la littérature de données permettant de les estimer chez des patients atteints de SLA. Les protéines fournissant les acides aminés nécessaires à la synthèse musculaire, il paraît indispensable d'éviter une carence protéique qui favoriserait la fonte musculaire. Par conséquent, il est nécessaire d'apporter au minimum 1 g/kg/j (en prenant la recommandation proposée pour les sujets âgés, puisque l'âge moyen en cas de SLA se situe entre 50 et 60 ans). L'intérêt d'un apport protéique au delà de 1 g/kg/j reste à démontrer, mais si on considère la SLA comme une situation d'agression, et sachant qu'un léger excès protéique est sans danger (ANC, 2001), une augmentation de l'apport à 1,5 g/kg/j semble justifiée.

En résumé, en tenant compte du fait que la plupart des patients ont une augmentation de la dépense énergétique de 10 à 20%, les besoins énergétiques peuvent être estimés à environ 35 kcal/kg/j. Afin de limiter l'accumulation de masse grasse dans le sous-groupe de patients ayant une dépense énergétique diminuée, la surveillance du pli cutané ou de l'impédance pourrait être proposée mais leur intérêt reste à être évalué. En l'absence de donnée disponible sur les besoins protéiques des SLA, des apports compris entre 1 et 1,5 g/kg/j semblent raisonnables, sachant qu'il existe un risque de carence protéique lorsque les apports sont inférieurs à 1 g/kg/j et qu'une augmentation à 1,5 g/kg/j, considérée comme sans danger, pourrait être utile en cas d'hypercatabolisme.

Quel est l'intérêt des suppléments nutritionnels?

Pour couvrir les besoins énergétiques en présence de troubles de la déglutition, l'implication d'une diététicienne et des modifications de texture visant à changer la consistance des aliments, à l'aide par exemple de poudres épaississantes à base de gélatine ou d'amidon, semblent utiles en pratique clinique mais n'ont pas été précisément évaluées. De même, les suppléments nutritifs oraux de consistance variée, n'ont pas fait l'objet d'étude au cours de la SLA, mais leur intérêt est limité par une compliance prévisible mauvaise à moyen terme (Lawson et al, 2000).

L'intérêt de suppléments en divers micronutriments a été par contre largement étudié. La créatine, considérée comme améliorant l'énergétique mitochondriale, a fait l'objet de plusieurs études cliniques (tableau 3), après que des essais sur l'animal aient produit des résultats prometteurs. Les deux essais de meilleure qualité méthodologique, incluant plus de 100 patients chacun, n'ont pas mis en évidence d'effet de la créatine sur l'évolution de la maladie, ni sur la survie. Par contre, un effet à court terme sur la force musculaire reste possible. Deux essais multicentriques sont encore en cours (Ellis et al, 2004), l'un d'entre eux, publié sous forme de résumé (Rosenfeld et al, 2001), fait état d'une amélioration de la force musculaire à 3 semaines et vient ainsi renforcer le résultat d'un précédent essai non contrôlé (Mazzini et al, 2001). Une revue systématique par la Cochrane database devrait être publiée prochainement (Bedlack et Mathew, 2005).

Au vu du rôle du stress oxydatif dans la pathogénie de la SLA, de nombreuses études ont porté sur des supplémentations en nutriments antioxydants. Néanmoins, si on exclut les études non randomisées, ou publiées exclusivement sous forme de résumé, il ne reste que peu d'études de bonne qualité méthodologique (tableau 4). Les nutriments testés sont très divers, parfois utilisés en association (Apostolski et al, 1998), ce qui rend l'interprétation de telles études difficile. Aucune des études ne montre d'amélioration significative sur le critère de

jugement le plus pertinent, à savoir la survie globale. Dans l'étude contrôlée sur la N-acétylcystéine, une analyse par sous-groupe montre une tendance ($p=0,06$) à l'amélioration de la survie dans les formes périphériques, mais ceci n'est pas confirmé par l'analyse des variables pulmonaires et musculaires qui déclinent de façon tout à fait identique dans les deux groupes (Louwerse et al, 1995). Une étude sur la vitamine E (Desnuelle et al, 2001) ne montre pas d'efficacité sur les critères de jugement principaux. Par contre, seul un des critères secondaires, le ALS health state, sort statistiquement ($p=0,04$). Cependant, le nombre de test pratiqué est élevé, augmentant le risque d'erreur α , puisque sans appliquer de correction, pour 10 comparaisons on a environ 40% de chances de trouver au moins une différence faussement significative. Si les auteurs avaient appliqué l'ajustement de Bonferroni ou de Sidak pour comparaisons multiples, le seuil de significativité aurait du être abaissé à 0,005. Une étude récente ayant testé des doses cinq fois plus fortes de vitamine E a confirmé l'absence d'effet (Graf et al, 2005). Une revue Cochrane récente (Orrell et al, 2005) conclut à l'absence d'efficacité des nutriments antioxydants dans le traitement des SLA mais, vu l'absence d'effet secondaire, estime qu'il n'y a pas de contre-indication à les utiliser.

