



HAL
open science

Etude des modifications du métabolisme énergétique de repos des patients atteints de Sclérose latérale amyotrophique

Philippe Joseph Maurice Fayemendy

► **To cite this version:**

Philippe Joseph Maurice Fayemendy. Etude des modifications du métabolisme énergétique de repos des patients atteints de Sclérose latérale amyotrophique. Médecine humaine et pathologie. Université de Limoges, 2021. Français. NNT : 2021LIMO0025 . tel-03550931

HAL Id: tel-03550931

<https://theses.hal.science/tel-03550931v1>

Submitted on 1 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Limoges

ED 615 - Sciences Biologiques et Santé (SBS)

UMR-S 1094 Neuroépidémiologie Tropicale

Thèse pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Limoges

Discipline : Biologie, médecine et santé

Présentée et soutenue par

Philippe FAYEMENDY

Le 25 juin 2021

**Étude des modifications du métabolisme
énergétique de repos des patients atteints de
Sclérose latérale amyotrophique**

Thèse dirigée par M. le Pr Jean Claude DESPORT et M. le Pr Pierre JESUS

JURY :

Rapporteurs

Mme le Pr Marie Astrid PIQUET, PU-PH. CHU de Caen, Université de Caen Normandie. UMR 1073, Université de Rouen

M. le Pr Philippe CORCIA, PU-PH. CHU de Tours. U1253, Université François-Rabelais de Tours

Examineurs

Mme le Pr Agathe RAYNAUD-SIMON, PU-PH. Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. Université de Paris (Présidente du jury)

M. le Pr Philippe COURATIER, PU-PH. CHU de Limoges. UMR-S 1094, Université de Limoges

M. le Pr Jean Claude DESPORT, PU émérite. UMR-S 1094, Université de Limoges

M. le Pr Pierre JESUS, PU-PH. CHU de Limoges. UMR-S 1094, Université de Limoges



A Joseph Fayemendy

Remerciements

Merci à Madame le Professeur Agathe RAYNAUD-SIMON, pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury et d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Soyez assurée de mon profond respect.

Merci à Madame le Professeur Marie Astrid PIQUET, d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail de thèse et pour nous avoir fait l'honneur d'être dans ce jury. Soyez assurée de mon profond respect.

Merci à Monsieur le Professeur Philippe CORCIA, d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail de thèse et pour nous avoir fait l'honneur d'être dans ce jury. Merci d'avoir appuyé ma demande d'intégration au projet METABOCALS. J'espère avoir prochainement la possibilité de partager votre expertise au sein du Centre SLA du CHU de Tours dans le cadre de ce projet. Soyez assuré de mon profond respect.

Merci à Monsieur le Professeur Philippe COURATIER, d'avoir accepté d'être examinateur de ce travail de thèse et pour nous avoir fait l'honneur d'être dans ce jury. Merci de m'avoir conseillé lors de la rédaction de cette thèse. Merci de m'avoir permis d'intégrer votre activité de recherche au sein du Centre SLA du CHU de Limoges. C'est un plaisir de pouvoir travailler avec vous et votre équipe. Soyez assuré de mon profond respect.

Merci à Monsieur le Professeur Jean Claude DESPORT, d'avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse et de nous avoir fait l'honneur d'être dans ce jury. Très cher Maître, merci de votre disponibilité, votre aide au quotidien et vos précieux conseils, à la fois pour nos activités de recherche, mais aussi pour nos activités cliniques. Je vous remercie tout particulièrement de vous être battu pour me permettre d'exercer mon activité de nutrition clinique de façon pérenne au sein du CHU de Limoges, ce qui n'était a priori pas gagné d'avance ! Merci également de m'avoir poussé à intégrer la Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme, et en particulier de m'avoir permis de m'investir dans les travaux des Comités de Nutrition à domicile et des CLANs, qui m'apportent énormément dans l'exercice quotidien de la nutrition clinique. Merci de la confiance que vous m'avez accordée. Soyez assuré de mon respect, de ma profonde reconnaissance et de mon amitié.

Merci à Monsieur le Professeur Pierre JESUS, d'avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse et de nous avoir fait l'honneur d'être dans ce jury. Très cher ami, merci de ta disponibilité, ton aide et ton soutien, et pas seulement pour nos activités cliniques ou de recherche... Je suis ravi d'exercer ma profession à tes côtés, et maintenant sous ta responsabilité. Après tout, je suis ton « double maléfique » (à moins que cela ne soit l'inverse...). Je souhaite poursuivre l'activité de Nutrition clinique et de recherche au CHU de Limoges encore très longtemps avec toi. Il nous reste une trentaine d'années pour découvrir le « régime Jésus-Fayemendërg », au boulot ! Soit assuré de mon amitié la plus sincère.

Merci à Monsieur le Professeur Pierre Marie PREUX, Directeur de l'Unité Inserm UMR 1094-NET, d'avoir accepté de m'intégrer au sein de votre unité, initialement pour mes travaux de Master 2, puis pour cette thèse. Votre rigueur méthodologique, votre enseignement et nos échanges m'ont beaucoup apporté. Je vous remercie de vos conseils et votre disponibilité, et

surtout d'avoir été à l'écoute de mes difficultés. J'espère avoir l'occasion d'accroître mon implication dans les travaux de recherche engagés par votre unité. Soyez assuré de mon profond respect.

Merci à Monsieur le Professeur Bertrand COURTIoux, Directeur de l'École Doctorale Sciences Biologiques et Santé, de votre écoute et vos conseils, et de m'avoir accordé une année supplémentaire pour finaliser ce travail. Dans le cadre de vos nouvelles fonctions, je vous remercie de m'accorder votre confiance pour l'enseignement de la nutrition clinique et l'encadrement des étudiants en pharmacie. C'est un plaisir d'intervenir dans cette composante et j'espère pouvoir pérenniser cette activité dans les années futures. Soyez assuré de mon profond respect.

Merci à toute l'équipe de l'Unité Inserm UMR 1094-NET, et en particulier à Monsieur le Docteur Farid BOUMEDIENE, de son écoute et ses conseils.

Merci à mes collègues et amis de l'Unité de Nutrition du CHU de Limoges : Sandrine, Nathalie, Catherine, Blanche, Marianna, François. Je tiens plus particulièrement à remercier Huguette qui s'est très investie dans l'évaluation des patients depuis 15 ans, ce qui n'a pas toujours été une mince affaire. Sans toutes ses pesées, mesures des plis, impédancemétries, calorimétries, ses travaux de recherche n'auraient pu aboutir.

Merci à mes collègues internes, Cristelle, Tiffany, Pauline et Thomas. Même si les unités de soins sont censées fonctionner sans vous, votre aide a été fort appréciable ces dernières semaines lorsque j'ai eu besoin de prendre un peu de temps pour finaliser ce travail. Thomas, merci pour ton travail de relecture rigoureuse !

Merci à Madame le Docteur Géraldine LAUTRETTE, et à Selma du Centre SLA du CHU de Limoges, c'est un plaisir de travailler avec vous. Géraldine, certaines de nos conversations m'ont permis de mieux comprendre différents aspects de la prise en charge neurologique des patients, je t'en remercie.

Merci à Monsieur Frédéric PIRAULT de votre aide et vos conseils pour la mise en page de ce travail.

Merci à toi, Charlotte, ma lumière au bout du tunnel depuis 15 ans déjà. Merci de l'amour, la gentillesse et l'affection dont tu fais preuve au quotidien. Depuis notre rencontre, tu as toujours su me faire aller de l'avant, et tu restes mon plus grand soutien dans les moments difficiles. Le limousin bourru n'est pas toujours facile en période de stress, mais tu sais t'y prendre pour le dompter ! Merci de m'avoir donné nos 3 (et...) rayons de soleil, Chloé, Camille et Antoine. Notre famille est, et restera, ma priorité. Je vous aime.

Merci à mes parents Colette et Jean François. Vous m'avez toujours soutenu et encouragé. Sans ça, rien n'aurait été possible. Merci pour l'amour et l'éducation que vous m'avez donnés. Merci pour les valeurs que vous m'avez transmises. Je vous aime.

Merci à mes sœurs Isabelle et Marion et à Boris et Maxime vos conjoints. Merci de votre bonne humeur et tous les moments de bonheur passés ensemble. Il y en aura d'autres, même si je regrette de ne pouvoir vous voir plus souvent.

Merci à mes grands-parents, Thérèse et Maurice, Denise et Joseph, de m'avoir soutenu et épaulé plus que de raison lors de mon cursus étudiant. Une pensée particulière pour Joseph Fayemendy, tu es parti trop tôt. Tu étais en exemple de gentillesse et d'humilité. Merci pour les valeurs que tu m'as transmises : l'amour de la famille, le travail, le mérite.

Merci à mes beaux-parents, Monique et Hubert, de vos conseils et votre amitié.

Merci à mes amis, compagnons de pêche, de sorties champignons ou tout simplement de bons gueuletons ! Merci de ces moments d'évasion. Un clin d'œil aux trois mousquetaires (ou 3 bédouins, au choix...), Ruz, Jeff et Sly. Ruz, nous ne nous voyons plus suffisamment, à quand la visite des caves des Hospices de Beaune (veinard !) ? Jeff et Sly, vivement le prochain séjour sur le plateau : si ça pousse, on part la semaine !

Merci à Cécile et Hugo (famille ou amis, on ne sait plus trop !). Ces moments passés ensemble ces dernières semaines ont été de véritables bouffées d'oxygène. Soyez assurés de ma sincère amitié.

Merci aux patients atteints de Sclérose latérale amyotrophique sans qui la réalisation de ces travaux de recherche n'aurait pas été possible. J'espère, à mon humble niveau, pouvoir apporter une contribution à la recherche et à la prise en charge de cette terrible affection.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



LISTE DES ABBREVIATIONS

ADP	Adénosine Diphosphate
ALSFRS	Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale
ALSFRS-R	Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised
AP	Angle de phase
ATP	Adénosine Triphosphate
ARS	Agence régionale de santé
β	Coefficient β
CEBIMER	Centre d'Épidémiologie, de Biostatistiques et de Méthodologie de la Recherche
CHU	Centre hospitalier universitaire
CI	Calorimétrie indirecte
CCI	Coefficient de corrélation intra-classe
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CO ₂	Dioxyde de carbone
CV	Capacité vitale
DE	Dépense énergétique
DER	Dépense énergétique de repos
DER _c	Dépense énergétique de repos calculée
DER _m	Dépense énergétique de repos mesurée
DET	Dépense énergétique totale
DEP	Débit expiratoire de pointe
DM	Données manquantes
DFT	Dégénérescence lobaire fronto-temporale
DEXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
Δ DER	Pourcentage de variation de DER
DPS	Diagnostic pré-symptomatique
DOI	Digital object identifier
ECAS	Échelle cognitive et comportementale d'Edimbourg
EMG	Électromyogramme
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
F	Femme
FRALIM	Registre Limousin des cas de Sclérose latérale amyotrophique
FUS	Fused in Sarcoma
H	Homme
HAS	Haute Autorité de Santé
HB1919	Harris et Benedict de 1919

HB1984	Harris et Benedict de 1984
HDL	High density lipoprotein
HM	Hypermétabolisme
HR	Hazard ratio
IC	Intervalle de confiance
IF	Impact factor
IL	Interleukine
INRA	Institut national de la recherche agronomique
INSEE	Institut national de la statistique
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IRD	Institut de recherche pour le développement
K+	Ion potassium
IMC	Indice de masse corporelle
IQR	Interquartile [25% - 75%]
L-BMAA	L-β-Methylaminoalanine
LINUT	Réseau Limousin Nutrition
LDL	Low density lipoprotein
MG	Masse grasse
Mifflin	Mifflin St. Jeor's
MM	Masse maigre
MMT	Testing Musculaire Manuel
MNM	Maladie neuromusculaire
MRC	Medical Research Council
n	Nombre
Na+	Ion sodium
NAD	Nicotinamide adénine dinucléotide (<i>NAD+</i> = forme oxydée ; <i>NADH</i> = forme réduite)
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NE	Nutrition entérale
NET	Neuroépidémiologie tropicale
NMC	Neurones moteurs centraux
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NMP	Neurones moteurs périphériques
NP (Corps de texte)	Nutrition parentérale
NP (Tableaux)	Non précisé
NS	Non significatif
O ₂	Oxygène
OR	Odds ratio

ORL	Oto-rhino-laryngologie
p	Seuil de significativité
PA	Personnes années
PCT	Pli cutané tricipital
QR	Quotient respiratoire
r	Coefficient de corrélation
SLA	Sclérose latérale amyotrophique
SNIP	Mesure de la pression inspiratoire nasale lors d'un effort de reniflement maximum
SOD	Superoxide Dismutase
T	Témoin
TDP-43	TAR DNA-binding protein 43
TNF α	Tumor necrosis factor α
UMR	Unité mixte de recherche
VCO ₂	Production de gaz carbonique
VNI	Ventilation non invasive
VO ₂	Consommation d'oxygène
vs	Versus
WSchofield	World Schofield
WHO/FAO	World health organization / food and agriculture organization of the United Nations

LISTE DES UNITÉS

cm	Centimètre
h	Heure
j	Jour
kcal	Kilocalorie
kcal/j	Kilocalorie par jour
kcal/kg	Kilocalorie par kilogramme
kcal/kg/j	Kilocalorie par kilogramme par jour
kcal/kg MM/j	Kilocalorie par kilogramme de masse maigre par jour
kg	Kilogramme
kg/m ²	Kilogramme par mètre au carré
kHz	Kilohertz
kJ/j	Kilojoule par jour
m	Mètre
m ²	Mètre carré
mm	Millimètre
mmHg	Millimètre de mercure
n	Nombre
%	Pourcentage
°C	Degré Celsius

Table des matières

Introduction	16
Première partie : État de la question.....	19
I.1. GENERALITES	20
I.1.1. Définition.....	20
I.1.2. Epidémiologie	21
I.1.2.1. Incidence.....	21
I.1.2.2. Prévalence	21
I.1.2.3. Mortalité	21
I.1.2.4. Facteurs de risque	22
I.1.3. Hypothèses physiopathologiques.....	23
I.1.3.1. La génétique	23
I.1.3.2. Le stress oxydatif	23
I.1.3.3. Les anomalies mitochondriales.....	24
I.1.3.4. L'activation microgliale et la neuro-inflammation	24
I.1.3.5. L'excito-toxicité.....	24
I.1.3.6. Les perturbations du cytosquelette et du transport cellulaire.....	25
I.1.3.7. Les anomalies du métabolisme.....	25
I.1.3.8. L'origine nutritionnelle	26
I.1.4. Clinique.....	26
I.1.4.1. Arguments cliniques.....	26
I.1.4.2. Évolution clinique	28
I.1.4.3. Diagnostic	28
I.1.4.4. Évaluation de la progression clinique.....	30
I.1.5. Facteurs pronostiques	32

I.1.5.1. Facteurs sociodémographiques	32
I.1.5.2. Facteurs cliniques	32
I.1.5.3. Interventions thérapeutiques.....	34
I.1.6. Prise en charge	35
I.1.6.1. Les traitements médicamenteux	36
I.1.6.2. La kinésithérapie	37
I.1.6.3. L'orthophonie	37
I.1.6.4. La prise en charge respiratoire	37
I.1.6.5. La prise en charge nutritionnelle.....	38
I.1.6.6. Autres aspects de la prise en charge.....	38
I.2. ETAT NUTRITIONNEL LORS DE LA SLA.....	40
I.2.1. Altération de l'état nutritionnel lors de la SLA et conséquences.....	40
I.2.2. Mécanismes de l'altération nutritionnelle lors de la SLA	43
I.2.3. Prise en charge nutritionnelle	46
I.2.3.1. Objectifs et effets de la prise en charge nutritionnelle	46
I.2.3.2. Évaluation nutritionnelle	47
I.2.3.3. Interventions nutritionnelles : aider le patient et traiter la dénutrition.....	52
I.3. METABOLISME ET SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE.....	58
I.3.1. La dépense énergétique et ses composantes.....	58
I.3.2. Les méthodes d'appréciation de la dépense énergétique	59
I.3.2.1. La calorimétrie directe.....	59
I.3.2.2. Les méthodes de mesure indirecte de la dépense énergétique	59
I.3.2.3. Méthodes de prédiction de la dépense énergétique	62
I.3.3. Dépense énergétique et SLA	63
I.3.3.1. Étude de la dépense énergétique totale lors de la SLA.....	63

I.3.3.2. Étude de la dépense énergétique de repos lors de la SLA.....	64
I.3.3.3. Causes de l'hypermétabolisme lors de la SLA.....	72
I.3.4. DER et SLA : terrains de recherche explorés dans ce travail	76
Deuxième partie : TRAVAUX CLINIQUES EXPERIMENTAUX.....	79
ARTICLE N°1	81
ARTICLE N°2	94
ARTICLE N°3	104
ARTICLE N°4	119
Synthèse des travaux cliniques expérimentaux	134
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	137
Références bibliographiques	140
Annexes	164

Table des illustrations

Figure 1 : Principales causes de dénutrition lors de la SLA (169)	43
Figure 2 : Dépense énergétique totale chez le sujet sain ou atteint de SLA et modifications des composantes de la DET lors de la SLA	63

Table des tableaux

Tableau 1 : Facteurs de risques environnementaux suggérés de SLA (31).....	22
Tableau 2 : Signes d'atteinte du motoneurone central ou périphérique lors de la SLA (2,13)	27
Tableau 3 : Critères de Airlie House, 1998 (92).....	29
Tableau 4 : Études proposant une comparaison de la DER mesurée en calorimétrie indirecte et de la DER calculée selon les formules de Harris et Benedict 1919, lors de la SLA	65
Tableau 5 : Travaux proposant l'étude de la liaison entre la masse maigre et le DERm, ou le ratio DERm/DERc lors de la SLA.....	70
Tableau 6 : Descriptif des sujets et méthodologie de mesure de la DER des études de Desport et al. et Vaisman et al. (75,170)	77
Tableau 7 : Synthèse des objectifs et résultats des travaux cliniques expérimentaux présentés dans la thèse.....	135

Introduction

Un des axes de recherche de l'Unité Mixte de Recherche Inserm 1094 NET (Neuroépidémiologie Tropicale) porte sur l'étude des affections neurodégénératives. A ce titre, par une approche neuroépidémiologique, cette équipe a engagé depuis plusieurs années de nombreux travaux portant sur la Sclérose latérale amyotrophique (SLA), en France mais aussi en zone tropicale.

L'étude du statut et de la prise en charge nutritionnelle lors de la SLA est l'une des thématiques de recherche historiquement développée par cette équipe. En effet, il apparait évident que les problématiques de nutrition clinique, récurrentes lors de la SLA, nécessitent une attention particulière. Du fait du handicap moteur ou des troubles de la déglutition fréquents, il existe une gêne aux prises alimentaires, pouvant participer à la dégradation de l'état nutritionnel. Dans un premier temps, l'allongement du temps de repas, les adaptations de textures et les aides humaines permettent de corriger ces problématiques. Il n'en demeure pas moins que ces difficultés sont le reflet d'une aggravation de la maladie, et peuvent profondément altérer la qualité de vie du patient comme celle de ses aidants. Dans un second temps, malgré les modifications qualitatives ou quantitatives des apports, proposées par l'encadrement médical et diététique, la progression de l'atteinte bulbaire et le retentissement nutritionnel en rapport imposent le recours à la nutrition artificielle entérale.

Ce schéma simplifié de l'évolution des problématiques nutritionnelles et l'expérience quotidienne du soin des patients atteints de SLA ont rapidement orienté l'attention des praticiens vers la nécessité de mieux appréhender les questions d'altération de l'état nutritionnel et de besoins nutritionnels. Les travaux menés depuis une vingtaine d'années sur cette thématique ont permis d'apporter des précisions sur l'état nutritionnel et son appréciation lors de la SLA, les causes et retentissements des altérations nutritionnelles et l'impact de leur prise en charge sur la survie, l'évolution fonctionnelle ou la qualité de vie.

Ainsi, en très grande partie grâce aux études réalisées dans l'équipe Inserm 1094 NET, il est désormais reconnu que la dénutrition est un facteur de mauvais pronostic pour la survie (1), et la que perte pondérale au cours de la maladie est associé à une altération du statut fonctionnel et de la qualité de vie (2–6). La prise en charge nutritionnelle, comportant des évaluations répétées lors du suivi et la mise en place de mesures correctrices graduées, semble fondamentale dès le diagnostic, au minimum pour des raisons de qualité de vie des patients.

L'altération de l'état nutritionnel lors de la SLA provient de deux causes principales : une diminution des prises alimentaires, d'origine plurifactorielle, et une augmentation de la dépense énergétique de repos (DER) (3–5,7–9). L'hypermétabolisme est classiquement défini par une élévation de plus de 10% de la DER mesurée en calorimétrie indirecte par rapport à la DER calculée, généralement par utilisation des équations de Harris et Benedict de 1919 (10). Plusieurs études ont mis en évidence un hypermétabolisme dans 50 à 60% des cas de SLA, avec une augmentation moyenne de la DER d'environ +10 à +20% (3–5,7). Si cette augmentation de la DER n'est pas compensée par l'alimentation, l'hypermétabolisme majore la perte de poids liée aux difficultés d'alimentation. Le dépistage de ces altérations métaboliques apparaît donc comme essentiel pour repérer les situations les plus à risque de dénutrition et proposer des mesures adaptatives. De plus, la présence d'un hypermétabolisme lors de la SLA est très paradoxale. En effet, selon la plupart des exemples en pathologie, l'on pourrait plutôt s'attendre à un hypométabolisme lors de la SLA, car la DER est fonction de la masse maigre, qui chute avec l'évolution de la maladie. Cette découverte, largement précisée par les travaux de notre équipe, indique de manière claire l'existence d'une anomalie métabolique majeure, qui a été le support de nombreuses études internationales, en particulier du côté de l'hypothèse d'un dysfonctionnement mitochondrial.

Néanmoins, l'existence de hypermétabolisme n'est pas consensuelle, et il persiste de nombreuses questions quant à la notion de modification de la DER lors de la SLA. Nous nous sommes donc interrogés sur plusieurs points :

- L'hypermétabolisme existe-t-il réellement dans la SLA ?
- Si l'hypermétabolisme existe, quelle est la méthode la plus simple pour le dépister en pratique clinique lors de la SLA ?
- Les altérations de la DER ont-elles un impact sur le pronostic évolutif de la maladie ?

Notre travail comporte deux grandes parties : une étude bibliographique et la présentation des résultats de nos travaux cliniques expérimentaux.

L'étude bibliographique se compose de trois chapitres :

- Un rappel sur la SLA constitue le premier chapitre. Cette partie aborde la définition, l'épidémiologie, les hypothèses physiopathologiques, les modalités de diagnostic et de suivi et la prise en charge globale de la SLA.
- Le second chapitre porte sur l'état nutritionnel et la SLA. Cette partie aborde de façon plus détaillée les différentes altérations nutritionnelles constatées lors de la SLA et leurs

conséquences, les mécanismes responsables de ses altérations et la prise en charge spécifique en rapport.

- Le troisième chapitre étudie les modifications métaboliques cliniques lors de la SLA. Cette partie comporte un rappel sur les composantes de la dépense énergétique et leur évaluation. Une étude plus spécifique de la notion de DER lors de la SLA est par la suite réalisée, comportant un tableau récapitulatif des principaux travaux sur cette thématique, et une sous-partie décrivant les hypothèses susceptibles d'expliquer l'hypermétabolisme. Ce chapitre se clôture par une sous-partie justifiant les différents terrains de recherche abordés dans les travaux cliniques expérimentaux de cette thèse.

La présentation de nos résultats utilise quatre articles, qui ont été publiés dans des revues internationales :

- Le premier article porte sur la comparaison la DER mesurée en calorimétrie indirecte à la DER calculée par plusieurs équations prédictives dans une cohorte de patients atteints de SLA.
- Le second est une étude évaluant la DER d'une cohorte de patients atteints de SLA en comparaison à celle d'une population témoin.
- Le troisième étudie la concordance entre la DER calculées selon plusieurs formules prédictives, et la DER mesurée en calorimétrie indirecte lors de la SLA.
- Le quatrième porte sur le rôle pronostique de l'hypermétabolisme lors de la SLA.

Première partie : État de la question

I.1. GENERALITES

La Sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou maladie de Charcot est une maladie neuromusculaire (MNM). Les MNM sont des affections marquées par une atteinte primitive ou secondaire de l'unité motrice (motoneurone et fibres musculaires). Ces maladies sont diverses, et comportent les maladies du motoneurone (dont la SLA), les neuropathies périphériques (telles que la maladie de Charcot-Marie-Tooth), les pathologies de la jonction neuromusculaire (myasthénies) et les myopathies (maladie de Duchenne de Boulogne, maladie de Steinert, etc...) (11).

I.1.1. Définition

Bien qu'elle soit rare, la SLA est la plus courante des maladies du motoneurone. Il s'agit d'une affection neurodégénérative de cause inconnue, qui altère les neurones moteurs du cortex cérébral (motoneurones centraux), des noyaux centraux du tronc cérébral et de la corne antérieure de la moelle épinière (motoneurones périphériques) (12). Sur le plan physiopathologique, les mécanismes qui expliquent cette atteinte des motoneurones et la progression de la maladie restent encore imparfaitement élucidés.

La dégénérescence progressive des motoneurones lors de la SLA se traduit cliniquement par des paralysies extensives touchant de façon variable les membres et/ou les muscles du thorax, de l'abdomen et de la sphère ORL. Les muscles oculomoteurs et les fonctions sphinctériennes sont épargnés (12,13).

Il est classique de distinguer deux formes de la maladie en fonction du siège initial de l'atteinte (2,14) :

- Bulbaire, dans environ 30% des cas, qui se traduit initialement par des troubles de l'élocution et de la déglutition, et qui a généralement une évolution plus rapide (15,16) ;
- Spinale, dans environ 70% des cas, distale ou proximale, débutant au niveau des membres supérieurs ou inférieurs. L'atteinte initiale est le plus souvent unilatérale, et la progression est asymétrique. Les fasciculations, les crampes, les douleurs, la gêne à la mobilisation ou la fatigabilité sont les symptômes les plus fréquemment rapportés (12).