Les acides aminés branchés (valine, leucine, isoleucine) ainsi que la thréonine ont été testés car ils sont susceptibles de moduler la concentration et l'activité de neurotransmetteurs, en particulier du glutamate (tableau 5). Les deux études ayant inclus le plus de patients (Italian ALS study group et al, 1993; Tandan et al, 1996) sont en faveur d'un effet délétère des suppléments en acides aminés, justifiant même un arrêt prématuré de l'étude italienne dans l'hypothèse d'une augmentation du risque de mortalité (bien que non significative). Aucune étude n'a retrouvé les résultats préliminaires encourageants de l'étude pilote qui n'avait concerné que 22 patients (Platakis et al, 1988). On dispose donc de suffisamment de données pour conclure à l'absence d'effet bénéfique des acides aminés branchés et de la thréonine, cette voie de recherche devant être abandonnée (Parton et al, 2003).

Tous les nutriments n'ont pas été spécifiquement étudiés. Il faut noter qu'en matière de vitamines et minéraux, une alimentation orale variée et équilibrée (ou une nutrition entérale) apportant plus de 1500 kcal /jour couvre habituellement les besoins en micronutriments. Il y a toutefois une exception en ce qui concerne la vitamine D dont les apports spontanés des sujets âgés sont insuffisants et pour lesquels une supplémentation systématique est conseillée dans la population générale (ANC, 2001). En cas de SLA, la fréquence de l'hypovitaminose D a été documentée (Sato et al, 1997), favorisée par des apports oraux diminués et une faible exposition au soleil. Celle-ci, associée à l'immobilisation, peut entraîner la survenue d'une ostéoporose risquant d'altérer la qualité de vie. Par conséquent, il paraît justifié de proposer une complémentation systématique en vitamine D suivant le modèle adopté chez le sujet âgé (800 UI/jour ou 100 000 UI/3 mois).

En résumé, les complémentations en créatine, en antioxydants ou en acides aminés n'ont pas d'intérêt. Ces nutriments étant fournis par une alimentation équilibrée, des supplémentations spécifiques n'ont pas d'utilité à condition que le patient reçoive des apports protéino-énergétiques suffisants. Seul un apport systématique de vitamine D est justifié pour prévenir le risque ostéoporotique, en raison d'un état carenciel fréquent.

Quelle est la place de la gastrostomie?

Lorsque l'alimentation orale devient impossible ou insuffisante, la nutrition entérale par gastrostomie percutanée endoscopique (GPE) est considérée comme la méthode de choix lorsqu'un support nutritionnel de plus d'un mois est indiqué (ANAES, 1995). Plusieurs études ont tenté d'évaluer l'impact de la GPE sur la survie des patients atteints de SLA. On ne dispose d'aucune étude contrôlée randomisée permettant de trancher la question, et il paraît difficile sur le plan éthique d'en produire une (Leigh et al, 2003). Les études disponibles

souffrent de nombreux biais méthodologiques puisqu'il s'agit soit de suivi de cohortes essayant de dégager la GPE comme un facteur pronostique, soit d'évaluations prospectives de la GPE comparées à des contrôles historiques plus ou moins bien appariés pour les caractéristiques de la maladie. Dans ces études, on se heurte (1) à l'ancienneté des données de cohorte pouvant pénaliser les résultats de la GPE qui était à ses débuts dans les années 1980 et affichait des taux de mortalité précoce élevés (Forbes et al, 2004), (2) à l'évolution des pratiques de soins et des techniques de ventilation, rendant les contrôles historiques contestables, (3) à un biais de sélection puisque les patients orientés vers la GPE étaient souvent les plus graves (Mitsumoto et al, 2003). Vu tous ces biais, il est difficile de tirer des conclusions de ces études dont les résultats sont contradictoires (tableau 6). Néanmoins le travail de Mazzini et al (1995) est particulièrement intéressant, car il a comparé sur une même période des patients ayant accepté la GPE à ceux l'ayant refusé. Malgré des caractéristiques initiales comparables, le groupe avec GPE avait un gain de survie significatif à 12 et 24 mois. Toutefois, le caractère non randomisé de l'étude ne permet pas d'être ferme quant aux conclusions sur la survie. Par contre, la GPE améliore l'état nutritionnel (Mazzini et al, 1995; Kasarskis et al, 1999; Desport et al, 2000) et probablement la qualité de vie même si celle-ci n'a pas été quantifiée précisément (Mathus-Vliegen et al, 1994).

Au vu de l'impact de la malnutrition sur la survie (tableau 1), on ne voit pas bien comment on pourrait se passer d'une assistance nutritionnelle lorsque les apports oraux deviennent nettement insuffisants. La plupart des auteurs s'accordent pour dire que l'absence de bénéfice clairement démontré de la GPE vient du fait qu'elle est proposée trop tardivement au cours de l'évolution (Mitsumoto et al, 2003 ; Forbes et al, 2004) puisqu'elle précède souvent de peu le décès (Haverkamp et al, 1995). La plupart des recommandations européennes ou américaines préconisent de réaliser précocement la GPE, le meilleur moment devant encore être déterminé (Kasarskis et Neville, 1996 ; Miller et al, 1999 ; Heffernan et al,

2004). Les critères de décision pour la pose de GPE devraient être évalués dans des études randomisées : faut-il attendre que s'installe une perte de poids, au risque de ne pas pouvoir regagner la masse maigre perdue, ou faut-il proposer la GPE dès les premiers troubles de la déglutition ?

Un des aspects à prendre en compte lors de la décision de GPE est le risque de l'intervention qui, selon les recommandations de la Société Française d'Endoscopie Digestive, nécessite une anesthésie générale de courte durée. La mortalité immédiate de la GPE est faible, de 0 à 2%. Par contre la mortalité dans les 30 jours est significative, aux alentours de 10% (tableau 7). Cette mortalité semble plus élevée que dans d'autres indications de GPE (ASGE, 1998) et est essentiellement due à une décompensation de l'état respiratoire (Mathus-Vliegen et al, 1994 ; Desport et al, 2000 ; Chio et al, 2004). La capacité vitale forcée (CV) avant intervention a été identifiée comme un facteur prédictif de mortalité précoce avec un seuil se situant entre 50 et 60% (Kasarskis et al, 1999 ; Desport et al, 2000). Dans le travail de Kasarskis et al (1999), tous les patients décédés dans les 30 jours avaient une CV inférieure à 50%. Au vu de ces travaux, l'académie américaine de neurologie recommande de poser la GPE lorsque la CV est supérieure à 50% (Miller et al, 1999), ce qui est cohérent avec la recommandation de faire la GPE précocement avant dégradation de l'état du patient. Néanmoins, la mortalité chez des patients ayant une CV inférieure à 50%, semble pouvoir être largement réduite par l'utilisation de la ventilation non invasive (VNI) en péri-opératoire (Boitano et al, 2001 ; Gregory et al, 2002). Les autres complications de la GPE que sont la douleur et l'infection péri-orificielle, sont plus fréquentes mais quasiment toujours d'évolution favorable. Les péritonites, hémorragies ou iléus sont très rares (ASGE, 1998). Une petite série de GPE pratiquée selon la technique "push" (qui est beaucoup moins fréquemment utilisée que la méthode classique "pull") a soulevé l'hypothèse qu'avec cette technique, le risque de déplacement de la sonde par non adhésion de l'estomac à la paroi

abdominale serait particulièrement élevé chez les patients atteints de SLA (Jokhura et al, 2003).

L'inconvénient de la GPE réside donc essentiellement dans le risque de décompensation respiratoire dans les suites. Pour éviter cela, certains auteurs préconisent de réserver la GPE aux patients ayant une CV supérieure à 50%, et de proposer une gastrostomie percutanée radiologique (GPR) chez les patients ayant une fonction respiratoire dégradée (Leigh et al, 2003). En effet, la GPR a l'intérêt de ne pas nécessiter d'anesthésie générale (Shaw et al, 2004; Chio et al, 2004). Thornton et al (2002) ont comparé rétrospectivement 20 patients admis pour pose de GPE et 16 en vue d'une GPR. On ne peut tirer la moindre conclusion de cette étude puisque le groupe GPE affiche un taux d'échec (45%) et de complications majeures (10%) unique dans la littérature, qui doit correspondre aux balbutiements de la technique dans ce centre. Ces résultats soulignent le fait que la GPE chez ces patients fragiles doit être faite dans un centre ayant l'expertise de la technique. Chio et al (2004) ont répété ce schéma d'étude, malheureusement en utilisant un groupe contrôle historique de GPE. Ils ont observé une chute de la CV de 8% dans le mois suivant la pose de GPE, alors que les patients ayant reçu une GPR n'avaient une diminution de la CV que de 4% ($p < 0,02$). De plus, la survie à 1 an était meilleure dans le groupe GPR. Néanmoins, sur la courbe de survie, la survie à 30 jours semble identique. De plus, du fait du caractère rétrospectif de l'étude, la VNI était un peu plus utilisée dans le groupe GPR que GPE. Il est donc possible que la GPR entraîne moins de complications respiratoires que la GPE, mais ceci reste encore à confirmer dans des études randomisées. L'inconvénient de la GPR est le petit calibre des tubes utilisés (12 à 14 french versus 20 french pour la GPE) qui sont donc plus fréquemment obstrués requérant plus souvent des changements de sonde (Thornton et al, 2002 ; Chio et al, 2004). Vu les risques de ces techniques qui ne sont pas diffusées dans tous

les centres, une attitude pragmatique consisterait à conseiller l'utilisation de la technique qui est la mieux maîtrisée par l'équipe en place.