Plus rarement, la manifestation initiale de la maladie peut être une raideur des membres inférieurs à la marche, liée à la spasticité, ou une dyspnée d'effort en rapport avec une atteinte précoce des muscles respiratoires (forme respiratoire).

Cette maladie est donc très invalidante, en particulier du fait d'une altération des fonctions motrice et respiratoire et d'une atteinte de la fonction de déglutition. L'aggravation constante pendant le suivi conduit inéluctablement au décès, en général dans les 2 à 3 ans après l'apparition des premiers symptômes, le plus souvent en raison de l'insuffisance respiratoire restrictive sévère (13). Ainsi, il s'agit d'une maladie sévère, de pronostic sombre, dont la gravité est majorée par un diagnostic souvent retardé, et une absence de traitement curatif (17).

I.1.2. Epidémiologie

I.1.2.1. Incidence

L'incidence de la SLA est très faible en dessous de 40 ans, et augmente rapidement après cet âge. La SLA est généralement diagnostiquée entre 65 et 70 ans (1,18–20). L'incidence décrite dans les études les plus récentes est à prédominance masculine, avec un sex-ratio homme/femme de 1,3 (18,20). Au sein des différentes populations caucasiennes en Europe et en Amérique du Nord, l'incidence de la SLA est stable, comprise entre 1,5 et 2,5 / 100 000 personnes-années (PA) (18,21,22). En Europe, l'incidence est d'environ 2 / 100 000 PA (23). L'incidence décrite en dehors des zones occidentales est généralement plus faible. Ceci pourrait être expliqué par des différences de susceptibilité selon l'origine ethnique, par une variabilité d'exposition aux facteurs environnementaux, ou par des approches méthodologiques diverses employées lors de la réalisation des études épidémiologiques (24). En territoire Limousin, l'incidence standardisée est de 2,6 / 100 000 PA (18).

I.1.2.2. Prévalence

La prévalence de la maladie, conditionnée par l'incidence et la durée de survie des patients, est variable selon les territoires étudiés. En Europe, les taux de prévalence bruts varient de 1,1 / 100 000 habitants en Yougoslavie (25) à 8,2 / 100 000 habitants dans les îles Féroé (26). En France, le nombre de patients SLA était estimé à 6000 en 2016 (27).

I.1.2.3. Mortalité

En Europe, la survie médiane après l'apparition des premiers symptômes est de 25 à 30 mois (20). Néanmoins, le profil de survie des patients est hétérogène, avec des extrêmes de 6 mois à 15 ans. Ainsi, si certains présentent une durée de survie très courte (de 6 à 12 mois), d'autres patients (« déclineurs lents ») ont une durée de survie prolongée de 5 à 15 ans (2,19,27–30). En Limousin, selon les données du registre FRALIM, la survie médiane après le diagnostic est de 17,5 mois, (intervalle de confiance [IC] 95% : 13,5 - 18,2) (19).

Comme pour les données d'incidence, le taux de mortalité lié à la SLA paraît plus élevé dans les régions occidentales, où il est compris entre 1,5 et 2,5/100 000 PA, qu'en Asie et en Amérique du Sud où il varie de 0,3 et 1,0/100 000 PA (24).

I.1.2.4. Facteurs de risque

Aucune étude n'a pu démontrer de façon fiable et reproductible l'association entre un ou des facteurs de risque exogène et l'apparition de la SLA (31). A titre d'exemple, l'imputabilité de l'intoxication tabagique dans la survenue de la maladie (32,33) est encore débattue (34,35). Les discordances des résultats peuvent probablement s'expliquer par des biais méthodologiques. Ainsi, du fait de la faible incidence de la maladie et de la période de latence présumée longue entre l'exposition et l'apparition de la SLA, la majorité des travaux sont de type études cas-témoins, et confèrent aux résultats un niveau de preuve scientifique modeste.

De nombreux travaux suggèrent des interactions entre des facteurs exogènes environnementaux et des facteurs génétiques, en fonction de l'âge au moment de l'exposition et du délai d'exposition. Les principaux facteurs de risque environnementaux évoqués sont présentés dans le tableau 1 (31,32,36–38) :

Tableau 1 : Facteurs de risques environnementaux suggérés de SLA (31)

Facteurs de risque environnementaux uniques	Mode de vie
Exposition aux pesticides/herbicides	Travail agricole
Exposition aux solvants	Activité physique
Exposition aux métaux lourds	- Football professionnel
- Plomb	Activités militaires
- Mercure	Consommation de tabac
- Cuivre	Consommation d'alcool
- Aluminium	Habitudes alimentaires
Facteurs traumatiques	- Régime pauvre en fibres
Électrocution	- Régime pauvre en acides gras polyinsaturés
	- Régime pauvre en Vitamine E
	- Régime pauvre en Vitamine C
	Prise de glutamate

I.1.3. Hypothèses physiopathologiques

La cause exacte de la SLA reste inconnue. Il est probable que plusieurs mécanismes soient impliqués, et agissent de façon conjointe ou successive. Par exemple, certaines anomalies génétiques pourraient amener à un dysfonctionnement mitochondrial responsable d'un stress oxydatif au sein des cellules de la microglie, avec libération de facteurs toxiques par ces cellules, entraînant une neuro-inflammation impliquée dans la mort du motoneurone par apoptose. Les principales hypothèses physiopathologiques sont les suivantes :

I.1.3.1. La génétique

Les formes sporadiques de SLA représentent plus de 90% des cas. Environ 10% des cas sont des formes familiales (20,39), dont la transmission est le plus souvent autosomique dominante, et qui sont définies par l'atteinte d'au moins deux personnes au sein d'une même famille quel que soit le degré de parenté. Quatre gènes majeurs expliquent 75% des formes familiales : le gène codant pour la Superoxyde Dismutase 1 (SOD1), dont les mutations sont les plus fréquemment retrouvées chez les cas familiaux, et les gènes C9orf72, Fused in Sarcoma (FUS) et de TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) (40). Néanmoins, il a été démontré l'existence de mutations pathogènes dans les formes dites sporadiques, en particulier pour les gènes SOD1 et C9orf72 (41,42).

La découverte des mutations SOD1 a permis la création des premiers modèles animaux de SLA : dans ces modèles murins, la surexpression de SOD1 mutée génère une maladie du motoneurone similaire à la SLA (43).

I.1.3.2. Le stress oxydatif

La SOD1 est une enzyme essentiellement cytosolique qui permet la conversion de radicaux superoxydes toxiques, sous-produits de la respiration mitochondriale, en oxygène et peroxyde d'hydrogène. Les mutations de SOD1 pourraient impliquer une modulation de la fonction enzymatique induisant un stress oxydatif impliqué dans la pathogénèse et dans la dégénérescence des motoneurons par apoptose (43). Certains travaux réalisés dans un modèle murin SOD1, ont ouvert des perspectives de nouvelles cibles thérapeutiques. Ces travaux avaient pour cible la cascade oxydative médiée par SOD, impliquant la NADPH oxydase, enzyme réduisant l'oxygène en superoxyde impliqué dans le stress oxydatif. Ainsi, l'administration d'Apocyne, inhibitrice de l'activité de la NADPH oxydase régulée par SOD, permettrait une diminution de la production de radicaux libres par les cellules microgliales et un allongement de la durée de survie des souris SOD1 (44,45).

I.1.3.3. Les anomalies mitochondriales

Chez les souris mutées SOD1, les anomalies mitochondriales sont présentes en amont de la dégénérescence neuronale et de l'apparition des premiers symptômes (46). Dans le modèle murin, lors du début de la maladie, des altérations de la chaîne respiratoire mitochondriale et de la production d'ATP ont été identifiées aux niveaux cérébral et spinal (47–50). L'ensemble suggère une implication des anomalies mitochondriales dans la genèse de la SLA (51,52). Ces anomalies entraînent une réduction de la production d'ATP, la production d'espèces réactives de l'oxygène et un stress oxydatif en rapport, dont l'imputabilité est reconnue dans la pathogénie des maladies neurodégénératives (53,54).

Ces perturbations, décrites chez la souris mutée SOD1 (46), ont aussi été observées chez des patients atteints de SLA sporadique (55). Ce déficit mitochondrial et son évolution au cours de la maladie ont également été rapportés dans les tissus musculaires de patients atteints de SLA (56,57).

I.1.3.4. L'activation microgliale et la neuro-inflammation

L'utilisation des modèles murins a mis en évidence la participation des cellules gliales, en particulier des astrocytes, dans le processus de dégénérescence du motoneurone (58–62). Ainsi, la SLA est marquée, comme d'autres maladies neurodégénératives, par la survenue d'une neuro-inflammation directement médiée par les cellules gliales activées. Certains auteurs ont démontré en modèle murin que les astrocytes porteurs d'une mutation de SOD1 sont en capacité de provoquer l'apoptose de motoneurones, par la libération directe de facteurs toxiques impliqués dans le stress oxydatif (59,60,63,64). Cette hypothèse de la participation de ces cellules à l'inflammation et la dégénérescence neuronale a fait l'objet d'essais cliniques thérapeutiques ayant pour cible l'inflammation neuronale. Plusieurs molécules ont été testées (vitamine E, minocycline, celecoxib, coenzyme Q10, acétate de de glatiramère), sans efficacité retrouvée jusqu'alors sur le contrôle de cette voie inflammatoire (65).

I.1.3.5. L'excito-toxicité

Indépendamment de l'action toxique directe des cellules gliales avec neuro-inflammation, les astrocytes semblent être en capacité d'induire l'apoptose neuronale indirectement par la voie du glutamate. Cette théorie d'imputabilité de la voie du glutamate dans la mort du motoneurone est appelée excito-toxicité. Il s'agit d'un processus par lequel certains acides aminés neuromodulateurs, comme le glutamate, sont rendus toxiques pour les neurones s'ils sont présents en des quantités supraphysiologiques dans la synapse. Ainsi, la stimulation

excessive des récepteurs post-synaptiques au glutamate, les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) conduit à une élévation de la concentration intracellulaire du calcium au sein du motoneurone. Cet afflux calcique stimulerait une cascade de mécanismes intraneuronaux incluant la stimulation des lipases et protéases cytoplasmiques et la formation de radicaux libres, qui aboutissent à la mort cellulaire (66).

Les astrocytes ont la capacité de purger l'environnement synaptique de l'excès de glutamate, délétère pour les motoneurons (67). Une perte des transporteurs astrocytaires au glutamate a été observée dans les modèles murins ainsi que chez les patients atteints de SLA, potentiellement impliquée dans l'apoptose neuronale (68,69).

Cette hypothèse excito-toxique a conduit à l'identification du Riluzole, un inhibiteur de la transmission glutamatergique, qui est à ce jour le seul traitement médicamenteux qui modifie l'évolution de la maladie en prolongeant de 3 mois en moyenne la survie des patients (70).

L'hypothèse excito-toxique est rejoint par l'implication de L-BMAA (L-β-Methylaminoalanine) dans la survenue de la maladie. L-BMAA est une toxine exogène produite par des cyanobactéries ayant un effet agoniste glutamatergique qui pourrait de ce fait perturber la voie du glutamate (71).

I.1.3.6. Les perturbations du cytosquelette et du transport cellulaire

La pathogénie de la SLA pourrait être en rapport avec des inclusions intracellulaires de neurofilaments mises en évidence dans des motoneurons atteints. Ces anomalies généreraient des anomalies du transport axonal impliquées dans la dégénérescence du motoneurone (72). Des travaux récents sur modèle murin, comportant des inclusions polyGA, protéine fréquemment retrouvée en inclusion chez les patients atteints de SLA ou de dégénérescence lobaire fronto-temporale, ont retrouvé une altération des transports cytoplasmiques, en rapport avec ces inclusions protéiques, probablement impliquée dans le déclin neuronal (73).

I.1.3.7. Les anomalies du métabolisme

Les anomalies du métabolisme seront abordées plus spécifiquement ultérieurement (I.3.3.3. Causes de l'hypermétabolisme lors de la SLA). Quelques points essentiels sont résumés ci-dessous.

Le concept d'atteinte multi-systémique dans la SLA est en émergence (74). Ainsi, si la maladie est en rapport avec une dégénérescence des motoneurons, il est désormais établi que le métabolisme énergétique global des patients est altéré. La réduction de l'efficacité du

métabolisme énergétique lors de la maladie et le déficit énergétique global pourraient jouer un rôle dans la dégénérescence neuronale.

Les patients présentent en effet fréquemment une élévation de la dépense énergétique de repos (75) et une perte pondérale (76). Ces anomalies ont été identifiées en modèle murin SOD1, qui présentent un niveau métabolique élevé alors que le poids et la masse grasse sont plus bas que chez les souris témoins (77,78). Chez l'animal, la mise en place d'une alimentation enrichie en graisse, pour corriger le déficit énergétique, retarde l'apparition de la maladie, prolonge la survie, améliore la survie des motoneurones et limite la dénervation musculaire (77,79). A l'opposé une restriction calorique dans des modèles de souris mutées SOD1 est associée à une progression plus rapide et un décès plus précoce, qui serait en rapport avec une augmentation de la peroxydation lipidique et de la neuro-inflammation conduisant à l'apoptose neuronale (80,81).

I.1.3.8. L'origine nutritionnelle

Certaines théories sur les causes de dégénérescence des motoneurones, comme l'origine nutritionnelle de la maladie ont été abandonnées (82). Ainsi, l'imputabilité de certains micronutriments (calcium, plomb, mercure, magnésium, aluminium, manganèse, silicium), du fait de concentrations trop élevées dans l'alimentation ou de déséquilibres entre ces éléments, n'a jamais été prouvée (82,83).

I.1.4. Clinique

I.1.4.1. Arguments cliniques

La SLA est une affection d'évolution progressive, associant :

- Une atteinte du motoneurone central au niveau des faisceaux cortico-bulbaires et cortico-spinaux, responsable d'un syndrome pyramidal ;
- Une atteinte du motoneurone périphérique à l'étage bulbaire et/ou spinal, responsable d'un syndrome neurogène périphérique.

Le déficit peut se manifester initialement selon une forme à début spinal, ou une forme à début bulbaire. L'atteinte se traduit cliniquement par une paralysie des muscles striés responsables de la motricité volontaire. La sensibilité objective est respectée et il n'y a pas d'atteinte des sphincters ni de l'oculomotricité (2,12,13). Ainsi, la présence de troubles sensitifs, d'une paralysie oculomotrice ou de troubles sphinctériens doit faire rechercher un diagnostic différentiel.

Les signes cliniques présents lors de la SLA sont présentés par le tableau 2. Ces signes ne sont pas tous systématiquement présents.

Tableau 2 : Signes d'atteinte du motoneurone central ou périphérique lors de la SLA (2,13)

<p>Atteinte du motoneurone central</p>	<p>Spasticité (hypertonie spastique) Cloni Signe de Hoffman ou de Babinski Conservation ou exagération des réflexes ostéo-tendineux dans le territoire déficitaire ou amyotrophique Syndrome pseudobulbaire : rires et pleurs spasmodiques, troubles de la phonation et de la déglutition, bâillement fréquent, exagération du réflexe nauséeux ou massétérin, cloni du menton, dissociation automatico-volontaire du voile du palais</p>	
<p>Atteinte du motoneurone périphérique</p>	<p>Territoire des membres</p>	<p>Amyotrophie Fasciculations Crampes Faiblesse, hypotonie</p>
	<p>Territoire bulbaire</p>	<p>Troubles de la déglutition Troubles de l'élocution (dysarthrie motrice) Stase salivaire Amyotrophie linguale avec fasciculations</p>
	<p>Territoire thoracique</p>	<p>Trouble ventilatoire restrictif</p>

Outre les signes d'atteinte des motoneurones centraux et périphériques, des troubles cognitifs et/ou psycho-comportementaux sont présents chez environ la moitié des patients atteints de SLA. Ces troubles sont le plus souvent infra-cliniques et parfois difficiles à déceler en pratique clinique (13). Une échelle d'évaluation neuropsychologique spécifique à la SLA a été proposée en 2014 et traduite en langue française en 2016 : l'échelle cognitive et comportementale d'Edimbourg (ECAS) (84). Si l'atteinte cognitive répond aux critères de dégénérescence lobaire fronto-temporale (DFT), elle définit l'association SLA/DFT, qui concernerait 10 à 15% des patients (2,13,85–88). Lors de l'association SLA/DFT, les signes d'atteinte cognitive peuvent apparaître à différents temps évolutifs et même en amont des signes moteurs. Cette

atteinte cognitive se caractérise par un syndrome dysexécutif avec diminution de la fluence verbale et de l'attention, qui peut être associé à des troubles mnésiques, une labilité émotionnelle marquée, des troubles du comportement de type activités obsessionnelles stéréotypées, une désinhibition et une apathie (13,88,89).

I.1.4.2. Évolution clinique

Quel que soit le territoire initial du déficit, l'atteinte s'aggrave inexorablement et touche rapidement l'ensemble des groupes musculaires. Cette extension de l'altération des fonctions motrices peut-être à l'origine d'une tétraparésie avec grabatisation et dépendance majeure. L'association du syndrome bulbaire et du syndrome pseudobulbaire est à l'origine de troubles de la déglutition perturbant la prise alimentaire. Le patient devient donc dépendant pour les activités de la vie quotidienne alors que ses fonctions intellectuelles sont le plus souvent préservées, sauf en cas d'association SLA/DFT caractérisée par la présence d'un syndrome dysexécutif. Le pronostic sombre est lié à l'atteinte des muscles respiratoires avec une installation à plus ou moins court terme d'un syndrome respiratoire restrictif (2,85).

I.1.4.3. Diagnostic

Au stade initial, la certitude du diagnostic est difficile à établir du fait de l'hétérogénéité clinique et du manque de marqueurs paracliniques spécifiques. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques (2,13) et implique :

- L'existence de signes cliniques ou électromyographiques d'atteinte des neurones moteurs centraux (NMC) et périphériques (NMP) ;
- Le caractère évolutif des signes ;
- L'absence d'élément en faveur de diagnostics différentiels, les syndromes « SLA-like » qui se rapprochent phénotypiquement de la SLA (90) (myélopathie cervicarthrosique, maladie cérébro-vasculaire, neuropathie motrice multifocale à bloc de conduction, etc...).

Les critères d'El Escorial (91) et leur révision sous la forme des critères de Airlie House (92) (Tableau 3) ont été développés pour définir le niveau de certitude d'un diagnostic. Ils sont le plus souvent utilisés dans le cadre de la recherche afin de standardiser les critères d'inclusion de patients dans les essais cliniques et les études observationnelles. Selon les critères d'El Escorial, les cas sont classés en 4 catégories (suspect, possible, probable et certain) sur la base de la présence de signes d'atteinte des motoneurones centraux et périphériques (91). Lors de la révision des critères d'El Escorial (critères de Airlie House) (92), la catégorie « suspect » a été supprimée, et une catégorie « cas probable sur la base d'éléments paracliniques » a été créée, basée sur des données obtenues par électromyogramme (EMG)

(Tableau 3). L'EMG confirme l'atteinte de la corne antérieure de la moelle. Il permet d'objectiver des signes de dénervation dans les muscles cliniquement atteints mais aussi indemnes, avec une absence de systématisation au territoire d'un nerf ou d'une racine. Au stade précoce, les vitesses de conduction motrice sont normales, puis peuvent être modérément diminuées lorsque la réponse musculaire a une amplitude réduite (93).

Tableau 3 : Critères de Airlie House, 1998 (92)

Catégories	Critères
SLA cliniquement certaine	Signes d'atteinte des NMC et NMP : région bulbaire et 2 régions spinales ou 3 régions spinales
SLA cliniquement probable	Signes d'atteinte des NMC et NMP dans au moins 2 régions avec des signes d'atteinte du NMC rostral par rapport aux signes périphériques (NMC rostral/NMP)
SLA cliniquement probable étayée par des examens paracliniques	Signes d'atteinte des NMP et NMC dans une seule région et signes d'atteinte du NMP par EMG dans 2 régions ou plus après exclusion des autres causes par neuroimagerie, électrophysiologie, investigations biologiques Ou signes d'atteinte des NMC dans une seule région et signes d'atteinte du NMP par EMG dans 2 régions ou plus après exclusion des autres causes par neuroimagerie, électrophysiologie, investigations biologiques
SLA cliniquement possible	Signes d'atteinte des MNP et NMC dans une seule région après exclusion des autres causes par neuroimagerie, électrophysiologie, investigations biologiques Ou Signes d'atteinte des NMC dans 2 régions ou plus après exclusion des autres causes par neuroimagerie, électrophysiologie, investigations biologiques Ou signes d'atteinte du NMP rostral par rapport aux signes d'atteinte des NMC avec absence de preuve électrophysiologique d'atteinte des NMP dans d'autres régions et après exclusion des autres causes par neuroimagerie, électrophysiologie, investigations biologiques

EMG : électromyogramme ; NMC : neurone moteur central ; NMP : neurone moteur périphérique

Les autres examens (biologie sanguine ou du liquide céphalorachidien, biopsie musculaire, imagerie par résonance magnétique) ne sont utiles que pour éliminer les diagnostics différentiels (2,13).

I.1.4.4. Évaluation de la progression clinique

Il existe différentes méthodes d'évaluation au cours du suivi évolutif des patients pour analyser l'état des fonctions motrices et leurs conséquences dans les activités de la vie quotidienne.

- **Évaluation des incapacités**

L'ALS functional rating scale (ALSFRS) et sa version révisée (ALSFRS-R) servent à évaluer les capacités fonctionnelles du patient (94). L'utilisation de l'ALSFRS-R est recommandée pour l'évaluation globale du patient (2). Il s'agit d'un questionnaire subjectif basé sur les réponses apportées par le patient à des questions simples qui explorent les fonctions les plus pertinentes à évaluer lors de la SLA :

- L'atteinte bulbaire (parole, salivation, déglutition),
- L'atteinte fonctionnelle des membres (écriture, hygiène, préparation de l'alimentation, mobilisation au lit, marche, montée des escaliers),
- L'atteinte respiratoire.

L'ALSFRS-R explore 12 fonctions, et chaque item est gradué de 0 (perte de la fonction) à 4 (fonction normale), soit un total de 48 points. Le score obtenu est corrélée à la survie des patients ainsi qu'à leur qualité de vie (95). Plus le score est faible, plus le taux d'incapacité sera important et la survie impactée.

- **Évaluation des fonctions motrices**

La fonction musculo-squelettique peut être évaluée par Testing Musculaire Manuel (MMT). Le MMT est une méthode couramment utilisée en clinique pour évaluer la force d'un muscle ou d'un groupe musculaire (95). Il peut être réalisé par des médecins ou des kinésithérapeutes et ne nécessite aucun appareillage. Ce test consiste à évaluer la force développée par le patient à l'exécution d'un mouvement contre une résistance produite par l'examineur. Il est simple d'utilisation, reproductible et indolore. L'échelle utilisée en pratique courante est l'échelle MRC (Medical Research Council). Elle propose une cotation chiffrée de 0 (absence de contraction musculaire) à 5 (force normale) pour 30 groupes musculaires, soit un total de 150 points. Une étude de 2005 a remis en cause la place du MMT dans sa fiabilité diagnostique. Bien que sa spécificité soit acceptable (majoritairement > 80%), sa sensibilité

aux différences entre les côtés ou aux déficits par rapport à la normale ne dépasse pas 75% et sa précision diagnostique ne semble jamais supérieure à 78% (96).

La fonction bulbaire doit être évaluée lors de chaque examen trimestriel afin de dépister les troubles de la déglutition, potentiellement responsables de complications respiratoires dues aux fausses routes alimentaires. Cette évaluation de la dysarthrie et de la déglutition est recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS) dès l'apparition des premiers signes d'atteinte bulbaire (2). Le dépistage est basé dans un premier temps sur le recueil de données d'interrogatoire du patient et de son entourage concernant le déroulement des repas et sur la recherche de signes évocateurs de fausses routes. Il existe des grilles de dépistage d'utilisation simple, qui peuvent être utilisées en pratique courante pour repérer les troubles et proposer une exploration diagnostic complémentaire (97). Ce dépistage pourra ainsi être complété d'un test de DePippo (98), par une radiovidéoscopie de la déglutition ou une nasofibroscopie ORL (97). La fonction bulbaire peut également être évaluée grâce à l'échelle fonctionnelle bulbaire (EFB) qui explore, entre autres, les altérations de la toux, de la déglutition et de la parole (95). Elle comprend 13 items côtés de 0 (fonction nulle) à 3 (fonction normale), soit un total de 39 points.

La fonction respiratoire doit être systématiquement et régulièrement suivie, du fait du caractère quasi constant de l'atteinte respiratoire, de l'évolution rapidement progressive de cette altération et du pronostic vital associé à celle-ci. Ce suivi repose sur une évaluation clinique, un bilan fonctionnel et une étude de l'oxygénation sanguine nocturne. L'évaluation clinique consiste à rechercher les signes en rapport avec la défaillance respiratoire (dyspnée, orthopnée) qui peuvent être d'apparition tardive. L'échelle de Borg modifiée peut être utile pour mener une évaluation précise de la dyspnée (2). L'atteinte respiratoire peut également être détectée indirectement par l'existence de signes d'altération du sommeil nocturne : réveils nocturnes, céphalées matinales, somnolence diurne, etc... La présence de ronflements et d'apnées constatées par l'entourage doit conduire à la recherche d'un syndrome d'apnée du sommeil associé (2), idéalement par polysomnographie, et au minimum par polygraphie ventilatoire. Le bilan fonctionnel respiratoire doit être de réalisation simple, reproductible, et le moins traumatisant possible. Ces explorations fonctionnelles respiratoires reposent sur la spirométrie avec mesure de la capacité vitale (CV) lente et forcée (99). Une diminution de la CV de plus de 50% de la valeur théorique est en faveur de la mise en place d'une ventilation non invasive. En complément de la spirométrie, l'évaluation spécifique de la force des muscles inspiratoires repose sur la mesure de la pression inspiratoire maximale et sur la mesure de la pression inspiratoire nasale lors d'un effort de reniflement maximum (SNIP). La SNIP semble être le paramètre non invasif le plus pertinent pour évaluer la force globale des muscles

inspiratoires. La mesure du débit expiratoire de pointe (DEP) à la toux permet d'objectiver la capacité du patient à expectorer. Enfin, le contrôle des gaz du sang artériel ou capillaire artérialisé, à la recherche d'une hypoventilation alvéolaire ou d'une hypoxémie, est indispensable à l'évaluation de la fonction respiratoire (2,13).