Les autres méthodes de suppléance nutritionnelle ont peu d'intérêt dans la SLA et n'ont pas fait l'objet d'étude spécifique dans cette population. La nutrition entérale par sonde nasogastrique est moins confortable pour le patient et son utilisation est limitée par des obstructions ou déplacements de sonde plus fréquents (Baeten et Hoefnagels, 1992). La tolérance de la sonde nasogastrique au delà de 2 mois est médiocre, et son utilisation est habituellement réservée aux nutritons à court terme. La gastrostomie chirurgicale, vu sa morbidité plus élevée, n'a d'intérêt qu'en cas d'échec des techniques endoscopiques ou radiologiques. La jéjunostomie chirurgicale a une place en cas d'antécédent de gastrectomie ou chez des patients ayant des troubles de la vidange gastrique, à fort risque de pneumopathie d'inhalation (Weltz et al, 1992). La nutrition parentérale n'est pas logique chez un patient ayant un tube digestif fonctionnel, est lourde à mettre en place à domicile et grevée d'une morbidité plus élevée que la nutrition entérale (ANAES, 1995).

En résumé, on ne dispose pas d'étude de bonne qualité méthodologique évaluant la GPE au cours de la SLA. Au vu de l'impact de la malnutrition sur la survie, la GPE doit être considérée lorsque les apports oraux deviennent insuffisants. Les études rétrospectives suggèrent que la GPE est habituellement posée trop tard au cours de l'évolution ce qui minimise le bénéfice qu'on pourrait en attendre. Les critères de décision de pose de GPE devraient faire l'objet d'études contrôlées randomisées. La mortalité dans le mois qui suit la GPE, d'environ 10%, est essentiellement due à une décompensation de l'état respiratoire et survient plus fréquemment chez les patients ayant une CV < 50%. Pour éviter une dégradation de la fonction pulmonaire dans ce sous-groupe de patients, la littérature suggère plusieurs pistes de travail: la réalisation plus précoce de la GPE, l'utilisation de la VNI en

péri-opératoire, et enfin l'utilisation de la technique de gastrostomie radiologique qui ne nécessite pas d'anesthésie générale. Quelle que soit la technique utilisée pour la gastrostomie, il faut recommander qu'elle soit réalisée par un centre en ayant l'expertise, car les patients atteints de SLA sont plus exposés que d'autres aux complications.

Tableau 1**Valeur pronostique des variables nutritionnelles au cours de la SLA
Prognostic value of nutritional variables in ALS**

Les effectifs donnés correspondent au sous-groupe de patients pour lesquels les données nutritionnelles sont disponibles

GPE: gastrostomie percutanée endoscopique

IMC: index de masse corporelle

Auteur	Type d'étude	Effectif	Variable influençant la survie	Variable n'influçant pas la survie
Mazzini et al, 1995	suivi de cohorte de patients ayant refusé la GPE	n=35	perte de poids > 10%	
Lacomblez et al, 1996	essai thérapeutique	n=959	poids	
Stambler et al, 1998	suivi du groupe placebo d'un essai thérapeutique	n=245	% de perte de poids	force musculaire
Kasarskis et al, 1999	analyse rétrospective de patients avec GPE	n=136		IMC albuminémie
Chio et al, 1999	suivi de cohorte de patients avec GPE	n=50	perte de poids \geq 10%	IMC albuminémie
Desport et al, 1999	suivi de cohorte	n=55	IMC \leq 18,5	
Desport et al, 2000	analyse rétrospective de patients avec GPE	n=30	IMC < 18,5	perte de poids > 5%

Tableau 2**Prévalence de la malnutrition au cours de la SLA****Prevalence of malnutrition in ALS**

Les effectifs donnés correspondent au sous-groupe de patients pour lesquels les données nutritionnelles sont disponibles

GPE: gastrostomie percutanée endoscopique

IMC: index de masse corporelle

Auteur	Type d'étude	Effectif	Prévalence de la malnutrition	Critère utilisé
Mazzini et al, 1995	patients avec GPE	n=31	53%	IMC < 20
Kasarskis et al, 1999	patients avec GPE	n=136	28%	IMC ≤ 20
Desport et al, 1999	suivi de cohorte	n=55	16%	IMC ≤ 18,5
Lechtzin et al, 2001	patients hospitalisés	n=1600	36%	?
Sherman et al, 2004	étude de calorimétrie	n=34	26%	IMC < 20