I.1.5. Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques identifiés à ce jour peuvent être classés en trois groupes : facteurs sociodémographiques, facteurs cliniques et interventions thérapeutiques.

I.1.5.1. Facteurs sociodémographiques

L'âge des patients a une influence certaine sur le pronostic. De nombreuses études ont identifié l'âge, lors des premiers symptômes ou au diagnostic, comme étant un facteur pronostique majeur. Un âge avancé est ainsi associé à une survie plus courte (28,100–106). Par exemple, une étude issue d'un registre retrouvait une médiane de survie de 52 mois, 48,5 mois et 16,4 mois pour les patients âgés respectivement de moins de 55 ans, de 55 à 74 ans et de plus de 74 ans lors des premiers symptômes (103).

Le genre n'a pas été identifié comme un facteur pronostique de survie des patients, à l'exception des registres de Washington et d'Ecosse, où une survie plus courte était retrouvée chez les femmes (28).

L'origine ethnique pourrait influencer le pronostic, mais le lien potentiel entre ce paramètre et la survie reste discuté. Différents travaux ont identifié des différences de survie selon l'origine ethnique (28,106,107). Par exemple, d'après une étude réalisée en 1995 aux États Unis, la survie variait selon l'ethnicité, avec une médiane de 18,8 mois pour les sujets dits « blancs », 21,2 mois pour les sujets dits « hispaniques » et 49,8 mois pour les sujets dits « noirs » (106). A l'opposé, pour d'autres auteurs, la survie ne semblait pas influencée par l'ethnicité (108). Les résultats de ces études restent donc discordants et probablement limités par les modalités disparates de détermination des origines ethniques.

I.1.5.2. Facteurs cliniques

- **Délai diagnostique**

Un délai plus long entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic est associé à un meilleur pronostic (28,103,103,104,109). Ceci s'explique probablement par le fait qu'une évolution rapide de la maladie avec présentation d'emblée grave induit un diagnostic plus précoce.

- **Certitude diagnostique**

Le niveau de certitude diagnostique selon les critères d'Airlie House aurait également un impact sur le pronostic. Ainsi, des études ont identifié qu'un diagnostic certain lors du début de la maladie était associé avec une survie plus courte (100,103,110).

- **Site de début**

Le pronostic évolutif des formes à début bulbaire de la maladie est péjoratif en comparaison à celui des formes de début spinal (28,100–102,106,111). De la même façon, une atteinte respiratoire initiale, qui est une forme de présentation rare, constitue un facteur péjoratif pour la survie (112).

- **Évolution du score fonctionnel**

La sévérité de l'atteinte fonctionnelle ou la rapidité d'évolution de cette atteinte affectent la survie des patients. Ainsi, un score plus faible d'ALSFRS (ou de sa forme révisée ALSFRS-R) et/ou une pente plus importante de perte d'ALSFRS-R (> 1 point par mois) sont liés à une survie plus courte (111,113).

- **Statut respiratoire**

La fonction respiratoire évaluée au diagnostic, le plus souvent par mesure de la capacité vitale forcée, est un facteur pronostique majeur de survie (100,105,111,114). Le déclin de la CV forcée au décours de la maladie est un facteur péjoratif pour la survie (100,110,115,116). D'autres paramètres, comme le pourcentage prédit de capacité vitale (100), la mesure de la pression inspiratoire nasale lors d'un effort de reniflement maximum (117), la pression inspiratoire maximale et pression expiratoire maximale ont été décrits comme liés à la survie des patients (118).

- **Facteurs nutritionnels**

L'état nutritionnel impacte fortement le pronostic évolutif de la maladie. Les principaux critères nutritionnels pronostiques lors de la SLA sont la dénutrition et la perte pondérale, la diminution de l'Indice de Masse Corporelle (IMC), mais aussi une modification de la composition corporelle et de l'angle de phase.

La dénutrition au diagnostic ou lors de l'évolution est un facteur indépendant de mauvais pronostic pour la survie (1,75,76). De plus, une perte pondérale de 5% au diagnostic, en comparaison au poids usuel 6 mois auparavant, majore le risque de décès de 14% (IC95% : 1,05-1,23 ; p = 0,002) (19). Cette perte pondérale au cours de l'évolution de la maladie est par ailleurs associée à une altération du statut fonctionnel et de la qualité de vie (2–6).

De la même façon, une corpulence basse, avec un IMC inférieur ou égal à 18,5 kg/m², est significativement associée à une majoration du risque de décès d'un facteur 7,4 (IC95% : 1,7-32,1 p <0,01)) (76). Chaque perte d'une unité d'IMC est par ailleurs liée à une augmentation du risque de décès de 9% (IC95% : 1,03-1,15 ; p = 0,004) (19).

L'angle de phase (AP), donnée d'impédancemétrie qui reflète l'état fonctionnel cellulaire, est diminué chez les patients atteints de SLA dénutris en comparativement à ceux avec un statut nutritionnel normal ($2,5 \pm 0,6^\circ$ vs $3,3 \pm 1,1^\circ$, p = 0,003). Un AP inférieur à $2,5^\circ$ a été identifié comme facteur de mauvais pronostic de survie (119).

A l'opposé, une masse grasse plus élevée au diagnostic, mesurée par impédancemétrie, est associée à un meilleur pronostic évolutif (1).

- **Facteurs psychosociaux**

Les facteurs psychosociaux sont plus complexes à étudier. Néanmoins, certains auteurs ont démontré l'existence d'un lien entre une altération de l'état psychologique (dépression, humeur basse, manque d'espoir, stress, colère) et une survie raccourcie (28,120,121). Il reste toutefois difficile à déterminer si l'impact de l'altération psychologique sur la survie résulte d'un effet direct, ou de l'influence de ces altérations sur les décisions du patient et en particulier sur son acceptation de la prise en charge proposée (par exemple, mise en place d'une nutrition artificielle ou d'une ventilation non invasive).

I.1.5.3. Interventions thérapeutiques

La prescription de Riluzole, seul traitement médicamenteux étiologique disponible en France ce jour, permet de ralentir la progression de la maladie et de prolonger la durée de vie (122). L'administration d'une dose de 100 mg par jour permet une prolongation moyenne de survie de 2 à 3 mois, avec une diminution de 32% (IC95% : 1,16-1,85) du risque de décès à 12 mois (70).

La ventilation non invasive (VNI), mise en place en cas de sévérité de l'atteinte respiratoire, a un impact positif sur la survie des patients. Ainsi, la réalisation d'une VNI durant au moins 4 heures par jour est associée à un gain de survie supérieur à 1 an (121). La VNI permet également d'améliorer le sommeil et la qualité de vie (125).

La mise en place d'une gastrostomie, pour administration de nutrition entérale, a pour objectif de pallier à la dénutrition et à la perte pondérale, facteurs de mauvais pronostic pour la survie, l'évolution fonctionnelle et la qualité de vie (1,3–6,19,76). Bien que la mise en place de ce dispositif semble avoir un effet positif sur la qualité de vie des patients comme celle des

aidants (126), son impact sur le pronostic évolutif et la survie reste discuté. Certaines études ont démontré une diminution du risque de décès pour les patients avec gastrostomie (100,127–129). A l’opposé, d’autres auteurs n’ont suggéré aucune amélioration significative de survie chez les patients avec ou sans gastrostomie (130–132). Ces résultats contradictoires peuvent s’expliquer par plusieurs points. Les études portaient sur des populations de patients non homogènes en termes de sévérité de l’atteinte, ce qui peut expliquer une disparité de résultats. De plus, la plupart de ces travaux ont étudié la durée de survie depuis la date de diagnostic et non celle d’indication de la gastrostomie. Par ailleurs, certains de ces travaux ne distinguaient pas, parmi les patients sans gastrostomie, ceux ayant refusé la mise en place du dispositif et ceux qui ne le nécessitaient pas, générant un biais de sélection.

Notre équipe a récemment étudié le pronostic évolutif de 505 patients atteints de SLA, qui avaient une indication de gastrostomie, en distinguant les patients ayant accepté la mise en place du support et ceux l’ayant refusée (129). D’après ce travail, à partir de l’indication de la gastrostomie, la survie était plus longue chez les patients ayant accepté la mise en place du dispositif (10,3 mois vs 7,9 mois, $p = 0,01$). La pose de gastrostomie était associée négativement au risque de décès en analyse univariée (Hazard Ratio : 0,64 ; $p = 0,01$), mais pas en multivariée. Enfin, les patients dont la pose de gastrostomie était réalisée bien avant la mise en place de VNI, c’est-à-dire en amont d’une dégradation respiratoire trop importante, présentaient un risque de décès diminué par rapport à ceux dont la pose de gastrostomie était réalisée dans un délai plus proche de la mise en place de VNI (Hazard Ratio : 0,95 ; $p = 0,0003$). L’ensemble suggérait un intérêt probable en termes de survie de la mise en place d’une gastrostomie, préférentiellement avant une dégradation trop importante de l’état respiratoire. Ces données sont toutefois insuffisantes pour statuer sur l’effet de la gastrostomie sur la survie. Ces limites ont été soulignées par Piquet, dans un travail d’analyse de littérature préalable à l’édition des recommandations de la HAS en 2006 (133), par deux revues Cochrane (128,134) et une méta-analyse récente (135) portant sur l’impact de la gastrostomie sur la survie. Ainsi, l’absence d’essai contrôlé et le caractère purement observationnel des différents travaux sur cette thématique sont des limites à l’établissement de conclusions claires à ce sujet.

I.1.6. Prise en charge

En France, la création des centres de référence SLA en 2003 a permis une standardisation, une graduation et une amélioration de la prise en charge pluridisciplinaire des patients (2). Ces centres coordonnent les consultations pluridisciplinaires trimestrielles et assurent la liaison avec les acteurs de santé, en établissement de soins ou au domicile. Ils apportent aux

malades une aide dans leur prise en charge globale en améliorant l'accès au diagnostic, au suivi pluridisciplinaire et à l'accompagnement sur le lieu de vie. Ils assurent l'information et la formation des patients, aidants familiaux et autres intervenants.

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun traitement curatif de la SLA. L'accompagnement des patients est pluridisciplinaire et fait appel aux traitements médicamenteux (à visée potentiellement étiologique pour le Riluzole ou à visée symptomatique), aux soins en rapport avec l'impact de la maladie sur l'autonomie physique et au bien-être psychique du patient. Cette prise en charge pluridisciplinaire a fait l'objet de recommandations émises en France en 2006 (2), en Europe en 2007 (136) et aux États-Unis en 2009 (137,138).

I.1.6.1. Les traitements médicamenteux

Le Riluzole est le seul traitement potentiellement étiologique utilisé en France pour ralentir la progression de la maladie. Il s'agit d'une benzothiazole fluorée dont le mécanisme d'action serait d'inhiber les processus glutamatergiques. Il permettrait une amélioration du pronostic dans 30% des cas (139) et prolongerait la survie moyenne de 2 à 3 mois (70). Cette molécule est généralement bien tolérée. Elle peut entraîner des nausées dans 10 à 20% des cas, et des perturbations du bilan hépatique imposant une surveillance biologique régulière.

Concernant les autres traitements étiologiques, tous les essais thérapeutiques publiés ces vingt dernières années se sont avérés peu concluants. L'Edaravone, qui agit sur la réduction du taux de radicaux libres (« piègeur » de radicaux libres), semble avoir un effet bénéfique en ralentissant la dégradation de l'atteinte fonctionnelle, selon l'échelle ALSFRS-R, mais n'a pas montré d'effet sur la survie (140,141). Actuellement, les perspectives thérapeutiques les plus prometteuses concernent les formes génétiques, en particulier les formes SOD1 : une première étude de phase 1 a démontré l'innocuité de l'injection intratéchale mensuelle de Tofersen, qui est un oligonucléotide antisens intervenant dans la dégradation de l'ARN messager de la SOD1, ayant pour objectif de réduire la synthèse de la protéine SOD1 (142). Les essais de phase 2 et 3 sont en cours, et si ces oligonucléotides s'avèrent efficaces, ils pourraient être développés pour le traitement des sujets pré-symptomatiques mutés SOD1 et C9orf72.

La prise en charge médicamenteuse inclut également toutes les mesures symptomatiques dont l'objectif est d'améliorer la qualité de vie. Ainsi, certains symptômes peuvent être soulagés par la mise en place de traitements médicamenteux : douleurs, spasticité, labilité émotionnelle, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif, troubles salivaires, constipation.

I.1.6.2. La kinésithérapie

La rééducation kinésithérapique nécessite la réalisation d'un bilan préalable précis. Le renforcement musculaire ne doit pas être effectué en territoires déficitaires, et la fatigabilité du patient doit être respectée. Cette rééducation doit être adaptée à l'évolution de la maladie. Elle se concentre au départ sur l'entretien des territoires sains, et évolue à un stade plus avancé autour de la prise en charge des complications articulaires, musculaires et respiratoires (drainage bronchique). Elle a aussi pour objectif de limiter les complications thromboemboliques. A un stade très avancé, les soins seront orientés vers du nursing et du confort (2,13).

I.1.6.3. L'orthophonie

Il s'agit d'une rééducation spécifique de la déglutition et de la parole. Elle est proposée aux patients présentant des signes bulbaires initiaux ou apparaissant au cours de l'évolution de la pathologie. Son but est de maintenir dans la mesure du possible une déglutition satisfaisante et une phonation efficace (2,13).

I.1.6.4. La prise en charge respiratoire

L'altération de la fonction respiratoire est la principale cause de l'engagement du pronostic vital. L'atteinte des muscles inspiratoires est responsable d'un syndrome restrictif, dont résulte une hypoventilation avec hypercapnie pouvant se manifester par des troubles de la vigilance évoluant vers le coma. La prise en charge graduée consiste à réaliser des drainages bronchiques, soit de façon manuelle, soit à l'aide de dispositifs d'insufflation-exsufflation mécaniques tels que le Cough-assist, puis lorsque le handicap s'aggrave, à proposer une ventilation non invasive puis une ventilation artificielle avec trachéotomie.

La VNI doit être débutée devant la présence de symptômes d'hypoventilation (fatigue, dyspnée, céphalées...) associée à l'un des critères suivants : une hypercapnie supérieure à 45 mmHg, ou une saturation en oxygène inférieure à 88% pendant 5 minutes consécutives sur une oxymétrie nocturne, ou une capacité vitale forcée inférieure à 50% de la valeur prédite signant une dysfonction diaphragmatique (143). La VNI consiste à réaliser une ventilation mécanique au masque nasal ou bucco-nasal permettant une assistance précoce et intermittente. La réalisation d'une VNI durant au moins 4 heures par jour est associée à un gain de survie supérieur à 1 an (123,124). La VNI permet également d'améliorer le sommeil et la qualité de vie (125).

La ventilation artificielle avec trachéotomie n'est mise en place que chez de rares patients, et dans plus de 70 % des cas lors d'une situation d'urgence (144). Cette ventilation mécanique permet de contourner la cause immédiate du décès et de prolonger la durée de vie de plusieurs années, mais elle n'empêche pas l'aggravation du handicap moteur. De ce fait, la qualité de vie au cours des années post trachéotomie peut être altérée, et sa mise en place impose une information éclairée du patient et de la personne de confiance.

I.1.6.5. La prise en charge nutritionnelle

La prise en charge nutritionnelle sera abordée en détail ultérieurement (I.2.3. Prise en charge nutritionnelle). Quelques points essentiels de cette prise en charge sont résumés ci-dessous.

La dénutrition concerne 8 à 55% des patients atteints de SLA (1,76,145,146). Elle provient de deux causes principales (3–5,8,9,74,145,146) :

- Une diminution des apports alimentaires liée aux troubles de la déglutition et de la salivation, au handicap moteur, à l'anorexie, à l'insuffisance respiratoire, etc...
- Une augmentation de la dépense énergétique de repos (DER).

La dénutrition est un facteur de mauvais pronostic pour la survie (1), et la perte pondérale au cours de la maladie est associée à une altération du statut fonctionnel et de la qualité de vie (2–6). La prise en charge nutritionnelle est donc indispensable dès le diagnostic. Cette prise en charge repose en pratique sur une évaluation nutritionnelle initiale et lors du suivi, et sur la mise en place de mesures correctrices. L'évaluation comporte des mesures anthropométriques et de composition corporelle, et une détermination du niveau de DER. Les mesures correctrices qui s'en suivent sont adaptées au statut nutritionnel du patient, à son niveau d'apports oraux spontanés et à ses capacités à maintenir une alimentation per os suffisante. L'intervention nutritionnelle est ainsi graduée, et comporte l'adaptation des textures, l'enrichissement et le fractionnement de l'alimentation, la prescription de compléments nutritionnels oraux, la nutrition artificielle (entérale, et très rarement parentérale). Cette prise en charge a fait l'objet de recommandations européennes en 2017 (147).

I.1.6.6. Autres aspects de la prise en charge

La prise en charge psychologique est essentielle et l'accompagnement par un psychologue clinicien doit être proposé pour le patient et ses aidants.

Les soins palliatifs doivent aussi être considérés tout au long de l'évolution de la maladie, depuis le diagnostic jusqu'à l'accompagnement terminal. Ces soins doivent être planifiés en

assurant au patient et à la famille un accompagnement jusqu'au stade terminal de la maladie (2).

I.2. ETAT NUTRITIONNEL LORS DE LA SLA

I.2.1. Altération de l'état nutritionnel lors de la SLA et conséquences

L'état nutritionnel, lors du diagnostic ou au cours de l'évolution, est un facteur impactant fortement le pronostic évolutif de la maladie. Les principaux critères nutritionnels pronostiques lors de la SLA sont la dénutrition et la perte pondérale, la diminution de l'IMC, mais aussi une modification des paramètres de composition corporelle.

Le principal problème nutritionnel lors de la SLA est la dénutrition. En France, la HAS définit ce trouble nutritionnel comme « l'état d'un organisme en déséquilibre nutritionnel, le déséquilibre étant caractérisé par un bilan énergétique et/ ou protéique négatif » (148). Ce déséquilibre entraîne des pertes tissulaires, notamment musculaires, qui ont des conséquences fonctionnelles délétères (149). Pour la majorité des travaux portant sur le statut nutritionnel et la SLA, les critères utilisés pour statuer sur l'existence d'une dénutrition sont un IMC bas, ou une perte pondérale.

La dénutrition affecte 8 à 55% des patients atteints de SLA selon les études (1,76,146). Cette altération du statut nutritionnel a des conséquences délétères sur la survie, dès le diagnostic (1,19,76). Une étude réalisée chez 92 patients atteints de SLA indiquait qu'une perte de poids de 5% au diagnostic, en comparaison au poids habituel, était associée à une majoration de 30% du risque de décès (IC95% : 1,08-1,56 ; p = 0,002) (1). Ces données ont été confirmées par la même équipe en 2016 qui retrouvait, sur 261 patients issus d'un registre, une association nette entre perte pondérale au diagnostic et survie : une perte pondérale de 5% et de 10%, en comparaison au poids usuel 6 mois avant le diagnostic, majorait respectivement de 14% (IC95% : 1,05-1,23 ; p = 0,002) et de 45 % (IC95% : 6-99 ; p = 0,002) le risque de décès (19). Dans cette même étude, chaque perte d'une unité d'IMC au diagnostic était liée à une augmentation du risque de décès de 9% (IC95% : 1,03-1,15 ; p = 0,004) (19).

L'altération du statut nutritionnel est aussi péjorative au cours de l'évolution de la maladie en termes de survie (1,19,76,150,151), mais aussi par une altération du statut fonctionnel et de la qualité de vie (2-6,151). Pour Desport et al. en 1999 l'incidence de la dénutrition était de 16,4% parmi une cohorte de 55 patients atteints de SLA suivis pendant 7 mois : dans cette étude, la survenue d'une dénutrition, définie par un IMC bas (<18,5 kg/m²), était un facteur indépendant de mauvais pronostic (p < 0,01) et majorait par 7,4 (IC95% : 1,7 - 32,1 ; p < 0,01) le risque de décès (76). Ces données étaient confirmées par les travaux de Marin et al. en 2011, dans lesquels la survenue d'une dénutrition pendant le suivi était liée à une survie plus courte (p = 0,01), avec un risque de décès augmenté de 34% (IC95% : 1,18 – 1,51 ; p <

0,0001) pour chaque perte pondérale de 5%, et de de 24% (IC95% : 1,13 – 1,36 ; $p < 0,0001$) pour chaque point d'IMC perdu au cours de l'évolution (1). De la même façon, d'après Shimizu et al. en 2012, les patients qui perdaient plus de 2,5 points d'IMC par an avaient une survie significativement plus courte en comparaison à ceux dont la cinétique de baisse d'IMC était plus faible (152). Cet effet néfaste de la baisse d'IMC était également décrit par Jawaid et al. en 2010, d'après qui une perte de plus d'un point d'IMC par rapport à l'IMC usuel était associé à une progression plus rapide de la maladie et à une survie significativement plus courte (151).

D'autres paramètres nutritionnels ont un impact sur la survie. L'angle de phase (AP) est une valeur physique obtenue par impédancemétrie corporelle. Il s'agit du quotient de la réactance corporelle sur la résistance bioélectrique. Ce paramètre est le reflet de l'intégrité de la membrane cellulaire et de la capacité cellulaire de stockage d'énergie (153). Il reflète donc l'état fonctionnel cellulaire et a été proposé comme un indice de malnutrition ou comme un facteur pronostique de survie dans plusieurs maladies (119,153). Cet AP est très fortement altéré lors de la SLA (valeur normale chez des sujets sains pour une mesure d'impédance à 50 kHz $> 5,6^\circ$ (154)), et encore plus altéré chez les patients atteints de SLA dénutris comparativement à ceux avec un statut nutritionnel normal ($2,5 \pm 0,6^\circ$ vs $3,3 \pm 1,1^\circ$, $p = 0,003$) (119). Un AP bas a été identifié comme facteur de mauvais pronostic de survie : parmi 168 patients SLA ayant eu une mesure de composition corporelle totale par impédancemétrie, ceux présentant un AP $< 2,5^\circ$ avaient une durée médiane de survie de 384 jours versus 572 jours en cas d'AP $> 2,5^\circ$ ($p=0,017$) (119).

De plus, les modifications de composition corporelle ont également une influence sur la survie des patients. Ainsi, la masse grasse (MG), déterminée en impédancemétrie à l'aide d'une formule validée dans la SLA (155), est un facteur pronostic indépendant de survie (1). Dans l'étude de Marin et al. portant sur 92 patients atteints de SLA, une MG plus élevée au diagnostic était associée à un meilleur pronostic évolutif, et pour chaque augmentation de 2,5 kg de MG, le risque de décès était réduit de 10% (IC95% : 0,83 – 0,96 ; $p = 0,003$) (1).

Certains auteurs ont par ailleurs suggéré le rôle pronostic de marqueurs biologiques nutritionnels, et en particulier du statut lipidique des patients. Ainsi, d'après Dupuis et al. en 2008, le ratio LDL/HDL cholestérol mesuré lors du diagnostic était indépendamment lié à la survie, avec un risque de décès majoré de 35% (IC95% : 1,08 – 1,69 ; $p = 0,007$) chez les patients avec ratio bas (156). Inversement, pour Rafiq et al. en 2015, dans une étude menée sur 512 patients, un ratio LDL/HDL cholestérol plus élevé était lié à une diminution du risque de décès de 17% (IC95% : 0,71 – 0,92 ; $p = 0,027$) (157). L'ensemble suggère un effet protecteur d'un taux élevé de LDL cholestérol plasmatique. D'autres auteurs ont évoqué

l'existence de ce lien entre survie et dyslipidémie, puisque d'après Dorst et al. en 2011, des taux élevés de triglycérides ou de cholestérol total plasmatique au diagnostic étaient associés à une survie plus longue (158). Indépendamment de la survie, d'autres travaux réalisés au Japon en 2012, ont souligné que des taux plasmatiques de cholestérol LDL et total plus bas étaient associés à une aggravation plus rapide de l'état fonctionnel et de la capacité vitale (159). Néanmoins, ces associations entre statut lipidique et survie (ou évolution fonctionnelle) n'étaient pas retrouvées par Chio et al. en 2009, dans une étude italienne de grande ampleur comparant 658 patients et 658 témoins sains (160), ni plus récemment par Kostic Dedic et al. en 2012 dans une étude de plus faible puissance (161). Au-devant de ces résultats contradictoires, des travaux complémentaires pourraient être réalisés pour préciser le rôle de ces marqueurs biologiques lipidiques dans l'évolutivité de la maladie.

Enfin, certains travaux ont évoqué l'existence d'un lien entre le taux d'albumine sérique et la survie, mais cette notion reste discutée. D'après Chio et al, en 2014, une albuminémie basse était associée à une majoration du risque de décès de 39% (IC95% : 1,05 – 1,9 ; p = 0,02) chez les patients de sexe masculin et de 73% (IC95% : 1,05 – 1,9 ; p = 0,02) chez les femmes atteintes de SLA (IC95% : 1,35 – 2,39 ; p = 0,001) (162). Cependant, cet effet sur la survie pourrait ne pas être lié directement à un effet intrinsèque du taux d'albuminémie, mais pourrait être en rapport avec l'état inflammatoire des sujets, rapporté chez 20% des patients d'après Chelstowska et al. en 2017 (163), influençant lui-même le taux d'albumine plasmatique. Chen et al. en 2019 soulignaient également cet effet potentiel de l'albumine plasmatique en raison d'un taux moyen plus bas dans une cohorte de patients atteints de SLA en comparaison à une population témoin ($41,42 \pm 3,43$ g/L vs $46,8 \pm 3,13$ g/L, p < 0,001), et d'une corrélation négative faible entre l'albuminémie et la sévérité de la maladie (r = - 0,1122, p = 0,0073) (164). Cependant, d'autres auteurs ont réfuté la notion d'influence de l'albuminémie sur le pronostic évolutif. Ainsi, d'après Mandrioli et al. en 2017, l'évolution de cet indice biologique, dosé tous les 6 mois dans une cohorte de 275 patients atteints de SLA, n'avait aucune influence sur la survie ou la date de pose de trachéotomie (165). De la même façon, dans une méta-analyse portant sur les marqueurs biologiques potentiels de la SLA, Cheng et al. en 2021 ont souligné que la variabilité de l'albuminémie observée lors du suivi n'était pas différente entre les patients atteints de SLA et les témoins sains, et que cet indice biologique ne pouvait de ce fait pas être considéré comme facteur pronostic de survie spécifique à la SLA (166).

I.2.2. Mécanismes de l'altération nutritionnelle lors de la SLA

La dénutrition lors de la SLA résulte d'une inadéquation entre le niveau d'apports énergétiques et le niveau de dépense énergétique totale (74,167,168). Elle peut être expliquée par deux mécanismes principaux (3–5,8,9,74,145,146,169) :

- Une limitation ou un arrêt de la prise alimentaire, d'origine multifactorielle ;
- Une élévation de la dépense énergétique de repos (DER), composante de la dépense énergétique totale.

Les principales causes d'altération du statut nutritionnel lors de la SLA sont présentées dans la figure 1.

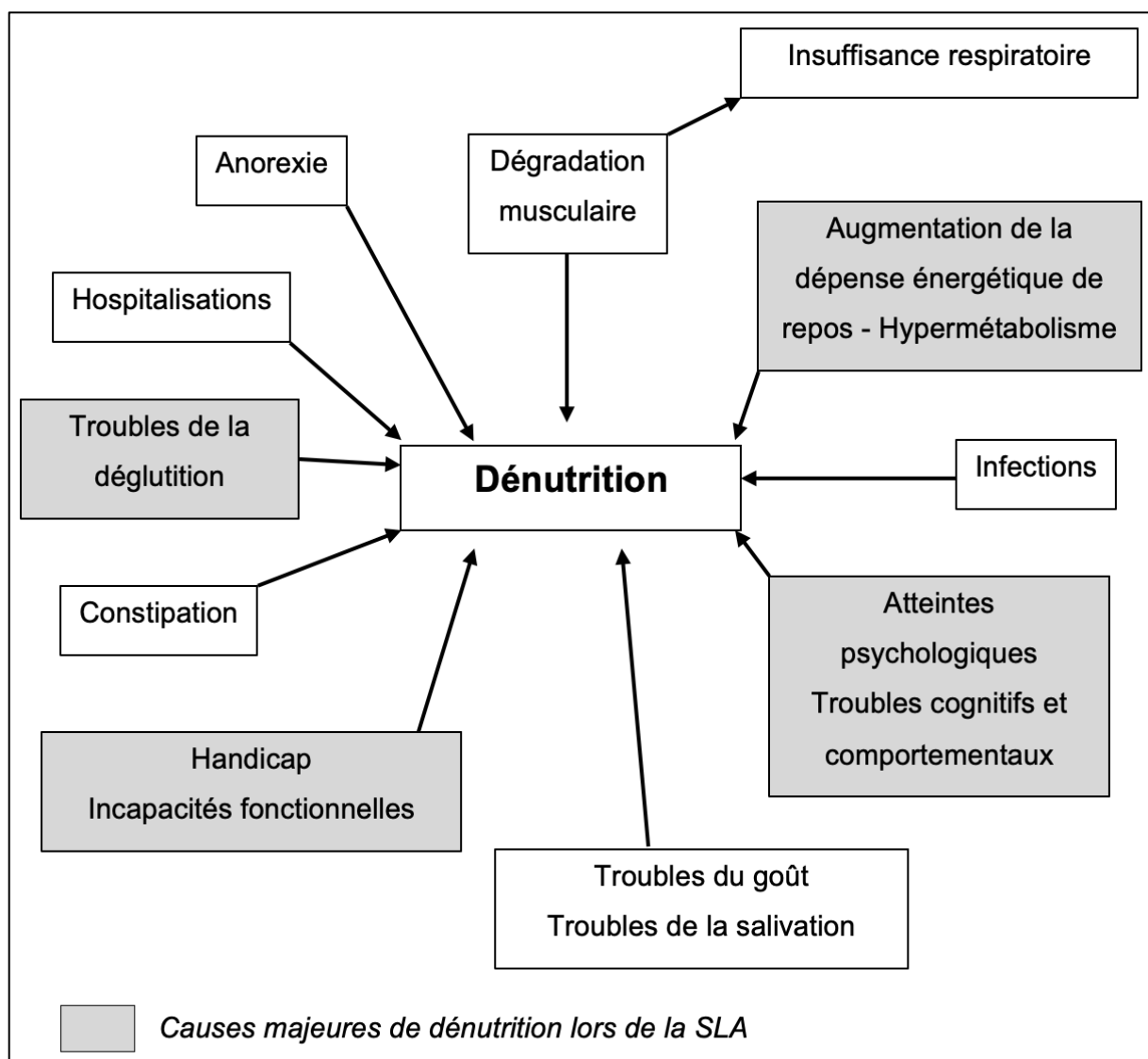


Figure 1 : Principales causes de dénutrition lors de la SLA (169)

Les apports énergétiques spontanés des patients atteints de SLA sont fréquemment réduits (7,169). Ainsi, malgré un niveau d'apports recommandés de 35 kcal/kg/jour (2,147), plusieurs études retrouvaient un niveau moyen d'apports énergétiques de 21 à 29 kcal/kg/jour lors de la SLA (3,16,170). Pour Tandan et al en 1999, les apports énergétiques d'une cohorte de patients atteints de SLA étaient inférieurs de 10 à 27% à la dépense énergétique totale mesurée par eau doublement marquée (171).

Parmi les mécanismes responsables de la baisse des apports énergétiques, la présence de **troubles de la déglutition** impacte fortement les possibilités de prise alimentaire. Ces troubles ont pour conséquences à la fois une limitation des apports, mais aussi une exposition du patient au risque de fausses routes et d'inhalations (97,169). Ils sont présents précocement chez 35 à 45 % des patients présentant des formes de début bulbaire, et impactent au minimum 80% des patients, quelle que soit la forme initiale, lorsque le stade de la maladie est avancé (172–174). Ces anomalies de déglutition peuvent être exacerbées par la coexistence de **troubles de la salivation**. Ainsi, l'hypersialorrhée (salive abondante), la pseudo hypersialorrhée (secondaire à la stase salivaire liée aux troubles de la déglutition), la xérostomie (bouche sèche), ou la salive épaisse peuvent générer une gêne à la constitution et/ou à la progression du bol alimentaire (8,175). **La dysgueusie**, à type de goût amer ou métallique, fréquemment décrite lors de la SLA (172,174), affecte également la prise alimentaire (169). Ces troubles du goût concerneraient jusqu'à 44% des patients d'après une enquête réalisée en 2012 par le réseau de soin ARS Linut (Limousin Nutrition) (176), et sont reconnus comme affectant la qualité de vie des patients (177). La dysgueusie serait en rapport avec une altération de la perception sensorielle des papilles fongiformes et calciformes de la langue, et la prise de Riluzole pourrait contribuer à la genèse ou à l'aggravation de ces troubles (178). Petzold et al. en 2003 ont également suggéré que les troubles du goût pourraient être une des manifestations initiales de la maladie chez quelques rares patients (179).

Les incapacités fonctionnelles et le handicap qui en résulte sont également des facteurs majeurs de baisse des prises alimentaires (169). L'atteinte des membres inférieurs générant des difficultés de mobilisation, l'atteinte des membres supérieurs entraînant une limitation d'accès aux sources alimentaires, des difficultés de préhension des couverts ou de portage des couverts à la bouche, mais aussi l'atteinte des muscles masticatoires, sont autant de sources de handicap limitant les prises alimentaires (8,169,175). Ces incapacités peuvent participer à l'augmentation du temps de repas, supérieur à 45 minutes, pouvant être à l'origine

d'un asthénie per et post prandiale, source de limitation de la prise des repas et d'altération de la qualité de vie (169).

Les troubles cognitifs ou comportementaux, présents dans près de la moitié des cas, et l'association SLA/DFT, qui concernerait 10 à 15% des patients (2,13,85–88), participent à la genèse de la dénutrition par baisse des ingesta spontanés (8,86–88,169). **Les troubles psychologiques** (altération morale, syndrome dépressif) ont également un impact délétère majeur sur la diminution des prises alimentaires par anorexie (perte d'appétit) (146,169). D'après Holm et al. en 2013, cette anorexie sévère concernerait un patient sur deux (180). Indépendamment de l'altération morale, plusieurs autres facteurs peuvent contribuer à la perte d'appétit (147,169) :

- La constipation, en rapport avec une atteinte musculaire, une limitation d'activité, une insuffisance d'apport hydrique et/ou en fibres (181,182) est un facteur anorexigène ;
- L'atteinte respiratoire générant une dyspnée avec désaturation au cours des repas, elle-même à l'origine d'une anxiété, favorise l'anorexie (183). L'asthénie pré, per et post prandiale, en rapport avec l'insuffisance respiratoire, entraîne également une baisse spontanée des prises alimentaires (8,169) ;
- La polymédication, les états septiques, les hospitalisations répétées, contribuent également à l'anorexie (147,169).

Indépendamment des causes de limitation des apports énergétiques, la survenue d'une dénutrition dans la SLA peut être en rapport avec des **modifications métaboliques**. *Ces modifications métaboliques seront abordées en détail ultérieurement (I.3.3. Dépense énergétique et SLA). Quelques points essentiels concernant ces altérations sont résumés ci-dessous :*

La DER, composante principale de la dépense énergétique totale, peut être élevée lors de la SLA (2,3,75,169,184,185). Si l'élévation de la DER est importante, elle correspond à un hypermétabolisme (HM). L'HM est ainsi classiquement défini par un niveau de DER, mesurée en calorimétrie indirecte, supérieur à 110% de la valeur théorique, généralement calculée grâce aux formules de Harris et Benedict de 1919 (10). Cet HM de repos est classiquement rapporté chez 50 à 60% des patients atteints de SLA, avec un niveau de DER mesurée de +10 à +20% en comparaison aux valeurs théoriques (3,75,184,186). Ce phénomène, décrit comme stable au cours de l'évolution de la maladie (3), peut donc induire une perte pondérale supplémentaire si l'élévation de la DER n'est pas compensée par une adaptation du niveau d'apports énergétiques (169).

I.2.3. Prise en charge nutritionnelle

La prise en charge nutritionnelle des patients atteints de SLA a fait l'objet de recommandations nationales (2) et internationales (136,138,147). En Europe, ces recommandations ont été actualisées en 2018 (147). En France, cette prise en charge nutritionnelle, partie intégrante de l'encadrement pluridisciplinaire, est par ailleurs décrite dans un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de la Haute Autorité de Santé, mis à jour en 2015 et actuellement en cours de révision (13).

I.2.3.1. Objectifs et effets de la prise en charge nutritionnelle

Si l'impact délétère de la dénutrition, au diagnostic comme lors du suivi, est largement reconnu sur la survie (1,19,76,150,151,187,188), l'état fonctionnel et la qualité de vie (2-6,151), la question de l'effet des interventions nutritionnelles reste discutée (189).

- **Prise en charge nutritionnelle et état nutritionnel**

Concernant l'impact des interventions sur l'état nutritionnel des patients, Dorst et al. ont démontré en 2013 que l'administration de compléments hypercaloriques, lipidiques ou glucidiques, permettait une stabilisation pondérale après 12 semaines d'intervention (190). Le poids corporel étant un facteur pronostique indépendant lors de la SLA, ces auteurs suggéraient qu'une majoration des apports caloriques permettrait d'améliorer la survie par limitation de la perte pondérale. Cet effet des interventions nutritionnelles sur le poids était également retrouvé dans plusieurs études portant sur la gastrostomie (191,192). Dans une étude pilote de 2014, portant sur 24 patients, la mise en place d'une nutrition entérale, par administration de mélange nutritif normo calorique, ou hypercalorique (riche en glucides ou en lipides selon les groupes) permettait une stabilisation pondérale des sujets. La nature du mélange nutritif administré n'était pas liée à l'évolution pondérale, ni à l'évolution fonctionnelle au cours du suivi (191). Un autre travail multicentrique réalisé en 2015 portant sur 89 patients confirmait cette notion de stabilisation pondérale suite à la mise en place d'une gastrostomie (192). L'ensemble suggère donc que les interventions nutritionnelles seraient plutôt bénéfiques en termes de limitation de la perte pondérale.

- **Prise en charge nutritionnelle et survie**

Malgré un effet délétère reconnu de la perte pondérale sur la survie, l'intérêt potentiel des interventions nutritionnelles sur la survie est controversé et semble être variable selon le stade de sévérité de la maladie (192,193). Dupuis et al. en 2004 constataient dans un modèle murin de SLA que la durée de survie des animaux était augmentée de 20% suite à la mise en place d'un enrichissement alimentaire calorique (77). Pour Dorst et al. en 2015, un apport par voie

entérale > 1500 kcal/j versus un apport plus faible (<1500 kcal/jour) n'influençait pas la survie de 89 patients après mise en place d'une gastrostomie, excepté pour un sous-groupe de patients qui survivait plus de 12 mois après la pose de gastrostomie (192). Pour ces patients, un apport calorique majeur prolongeait la durée de survie de 2,5 mois ($23,6 \pm 3,8$ vs. $21,1 \pm 2,2$ mois, $p = 0,042$). Plus récemment, Ludolph et al. en 2019 étudiaient l'effet d'une supplémentation orale hypercalorique et hyper-lipidique versus placebo sur une population de 201 patients (193). Si l'intervention ne modifiait pas la durée de survie pour l'ensemble de la population, elle réduisait le risque de décès à 18 mois de 50% (IC95% = 0,27-0,92, $p = 0,02$) pour le sous-groupe de patients ayant une forme d'évolution rapide.

Indépendamment du niveau d'apport calorique, plusieurs auteurs se sont intéressés à l'impact de la mise en place d'une gastrostomie sur la survie et la qualité de vie des patients (100,127,128,130–132). Les résultats de ces études observationnelles restent cependant contradictoires, et en l'absence de donnée issue d'essais randomisés contrôlés (128,134), il n'existe pas à ce jour de consensus sur l'effet de la nutrition entérale par gastrostomie sur la survie des patients. L'Académie Américaine de Neurologie considère depuis 2009 que ce support peut améliorer la survie (138), alors que la Fédération européenne des sociétés de Neurologie ne rapporte aucune preuve convaincante de l'effet de la nutrition entérale sur la survie (194).

Enfin, les recommandations européennes de 2018 pour la prise en charge des maladies neurologiques ont proposé de cibler une prise pondérale en cas d'IMC basal <25 kg/m² et de viser une stabilisation du poids en cas d'IMC basal compris entre 25 et 35 kg/m² (147). Pour les patients de corpulence plus élevée (IMC > 35 kg/m²), une perte pondérale pourrait être utile pour faciliter la mobilisation active et passive (147).

I.2.3.2. Évaluation nutritionnelle

L'évaluation nutritionnelle, essentielle dès le diagnostic et lors du suivi, doit être systématique (2,13,138,147,195,196). Son objectif premier est de détecter le plus précocement possible la dénutrition et ses causes, afin de proposer la mise en place de mesures correctrices. Cette évaluation doit également comporter une estimation des apports et des besoins énergétiques, et un dépistage des troubles de la déglutition (147). Les patients doivent être informés de l'intérêt de cette évaluation et de la nécessité de recours au suivi nutritionnel régulier, tous les 3 à 6 mois (2).

- **Dépistage de la dénutrition**

Depuis quelques années, plusieurs sociétés savantes se sont penchées sur la problématique du dépistage de la dénutrition. En 2018, le GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) a édité des recommandations consensuelles sur le diagnostic et la graduation de la sévérité de la dénutrition en population générale (197). Pour la première fois, ces recommandations proposaient l'association d'un critère phénotypique et étiologique pour établir le diagnostic de dénutrition. En France en 2019, la HAS a proposé une série de recommandations, proches de celles proposées par le GLIM (148). Ainsi, il est désormais admis que le diagnostic de dénutrition nécessite, dans la majorité des cas, l'association d'au moins un critère phénotypique et d'au moins un critère étiologique (148,197). La maladie SLA, pathologie chronique évolutive, est considérée d'emblée comme critère étiologique potentiel de dénutrition.

En pratique, le dépistage de la dénutrition lors de la SLA repose principalement sur la mesure de critères anthropométriques et de composition corporelle (2,13,138,147,195). Il est ainsi recommandé, en France, comme en Europe, la mesure au diagnostic et lors du suivi trimestriel, de façon systématique (2,147) :

- **Du poids et de l'évolution pondérale** (perte de poids en comparaison au poids habituel avant l'apparition de la maladie et/ou au poids lors du dernier suivi) ;
- **De la taille**, à l'aide d'une toise ou par estimation à partir de la distance talon-genou (198), si le patient ne peut se verticaliser ;
- **De l'indice de masse corporelle** (IMC) et de son évolution ;
- **De la mesure de la composition corporelle** et de son évolution, si cela est possible. Ces mesures permettent de caractériser une éventuelle perte de masse musculaire, critère phénotypique de dénutrition (148,197). Elles peuvent être réalisées par absorptiomètre biphotonique à rayon X (DEXA), qui est la référence en termes d'évaluation de la composition corporelle en pratique clinique (147,170). Néanmoins, du fait du coût élevé de l'appareil et de sa faible disponibilité, la composition corporelle peut aussi être mesurée par impédancemétrie, qui est une méthode d'évaluation de la masse maigre, peu coûteuse, indolore, facilement accessible et réalisable au lit du malade à l'aide de formules validées dans la SLA (147,155). Une équation spécifique a été validée pour les patients atteints de SLA : $\text{masse maigre (kg)} = [0,436 \times \text{poids (kg)}] + [0,349 \times \text{taille}^2 \text{ (cm}^2) / Z50] - [0,695 \times \text{pli cutané tricipital (mm)}] + 9,245$, où Z50 (ohm) est l'impédance mesurée à 50 Hertz (155). Cette méthode présente toutefois l'inconvénient

de n'être théoriquement applicable qu'en l'absence de trouble de l'hydratation, puisque les équations sont basées sur l'hypothèse d'une hydratation constante de la masse maigre (133).

Malgré un consensus assez fort sur les différents critères à évaluer pour caractériser le statut nutritionnel des patients atteints de SLA, les valeurs seuils de ces paramètres ne sont pas précisées dans les recommandations européennes récentes spécifiques à la SLA (147). Ceci peut en partie être expliqué par le fait que, même en population générale, les valeurs seuils de dénutrition, de normalité du statut nutritionnel ou de surpoids sont très diverses selon les référentiels consultés ou encore selon l'âge des patients concernés. A titre d'exemple, le seuil inférieur d'IMC signant une dénutrition chez l'adulte jeune (<70 ans) en population générale varie de 18,5 kg/m² selon les recommandations récentes de la HAS en France en 2019 (148), à 20 kg/m² d'après les dernières recommandations internationales du GLIM (197). De façon surprenante, les critères permettant de définir l'état de dénutrition lors de la SLA, selon les recommandations de la HAS de 2006, différaient de ceux utilisés classiquement en population générale à la même époque (2). Le seuil inférieur d'IMC (<18 kg/m² pour les patients âgés de 18 à 65 ans et <20 pour les patients de plus de 65 ans), le pourcentage et la cinétique de perte pondérale (perte de poids de 5 % à 10 % en 6 mois) définis par la HAS en 2006 (2) apparaissaient comme trop souples et non adaptés à la pathologie. Une actualisation des critères diagnostic de dénutrition lors de la SLA, calquée sur les critères internationaux du GLIM, plus sévères, semblerait logique, du fait de l'impact fortement délétère de l'altération du statut nutritionnel sur la maladie. Cette actualisation selon des normes internationales aurait par ailleurs pour intérêt d'harmoniser les pratiques cliniques et de recherche.

Il est à noter qu'en dehors des recommandations française de la HAS de 2007, concernant les personnes âgées (149), actuellement en cours de révision, ni les recommandations internationales du GLIM (197), ni les recommandations HAS de 2019 pour les enfants et les adultes (145) n'intègrent de critère biologique pour diagnostiquer la dénutrition en population générale. L'albuminémie n'est plus utilisée en France que comme critère de sévérité chez l'enfant et l'adulte jeune (148), et devrait probablement ne plus être considéré comme critère diagnostic chez les personnes âgées. De fait, cet indice peut être abaissé en cas d'hyperhydratation, d'altérations hépatiques, rénales ou digestives, ou lors d'une situation d'inflammation, et donc ne pas être un bon reflet de l'état nutritionnel. A l'inverse, l'albuminémie peut rester normale dans une situation de dénutrition se développant progressivement (196), et être artificiellement augmentée par une déshydratation. Ainsi, l'intérêt du dosage de l'albuminémie comme critère diagnostic de dénutrition est minime (148,197), y compris lors de

la SLA (196). Ce critère n'a donc pas été retenu dans les recommandations de la HAS de 2006 (2), ni dans les recommandations européennes plus récentes de l'ESPEN (147).

- **Estimation des apports alimentaires**

Toute prise en charge diététique nécessite une estimation au préalable des ingesta spontanés et des capacités alimentaires du patient. Lors de la SLA, la HAS recommande la réalisation d'une enquête alimentaire précoce afin d'orienter au mieux la prise en charge (2,13). Cette estimation peut être réalisée par enquête diététique sur rappel des 24 heures ou de plusieurs jours. Cette méthode est longue, nécessite la disponibilité d'un diététicien, et peut s'avérer peu fiable du fait de son caractère déclaratif et rétrospectif (16). Le simple questionnement du patient et ou de l'aidant peut être utile, pour repérer un apport alimentaire diminué (supérieur à la moitié de l'apport habituel) ou fortement diminué (inférieur à la moitié de l'apport habituel) (149,199). L'interrogatoire permet également d'identifier des situations à risques de baisse des apports, comme un temps de repas augmenté, supérieur à 45 minutes, ou encore un problème environnemental lié aux incapacités (difficulté à la préhension des couverts par exemple) (149). Enfin, une auto-évaluation des prises alimentaires à l'aide d'une échelle analogique visuelle (SEFI®) (200), fiable et reproductible lors du suivi, permet de compléter l'interrogatoire.

- **Évaluation des besoins énergétiques**

La détermination des besoins nutritionnels chez les patients SLA nécessite l'estimation de leur dépense énergétique. La mesure en calorimétrie indirecte de la DER, composante principale de la dépense énergétique totale (DET), doit être réalisée dans la mesure du possible (2,147), du fait d'une altération fréquente du métabolisme énergétique de repos lors de la maladie (2–5,75,146,170) et de la non validité des formules usuelles d'estimation de ce paramètre (168,185,201). Néanmoins, l'adaptation des apports devrait idéalement tenir compte de la DET (147), dont la variabilité interindividuelle est grande lors de la SLA d'après un travail réalisé par Kasarskis et al. en 2014 (168). Pour ces auteurs, le niveau de DET mesuré chez 80 patients par eau doublement marquée n'était pas uniquement lié à une variabilité de DER mesurée par calorimétrie indirecte, mais également à une variabilité de la dépense d'activité physique. Cette équipe suggérait l'application d'une équation spécifique pour estimer la DET et adapter les apports énergétiques en conséquence, dont l'utilisation semble peu pertinente en pratique clinique du fait d'une marge d'estimation de plus ou moins 500 kcal/24h (168). D'autres auteurs ont suggéré de se baser sur le niveau de DER ajusté sur la masse maigre (34 kcal/kg/j en moyenne, selon différentes études (3,75,170,184,201)) pour estimer par la suite le niveau de DET et donc le niveau d'apport énergétique requis (202). Ceci implique la réalisation concomitante d'une calorimétrie indirecte et d'une mesure de composition

corporelle, ce qui n'est pas toujours possible en pratique courante. Enfin, d'autres équipes ont proposé d'utiliser le niveau de DER mesurée ou calculée, avec application de facteurs de corrections, tenant compte en particulier du niveau d'activité physique, pour estimer les besoins énergétiques totaux lors de la SLA (7,203). Le niveau de besoin énergétique défini par ces formules ajustées reste cependant très approximatif.

Au total, le niveau de DET reste donc difficilement mesurable et calculable en pratique clinique, rendant difficile l'édition de recommandations claires quant au niveau d'apport énergétique requis lors de la SLA (147). Toutefois, de façon globale, les groupes d'experts (2,147) statuent sur la nécessité dans un premier temps de couvrir les apports à hauteur de 30 à 35 kcal/kg/jour en l'absence de ventilation non invasive, et de 25 à 30 kcal/kg/j chez les patients ventilés, dont les besoins sont généralement plus bas du fait d'une diminution du travail respiratoire (147,204,205).

Concernant les protéides, même si certains auteurs suggèrent un niveau d'apport nécessaire à 1,4 g/kg/jour (3), les données semblent insuffisantes pour obtenir un consensus sur les besoins réels des patients atteints de SLA (147). Une cible d'apports protéidiques comprise entre 1 et 1,5 g/kg/jour semble correcte, puisque des apports inférieurs à 1g/kg/jour exposent le patient à un risque de carence protéique et qu'une majoration à 1,5 g/kg/jour, considérée comme sans danger, pourrait être utile en cas d'hypercatabolisme (133).

- **Évaluation des troubles de la déglutition**

Du fait de la fréquence élevée des troubles de la déglutition et du retentissement sur les prises alimentaires, leur dépistage doit être considéré comme partie intégrante de l'évaluation nutritionnelle (2). Le bilan de la déglutition est également essentiel pour anticiper les complications respiratoires en rapport avec les fausses routes.

Ce dépistage se doit d'être systématique, dès le diagnostic, et lors du suivi d'autant plus qu'il existe des signes d'atteinte bulbaire (147). La Fédération européenne des sociétés de neurologie recommande de répéter cette évaluation tous les trimestres (194).