Tableau 3**Effet d'une supplémentation en créatine au cours de la SLA
Effect of creatine supplementation in ALS**

Auteur	Type d'étude	Effectif	Nutriment testé	Résultat
Mazzini et al, 2001	pas de groupe contrôle	n=28	créatine 20 g/j x 7j puis 3g/j x 3-6 mois	augmentation à 7j de la contraction maximale volontaire
Drory et Gross, 2002	contrôles historiques	n=27	créatine 5 g/j vs contrôles	pas d'effet sur les variables respiratoires
Groeneveld et al, 2003	randomisée	n=175	créatine 10 g/j vs placebo	pas d'effet sur la survie, ni sur la progression
Shefner et al, 2004	randomisée	n=104	créatine 5 g/j vs placebo	pas d'effet sur la survie, ni sur la progression, ni sur la contraction

Tableau 4**Effet d'une supplémentation en nutriments antioxydants au cours de la SLA
Effect of antioxidant nutrient supplementation in ALS**

Auteur	Type d'étude	Effectif	Nutriment testé	Résultat
Louwerse et al, 1995	randomisée	n=110	acétylcystéine 50 mg/kg/j SC vs placebo	pas d'effet sur la survie, ni sur la progression
Apostolski et al, 1998	randomisée	n=35	5 bras (n=7 / bras) avec différentes combinaisons de sélénium, vitamines et/ou acides aminés	amélioration du Norris score dans l'un des bras* (mais absence d'analyse statistique)
Chio et al, 1998	ouverte en cross-over	n=32	glutathion réduit 600 mg/j IM	pas d'effet sur la progression
Desnuelle et al, 2001	randomisée	n=289	vitamine E 1g/j vs placebo	-pas d'effet sur la survie, ni sur le Norris limb score -effet favorable sur le score ALS health state (p=0,04)
Graf et al, 2005	randomisée	n=160	vitamine E 5g/j vs placebo	pas d'effet sur la survie ni la progression

* associant sélénium, vitamine E, β -carotène, acides aminés branchés et nimodipine

Tableau 5**Effet d'une supplémentation en acides aminés au cours de la SLA****Effect of amino acid supplementation in ALS**

Acides aminés branchés: leucine, isoleucine, valine

CV: capacité vitale forcée

NS: non significatif

Auteur	Type d'étude	Effectif	Nutriment testé	Résultat
Plaitakis et al, 1988	randomisée	n=22	acides aminés branchés vs placebo	effet favorable sur la force musculaire et la marche
Testa et al, 1989	randomisée non aveugle	n=32	acides aminés branchés vs placebo	pas d'effet
Blin et al, 1992	randomisée	n=23	thréonine vs placebo	pas d'effet
Italian ALS study group, 1993	randomisée	n=126	acides aminés branchés vs placebo	tendance à un excès de mortalité dans le groupe traité (NS)
Tandan et al, 1996	randomisée	n=95	acides aminés branchés vs thréonine vs placebo	aggravation de la CV dans les groupes traités (p=0,03)

Tableau 6**Effet de la gastrostomie percutanée endoscopique sur la survie****Effect of gastrostomy on survival**

GPE: gastrostomie percutanée endoscopique, GPR gastrostomie percutanée radiologique

CV : capacité vitale forcée

Auteur	Type d'étude	Effectif	Survie
Mathus-Vliegen et al, 1994	- cohorte de patients avec GPE -GPE non posée car échec ou CV <1 litre	n=49 n=19	pas de différence de survie médiane entre les 2 groupes
Haverkamp et al, 1995	observationnelle	n=214	délai médian entre GPE et ventilateur ou décès: 3 mois (moyenne : 3,7 ± 12)
Mazzin et al i, 1995	-cohorte de patients qui ont accepté la GPE -versus ceux qui l'ont refusée	n=31 n=35	amélioration de la survie à 12 mois dans le groupe avec GPE (40% vs 12%)
Strong et al, 1999	-cohorte de patients avec GPR -contrôles historiques	n=73 n=293	diminution de la survie dans le groupe de SLA bulbaires (mais contrôles non appariés)
Chio et al, 1999	-cohorte de patients avec GPE -contrôles historiques	n=50 n=100	pas de différence de survie médiane entre les 2 groupes mais GPE est un facteur pronostique de survie en analyse multivariée
Desport et al, 2000	-cohorte de patients avec GPE -contrôles historiques	n=30 n=30	pas de différence de survie médiane entre les 2 groupes
Chio et al, 2002	cohorte dont 23% avec GPE	n=221	la GPE est un facteur prédictif de survie (OR=3,89)
Mitsumoto et al, 2003	cohorte dont 7% avec GPE	n=2627	la GPE n'influence pas la survie mais les patients avec GPE étaient plus graves
Forbes et al, 2004	cohorte dont 11% avec GPE	n=1226	la GPE n'influence pas la survie les résultats de la GPE sont pénalisés par l'ancienneté de la série

Tableau 7: Complications de la gastrostomie percutanée au cours de la SLA
Complications of percutaneous gastrostomy in ALS

Les effectifs donnés correspondent au sous-groupe de patients avec gastrostomie

GPE: gastrostomie percutanée endoscopique, GPR: gastrostomie percutanée radiologique

CV: capacité vitale forcée, VNI: ventilation non invasive, IMC : index de masse corporelle

Auteur	Type d'étude	Effectif	Mortalité	Complications précoces
Mathus-Vliegen et al, 1994	cohorte GPE posée si CV > 1 litre et pCO ₂ <45mmHg	n=49	1,8% liée à la GPE 11,5% à 30 jours	4% abcès 10% douleur 12% orifice inflammatoire
Mazzini et al, 1995	cohorte de GPE CV 31 ±28%	n=31	0% liée à la GPE	3% hémorragie 16% infection locale
Kasarskis et al, 1999	série rétrospective de GPE	n=136	9,6% à 30 jours facteur prédictif: CV < 50%	
Chio et al, 1999	cohorte de GPE CV 69 ±19%	n=50	2% à 30 jours	douleur locale (% non précisé)
Desport et al, 2000	série rétrospective de GPE CV 31 à 46%	n=30	13% à 30 jours facteurs prédictifs: CV < 60% IMC<18,5	13% douleur 7% infection locale 7% anxiété
Boitano et al, 2001	GPE posée sous VNI CV 33 ±9%	n=5	0% liée à la GPE	
Thornton et al, 2002*	comparaison rétrospective GPE et GPR	n=36	5% liée à la GPE 4% liée à la GPR	2,7% pneumopathie liée à la procédure 5,5% péritonites
Gregory et al, 2002	rétrospective GPE posée sous VNI CV 36 ±11%	n=33	3% à 30 jours CV non prédictive	
Chio et al, 2004	comparaison rétrospective GPE et GPR CV 41 ±8%	n=50	4% à 30 jours pas de différence entre GPE et GPR	
Forbes et al, 2004	cohorte de GPE	n=142	25% à 30 jours	
Shaw et al, 2004	série rétrospective de GPR	n=25	0% liée à la GPR	4% pneumopéritoine 4% abcès 16% infection locale

* le surprenant taux d'échec du groupe GPE (45%) remet en cause la validité de cette étude

Références

ANAES Haute Autorité de Santé (1995). Nutrition péri-opératoire. Conférence de consensus. *Soins Chir* 169:35-44.

ANAES Haute Autorité de Santé (1998). Nutrition de l'agressé. Conférence de consensus. *Ann Fr Anesth Reanim* 17:1274-84.

ANAES Haute Autorité de Santé (2003). Evaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés. www.anaes.fr

ANC Apports nutritionnels conseillés (2001). Apports nutritionnels conseillés pour la population française. AFSSA, CNERNA-CNRS. Coordonateur A Martin. Editions Tec & Doc.

Apostolski S, Marinkovic Z, Nikolic A, Blagojevic D, Spasic MB, Michelson AM (1998). Glutathione peroxidase in amyotrophic lateral sclerosis: the effects of selenium supplementation. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 17:325-9.

ASGE American Society for Gastrointestinal Endoscopy (1998). Role of PEG/PEJ in enteral feeding. *Gastrointest Endosc* 48:699-701.

Baeten C, Hoefnagels J (1992). Feeding via nasogastric tube or percutaneous endoscopic gastrostomy. A comparison. *Scand J Gastroenterol* 194 Suppl:95-8.

Bedlack RS, Mathew MC (2005). Creatine for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease (protocole). *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD005225
www.thecochranelibrary.com

Blin O, Pouget J, Aubrespy G, Guelton C, Crevat A, Serratrice G (1992). A double-blind placebo-controlled trial of L-threonine in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 239:79-81.

Boitano LJ, Jordan T, Benditt JO (2001). Noninvasive ventilation allows gastrostomy tube placement in patients with advanced ALS. *Neurology* 56:413-4.

Chio A, Cucatto A, Terreni AA, Schiffer D (1998). Reduced glutathione in amyotrophic lateral sclerosis: an open, crossover, randomized trial. *Ital J Neurol Sci*. Dec;19(6):363-6.

Chio A, Finocchiaro E, Meineri P, Bottacchi E, Schiffer D (1999). Safety and factors related to survival after percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS. ALS Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Study Group. *Neurology* 53:1123-5.