Ce dépistage peut être effectué en plusieurs étapes. Dans un premier temps, le recueil de données d'interrogatoire du patient et de son entourage et l'utilisation de grilles de dépistage (2,147) permettent d'orienter la conduite diagnostic. Certaines de ces grilles sont simples d'utilisation en pratique courante, et peuvent être complétées par tout membre de l'équipe soignante (97), à l'opposé de l'examen clinique complet de la déglutition, qui nécessite l'expertise d'un neurologue ou d'un médecin spécialisé en rééducation et réadaptation fonctionnelle. Ce dépistage peut inclure un test de DePippo (92), puis être complété par une

radiovidéoscopie de la déglutition ou une nasofibroscope ORL (91) qui caractérisent au mieux la nature des troubles. Ces derniers examens, comme la réalisation d'un bilan orthophonique complet, permettent de proposer des mesures correctrices adaptées : conseils de positionnement, utilisation de matériel spécifique, adaptation des textures (91).

I.2.3.3. Interventions nutritionnelles : aider le patient et traiter la dénutrition

Les interventions nutritionnelles ne se limitent pas à une optimisation des apports caloriques et protidiques par le conseil diététique et/ou la prescription d'une nutrition artificielle. Elles impliquent également la mise en place des mesures correctrices de tous les facteurs de déficit alimentaire (2,147).

- **Adaptation de l'environnement au handicap**

Les entretiens répétés avec le patient ou son entourage et les évaluations périodiques au domicile en liaison avec un ergothérapeute permettent d'apprécier le niveau d'aide et d'intervention à apporter, selon le niveau d'incapacité et le degré de sévérité du handicap. L'adaptation de l'environnement comprend la mise en place d'aides techniques (matériel spécifique, ajustement de l'environnement architectural) ou humaines. L'obtention de ces aides implique une coordination au sein de l'équipe pluridisciplinaire encadrant le patient, de la prescription médicale à l'intervention de l'assistant de service social (2,13).

Concernant les aides techniques, les orthèses de posture statique, l'adaptation de la hauteur de la table ou de la chaise peuvent être utiles pour améliorer le positionnement lors des prises alimentaires. La prescription de matériel (couverts ou assiettes spécifiques, verre à encoche nasale, etc.) permet de faciliter et de sécuriser la prise alimentaire. En cas de grande dépendance, les aides humaines sont essentielles. Elles s'imposent face à l'incapacité motrice et à la fatigabilité du patient. Il peut s'agir d'une aide pour les courses, la préparation des repas, l'acte alimentaire en lui-même. Cette aide est le plus souvent assurée par les aidants proches ou familiaux, mais peut aussi être réalisée par un bénévole de santé, un auxiliaire de vie sociale ou des personnels de soins à domicile (2).

- **Traitement des troubles de la déglutition**

La prise en charge des troubles de la déglutition est également pluridisciplinaire (2,147). Le conseil diététique est essentiel à la mise en place des adaptations de textures, des solides et liquides, en adéquation avec les résultats des explorations fonctionnelles de la déglutition (147). Si des compléments nutritionnels oraux sont prescrits, leur texture devra également être adaptée à la nature des troubles. Les mesures d'enrichissement et de fractionnement de

l'alimentation sont également utiles, puisque les altérations de la déglutition génèrent une baisse des apports alimentaires quantitatifs. La délivrance de conseils d'adaptation posturale du buste et du menton, et la prescription de matériel spécifique (exemple = verre à encoche nasale) permettent de limiter le risque de fausses routes respiratoires (2,13,147). L'instauration d'un encadrement orthophonique est également recommandé par la HAS (2), bien que les effets en soient le plus souvent limités du fait d'une évolutivité rapide des troubles. Lorsque les altérations deviennent trop évoluées, la mise en place d'une alimentation entérale est indispensable (2,13,147).

- **Traitement des troubles de la salivation**

Les troubles de la salivation, représentant une gêne aux prises alimentaires, et aggravant les troubles de la déglutition, peuvent être traités par voie générale ou locale (2,196).

Parmi les traitements de l'hypersialorrhée et de la stase salivaire par voie générale, les antidépresseurs tricycliques (amitryptiline) sont généralement utilisés en première intention. La scopolamine peut être proposée par voie transdermique ou sous-cutanée (patch). En cas de contre-indications aux anticholinergiques, il est possible de recourir à la clonidine. Concernant les traitements locaux, il peut s'agir de mesures physiques ou médicamenteuses. Les mesures physiques comportent le positionnement et l'installation favorisant la déglutition, les soins de bouche, le recours aux aspirations mécaniques portables. Des collyres atropiniques peuvent être administrés par voie sublinguale. L'injection de toxine botulique dans les glandes salivaires sous repérage échographique est utilisée par certaines équipes.

Concernant la modification de la consistance salivaire, les bêtabloquants peuvent être prescrits pour traiter les problématiques de salive épaisse. En cas de xérostomie, les mesures sont principalement locales : humidification, soins de bouche citronnés et utilisation de spray de salive artificielle ou de pilocarpine (2).

- **Traitement de la constipation**

La constipation, facteur anorexigène et source d'inconfort, est quasi constante. Elle peut être liée à l'immobilité, aux modifications des apports alimentaires et hydriques ou d'origine iatrogène ou être liée à des atteintes des muscles lisses. Sa prise en charge repose avant tout sur des mesures hygiéno-diététiques (majoration des apports hydriques et en fibres), les massages abdominaux, la mobilisation et la verticalisation lorsqu'elles sont possibles. La prise en charge médicamenteuse, consistant à prescrire des traitements laxatifs, n'est pas spécifique à la SLA (2,13).

- **Traitement de la dénutrition : intervention nutritionnelle graduée**

Indépendamment des mesures précédemment décrites, l'intervention nutritionnelle graduée comporte l'enrichissement et le fractionnement de l'alimentation, la prescription de compléments nutritionnels oraux, la mise en place d'une nutrition artificielle (entérale, et très rarement parentérale).

- **Prise en charge diététique et compléments nutritionnels oraux (CNO)**

Bien que les données de la littérature soient insuffisantes pour juger de l'effet de la prise en charge diététique et de la supplémentation orale sur la survie des patients, les sociétés savantes s'accordent sur la nécessité de mise en place de telles mesures pour pallier à la baisse des ingesta spontanés et stabiliser le poids des patients (2,13,138,147). Pour la HAS en 2006, comme pour l'ESPEN en 2018, un enrichissement et un fractionnement de l'alimentation doivent être proposés dès que le temps de repas augmente, que la fatigabilité impacte négativement les prises alimentaires, ou que le poids du patient est en baisse (2,147). En cas de progression de la perte pondérale, des CNO doivent être prescrits (2,147). Ces produits sont une source d'apport supplémentaire en énergie et/ou en protéines permettant de compenser totalement ou partiellement la baisse des ingesta spontanés. Il n'existe pas de CNO spécifique à la SLA. Le type de CNO prescrit doit être adapté aux besoins des patients, à l'existence de troubles de la déglutition, au goût et aux préférences des malades. La prescription doit par ailleurs être accompagnée de conseils de prise afin de favoriser l'observance (206). En France, leur prise en charge par l'Assurance maladie est totale (206).

- **Nutrition entérale (NE)**

La NE est la technique de choix pour pallier de façon sécuritaire à l'insuffisances des apports alimentaires spontanés (5,196). Il s'agit d'une technique physiologique, généralement simple à mettre en place, peu risquée et peu coûteuse, qui permet de surcroît une optimisation des apports hydriques et une administration sécurisée des traitements médicamenteux (147). En France, sa prescription est hospitalière, et sa prise en charge par l'Assurance maladie est totale.

Les données de la littérature sont insuffisantes pour statuer sur l'effet de la NE sur la survie lors de la SLA. Celle-ci permet toutefois une stabilisation pondérale (191,192). Concernant la qualité de vie, certains auteurs rapportent un impact positif, sur les patients comme sur les aidants, du fait d'une amélioration de l'état psychologique ou d'une baisse de l'anxiété liée aux prises de repas longues et à la crainte des fausses routes (132).

Bien qu'il n'existe pas de donnée précise sur le moment idéal où la NE doit être instaurée lors de la SLA, la HAS comme l'ESPEN considèrent que cette technique doit être envisagée (2,147) :

- En cas de perte pondérale de plus de 5 à 10% du poids usuel ;
- En cas d'altération majeure de la déglutition ;
- En cas de prises alimentaires très longues et/ou très difficiles ;
- En cas d'anxiété lors des prises alimentaires.

Lors de la SLA, la NE est généralement réalisée à l'aide d'une sonde de gastrostomie du fait de son caractère prolongé. Avant sa mise en place, les bénéfices attendus, et les risques potentiels associés doivent être clairement explicités au patient et à ses aidants (2,147). Il est également recommandé que la gastrostomie soit mise en place avant que l'état clinique, nutritionnel ou respiratoire, du patient soit trop altéré (147). Plusieurs auteurs ont effectivement suggéré qu'une altération clinique avant la pose de gastrostomie exposait le patient à une majoration du risque de décès (126,207). D'après l'étude ProGas publiée en 2015, les patients avec une perte pondérale supérieure à 10% entre le diagnostic et la pose avaient un risque de décès augmenté de 151% (IC95% : 1,49-4,24 ; p = 0,0011) en comparaison à ceux ayant perdu moins de 10% du poids corporel (126).

Les données concernant la technique de pose de gastrostomie à privilégier lors de la SLA sont également contradictoires. L'étude ProGas suggérait un moindre taux de complications lors du recours à la voie endoscopique en comparativement à la pose par voie radiologique (126). Pour d'autres auteurs, la technique utilisée n'avait aucune incidence sur le taux de complications (208,209). Desport et al. en 2005 suggéraient l'intérêt de la technique par voie radiologique, autorisant la réalisation de l'acte sans anesthésie générale, chez des patients avec une altération de la fonction respiratoire (209). A ce jour, l'abord endoscopique doit être privilégié d'après les recommandations de l'ESPEN, si l'état respiratoire du patient le permet (147). Ainsi, la gastrostomie percutanée endoscopique semble être la technique de choix pour les patients avec capacité vitale (CV) > 50 %, et la gastrostomie percutanée radiologique présente un intérêt chez les patients avec CV comprise entre 50 et 30% (147). Néanmoins, en pratique, la technique utilisée est souvent celle disponible et la mieux maîtrisée au sein d'un établissement. Pour les patients dont la fonction respiratoire est très altérée (CV < 30%), contre-indiquant la mise en place d'une gastrostomie, la NE peut être réalisée sur sonde nasale (147). Concernant la NE en site jéjunal, celle-ci est très minoritaire lors de la SLA, et réservée aux patients présentant une contre-indication ou une mauvaise tolérance de la NE en site gastrique (patient gastrectomisé, présence d'un reflux gastro-œsophagien majeur exposant à

une inhalation) (133,147,169).

Concernant les modalités de réalisation de la NE, elle doivent être adaptées à la tolérance et si possible aux préférences du patient (147). La présence d'une VNI ne contre-indique pas la réalisation d'une NE (147), mais les deux techniques peuvent être parfois complexes à réaliser de façon concomitante. Le suivi rapproché des patients, et en particulier le dépistage des complications (reflux...) est de ce fait essentiel. Comme pour la supplémentation orale, il n'existe pas de produits de NE spécifiques à la SLA. Toutefois, la NE devra être instaurée progressivement, d'autant plus que le patient est dénutri et/ou que ses apports alimentaires sont minimes, pour pallier au risque de syndrome de renutrition inapproprié (210).

- **La nutrition parentérale**

La nutrition parentérale (NP) consiste à administrer des nutriments par toute autre voie que digestive, généralement par voie veineuse. Il s'agit d'une technique de nutrition peu physiologique, difficile à mettre en place, coûteuse, et plus à risque de complications que la NE. En France, les indications, la prescription, les conditions de réalisation de la NP en établissement de soins et sa poursuite éventuelle au domicile font l'objet d'une législation stricte (211–213). La NP doit ainsi être initiée et équilibrée en hospitalisation, réalisée sur une voie veineuse centrale, et encadrée par une équipe experte, d'autant plus que sa durée présumée est longue. Du fait de la technicité du suivi et des soins en rapport et du risque élevé de complications métaboliques ou septiques, toute NP au domicile prolongée au-delà de trois mois doit nécessairement être encadrée par un centre labélisé en NP à domicile (211–213). En France, la NP à domicile est prise en charge par l'Assurance maladie, dans les limites fixées par l'arrêté du 12 avril 2016 (212). Ainsi, certains produits (électrolytes en adjonction par exemple) ou dispositifs médicaux (verrous ou capuchons antiseptiques par exemple) ne sont à ce jour pas pris en charge par l'Assurance maladie.

La NP n'est généralement pas indiquée lors de la SLA du fait de la préservation de fonctionnalité du tube digestif chez la plupart des malades (147,214). Cette technique peut néanmoins être envisagée en cas de contre-indication ou de difficultés à la réalisation d'une NE, ou si le patient refuse la mise en place d'une NE après délivrance d'une information claire sur les bénéfices attendus et risques inhérents à chaque technique (214). La mise en place de la NP à un stade très avancé de la maladie (situation palliative terminale) n'est pas indiquée, du fait d'une balance bénéfices/risques/qualité de vie généralement défavorable (147,214). Dans tous les cas, l'instauration d'une NP doit faire l'objet d'une discussion pluridisciplinaire au cas par cas (147,214). Si elle est instaurée, et comme pour la NE, la NP devra être débutée progressivement, d'autant plus que le patient est dénutri et/ou que ses apports alimentaires

sont minimales, pour pallier au risque de syndrome de renutrition inapproprié (210).

I.3. METABOLISME ET SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

I.3.1. La dépense énergétique et ses composantes

La dépense d'énergétique totale (DET) correspond à l'énergie nécessaire au fonctionnement de l'organisme en toute circonstance. Un apport énergétique alimentaire équivalent à la DET permet le maintien d'un poids constant (215,216). Si cette balance énergétique est négative, c'est-à-dire en cas de baisse des apports alimentaires et/ou d'une augmentation des dépenses ou des pertes énergétiques, il existe un déficit calorique se traduisant par une perte pondérale.

La dépense énergétique totale (DET) est classiquement répartie en trois composantes : le métabolisme de base (ou dépense énergétique de repos), la dépense énergétique liée à l'activité physique et la thermogénèse d'adaptation (de thermorégulation et d'alimentation) (215–218). Ces trois composantes sont sujettes à des variations intra et interindividuelles, et chacune d'entre elle peut être mesurée. Ce travail traite principalement de la dépense énergétique de repos (DER).

La dépense énergétique de repos (DER) est le poste le plus important de la dépense énergétique journalière (60% environ). Elle correspond à la quantité d'énergie utilisée pour les activités mécaniques et métaboliques de l'ensemble des organes dans des conditions d'inactivité physique totale, de neutralité thermique (20 à 23°C) et en phase post absorptive. Il s'agit donc de la dépense d'énergie obligatoire et nécessaire au maintien des fonctions vitales de l'organisme (215–220). Le poids du sujet, et plus particulièrement sa masse maigre (MM), est le principal déterminant de la DER (219) : chez le sujet sain, la DER augmente linéairement avec la MM, reflet de la masse cellulaire active. Celle-ci rend compte de 80 à 85% de la variabilité interindividuelle de la DER. D'autres facteurs expliquent la variabilité de la DER (219). Du fait de la plus forte proportion de MM chez les hommes comparativement aux femmes, à âge et corpulence identiques, la DER est plus élevée chez les individus de sexe masculin, qui dépensent environ 10% d'énergie supplémentaire comparativement aux femmes. La DER baisse progressivement lorsque l'âge augmente, de 2 à 4% tous les 10 ans à partir de l'âge de 50 ans, en rapport avec une diminution de la MM avec l'avancée en âge. Des facteurs génétiques, encore inconnus, jouent probablement un rôle dans la variabilité interindividuelle de la DER. Pour certains auteurs, le patrimoine génétique contribuerait pour 8 à 10% de cette variabilité (217,219). Enfin, des situations pathologiques peuvent expliquer une variabilité intra individuelle de la DER, comme le contexte hormonal (en particulier le dysfonctionnement thyroïdien), les situations d'inflammation ou d'infection (215–219). Les modifications spécifiques de la DER lors de la SLA seront abordées ultérieurement dans ce travail.

La dépense énergétique liée à l'activité physique est en rapport avec les mouvements corporels produits par la contraction des muscles squelettiques, entraînant une augmentation de la dépense énergétique au-dessus de la DER. Ce poste de la DET, concerne les activités physiques de la vie quotidienne et les exercices physiques plus intenses, et représente 30 à 35% de la DET. Elle est déterminée par le temps consacré à l'activité physique et son intensité. Chez le sujet sain, il s'agit du poste de la DET le plus variable d'un individu à l'autre (215,220).

La dépense énergétique liée à la thermogénèse d'adaptation (de thermorégulation et d'alimentation) correspond à la production de chaleur en sus de la DER n'étant pas liée à l'activité physique. La thermorégulation a pour objectif de réchauffer le corps ou au contraire de le refroidir par transpiration si les conditions extérieures l'exigent, afin de maintenir l'homéothermie. La thermogénèse d'alimentation correspond à la dépense nécessaire à la digestion, au métabolisme et au stockage de l'énergie contenue dans les aliments. De façon globale la dépense énergétique liée à la thermogénèse représente environ 10% de la DET (215,220).

I.3.2. Les méthodes d'appréciation de la dépense énergétique

Il existe plusieurs méthodes d'évaluation de la dépense énergétique : les méthodes de mesure directe (calorimétrie directe), les méthodes de mesure indirecte (eau doublement marquée, calorimétrie indirecte) et les méthodes d'estimation (équations prédictives) (216,218,220). Certaines de ces méthodes permettent d'apprécier le niveau de DET, et d'autres d'évaluer distinctement certains postes de la dépense énergétique, par exemple la DER. Les procédés permettant d'étudier spécifiquement la dépense d'activité (questionnaire de coût énergétique, actimétrie, fréquence cardiaque, etc..) ne sont pas abordés dans cette thèse.

I.3.2.1. La calorimétrie directe

La méthode de calorimétrie directe considère qu'il y a une équivalence entre la production de chaleur et la dépense de l'individu. Cette méthode mesure directement la production de chaleur et nécessite pour cela le recours à une enceinte de taille réduite ou une combinaison calorimétrique, limitant la durée et la tolérance de l'examen (220). Elle est très peu utilisée en pratique clinique et n'est pas détaillée dans ce chapitre.

I.3.2.2. Les méthodes de mesure indirecte de la dépense énergétique

Les méthodes de mesure indirecte de la dépense énergétique reposent sur l'équivalence entre l'énergie utilisée dans l'organisme et celle convertie à partir de l'oxydation des nutriments (215,217,219,220). En d'autres termes, ces méthodes sont fondées sur la relation entre la

consommation d'oxygène et la production de gaz carbonique lors de la transformation de l'énergie chimique contenue dans les macronutriments, non utilisable directement par l'organisme, et la production d'ATP, source d'énergie immédiatement disponible. Cette transformation se déroule au cours d'un processus de phosphorylation oxydative, consommant de l'oxygène et conduisant à la production finale de gaz carbonique et d'eau. Le nombre de molécules d'ATP synthétisées lors de ce processus mitochondrial est proportionnel à la consommation d'oxygène et à l'équivalent calorique du litre d'oxygène, qui correspond à la chaleur produite lorsqu'un litre d'oxygène est consommé. Cet équivalent calorique est variable selon le substrat utilisé (glucide, lipide ou protéine). Ces méthodes consistent donc à évaluer indirectement la dépense d'énergie à partir de la consommation d'oxygène (VO_2) et de la production de gaz carbonique (VCO_2).

La méthode de l'eau doublement marquée avec des isotopes stables est considérée comme la méthode indirecte de référence pour mesurer la dépense énergétique (217,220,221). Elle consiste à faire ingérer au sujet un mélange d'eau marquée sur l'oxygène (oxygène 18) et sur l'hydrogène (deutérium). L'oxygène est plus rapidement éliminé que le deutérium, et cette différence de vitesse d'élimination dépend de la production de gaz carbonique. La mesure de la différence d'élimination urinaire entre ces deux éléments permet le calcul de la VCO_2 et donc la déduction de la valeur de la dépense énergétique. Cette méthode est indolore et non agressive et peut être réalisée aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Elle permet l'évaluation de la DET dans des conditions de vie habituelles. Néanmoins, elle nécessite le recours à un traceur isotopique et des méthodes d'analyse en spectrométrie de masse très coûteuses. Son emploi est de ce fait limité à des activités de recherche et elle n'est pas utilisée en pratique clinique courante (220).

La calorimétrie indirecte (CI) est une méthode de mesure précise, fiable, et plus simple d'utilisation en pratique (215,216,220,222). Elle repose sur la mesure des échanges gazeux respiratoires (VO_2 et VCO_2), témoins de la dépense énergétique. Elle nécessite un outil de mesure qui isole les voies respiratoires du sujet. Grâce à cet appareil, les mesures des débits de renouvellement de l'air et des concentrations en oxygène et gaz carbonique à l'entrée et à la sortie de l'enceinte permettent de calculer la VO_2 et la VCO_2 et d'ainsi déduire le niveau de dépense énergétique. La CI permet aussi de déterminer l'état métabolique du sujet. Comme expliqué précédemment, la quantité d'oxygène consommé est variable selon la nature du substrat utilisé. Ainsi, le rapport VO_2/VCO_2 , appelé quotient respiratoire (QR), varie en fonction du nutriment considéré. Schématiquement, le QR est égal à 1 pour les glucides, à 0,7 pour les lipides et à 0,8 pour les protides (220,222). Le QR permet donc de connaître l'état métabolique du patient :

- < 0,7 : céto-genèse (sujet en jeûne prolongé)
- 0,7 à 0,85 : lipolyse (sujet en jeûne)
- 0,85 à 1 : glycolyse prédominante
- > 1 : lipogenèse (sujet non à jeun)

Selon la procédure utilisée, le calorimètre permet de déterminer la dépense énergétique totale, de repos, au cours d'une activité physique ou lors d'une situation pathologique. Réalisée en chambre calorimétrique, cet examen permet une mesure de la DET, dans des conditions où le sujet pourra reproduire ses activités. L'examen peut également être réalisé sous une cagoule ventilée. Cet appareillage plus léger permet, si l'examen est effectué au repos et en condition de jeûne, de mesurer la DER. Réalisé à la suite d'un repas, cet examen peut aussi évaluer l'effet thermique des aliments. Enfin, l'examen peut être réalisé à l'aide d'un embout buccal en physiologie du sport, afin d'évaluer la dépense énergétique liée à un exercice spécifique (220,222). L'utilisation de la CI est non invasive et de réalisation simple. Néanmoins, elle implique le recours à un appareillage coûteux, nécessitant une vérification et une maintenance régulière, non disponible dans tous les centres.

La CI est l'examen utilisé dans les travaux cliniques expérimentaux décrits dans ce travail de thèse. Cet examen doit être réalisé dans des conditions standardisées (222–224). La mesure se déroule le matin, après 12 heures de jeûne (ni alimentation, ni hydratation, ni médicament, ni tabac, ni chewing-gum), en décubitus dorsal, au repos. Le sujet ne doit pas avoir réalisé d'activité physique avant l'examen, ni dormir, ni parler, ni bouger, ni hyperventiler au cours de l'examen. La mesure est effectuée à l'aide d'un appareil comportant une cagoule ventilée : la tête du patient est positionnée dans un boîtier transparent ventilé, dont l'étanchéité est assurée par une jupe en plastique solidaire du boîtier et ajustée autour du cou du patient. Le débit d'air est contrôlé, et réglé à environ cinq fois le niveau d'air inspiré, afin d'éviter que le sujet ne ré-inspire de l'air expiré. L'appareil mesure toutes les minutes le débit d'air sortant du boîtier et les concentrations d'oxygène et de gaz carbonique à la sortie du boîtier. L'examen dure au moins 20 à 30 minutes. L'appareil est couplé à un ordinateur qui permet d'obtenir une évaluation de la DER des 24 heures, le QR, et le pourcentage de la dépense affecté à chaque type de nutriments (glucides, lipides ou protéines). Les résultats peuvent être interprétés s'il y a au minimum 15 valeurs (15 minutes de mesures) valides cumulées, après suppression des données dont le QR était inférieur à 0,7 ou supérieur à 0,87.

I.3.2.3. Méthodes de prédiction de la dépense énergétique

La mesure de la DER chez un grand nombre de sujets par des techniques de référence a permis d'établir de nombreuses équations prédictives de la DER, tenant compte de l'âge, du genre, de données anthropométriques (poids et taille) ou de données de composition corporelle. Ces formules permettent de déterminer la DER calculée (DERc), exprimée en kcal/jour ou kJ/jour, chez les sujets sains, ou pour certaines d'entre elles en cas de situations pathologiques (obésité, sujet en réanimation, etc...) (216,220).

Les formules de Harris et Benedict de 1919 (HB1919) (10) sont les plus connues et largement utilisées en population générale. Jésus et al. ont démontré en 2015 que ces équations étaient les plus adaptées à la prédiction de la DER chez les sujets de corpulence normale, en comparaison à 27 autres formules prédictives (225). Ces équations, tenant compte du genre, du poids de la taille et de l'âge sont les suivantes :

$$\text{DERc (kcal/jour) (hommes)} : \text{Poids (kg)} \times 13,7516 + \text{Taille (cm)} \times 5,0033 - \text{Age (ans)} \times 6,755 + 66,473$$

$$\text{DERc (kcal/jour) (femmes)} : \text{Poids (kg)} \times 9,5634 + \text{Taille (cm)} \times 1,8496 - \text{Age (ans)} \times 4,6756 + 655,0955$$

La comparaison de la DERc obtenue par les équations prédictives et de la DER mesurée (DERm), généralement par calorimétrie indirecte, permet de calculer la variation de DER (ΔDER), exprimée en pourcentage (225). Le niveau de ΔDER est déterminé par la formule suivante :

$$\Delta\text{DER (\%)} = (\text{DERm [kcal/jour]} - \text{DERc [kcal/jour]}) / \text{DERm [kcal/jour]} * 100$$

Classiquement, une valeur de ΔDER supérieure à +10% définit un état d'hypermétabolisme et une valeur de ΔDER inférieure à -10% définit un état d'hypométabolisme. Il est à noter qu'il n'y a longtemps pas eu d'équation prédictive validée pour l'évaluation de la DER lors de la SLA.