Chio A, Mora G, Leone M, Mazzini L, Cocito D, Giordana MT, Bottacchi E, Mutani R; Piemonte and Valle d'Aosta Register for ALS (2002). Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology* 59:99-103.

Chio A, Galletti R, Finocchiaro C, Righi D, Ruffino MA, Calvo A, Di Vito N, Ghiglione P, Terreni AA, Mutani R (2004). Percutaneous radiological gastrostomy: a safe and

effective method of nutritional tube placement in advanced ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 75:645-7.

Desnuelle C, Dib M, Garrel C, Favier A (2001) . A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of alpha-tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. ALS riluzole-tocopherol Study Group. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2:9-18.

Desport JC, Preux PM, Truong TC, Vallat JM, Sautereau D, Couratier P (1999). Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology* 53:1059-63.

Desport JC, Preux PM, Truong CT, Courat L, Vallat JM, Couratier P (2000). Nutritional assessment and survival in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 1:91-6.

Desport JC, Preux PM, Magy L, Boirie Y, Vallat JM, Beaufriere B, Couratier P (2001). Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr* 74:328-34.

Desport JC, Preux PM, Bouteloup-Demange C, Clavelou P, Beaufriere B, Bonnet C, Couratier PP (2003). Validation of bioelectrical impedance analysis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr* 77:1179-85.

Drory VE, Gross D (2002). No effect of creatine on respiratory distress in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 3:43-6.

Dupuis L, Oudart H, Rene F, Gonzalez de Aguilar JL, Loeffler JP (2004). Evidence for defective energy homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis: benefit of a high-energy diet in a transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci* 101:11159-64.

Ellis AC, Rosenfeld J (2004).The role of creatine in the management of amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative disorders. *CNS Drugs* 18:967-80.

Forbes RB, Colville S, Swingler RJ; Scottish Motor Neurone Disease Research Group (2004). Frequency, timing and outcome of gastrostomy tubes for amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease--a record linkage study from the Scottish Motor Neurone Disease Register. *J Neurol* 251:813-7.

Graf M, Ecker D, Horowski R, Kramer B, Riederer P, Gerlach M et al (2005). High dose vitamin E therapy in amyotrophic lateral sclerosis as add-on therapy to riluzole: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Neural Transm* 112:649-660.

Gregory S, Siderowf A, Golaszewski AL, McCluskey L (2002). Gastrostomy insertion in ALS patients with low vital capacity: respiratory support and survival. *Neurology* 58:485-7.

Groeneveld GJ, Veldink JH, van der Tweel I, Kalmijn S, Beijer C, de Visser M, Wokke JH, Franssen H, van den Berg LH (2003). A randomized sequential trial of creatine in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 53:437-45.

Heffernan C, Jenkinson C, Holmes T, Feder G, Kupfer R, Leigh PN, McGowan S, Rio A, Sidhu P (2004). Nutritional management in MND/ALS patients: an evidence based review. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 5:72-83

Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH (1995). Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain* 118:707-19.

Italian ALS Study Group (1993). Branched-chain amino acids and amyotrophic lateral sclerosis: a treatment failure? *Neurology* 43:2466-70.

Johkura K, Yamada H, Kuroiwa Y (2003). Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a word of caution. *J Clin Neurosci* 10:737.

Kasarskis EJ, Berryman S, Vanderleest JG, Schneider AR, McClain CJ (1996). Nutritional status of patients with amyotrophic lateral sclerosis: relation to the proximity of death. *Am J Clin Nutr* 63:130-7.

Kasarskis EJ, Neville HE (1996). Management of ALS: nutritional care. *Neurology* 47:S118-20.

Kasarskis EJ, Berryman S, English T, Nyland J, Vanderleest JG, Schneider A, Berger R, McClain C (1997). The use of upper extremity anthropometrics in the clinical assessment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 20:330-5.

Kasarskis EJ, Scarlata D, Hill R, Fuller C, Stambler N, Cedarbaum JM (1999). A retrospective study of percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS patients during the BDNF and CNTF trials. *J Neurol Sci* 169:118-25.

Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V (1996). Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet* 347:1425-31.

Lawson RM, Doshi MK, Ingoe LE, Colligan JM, Barton JR, Cobden I (2000). Compliance of orthopaedic patients with postoperative oral nutritional supplementation. *Clin Nutr* 19:171-5.

Lechtzin N, Wiener CM, Clawson L, Chaudhry V, Diette GB (2001). Hospitalization in amyotrophic lateral sclerosis: causes, costs, and outcomes. *Neurology* 56:753-7.

Leigh PN, Abrahams S, Al-Chalabi A, Ampong MA, Goldstein LH, Johnson J, Lyall R, Moxham J, Mustfa N, Rio A, Shaw C, Willey E; King's MND Care and Research Team (2003). The management of motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 Suppl 4:iv32-iv47.