Si la DER peut être estimée simplement par des formules prédictives, les équations ne tiennent pas compte des variabilités interindividuelles de la DET en rapport avec l'activité physique. Il est ainsi possible d'estimer la DET en multipliant la DER par un facteur traduisant le niveau d'activité physique d'un sujet. Ce facteur d'activité physique prend en compte l'intensité des activités accomplies dans une journée et le temps qui leur est consacré. Il a pu être déterminé en population générale pour de nombreuses activités de la vie quotidienne, professionnelle ou sportive, et inclut l'effet thermique de l'alimentation (220).

I.3.3. Dépense énergétique et SLA

La perte pondérale et la dénutrition lors de la SLA résultent d'une inadéquation entre le niveau d'apports énergétiques et le niveau de DET (74,167,168). Indépendamment des causes de limitation des apports énergétiques précédemment décrites dans ce travail, et en dépit d'une baisse fréquente de la dépense énergétique d'activité physique, la survenue d'une dénutrition dans la SLA peut être en rapport avec l'élévation des dépenses d'énergie liée à une augmentation de la DER (3,4,16,75,170,184–186). Ces modifications métaboliques lors de la SLA en comparaison à des sujets sains sont présentées dans la figure 2.

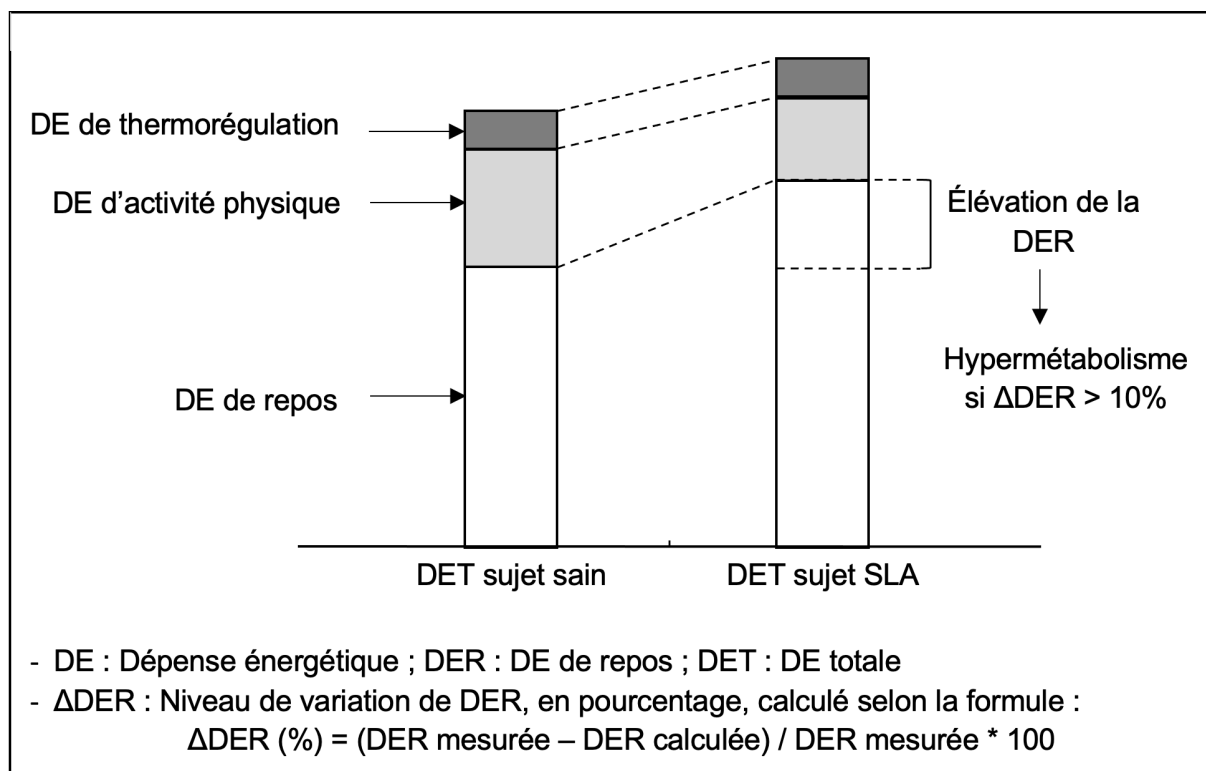


Figure 2 : Dépense énergétique totale chez le sujet sain ou atteint de SLA et modifications des composantes de la DET lors de la SLA

I.3.3.1. Étude de la dépense énergétique totale lors de la SLA

Dans un objectif premier d'optimisation des apports énergétiques, certains auteurs se sont initialement intéressés à la détermination de la DET lors de la SLA. Une première étude réalisée dans les années 1990 objectivait, chez 3 patients évalués par eau doublement marquée, une élévation la DET de +20% en comparaison à des volontaires sains (171). Si

cette étude permettait d'émettre l'hypothèse de l'existence d'altérations métaboliques lors de la maladie, la mise en pratique de la méthodologie utilisée dans ce travail paraissait complexe, du fait de la nécessité de recours à l'eau doublement marqué, méthode coûteuse et peu disponible. Néanmoins, sachant que la dépense d'activité physique est en général basse lors de la SLA, cette étude suggérait que la partie augmentée de la DET était la DER. Kasarskis et al. en 2014 et Shimizu et al. en 2017, ont proposé des équations prédictives de la DET spécifiques à la SLA (168,226). L'objectif était de proposer au cliniciens une méthode simple d'estimation de la cible d'apports énergétiques, et utilisable en pratique courante. Ces formules intégraient, entre autres, la DER estimée par équations de HB1919 (10) ou de Mifflin St. Jeor's (227) et le score de fonctionnalité (ALSFRS-R). Néanmoins, la grande variabilité interindividuelle de la précision de prédiction de ces formules d'estimation de la DET, avec des écarts majeurs comparativement aux valeurs obtenues par eau doublement marquée (jusqu'à ± 500 kcal/jour), rendait leur utilisation très discutable.

1.3.3.2. Étude de la dépense énergétique de repos lors de la SLA

Depuis une vingtaine d'années, plusieurs équipes se concentraient plus spécifiquement sur les modifications de la DER, de détermination plus simple (3,4,16,75,170,184–186). Dans ces différents travaux, la DER mesurée en calorimétrie indirecte était comparée à la DER calculée grâce aux formules de Harris et Benedict de 1919 (10). Dans la majorité de ces études, la modification de la DER était exprimée par le rapport de la DER mesurée sur la DER calculée (ratio DER_m/DER_c), ou par la variation de DER (ΔDER), exprimée en pourcentage : un ratio DER_m/DER_c supérieur à 1, ou une ΔDER positive était le reflet d'une élévation du niveau métabolique de repos. Les objectifs et la méthodologie de ces travaux étaient disparates, et les résultats parfois contradictoires. Certaines de ces études proposaient une simple description du niveau de DER, d'autres étudiaient l'évolution de la DER au cours du suivi, les facteurs associés aux modifications de DER, ou l'impact des altérations de la DER sur l'évolution de la maladie. Néanmoins, comme présenté dans le tableau 4, la majorité de ces études transversales s'accordait sur une sous-estimation de la DER par les équations de HB1919 et l'existence d'une élévation de la DER lors de la SLA. Parmi ces études, certaines s'intéressaient à la notion d'hypermétabolisme (HM), le plus souvent défini par un niveau de DER mesurée supérieur à 110% de la valeur théorique ou par un pourcentage ΔDER supérieur à +10% (3,4,75,184). Seule l'étude récente de Steyn et al., publiée en 2018, définissait l'HM par une ΔDER supérieure à +20% (186). Dans l'ensemble, ces travaux rapportaient un HM concernant 41 à 68% des patients SLA atteints de formes sporadiques, avec un niveau de ΔDER compris entre +10 et +20% (3,4,75,184,186).

Tableau 4 : Études proposant une comparaison de la DER mesurée en calorimétrie indirecte et de la DER calculée selon les formules de Harris et Benedict 1919, lors de la SLA

Étude	Caractéristiques des patients (À l'entrée dans l'étude)	DERm (kcal/jour) QR	Critère/méthode de comparaison DERm et DERc Commentaires																																				
Kasarskis et al. 1996 (16)	<ul style="list-style-type: none"> - n = 16 - Age (années) : H : 58 ± 18 ; F : 58 ± 5 - IMC : NP - MM : NP - Duré d'évolution (mois) : H : 24 ± 16 ; F : 31 ± 24 - Formes bulbaires : NP - ALS-FRS : NP - Exclusion : Patients ventilés et/ou support nutritionnel 	<p>NP</p> <p>QR = 0,81 ± 0,03</p>	<p>Ratio DERm/DERc, comparaison de l'évolution au cours du temps (suivi de 6 mois pour 8 patients) par régression linéaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valeurs brutes de DERm et DERc NP - Augmentation significative du ratio DERm/DERc lors de l'évolution (r=-0,49 ; p=0,05) 																																				
Desport et al. 2001 (75)	<ul style="list-style-type: none"> - n = 62 - Age (années) : 63 +/- 11 - IMC (kg/m²) : 24,7 +/- 5 - MM (kg) : 47 +/- 12 (impédancemétrie, formule validée) - Duré d'évolution (mois) : 24 +/- 26 - Formes bulbaires : 34% - ALS-FRS : 29 +/- 7 - Exclusion : Hyperthyroïdie, infection 	<p>1562 +/- 342</p> <p>QR = 0,81 +/- 0,04</p>	<p>Ratio DERm/DERc et ΔDER</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ratio moyen à 1,101 (ΔDER moyenne : 10,1%) - Hypermétabolisme (ΔDER >+10%) = 68% - Ratio non lié à l'âge, au genre, au poids, à la MM - Ratio corrélé positivement au testing musculaire manuel et au nombre de polynucléaires neutrophiles 																																				
Sherman et al. 2004 (185)	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="width: 20%; text-align: center;">Ventilés</td> <td style="width: 20%; text-align: center;">Non ventilés</td> <td style="width: 30%;"></td> </tr> <tr> <td>- n = 34</td> <td style="text-align: center;">n = 18</td> <td style="text-align: center;">n = 16</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- Age (années) :</td> <td style="text-align: center;">67 ± 3</td> <td style="text-align: center;">56 ± 15</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- IMC (kg/m²) :</td> <td style="text-align: center;">25 ± 4</td> <td style="text-align: center;">27 ± 9</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- MM :</td> <td></td> <td style="text-align: center;">NP</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- Duré d'évolution :</td> <td></td> <td style="text-align: center;">NP</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- Formes bulbaires :</td> <td></td> <td style="text-align: center;">NP</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- ALS-FRS :</td> <td style="text-align: center;">12 ± 12</td> <td style="text-align: center;">24 ± 9</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- Exclusion :</td> <td></td> <td style="text-align: center;">NP</td> <td></td> </tr> </table>		Ventilés	Non ventilés		- n = 34	n = 18	n = 16		- Age (années) :	67 ± 3	56 ± 15		- IMC (kg/m ²) :	25 ± 4	27 ± 9		- MM :		NP		- Duré d'évolution :		NP		- Formes bulbaires :		NP		- ALS-FRS :	12 ± 12	24 ± 9		- Exclusion :		NP		<p>Ventilés : 1655 ± 363</p> <p>Non ventilés : 1341 ± 472</p> <p>QR : NP</p>	<p>Régression linéaire simple et méthode de Bland et Altman (DERm vs DERc)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corrélation bonne (r=0,65 ; p=0,01) - Concordance médiocre (limites d'agrément : +591 kcal/jour et -677 kcal/jour) - Sous-estimation de la DERc (DERm > DERc) - Pourcentage d'erreur moyen = 18,6% <p>Ratio DERm/DERc</p> <ul style="list-style-type: none"> - Non lié à l'IMC, la durée d'évolution, l'ALS-FRS - Plus élevé chez les sujets ventilés (p<0,02)
	Ventilés	Non ventilés																																					
- n = 34	n = 18	n = 16																																					
- Age (années) :	67 ± 3	56 ± 15																																					
- IMC (kg/m ²) :	25 ± 4	27 ± 9																																					
- MM :		NP																																					
- Duré d'évolution :		NP																																					
- Formes bulbaires :		NP																																					
- ALS-FRS :	12 ± 12	24 ± 9																																					
- Exclusion :		NP																																					

DERc : Dépense énergétique de repos calculée ; DERm : Dépense énergétique de repos mesurée ; F : Femme ; H : Homme ; MM : Masse maigre ; n : Nombre de sujets ; NP : Non précisé ; QR : Quotient respiratoire ; ΔDER : Pourcentage de variation de DER (= (DERm-DERc)/DERm*100) ; vs : Versus

Tableau 4 (suite) : Études proposant une comparaison de la DER mesurée en calorimétrie indirecte et de la DER calculée selon les formules de Harris et Benedict 1919, lors de la SLA

Étude	Caractéristiques des patients (À l'entrée dans l'étude)	DERm (kcal/jour) QR	Critère/méthode de comparaison DERm et DERc Commentaires
Desport et al. 2005 (4)	<ul style="list-style-type: none"> - n = 168 - Age : NP - IMC (kg/m²) : 24,4 +/- 4,4 - MM (kg) : 43,8 +/- 10,7 (impédancemétrie, formule validée) - Duré d'évolution (jours) : 556,8 +/- 524,9 - Formes bulbaires : 36,9% - ALS-FRS : 28 +/- 7 - Exclusion : Hyperthyroïdie, infection, diabète non équilibré, hyperventilation clinique 	<p>1521 +/- 307</p> <p>QR : 0,79 +/- 0,03</p>	<p>Ratio DERm/DERc et ΔDER*</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ratio moyen à 1,14 (ΔDER moyenne : +14%) - Hypermétabolisme (ΔDER >10%) : 62,3% - ΔDER significativement plus élevée chez les sujets de sexe masculin et les sujets plus âgés <p>Évaluation longitudinale (44 sujets, 2 évaluations T1 et T2 distantes de 332 +/- 272 jours)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypermétabolisme persistant - ΔDER moyenne = +13,1% à T1 et +12,1% à T2
Vaisman et al. 2009 (170)	<ul style="list-style-type: none"> - n = 33 - Age : 59 +/- 3 - IMC (kg/m²) : 23 +/- 3 - MM (kg) : 42,7 +/- 7 (DEXA) - Duré d'évolution (mois) : 23 +/- 14 - Formes bulbaires : 36 % - ALS-FRS : 25 +/- 8 - Exclusion : Ventilation, gastrostomie, maladie avancée 	<p>1467 +/- 218</p> <p>QR : 0,81 +/- 0,01</p>	<p>Ratio DERm/DERc et ΔDER</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ratio moyen à 1,036 (ΔDER moyenne : +3,6%) - Pourcentage d'hypermétabolisme : NP <p>Évaluation longitudinale (10 sujets, 2 évaluations distantes de 6 mois) : DERm stable au cours du temps</p>
Bouteloup et al. 2009 (3)	<ul style="list-style-type: none"> - n = 61 - Age (années) : 64,3 +/- 9,9 - IMC (kg/m²) : 24,1 +/- 3,8 - MM (kg) : 43,8 +/- 11,6 (impédancemétrie, formule validée) - Duré d'évolution (jours) : 430 +/- 301 - Formes bulbaires : 47,5 % - ALS-FRS : 30,7 +/- 4,8 - Exclusion : Hyperthyroïdie, infection, diabète non équilibré, support nutritionnel, tabagisme, CV < 60%, histoire familiale de SLA 	<p>1449 +/- 301</p> <p>QR : NP</p>	<p>Ratio DERm/DERc et ΔDER</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ratio moyen à 1,105 (ΔDER moyenne : +10,5%) - Aucune liaison du ratio avec les autres paramètres de l'étude (en multivarié) - Hypermétabolisme (ΔDER >+10%) : 47,5% <p>Évaluation longitudinale (28 sujets, 3 évaluations distantes de 6 mois)</p> <ul style="list-style-type: none"> - DERm stable au cours du temps - Pas de différence de survie selon le caractère hypermétabolique ou non

DERc : Dépense énergétique de repos calculée ; DERm : Dépense énergétique de repos mesurée ; F : Femme ; H : Homme ; MM : Masse maigre ; n : Nombre de sujets ; NP : Non précisé ; QR : Quotient respiratoire ; ΔDER : Pourcentage de variation de DER (= (DERm-DERc)/DERm*100) ; vs : Versus

Tableau 4 (suite) : Études proposant une comparaison de la DER mesurée en calorimétrie indirecte et de la DER calculée selon les formules de Harris et Benedict 1919, lors de la SLA

Étude	Caractéristiques des patients (À l'entrée dans l'étude)	DERm (kcal/jour) QR	Critère/méthode de comparaison DERm et DERc Commentaires
Funalot et al. 2009 (184)	<ul style="list-style-type: none"> - n = 44 <li style="margin-left: 20px;">Forme familiale n = 11 <li style="margin-left: 20px;">Forme sporadique n = 33 - Age (années) : 60,5 +/- 8,8 - IMC (kg/m²) : 27 +/- 3,9 - MM (kg) : 45 +/- 7,4 - Durée d'évolution (mois) : 15,5 +/- 10,8 - Formes bulbaires : 18% - ALS-FRS : 27,6 +/- 7,3 - Exclusion : NP 	<ul style="list-style-type: none"> Forme familiale : 1784 ± 40 Forme sporadique : 1582 ± 300 QR : NP 	<ul style="list-style-type: none"> Ratio DERm/DERc et ΔDER* - Ratio moyen = 1,27 (ΔDER moyenne : +27%) chez les formes familiales et 1,12 ((ΔDER : +12%) chez les formes sporadiques (p = 0,0008) - Aucune liaison du ratio avec les autres paramètres de l'étude (en multivarié) - Hypermétabolisme (ΔDER >+10%) : 100% chez les formes familiales versus 52% chez les formes sporadiques (p = 0,009)
Steyn et al. 2018 (186)	<ul style="list-style-type: none"> - n = 58 - Age (années) : 61 - IMC (kg/m²) : 28 - MM (kg) : 50 (pléthysmographie) - Duré d'évolution (mois) : 15 - Formes bulbaires : 26% - ALS-FRS : 38 - Exclusion : Diabète, gastrostomie, CV < 60% 	<ul style="list-style-type: none"> NP QR : NP 	<ul style="list-style-type: none"> Ratio DERm/DERc et ΔDER* - Ratio moyen = 1,15 (ΔDER moyenne : +15%) - Aucune liaison du ratio avec les autres paramètres de l'étude (en multivarié) - Hypermétabolisme (ΔDER >+20%) : 41% Impact de l'hypermétabolisme : Majoration de 220% du risque de décès (HR : 3,2 [1,1 – 9,4], p=0,03)

DERc : Dépense énergétique de repos calculée ; DERm : Dépense énergétique de repos mesurée ; F : Femme ; H : Homme ; MM : Masse maigre ; n : Nombre de sujets ; NP : Non précisé ; QR : Quotient respiratoire ; ΔDER : Pourcentage de variation de DER (= (DERm-DERc)/DERm*100) ; vs : Versus

- **Évolution des modifications de la DER au cours du suivi**

Parmi les 8 travaux précédemment cités (Tableau 4), 4 études proposaient un suivi des modifications de la DER au cours de l'évolution de la maladie. D'après Kasarskis et al. en 1996, le ratio DERm/DERc augmentait de façon significative à proximité du décès (16). De ce fait, ces auteurs suggéraient une élévation du niveau de DER au cours du temps, en rapport probable avec une majoration du travail respiratoire chez ces sujets à un stade avancé de la maladie et non ventilés. Cette étude n'était basée que sur 16 patients dont seulement 8 avaient eu un suivi longitudinal complet. Elle ne mentionnait pas les valeurs brutes de DERm et DERc. Il est possible que la majoration du ratio DERm/DERc lors du suivi soit en rapport avec la perte pondérale décrite dans ce travail, influençant à la baisse le niveau de DER calculé selon les équations de HB1919. Dans l'étude de Desport et al. en 2005, 44 des 168 sujets inclus avaient une deuxième mesure de DER, dans un délai moyen d'environ 10 mois après la première (4) : la DERm et le pourcentage de sujets considérés comme hypermétaboliques (57% initialement et 48% lors du suivi) n'étaient pas significativement différents aux deux temps d'évaluation. Dans les travaux de Bouteloup et al. en 2009, 28 des 61 patients étaient évalués à six mois et un an, en plus de l'évaluation initiale (3) : le rapport DERm / DERc était inchangé au cours de l'évolution, malgré la baisse de l'IMC, du poids, de la masse maigre, et l'altération des paramètres neurologiques et respiratoires. Enfin, dans l'étude de Vaisman et al. en 2009, la DERm de 10 patients suivis longitudinalement, parmi les 33 sujets de l'étude, n'était pas modifiée à 6 mois d'intervalle. L'ensemble suggérait donc que les modifications de la DER objectivées lors de la SLA étaient stables au cours de l'évolution de la maladie.

- **Facteurs liés aux modifications de DER et à l'hypermétabolisme**

Certains travaux cités dans le tableau 4 étudiaient les facteurs potentiellement liés aux modifications de la DER et à l'HM. Ainsi, si ces altérations semblent indépendantes de l'IMC, de la composition corporelle, de la gravité, de la durée d'évolution et du début clinique (bulbaire ou spinal) de la maladie (4,75,184–186), elles pourraient être affectées par la ventilation mécanique (185) et la génétique (184).

Kasarskis et al. en 1996 émettaient l'hypothèse d'une imputabilité du travail respiratoire dans la hausse de DER à un stade avancé de la maladie, mais aucune autre étude n'objectivait de relation entre la fonction respiratoire, évaluée par mesure de la capacité vitale, et la DER (3,75,170,184). En revanche, d'après certains auteurs, la présence d'une ventilation mécanique affecterait le niveau de DER (185). Intuitivement, l'on pouvait s'attendre à une baisse du niveau métabolique lors de la mise en place d'une assistance ventilatoire, du fait de la diminution du travail respiratoire. De manière surprenante, Sherman et al. en 2004

retrouvaient une élévation de la DERm chez les patients ventilés (1655 vs 1341 kcal/jour) et un rapport DERm/DERc plus élevé en cas de ventilation ($p < 0,02$) (185). D'après ces auteurs, plusieurs hypothèses pouvaient expliquer l'impact de la ventilation sur la DER : la présence de plus de fasciculations chez les sujets ventilés à un stade avancé (ce lien entre fasciculations et DER a depuis été infirmé par d'autres auteurs (3,75)), une sécrétion de cytokines plus élevée chez les sujets ventilés, et une influence de la « réalimentation », car la majorité des sujets ventilés de cette étude avait été récemment placée sous nutrition entérale (ce lien entre modifications métaboliques et nutrition entérale a depuis été réfuté par Desport et al. en 2005 (4)). Néanmoins, les modalités de ventilation n'étaient pas détaillées dans ce travail, et les valeurs de DERm n'étaient pas ajustées sur la valeur de l'IMC, nettement plus élevée pour le groupe de patients ventilés, ce qui constitue un biais majeur rendant difficile l'interprétation de ces résultats. A l'opposé, une équipe japonaise retrouvait en 1991, une tendance à la baisse de DER chez une faible cohorte de patients, avec tétraparésie complète, sous ventilation mécanique et assistée nutritionnelle (204). Toutefois, cette hypométabolisme relatif rapporté par Shimizu et al. était en rapport probable avec le profil particulier des patients étudiés et l'altération majeure de leur statut nutritionnel (IMC à $15,3 \pm 2,5 \text{ kg/m}^2$).

La génétique et le statut familial de la maladie pourraient être liés aux modifications métaboliques. D'après Funalot et al. en 2009, ce phénomène était rapporté chez 100% des patients présentant une forme familiale (11 patients suivis), avec un niveau métabolique clairement très élevé (+27% versus +12% en comparaison aux 33 patients de l'étude présentant une forme sporadique, $p = 0,0008$) (184). Néanmoins, bien que très fréquent, l'HM n'était pas systématiquement retrouvé chez les formes familiales par Steyn et al. en 2018 (87,5% de sujets hypermétaboliques) (186).

Malgré l'accroissement des besoins énergétiques en rapport avec l'augmentation de la DER, le poids et l'IMC n'étaient pas associés aux modifications de la DER et à l'HM (3,4,75), alors que l'on pouvait présumer d'une altération de ces paramètres. Ceci peut probablement s'expliquer par des apports énergétiques et protéiques augmentés en cas d'HM, comme décrit par Bouteloup et al. (3). Il est ainsi possible que les patients compensent cette élévation de DER par une majoration de leurs apports oraux, tout du moins en début de maladie lorsque la déglutition le permet. Cette compensation pourrait être spontanée, mais plus certainement secondaire à des conseils diététiques délivrés par les cliniciens sensibilisés à la problématique de la perte pondérale lors de la SLA.

L'absence de lien entre les modifications de la DER et les données de composition corporelle est surprenante. Comme précisé dans le tableau 5, plusieurs auteurs rapportaient une relation

entre la DERm et la MM lors de la SLA (3,4,75,184). En revanche, les modifications de la DER (ratio DERm/DERc) n'étaient pas liées à ce paramètre (3,4,75,184).

Tableau 5 : Travaux proposant l'étude de la liaison entre la masse maigre et le DERm, ou le ratio DERm/DERc lors de la SLA

Études	Liaison entre la DERm et la MM	Liaison entre le ratio DERm/DERc et la MM
Desport et al. 2001 (75)	Corrélation forte positive $r=0,83$; $p<0,05$	Aucune corrélation r : NP ; p : NP
Desport et al. 2005 (4)	Corrélation forte positive $r=0,79$; $p<0,0001$	Aucune corrélation r : NP ; $p=0,13$
Bouteloup et al. 2009 (3)	Corrélation forte positive $r=0,92$; $p<0,0001$	Aucune corrélation r : NP ; p : NP
Funalot et al. 2009 (184)	Corrélation forte positive <i>Formes sporadiques :</i> $r=NP$; $p<0,0001$ <i>Formes familiales :</i> $r=NP$; $p=0,003$	Aucune corrélation r : NP ; p : NP

DERc : Dépense énergétique de repos calculée ; DERm : Dépense énergétique de repos mesurée ; MM : Masse maigre (impédancemétrie, formule validée) ; NP : Non précisé ; r : coefficient de corrélation

Chez le sujet sain, le niveau de DER augmente linéairement avec la MM, reflet de la masse cellulaire active (219). Lors de la SLA, les patients développent une dénervation, une atrophie musculaire, une diminution de la masse musculaire (228). Cette perte de MM a été rapportée par plusieurs équipes, selon différentes méthodes d'évaluation de composition corporelle (anthropométrie, impédancemétrie, absorptiométrie biphotonique, pléthysmographie) (4,16,75,155,170,186), et pour certaines études par comparaison à une population témoin (75,155,170,186). De façon logique, l'on pourrait s'attendre à une baisse du niveau de DER lors de la SLA, en rapport avec la perte de MM. La hausse du niveau métabolique dans cette maladie est donc clairement paradoxale. Ce paradoxe était illustré dans différents travaux par le calcul du rapport de la DERm sur la masse maigre (ratio DERm/MM). Du fait que la MM soit classiquement reconnue comme la variable prépondérante d'influence de la DER, le ratio DER/MM semblait effectivement être un paramètre pertinent d'étude des modifications métaboliques lors de la SLA (202). Le ratio DER/MM était compris entre 33 et 40 kcal/kg de

MM lors de la SLA (3,4,75,170), plus élevé que celui objectivé chez des témoins par Desport et al. en 2001 (29 kcal/kg de MM) (75) et Vaisman et al. en 2009 (32 kcal/kg de MM) (170). Cette élévation du ratio DER/MM pouvait être le reflet d'un déficit de rendement énergétique cellulaire, par exemple par altération de la chaîne respiratoire mitochondriale (229). Ce dysfonctionnement cellulaire pourrait s'aggraver avec l'avancée de la maladie, même si les modifications de DER (ratio DERm/DERc ou Δ DER) ont été décrites comme stables au cours du temps. En effet, Bouteloup et al. en 2009 constataient une élévation significative du ratio DER/MM lors du suivi (+2 kcal/kg de MM entre l'évaluation initiale et finale) suggérant une aggravation potentielle du dysfonctionnement lors de l'évolution (3). Par ailleurs, tout comme les modifications de DER semblaient influencées par la génétique (Δ DER moyenne à 27% en cas de forme familiale versus 12% en cas de forme sporadique, $p = 0,0008$), Funalot et al. en 2009 rapportaient un ratio DER/MM significativement plus élevé dans les formes familiales comparativement aux formes sporadiques (40 versus 35 kcal/kg de MM) (184).

D'autres facteurs d'influence des modifications de DER lors de la SLA étaient étudiés de façon inconstante dans les études précédemment citées (Tableau 4). D'après Desport et al. en 2005 (4), la Δ DER était significativement plus élevée chez les individus de sexe masculin et les sujets plus âgés. Ces constatations pouvaient probablement s'expliquer par une différence de composition corporelle selon le genre (MM plus élevée chez les individus de sexe masculin) et un niveau de DER calculé par équations de HB1919 plus bas avec l'avancée en âge. Un score plus haut au testing musculaire manuel et un nombre plus élevé de polynucléaires neutrophiles circulants étaient corrélés positivement à une élévation du ratio DERm/DERc d'après Desport et al. en 2001, sans explication connue à ces associations. Enfin, ni le tabagisme (3,4,75), ni la présence d'une nutrition artificielle (3,4), ni l'existence ou le niveau d'intensité des fasciculations (3,4) n'étaient liés aux modifications de DER lors de la SLA.

- **Impact pronostic des modifications de la DER**

Certains auteurs ont étudié l'impact de l'HM sur la survie des patients. Les données à ce propos restent contradictoires. D'après Bouteloup et al. en 2009, alors que la durée moyenne de survie était significativement plus courte chez les sujets hypermétaboliques ($361,5 \pm 362$ jours versus $269,8 \pm 180,7$ jours en l'absence d'HM, $p = 0,02$), cette potentielle association délétère entre HM et survie n'était pas retrouvée en appliquant la méthode de Kaplan Meier ($p = 0,08$) (3). A l'opposé, dans une étude récente, postérieure à certains travaux décrits dans la deuxième partie de ce travail de thèse, Steyn et al. objectivaient un impact délétère de l'HM sur la survie (186). Ainsi, un niveau métabolique élevé (Δ DER $>+20\%$) majorerait de 220% le risque de décès (Hazard Ratio : $3,2 [1,1 - 9,4]$, $p=0,03$). Les résultats des études de Bouteloup

et al. et Steyn et al. ne sont toutefois pas comparables du fait de l'utilisation d'un seuil différent de Δ DER pour définir l'HM dans chacun de ces travaux.

I.3.3.3. Causes de l'hypermétabolisme lors de la SLA

Les mécanismes responsables des altérations du métabolisme énergétique de repos lors de la SLA ne sont pas encore élucidés. Plusieurs hypothèses pourraient être en cause : les troubles respiratoires, l'hyperexcitabilité neuronale, la réparation neuronale, la neuro-inflammation, les altérations du métabolisme glucidique et les altérations mitochondriales (74,229).

- **Les troubles respiratoires**

Shimizu et al. en 1991 et Kasarskis et al. en 1996 suggéraient une imputabilité des modifications du travail respiratoire dans les variations du niveau de DER observées lors de la SLA (16,204). Dans leurs travaux, Kasarskis et al. constataient une élévation de la DER à mesure que la mort approchait, alors que la CV forcée diminuait (16). Les auteurs suggéraient de ce fait que l'HM était la conséquence d'un accroissement du travail respiratoire. Cependant, cette étude n'était basée que sur 16 patients dont seulement 8 avaient eu un suivi complet. L'évolution de la DER et de la CV étaient évaluées par comparaison des variations entre les patients à différents stades de la maladie et non par un suivi longitudinal des variations individuelles de ces paramètres, rendant difficile l'interprétation des résultats de cette étude. A l'opposé, Shimizu et al. démontraient que 11 patients atteints de SLA sous ventilation mécanique avaient une DER très faible, de -11 à -27% en comparaison aux valeurs calculées à l'aide des équations de HB1919 (204). Les auteurs expliquaient cet hypométabolisme par un niveau de dépense énergétique nécessaire au maintien de la fonction respiratoire très faible voire nul du fait de la présence d'une ventilation mécanique. Cependant, les patients de cette étude étaient profondément dénutris (IMC moyen de $15,3 \pm 2,5$ kg/m²), ce qui pouvait probablement en partie expliquer le bas niveau de DER constaté. Depuis, plusieurs travaux portant sur un nombre plus élevé de patients (Desport et al. 2001, n = 62 ; Bouteloup et al. 2009, n = 61 ; Vaisman et al. 2009, n = 33 ; Funalot et al. 2009, n = 44 ; Steyn et al. 2018, n = 58) (3,75,170,184,186) n'ont retrouvé aucune association entre DER et CV forcée, ce qui va à l'encontre de cette hypothèse respiratoire.

- **L'hyperexcitabilité neuronale**

Les neurones sont des cellules métaboliquement actives, fortement consommatrices d'énergie. Cette énergie est nécessaire au transfert actif des ions à travers la membrane cellulaire pour maintenir le potentiel de repos, soutenir l'excitabilité et la conduction des

impulsions et pour assurer les transports protéiques le long des axones (230). Ainsi, le maintien du potentiel de repos des cellules neuronales est un processus actif nécessitant l'hydrolyse de l'ATP permettant la réalisation du transport membranaire des ions Na⁺ et K⁺ (229). L'excitabilité anormale des motoneurons, qui participerait à la physiopathologie de la SLA (231,232), générerait un accroissement de l'afflux intracellulaire de Na⁺. De ce fait, le maintien du potentiel de repos dans un neurone hyperexcitable nécessiterait l'hydrolyse d'un excès d'ATP cellulaire (229). Bien que l'on ne sache pas comment cette utilisation accrue d'ATP pourrait affecter l'équilibre énergétique cellulaire global dans les neurones hyperexcitables, il est plausible qu'elle entraîne une augmentation des besoins en énergie cellulaire, qui pourrait participer au dysfonctionnement neuronal et, si elle était généralisée, pourrait contribuer à une augmentation globale des besoins énergétiques du corps entier et générer un HM (229).

- **Les processus de réparation neuronale**

Les processus de réparation neuronale dans la SLA pourraient augmenter les besoins énergétiques. La perte des neurones moteurs conduit à une dénervation des fibres musculaires. Les cellules musculaires dénervées subissent une modification de l'expression des gènes codant pour les régulateurs du cycle cellulaire et les composants de la matrice extracellulaire (233). Dans le muscle, cette expression génique se traduit par la production de facteurs trophiques pour les axones moteurs (234), de facteurs de croissance ou de régulation myogénique (235–237). Ces réponses conduisent à la germination de nouveaux axones et à la ré-innervation des fibres musculaires par les axones d'autres unités motrices. Cette ré-innervation au cours des premiers stades de la SLA a été démontrée par les travaux de Duleep et al. en 2013 (238), mais à mesure que la maladie progresse, ce processus est mis en échec conduisant à l'atrophie musculaire (239). Lors de la SLA, du fait d'une dénervation synchrone de masse, les coûts énergétiques associés à la réparation neuronale seraient importants et pourraient contribuer à l'accroissement des besoins énergétiques des neurones et donc à l'HM.

- **La neuro-inflammation**

Les mécanismes neuro-inflammatoires dans la SLA sont mal compris, mais pourraient être impliqués dans l'augmentation de la dépense énergétique (74,229). Certains auteurs ont suggéré un effet protecteur de ces mécanismes, médiés par des cellules T effectrices CD4⁺ qui modulent la réponse microgliale (240,241). A l'opposé, pour d'autres auteurs, la neuro-inflammation pourrait avoir un effet pathogène direct dans la SLA, en rapport avec une dérégulation microgliale (242) et la surexpression de composés pro-inflammatoires (243,244).

Une élévation des marqueurs pro-inflammatoires a ainsi été observée dans des modèles murins de SLA (244). Ngo *et al.* en 2015 retrouvaient également une surexpression de certaines cytokines et adipokines (IL-6, IL-8, Lipocalin-2, TNF α) chez des patients SLA en comparaison à des sujets sains (243). Par conséquent, l'inflammation pourrait jouer un rôle dans les mécanismes protecteurs et/ou pathogènes de la SLA. Ces processus inflammatoires pourraient être associés à des altérations métaboliques caractérisées par un besoin énergétique augmenté, et donc à une élévation du métabolisme énergétique de repos (229). Néanmoins, le rôle des composés inflammatoires dans la vulnérabilité neuronale et dans la modification du métabolisme de repos reste à préciser.

- **Les altérations du métabolisme glucidique**

Les modifications de la DER pourraient être secondaires à des altérations du métabolisme glucidique (245). Des études portant sur le métabolisme du glucose en modèle animal et chez l'homme ont noté une forte prévalence de l'intolérance au glucose dans la SLA (74,246). Parmi les différentes études métabolomiques réalisées dans la SLA, certaines démontraient un dysfonctionnement du métabolisme glucidique (247,248). Quelques auteurs suggéraient que les dommages subis par les neurones centraux pourraient être liés à une insuffisance en transporteurs du glucose (249,250), ou à des facteurs solubles présents dans le liquide céphalorachidien de patients SLA, qui altèreraient le métabolisme glucidique au niveau neuronal (251).

Plusieurs études ont mis en évidence par imagerie fonctionnelle (tomographie à émission de positons au 2-[18]-Fluoro-2-desoxy-D-glucose) ces altérations du métabolisme du glucose, au niveau cérébral (252–254), et au niveau médullaire (255–257). Il est possible que ces altérations puissent contribuer à une modification des besoins énergétiques chez les patients SLA. Par exemple, une utilisation accrue du glucose par les neurones, les astrocytes ou la microglie pourrait augmenter l'activité métabolique du cerveau et contribuer à l'élévation de la DER. Néanmoins, la responsabilité potentielle de ces modifications du métabolisme glucidique dans l'HM lors de la SLA n'est pas claire, car les différents travaux réalisés par imagerie fonctionnelle rapportaient pour certains une augmentation (252) et pour d'autres une diminution (253,254) de l'utilisation du glucose dans le système nerveux central.

- **Les altérations mitochondriales**

La pathogenèse de l'HM dans la SLA pourrait être liée à des altérations mitochondriales (4,74,229), objectivées à la fois en modèle murin (258), mais aussi dans le muscle squelettique et les motoneurons de patients atteints de SLA (259). Ces modifications concerneraient la

répartition des mitochondries au niveau cellulaire, leur structure ou leur fonctionnement. Elles aboutiraient à un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale, qui est un ensemble de réactions catalysées par les complexes enzymatiques de la membrane interne des mitochondries, en présence d'oxygène et de substrat énergétique, dont l'effet est le couplage de l'oxydation des coenzymes transporteurs d'hydrogène comme le NADH, avec la phosphorylation de l'ADP en ATP.

Ainsi, des travaux rapportaient une moindre abondance (56) ou une répartition anormale des mitochondries (55) au sein des motoneurones de patients atteints de formes familiales ou sporadiques de SLA. Plusieurs études ont par ailleurs objectivé des modifications de la structure mitochondriales en modèles murins SOD1 (52,260), FUS (261,262) ou TDP-43 (263). Ces anomalies morphologiques ont également été observées dans le muscle squelettique, et les neurones de la corne antérieure de la moelle chez les patients atteints de SLA (55,264,265). De plus, de nombreux auteurs ont souligné un déficit fonctionnel mitochondrial lors de la maladie. Des altérations de la chaîne respiratoire et de la production d'ATP ont ainsi été identifiées en modèle murin au niveau cérébral et spinal (47–50). Selon Doi et al. en 2008, chez les souris mutées SOD1, ces anomalies étaient présentes en amont de la dégénérescence neuronale et de l'apparition des premiers symptômes (46), suggérant un rôle dans la pathogénèse de la maladie. Chez les patients un déficit de certains complexes enzymatiques mitochondriaux et un dysfonctionnement de la chaîne de transport d'électrons ont été rapportés au niveau des motoneurones (266–268) et dans les tissus musculaires (56,269,270). Ces anomalies ont pour conséquence soit une réduction de la production d'ATP, soit un afflux excessif d'ions hydrogène au niveau mitochondrial générant la production d'espèces réactives de l'oxygène en excès et un stress oxydatif en rapport, qui pourrait être impliqué dans la dégénérescence neuronale (156). Par ailleurs, Dupuis et al. en 2003 soulignaient, dans une population de SLA sporadique, une surexpression d'une protéine de découplage mitochondrial musculaire (271). Ce découplage, ayant pour conséquence une baisse de la production d'ATP, pourrait être un mécanisme pathogène dans la SLA ou représenterait une compensation des altérations enzymatiques précédemment décrites. En effet, un objectif du découplage mitochondrial est de limiter la production d'espèces réactives de l'oxygène dans la cellule (272).

Dans l'ensemble, ces anomalies enzymatiques et le découplage génèrent une production de chaleur et une baisse du rendement énergétique mitochondrial, avec réduction de la production d'ATP, et donc un déficit énergétique. L'HM pourrait ainsi être un mécanisme compensateur destiné à contrebalancer ce déficit énergétique (74).

I.3.4. DER et SLA : terrains de recherche explorés dans ce travail

Comme décrit précédemment (I.3.3.2. *Étude de la dépense énergétique de repos lors de la SLA*), pour obtenir la valeur théorique de la DER, les études se basaient toutes sur les équations de HB1919, qui sont adaptées aux sujets sains de corpulence normale (225), mais d'utilisation non validée dans la SLA. Il était donc possible que les modifications de DER et l'HM objectivés au cours de la maladie soient liés à un biais en rapport avec l'utilisation de ces formules. Sachant que d'autres formules prédictives de la DER existent, généralement appliqués aux populations saines, une hypothèse pouvait être qu'une ou plusieurs de ces formules, différentes de HB1919, prédise(nt) mieux la DER des patients SLA. Une autre hypothèse était que, quelle que soit la formule prédictive utilisée, les formules prédictives soient toutes moins bonnes que la formule HB1919. Dans ce dernier cas, la réalité de l'HM en serait confortée. Ces hypothèses ont fait l'objet d'un premier travail clinique expérimental décrit ultérieurement dans cette thèse.

Bien que l'existence d'un HM spécifique à la SLA soit probable, seules deux études, d'effectifs modestes, s'étaient intéressées à la comparaison du niveau métabolique de patients SLA versus une population de témoins sains (75,170) (Tableau 6). La première, de Desport et al. en 2001, retrouvait une DER moyenne significativement augmentée (+10,1% plus élevée) chez 62 patients versus 31 volontaires sains (1562 ± 342 kcal/jour vs 1418 ± 191 kcal/jour ; $p=0,03$) (75). Les deux populations n'étaient pas différentes pour le poids, l'IMC et la MM. Pour ces raisons, il n'y avait pas eu dans cette étude de normalisation de la DER par la MM. La seconde étude, de Vaisman et al. en 2009, portait sur 33 patients SLA et 33 témoins appariés pour l'âge et le sexe, mais avec deux fois plus d'hommes que de femmes, et un état nutritionnel nettement différent d'un groupe à l'autre (poids, IMC, MM, apports caloriques journaliers significativement plus élevés dans la population contrôle) (170). La DER moyenne était plus basse chez les patients SLA (1467 ± 218 kcal/jour vs 1744 ± 367 kcal/jour ; $p<0,0001$), avec à l'inverse un rapport DER/MM plus élevé ($35,4 \pm 4,3$ kcal/kg/jour vs $32,3 \pm 3,6$ kcal/kg/jour ; $p=0,001$). Les populations de patients SLA semblaient très proches dans les deux études du point de vue neurologique et quant à la méthodologie de la calorimétrie indirecte, avec cependant de nombreuses différences portant sur les critères d'exclusion, le sex-ratio, la MM, la DER et la valeur de DER/MM (Tableau 6).

Tableau 6 : Descriptif des sujets et méthodologie de mesure de la DER des études de Desport et al. et Vaisman et al. (75,170)

Caractéristiques	Desport et al. 2001 (75)			Vaisman et al. 2009 (170)		
	Patients (n=62)	Témoins (n=31)	p	Patients (n=33)	Témoins (n=33)	p
Critères d'exclusion	Hyperthyroïdie, infection	SLA, Hyperthyroïdie, infection	-	Ventilation, nutrition entérale, causes d'HM autre que la SLA	SLA, causes d'HM autre que la SLA	-
Age (années)	63 ± 11	66 ± 3	NS	59 ± 13	58 ± 12	NS
Durée d'évolution (mois)	24 ± 26	-	-	23 ± 14	-	-
ALS-FRS	29 ± 7	-	-	25 ± 8	-	-
Formes bulbaires (%)	34	-	-	36	-	-
Sex-ratio H/F	1,03	NP	NP	2,2	2,2	-
Poids (kg)	65 ± 16	70 ± 11	NS	65 ± 11	85 ± 15	p=0,0001
IMC (kg/m ²)	25 ± 5	25 ± 3	NS	23 ± 3	29 ± 5	p<0,0001
MM (kg)	47 ± 12 (impédancemétrie ; formule validée)	49 ± 10 (impédancemétrie)	NS	42 ± 7 (DEXA)	55 ± 12 (DEXA)	p<0,0001
Appareil et méthodologie de CI	Deltatrac II, à jeun >10h, repos initial 20 minutes			Deltatrac II, à jeun >10h, repos initial 20 minutes		
QR	0,81 ± 0,04	0,79 ± 0,03	NS	0,81 ± 0,01	0,83 ± 0,05	NS
DERm (kcal/j)	1562 ± 342	1418 ± 191	p=0,003	1467 ± 218	1744 ± 367	p<0,0001
DER/MM (kcal/kg MM/j)	33*	29*	NP	35 ± 4	32 ± 4	p=0,01
ΔDER	15,9 ± 13,3%	NP	p<0,0001	+3,6	+3,8	NS

CI : Calorimétrie indirecte ; DERm : Dépense énergétique de repos mesurée ; F : Femme ; H : Homme ; MM : Masse maigre ; n : Nombre de sujets ; NP : Non précisé ; NS : Non significatif ; QR : Quotient respiratoire ; ΔDER : Pourcentage de variation de DER (= (DERm-DE Rc)/DERm*100)

*Valeurs de DER/MM calculée à partir des données de l'article, mais non publiées

Les résultats discordants de ces deux travaux ne permettaient donc pas de statuer définitivement sur l'existence d'une différence de niveau de DER entre patients et témoins. Il semblait donc justifié de mener une étude de plus grande ampleur comparant une cohorte de patients à une population saine, afin de confirmer cette association potentielle entre altérations métaboliques et SLA. La recherche de cette association spécifique entre HM et SLA a fait l'objet d'une étude originale décrite ultérieurement dans cette thèse.

La calorimétrie indirecte est un examen recommandé lors du suivi de la SLA. Cependant, l'examen nécessite un appareillage coûteux et souvent peu accessible en pratique clinique. Par ailleurs, ses conditions de réalisation, c'est-à-dire la durée longue (30 minutes) et le clinostatisme prolongé sont parfois incompatibles avec l'état clinique des malades. Ainsi, il semblait pertinent de tester l'hypothèse selon laquelle une équation parmi celles disponibles chez des sujets sains, d'utilisation plus simple en pratique, permettrait de définir la DER de façon concordante aux valeurs obtenues par la mesure en calorimétrie indirecte lors de la SLA. Si cette hypothèse était vérifiée, elle permettrait de faciliter l'évaluation de la DER lors de la SLA en pratique clinique. Si elle était infirmée, il semblait d'intérêt de créer une équation nouvelle, adaptée à la SLA. Cet axe de recherche a fait l'objet d'un travail clinique expérimental décrit ultérieurement dans cette thèse.

La dénutrition au diagnostic de la SLA ou lors de l'évolution est un facteur indépendant de mauvais pronostic pour la survie (1,76), et la perte pondérale au cours de l'évolution est associée à une altération du statut fonctionnel et de la qualité de vie (2-6). Un IMC bas au diagnostic, ou en baisse lors de l'évolution, est également associé à une majoration du risque de décès (20,76). L'élévation de la DER et l'HM, non compensés par des adaptations des apports alimentaires, exposent les patients à ces phénomènes de perte pondérale, de baisse d'IMC et de dénutrition. Ainsi, il semblerait logique que ces altérations métaboliques aient un impact péjoratif direct sur l'évolution de la maladie et la survie. D'après Bouteloup et al. en 2009, le suivi longitudinal de 28 patients sur une durée d'un an suggérait un décès significativement plus précoce chez les sujets hypermétaboliques (3). Néanmoins, l'analyse de survie par test du Log Rank réalisée dans ce travail ne permettait pas de confirmer cet impact délétère (3). Ainsi, les études antérieures aux travaux cliniques expérimentaux exposés dans cette thèse ne permettaient pas de statuer sur l'effet direct des altérations métaboliques sur le pronostic évolutif de la maladie. La réalisation d'une étude complémentaire à ce propos, incluant une large cohorte de patients semblait donc justifiée, afin de préciser l'impact pronostic de l'HM. Ce travail est présenté dans la deuxième partie de cette thèse.

Deuxième partie : TRAVAUX CLINIQUES EXPERIMENTAUX

La justification des travaux cliniques présentés dans cette thèse a été précisée en fin du chapitre précédent (*1.3.4. DER et SLA : terrains de recherche explorés dans ce travail*).

Les objectifs de ses travaux de recherche étaient de :

- Confirmer l'existence des modifications du niveau de dépense énergétique de repos et la présence d'un hypermétabolisme au cours de la SLA ;
- Proposer une méthode d'évaluation de la DER simple d'utilisation en pratique courante, adaptée aux patients atteints de SLA ;
- Étudier l'impact de l'hypermétabolisme sur l'évolution de la maladie.

Ces travaux s'articulent autour de plusieurs questions de recherche, qui ont fait l'objet de quatre articles, qui ont été publiés dans des revues internationales :

- **Question 1** : L'hypermétabolisme existe-t-il réellement dans la SLA ?
 - Article N°1 : Increased resting energy expenditure compared to predictive theoretical equations in Amyotrophic lateral sclerosis
 - Article N° 2 : Hypermetabolism is a reality in amyotrophic lateral sclerosis compared to healthy subjects
- **Question 2** : Comment évaluer le plus simplement la dépense énergétique de repos des patients atteints de SLA ?
 - Article N°3: Resting energy expenditure equations in Amyotrophic Lateral Sclerosis, creation of an ALS-specific equation
- **Question 3** : L'hypermétabolisme a-t-il un impact sur la survie lors de la SLA ?
 - Article N°4 : Hypermetabolism is a deleterious prognostic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis

Dans ce travail de thèse, nous avons choisi de présenter ces articles selon l'ordre logique des 3 questions de recherche, et non selon la chronologie de publication.

Ces travaux ont également fait l'objet de nombreuses communications orales ou affichées, en congrès nationaux et internationaux, non détaillées dans cette thèse.

ARTICLE N°1

Increased resting energy expenditure compared to predictive theoretical equations in Amyotrophic lateral sclerosis

Article N°1

Increased resting energy expenditure compared to predictive theoretical equations in Amyotrophic Lateral Sclerosis

Pierre Jésus, **Philippe Fayemendy**, Benoit Marin, Marie Nicol, Huguette Sourisseau,
Yves Boirie, Stéphane Walrand, Najate Achamrah, Moïse Coëffier, Pierre-Marie Preux,
Géraldine Lautrette, Philippe Couratier, Jean-Claude Desport

Publication :

– Nutrition. 2020 ; 77 : 11085 (*IF* 2019 = 3,639)

→ DOI : 10.1016/j.nut.2020.110805

Collaborations :

- Unité de Nutrition, CHU de Limoges
- Centre SLA, CHU de Limoges
- UMR 1094 Inserm associé IRD – Neuroépidémiologie Tropicale (NET), Université de Limoges
- UMR INRA 1019, Unité de Nutrition Humaine, CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand
- Unité de Nutrition, Inserm UMR 1073, Université Rouen Normandie

Niveau de participation : Recueil de la base de données – Participation à la rédaction de l'article

Descriptif du travail :

A notre connaissance, les études évaluant la DER chez les patients SLA se basent toutes sur les équations de HB1919 (10), qui permettent d'obtenir la valeur prédictive de la DER avec le meilleur pourcentage de bonne prédiction pour les sujets sains de corpulence normale (225). L'utilisation des équations de HB1919 n'est pas validée lors de la SLA. Il est possible que les modifications de DER objectivées au cours de la maladie soient liées à un biais en rapport

avec l'utilisation de ces formules. En pratique, d'autres équations de calcul de la DER peuvent être appliquées. L'hypothèse d'une augmentation de la DER lors de la SLA, quelle que soit la formule prédictive utilisée, permettrait de conforter l'idée d'une altération métabolique lors de la maladie. L'objectif principal de ce travail était de comparer la DER mesurée (DER_m) en calorimétrie indirecte à la DER calculée (DER_c) par plusieurs équations prédictives dans une cohorte de patients atteints de SLA. L'objectif secondaire était de définir le seuil d'élévation de la DER associé à un risque évolutif plus élevé.