Louwerse ES, Weverling GJ, Bossuyt PM, Meyjes FE, de Jong JM (1995). Randomized, double-blind, controlled trial of acetylcysteine in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 52:559-64.

Mazzini L, Corra T, Zaccala M, Mora G, Del Piano M, Galante M (1995). Percutaneous endoscopic gastrostomy and enteral nutrition in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 242:695-8.

Mazzini L, Balzarini C, Colombo R, Mora G, Pastore I, De Ambrogio R, Caligari M (2001). Effects of creatine supplementation on exercise performance and muscular strength in amyotrophic lateral sclerosis: preliminary results. *J Neurol Sci* 191:139-44.

Mathus-Vliegen LM, Louwerse LS, Merkus MP, Tytgat GN, Vianney de Jong JM (1994). Percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with amyotrophic lateralsclerosis and impaired pulmonary function. *Gastrointest Endosc* 40:463-9.

Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, Mitsumoto H, Newman D, Sufit R, Borasio GD, Bradley WG, Bromberg MB, Brooks BR, Kasarskis EJ, Munsat TL, Oppenheimer EA (1999). Practice parameter: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (An evidence-based review). *Muscle Nerve* 22:1104-18.

Mitsumoto H, Davidson M, Moore D, Gad N, Brandis M, Ringel S, Rosenfeld J, Shefner JM, Strong MJ, Sufit R, Anderson FA; ALS CARE Study Group (2003). Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in patients with ALS and bulbar dysfunction. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 4:177-85.

Nau KL, Bromberg MB, Forsheew DA, Katch VL (1995). Individuals with amyotrophic lateral sclerosis are in caloric balance despite losses in mass. *J Neurol Sci* 129 Suppl:47-9.

Nau KL, Dick AR, Peters K, Schloerb PR (1997). Relative validity of clinical techniques for measuring the body composition of persons with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 152 Suppl 1:S36-42.

Orrell RW, Lane RJ, Ross M (2005). Antioxidant treatment for amyotrophic lateral sclerosis / motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD002829.

Parton M, Mitsumoto H, Leigh PN (2003). Amino acids for amyotrophic lateral sclerosis / motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD003457.

Plaitakis A, Smith J, Mandeli J, Yahr MD (1988). Pilot trial of branched-chain aminoacids in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 1 :1015-8.

Rosenfeld J. (2001). A pilot trial of creatine in amyotrophic lateral sclerosis (abstract). *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2 suppl 2: 20.

Sato Y, Honda Y, Asoh T, Kikuyama M, Oizumi K (1997). Hypovitaminosis D and decreased bone mineral density in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Neurol* 37:225-9.

Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF (1998). Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1791-7.

Shaw AS, Ampong MA, Rio A, McClure J, Leigh PN, Sidhu PS (2004). Entristar skin-level gastrostomy tube: primary placement with radiologic guidance in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Radiology* 233:392-9

Shefner JM, Cudkowicz ME, Schoenfeld D, Conrad T, Taft J, Chilton M et al (2004). A clinical trial of creatine in ALS. *Neurology* 63:1656-61.

Sherman MS, Pillai A, Jackson A, Heiman-Patterson T (2004). Standard equations are not accurate in assessing resting energy expenditure in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 28:442-6.

Shimizu T, Hayashi H, Tanabe H (1991). Energy metabolism of ALS patients under mechanical ventilation and tube feeding. *Rinsho Shinkeigaku* 31:255-9.

Stambler N, Charatan M, Cedarbaum JM and ALS CNTF Treatment Study Group (1998). Prognostic indicators of survival in ALS. *Neurology* 50:66-72.

Strong MJ, Rowe A, Rankin RN (1999). Percutaneous gastrojejunostomy in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 169:128-32.

Tandan R, Bromberg MB, Forshew D, Fries TJ, Badger GJ, Carpenter J, Krusinski PB, Betts EF, Arciero K, Nau K (1996). A controlled trial of amino acid therapy in amyotrophic lateral sclerosis: Clinical, functional, and maximum isometric torque data. *Neurology* 47:1220-6.

Testa D, Caraceni T, Fetoni V (1989). Branched-chain amino acids in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 236:445-7.

Thornton FJ, Fotheringham T, Alexander M, Hardiman O, McGrath FP, Lee MJ (2002). Amyotrophic lateral sclerosis: enteral nutrition provision--endoscopic or radiologic gastrostomy? *Radiology* 224:713-7.

Thuong M, Leteurte S (2003). Nutrition entérale en réanimation. *Recommandations de la SRLF. Réanimation* 12:350-4.

Weltz CR, Morris JB, Mullen JL (1992). Surgical jejunostomy in aspiration risk patients. *Ann Surg* 215:140-5.

WHO (2003). Obésité: prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. Rapport technique 894. www.who.int/fr/