Ce travail portait sur une cohorte de 405 patients atteints de SLA, suivis par le centre référent du CHU de Limoges, entre 1996 et 2014. L'examen nutritionnel comportait des mesures anthropométriques (poids, taille, calcul de l'IMC, pli cutané tricipital) et une impédancemétrie corporelle totale. La DER_m était mesurée par CI, selon la méthodologie usuelle (222,224). Douze formules prédictives étaient utilisées pour l'estimation de la DER_c : équations HB1919, versions révisées de Harris et Benedict de 1984 (HB1984), World Schofield (WSchofield), De Lorenzo, Johnstone et Mifflin St. Jeor's (Mifflin), world health organization / food and agriculture organization of the United Nations (WHO/FAO), Owen, Fleisch, Wang, Rosenbaum et Nelson. Le niveau de variation de DER (Δ DER), en pourcentage, était calculé selon la formule suivante :

$$\Delta\text{DER} (\%) = (\text{DER}_m [\text{kcal} / \text{jour}] - \text{DER}_c [\text{kcal} / \text{jour}]) / \text{DER}_m [\text{kcal} / \text{jour}] * 100$$

L'HM était défini par une Δ DER supérieure à +10%. L'atteinte fonctionnelle était définie selon l'échelle ALSFRS-R, lors de l'évaluation initiale et finale. Le calcul de la pente d'ALSFRS-R (en points par mois entre le diagnostic et l'évaluation finale) permettait de définir la rapidité de l'évolution de la maladie. La fonction respiratoire était évaluée par mesures répétées de la capacité vitale (CV) forcée. Le calcul de la pente de CV (en % par mois entre le diagnostic et l'évaluation finale) permettait de définir la rapidité de la dégradation de la fonction respiratoire. La durée de survie depuis le diagnostic était définie par le décès du patient ou la pose d'une trachéotomie. La pente de CV, d'ALSFRS-R et la survie étaient comparées pour les patients avec ou sans Δ DER supérieure à +10 % ou +20%, pour chaque équation étudiée. L'analyse statistique utilisait les tests du Chi² et de Mann-Whitney, et le test du Log-rank pour l'analyse de survie.

Trois cent quinze patients étaient inclus. Les patients avaient des caractéristiques neurologiques et d'évolution comparables à celles d'autres études de la littérature. La DER_m médiane était de 1503 (1290 – 1698) kcal/jour, plus élevée que la DER_c, quelle que soit la formule utilisée ($p < 0,001$) (cf. Figure ci-dessous A). Il existait donc une élévation systématique

de la DER, avec un niveau médian de variation compris entre 5,2% et 21,4% selon la formule utilisée (cf. Figure ci-dessous B). Un hypermétabolisme était retrouvé chez 35,2% à 76,3% des patients, selon les douze équations testées (cf. Figure ci-dessous C). Une variation de DER supérieure à +20% étaient retrouvée chez 14,6% à 53,3% des patients.

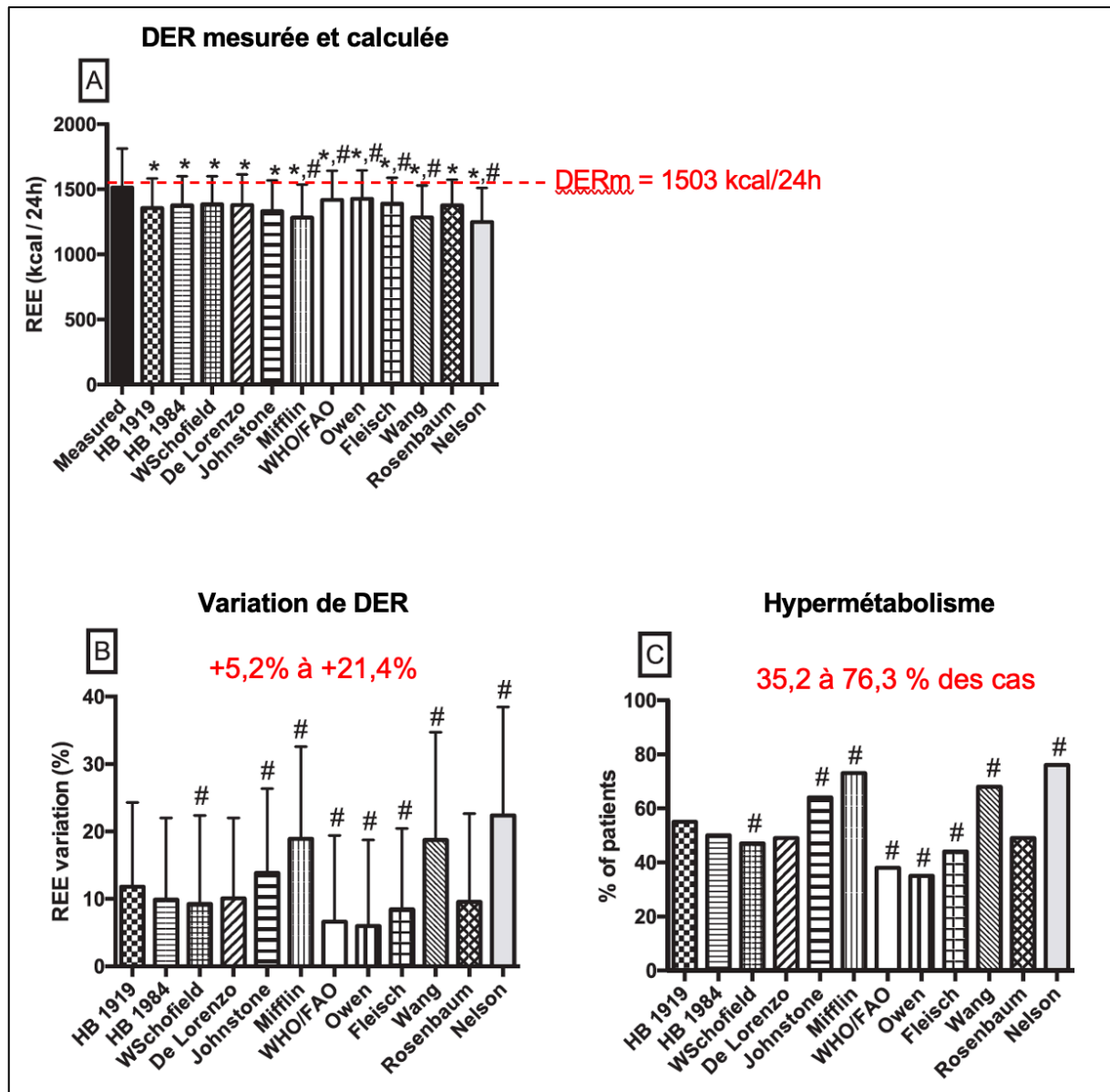


Figure : DER_m et DER_c, variation de DER et pourcentage de patients présentant un hypermétabolisme (n=315) selon les 12 équations testées

Ces premiers résultats, avec les 12 équations prédictives testées, confortaient donc la notion d'élévation de la DER et l'existence d'un HM, et ceci de manière fréquente lors de la SLA. Ces

altérations, suggérées dans les études antérieures (3,4,16,75,185,186), n'étaient donc pas liées à un biais d'utilisation des formules de HB1919.

Ce travail permettait par ailleurs d'objectiver une influence du niveau de Δ DER sur l'évolution respiratoire, l'évolution du statut fonctionnel et la survie.

- Les patients avec un seuil de Δ DER supérieur à +10%, selon les équations de HB1919, avaient une détérioration de la fonction respiratoire plus rapide que les autres (perte médiane de CV de -3,2% par mois vs -2,2% par mois, $p = 0,03$). Néanmoins, pour ce seuil de 10%, aucune autre évolution péjorative n'était constatée, quelle que soit l'équation testée.
- Les patients avec un seuil de Δ DER supérieur à +20%, selon l'utilisation des équations de HB1919, HB1984 et Mifflin, avaient un risque de décès significativement plus élevé que les autres. Ainsi le risque était majoré de 42% (IC95% : 1,1 - 1,99 ; $p = 0,01$) selon les équations de HB1919, de 38% (IC95% : 1,06 - 1,92 ; $p = 0,02$) pour HB1984 et de 42% (IC95% : 1,14- 1,83 ; $p = 0,003$) pour Mifflin. Avec l'utilisation de la formule de Mifflin, ces patients présentaient également une détérioration plus rapide de leur état respiratoire et fonctionnel ($p = 0,02$ et $p = 0,003$, respectivement).

Ces résultats secondaires suggèrent que l'élévation de la DER, surtout lorsqu'elle est majeure ($>+20\%$ de la valeur théorique), serait un facteur pronostic lors de la SLA, à la fois pour la survie, l'altération fonctionnelle et respiratoire. Ce point spécifique sera discuté de façon plus approfondie dans la description de l'article N°4 (*Hypermetabolism is a deleterious prognostic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis*).

Bien que ce travail ait été réalisé sur un nombre élevé de patients, les données étaient extraites des bases du centre de référence SLA du CHU de Limoges et non d'un registre. Ceci représentait une limite en termes de représentativité de la population d'étude, qui est commune à tous les travaux cliniques expérimentaux présentés dans cette thèse. Il était ainsi possible que les formes les plus sévères, d'évolution très rapide, ou au contraire les formes d'évolution lente à diagnostic tardif n'aient pas été systématiquement adressées vers le centre de référence. Ce biais semblait cependant minimisé, puisque l'exhaustivité de la base de données du centre SLA était estimée à 80% par Marin et al. en 2014 (18).

Au total, ce travail confirmait donc une élévation de la DER et l'existence d'un HM lors de la SLA, quelle que soit l'équation utilisée. Il suggérait que les altérations majeures du métabolisme de repos, c'est-à-dire les variations supérieures à +20% entre la DER_m et la DER_c, étaient fréquentes, et seraient associées à une évolution plus péjorative de la maladie.

La mesure de la DER par CI apparait donc comme essentielle en pratique clinique pour caractériser le niveau métabolique et dépister les situations à risque d'évolution délétère aggravée. Ce travail soulignait par ailleurs que les équations de HB1919, HB1984 et Mifflin seraient les plus pertinentes à utiliser en routine comme référence en comparaison à la CI afin de dépister ces situations à risque.

Cependant, si l'HM existe dans la SLA, ce travail ne permettait pas de juger de la liaison entre ce phénomène et la maladie et d'affirmer que les altérations de la DER sont spécifiques à la SLA. Ces résultats nous ont donc encouragés à poursuivre ces investigations par la comparaison du statut métabolique des patients en comparaison à une population témoin (*Article N°2*).

Autres communications portant sur ce travail :

- Communications affichées en congrès international
 - o ENCALS congress, Tours (France), May 15-17 2019
 - o 39th ESPEN congress, The Hague (Netherlands), September 9-12 2017
- Communications affichées en congrès national
 - o JR3 SLA, Paris (France), 16-17 octobre 2017



Applied nutritional investigation

Increased resting energy expenditure compared with predictive theoretical equations in amyotrophic lateral sclerosis



Pierre Jésus M.D., Ph.D. ^{a,b,c,*}, Philippe Fayemendy M.D. ^{a,b,c}, Benoit Marin M.D., Ph.D. ^{b,c,d}, Marie Nicol M.Sc. ^{b,c,e}, Huguette Sourisseau R.N. ^a, Yves Boirie M.D., Ph.D. ^{f,g}, Stéphane Walrand Ph.D. ^g, Najate Achamrah M.D., Ph.D. ^{h,i}, Moïse Coëffier Ph.D. ^{h,i}, Pierre-Marie Preux M.D., Ph.D. ^{b,c,d}, Géraldine Lautrette M.D. ^e, Philippe Couratier M.D., Ph.D. ^{b,c,e}, Jean-Claude Desport M.D., Ph.D. ^{a,b,c}

^a Nutrition Unit, University Hospital of Limoges, Limoges, France

^b INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), U1094, Tropical Neuroepidemiology, Limoges, France

^c University of Limoges, UMR_S 1094, Tropical Neuroepidemiology, Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, CNRS FR3503 GBST, Limoges, France

^d Center of Epidemiology, Biostatistics and Research Methodology, University Hospital of Limoges, Limoges, France

^e Amyotrophic lateral sclerosis center, University Hospital of Limoges, Limoges, France

^f Université Clermont Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, Service de Nutrition Clinique, CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand, France

^g Université Clermont Auvergne, INRA, UNH, Unité de Nutrition Humaine, CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand, France

^h Nutrition Department, Clinical Investigation Centre CIC-1404, University Hospital, Rouen, France

ⁱ INSERM UMR 1073, Nutrition, Inflammation and Gut-Brain axis dysfunction, Normandie University, UNIROUEN, Rouen, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Amyotrophic lateral sclerosis
Metabolic rate
Resting energy expenditure
Predictive equation
Evolution
Survival

ABSTRACT

Objectives: Approximately 50% to 60% of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is characterized by an increase in metabolic rate. The Harris and Benedict (HB) 1919 formula is the equation mainly used to calculate resting energy expenditure (cREE) compared with measured REE (mREE) by indirect calorimetry (IC), but other formulas are also applied in current practice. The present study aimed to assess mREE in patients with ALS compared with 12 cREE formulas and study the relevant threshold of REE variation to screen patients with a higher evolving risk.

Methods: Nutritional assessments and body composition (by bioimpedance analysis) were performed in patients with ALS. mREE was measured by IC, and cREE was calculated using the HB 1919, HB 1984, World Schofield, De Lorenzo, Johnstone, Mifflin, World Health Organization/Food and Agriculture Organization, Owen, Fleisch, Wang, Rosenbaum, and Nelson formulas. Functional and respiratory evolution and survival by log-rank test according to two thresholds of REE variation (10% and 20%) were studied.

Results: A total of 315 patients with ALS were included in the study. The median mREE was 1503 kcal/24 h (range, 1290–1698 kcal/24 h), which was higher than all predictive equations ($P < 0.0001$). Depending on the predictive equation, REE variation >10% and 20% was found in 35.2% to 76.3% and 14.6% to 53.3% of patients with ALS, respectively. Patients with an REE variation >20% with HB 1919 and HB 1984 had a lower survival. Moreover, with this same threshold and the Mifflin formula, patients had higher functional and respiratory evolutions and lower survival.

Conclusions: The increase in metabolic rate is present according to the different cREE formulas used compared with IC. In clinical practice, REE formulas (e.g., HB 1919, HB 1984, or Mifflin) can be used as a reference value compared with IC to screen patients with ALS with an REE variation >20% and a higher evolving risk.

© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

PJ, PC, JCD designed the research. PJ, PF, YB, SW, NA, MC, HS, GL, PC and JCD conducted the research; PJ, PF, MN, YB, SW, NA, MC and JCD provided essential materials (databases). PJ performed the statistical analysis. PJ, PF, PMP, PC, JCD, BM wrote the paper. PJ and JCD had primary responsibility for the final content. All authors read and approved the final manuscript

*Corresponding author. Tel.: +33 5 55 05 66 21; fax: +33 5 55 05 63 54.

E-mail address: pierre.jesus@chu-limoges.fr (P. Jésus).

<https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110805>

0899-9007/© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rare and severe neurodegenerative disease with an age at the time of diagnosis of 65 to 70 y and a median survival of 25 to 30 mo after diagnosis in Europe [1]. Its incidence is stable at around 2 per 100 000 person y in Western populations [1]. Studies report that for 9% to 55% of

patients, malnutrition is present and is an independent factor for survival [2–4]. One cause of malnutrition is an abnormal increase of resting energy expenditure (REE) [4–9]. The reference method to assess REE is measuring (mREE) by indirect calorimetry (IC) [6,7,10–13]. When this method is not available, predictive formulas are used to calculate theoretical REE (cREE), principally the Harris and Benedict 1919 (HB 1919) formula [6,7,10–14].

The increase of metabolic rate in ALS is defined by more than +10% of REE variation between mREE and cREE [4–7,14]. Using HB 1919 for cREE, this REE variation >10% was found in 48.0% to 68.0% of patients with ALS [4–7,14]. Funalot et al. reported that all of 11 patients with a familial form of ALS and SOD1 mutation had an increase in metabolic rate [10]. In patients with ALS and this increase in metabolic rate, the level of REE variation was +10 to 20% [4–7]. The REE variation during ALS is a prognostic factor for the survival of patients with an REE variation greater than +20% [15,16]. However, Vaisman et al. found a +3.6% REE variation in patients with ALS but no difference compared with healthy controls [12]. All these data were derived using only HB 1919 equations [17]. Thus, authors are not in agreement about this increase in metabolic rate in ALS and the validity of the HB 1919 formula. Therefore, an assessment of REE variation in ALS using REE formulas other than HB 1919 is necessary.

The aim of our study was to assess the level of REE and REE variation in patients with ALS using 12 predictive formulas commonly used in healthy patients (HB 1919, HB 1984, World Schofield [WSchofield], De Lorenzo, Johnstone, Mifflin St. Jeor [Mifflin]) [18] and ALS studies (HB 1919, World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations [WHO/FAO], Owen, Fleisch, Wang, Rosenbaum, Mifflin and Nelson) [6,7,19–21]. In addition, we studied the relevant threshold of REE variation to screen patients with a higher evolving risk.

Methods

Patients with ALS were diagnosed according to the Airlie House criteria (i.e., definite, probable, or laboratory-supported probable and possible) [22], used in

the ALS Expert Center in Limoges, France, and all patients were treated with riluzole. IC was performed <12 mo after diagnosis. The respiratory quotient (RQ) during IC was between 0.7 and 0.87 [23]. The general data were sex and date of IC. The data were collected prospectively and extracted from the CleanWEB database of the Limoges ALS Expert Center. The databases were validated by the French Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL; reference: DP/DMS/D074591, No. 1244525). The patients with ALS gave their informed consent for the data collection.

The nutritional assessment of the patients with ALS was performed within 4 mo after diagnosis in the Nutrition Unit of the University Hospital of Limoges, France. Patients were weighed while wearing underwear using a SECA electronic balance that records to 0.1 kg (Vogel & Halke, Hamburg, Germany) in an upright position or on a SECA weighing chair if the patient could not stand upright. Height was measured using a SECA gauge that records to 0.2 cm (Vogel & Halke, Hamburg, Germany) in an upright position or using the Chumlea formulas for people age >60 y who could not be held vertically [24].

Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg)/height × height (m²). Malnutrition was defined according to the French criteria with a BMI score <18.5 for patients age <70 y and <21.0 for those >70 y [25]. Normal status was defined as a BMI between 18.5 and 24.9 for patients age <70 y and between 21.0 and 26.9 for patients age >70 y. Overweight was defined as a BMI score between 25.0 and 29.9 for patients age <70 y and between 27.0 and 29.9 for patients age >70 y. Obesity was defined as a BMI score ≥30.

Body composition, fat-free mass (FFM [kg]), and fat mass (FM [kg]) were calculated by bioelectrical impedance analysis (BIA) with the validated formula of Desport et al. for patients with ALS (FFM = (0.436 × W) + (0.349 × mean H²/Z50) – (0.695 × mean triceps skinfold [TSF]) + 9.245 with FFM in kg, W in kg, H in cm, Z in Ohm, and TSF in mm) with the Anlycor device (Eugédia, Chambly, France) [26]. The TSF necessary for the formula by Desport et al. was obtained from the average of three measurements on each side with a Harpenden caliper (Baty International, Burgess Hill, United Kingdom) according to the usual modalities [27].

IC was performed during 30 min with the Quark RMR with canopy (Cosmed, Rome, Italy) for patients with ALS after calibration of the instrument (±0.02% on absolute concentration of expired CO₂ and inspired O₂) [23]. IC was performed in the morning after 12 h of fasting at home without treatment, drink, tobacco, or chewing gum during this period of fasting. IC was realized in a supine position and at rest. The patient did not have physical activity before the IC nor sleep during the examination nor hyperventilation. During IC, RQs between 0.7 and 0.87 were needed [28]. The REE was also calculated (cREE in kcal/24 h) according to 12 predictive formulas (HB 1919, HB 1984, WSchofield, De Lorenzo, Johnstone, Mifflin, WHO/FAO, Owen, Fleisch, Wang, Rosenbaum, and Nelson; Table 1) [18,19,21].

Results in kJ (WSchofield, De Lorenzo, Johnstone, and Nelson) were converted to kcal by multiplying by 0.2388. The REE variation (in %) for each predictive

Table 1
Resting energy expenditure formulas used

Harris & Benedict 1919	Men: (Weight [kg] × 13.7516) + (Height [cm] × 5.0033) – (Age [y] × 6.755) + 66.473 Women: (Weight [kg] × 9.5634) + (Height [cm] × 1.8496) – (Age [y] × 4.6756) + 65.0955
Harris & Benedict 1984	Men: (Weight [kg] × 13.397) + (Height [cm] × 4.799) – (Age [y] × 5.677) + 88.362 Women: (Weight [kg] × 9.247) + (Height [cm] × 3.098) – (Age [y] × 4.33) + 477.593
World Schofield	Men, age 18–30 y: (0.063 × Weight [kg]) + 2896 Men, age 30–60 y: (0.048 × Weight [kg]) + 3.653 Men, age >60 y: (0.049 × Weight [kg]) + 2.459 Women, age 18–30 y: (0.052 × Weight [kg]) + 2.036 Women, age 30–60 y: (0.034 × Weight [kg]) + 3.538 Women, age >60 y: (0.038 × Weight [kg]) + 2.755
De Lorenzo	Men: (53.284 × Weight [kg]) + (20.957 × Height [cm]) – (23.859 × Age [y]) + 487 Women: (46.322 × Weight [kg]) + (15.744 × Height [cm]) – (16.66 × Age [y]) + 944
Johnstone	(90.2 × FFM [kg]) + (31.6 × FM [kg]) – (122 × Age [y]) + 1613
Mifflin St. Jeor	Men: (9.99 × Weight [kg]) + (6.2 × Height [cm]) – (4.92 × Age [y]) + 5 Women: (9.99 × Weight [kg]) + (6.2 × Height [cm]) – (4.92 × Age [y]) – 161
World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations	Men, age 18–30 y: (15.4 × Weight [kg]) – (27 × Height [cm]) + 717 Men, age 31–60 y: (11.3 × Weight [kg]) + (16 × Height [cm]) + 901 Men, age >60 y: (8.8 × Weight [kg]) + (1128 × Height [cm]) – 1071 Women, age 18–30 y: (13.3 × Weight [kg]) + (334 × Height [cm]) + 35 Women, age 31–60 y: (8.7 × Weight [kg]) – (25 × Height [cm]) + 865 Women, age >60 y: (9.2 × Weight [kg]) + (637 × Height [cm]) – 302
Owen	Men: 879 + 10.2 × Weight (kg) Women: 795 + 7.18 × Weight (kg)
Fleisch	Men: 24 × BSA × (38 – 0.073 × (Age [y] – 20)) Women: 24 × BSA × (35.5 – 0.064 × (Age [y] – 20))
Wang	24.6 × FFM (kg) + 175
Rosenbaum	(17.2 × FFM [kg]) + (10.5 × FM [kg]) + 375
Nelson	(108 × FFM [kg]) + (16.9 × FM [kg])

BSA, body surface area; FFM, fat-free mass; FM, fat mass
BSA = 0.007184 × (Height [cm]^{1.725}) × (Weight [kg]^{0.425})

Table 2
Characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis (n = 315)

	Median (IQR) n (%)	Missing data
Age (y)	66.6 (56.9–74.1)	0
Men (%)	161 (51.1)	0
Weight (kg)	65.0 (57.3–74.7)	0
Height (cm)	163.0 (155.0–171.0)	0
Body mass index (kg/m ²)	24.2 (22.0–27.6)	0
Nutritional status		0
- Malnutrition	30 (9.5)	
- Normal	168 (53.3)	
- Overweight	73 (23.2)	
- Obesity	44 (14.0)	
Fat-free mass (kg)	44.4 (36.9–51.9)	28
Fat mass (kg)	20.7 (15.2–25.4)	28
ALSFRS-R (points)	40 (35–43)	24
Forced vital capacity (%)	90.0 (69.0–106.0)	76

ALSFRS-R, amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised; IQR, interquartile range

formula used was calculated according to the formula: $(mREE [kcal/24 h] - cREE [kcal/24 h]) / cREE [kcal/24 h] * 100$. Increase in metabolic rate was defined by REE variation > 10% of the theoretical value for each predictive formula used [6,7,10]. A major increase in metabolic rate was defined by an REE variation >20% of the theoretical value for each predictive formula used [15,16].

The ALS functional rating scale (ALSFRS; 40 points before 2009) and ALSFRS-revised (ALSFRS-R; 48 points after 2009) were collected. To homogenize the results, ALSFRS was converted into a score of 48 points [29]. The ALSFRS-R slope (in points/mo) from diagnosis to the last assessment was calculated according to the formula: $(ALSFRS-R \text{ score at the last assessment} - ALSFRS-R \text{ score at diagnosis}) / (\text{time from diagnosis to the last assessment [mo]})$. Forced vital capacity (FVC, % of the theoretical value) was collected using a Hans Rudolph pneumotachograph

integrated into a body plethysmography system 1085 (CPF Medical Graphics, St Paul, MN). The FVC slope (in percent/mo) from diagnosis to the last assessment was also calculated according to the following formula: $(FVC \text{ at the last assessment} - FVC \text{ at diagnosis}) / (\text{time from diagnosis to the last assessment [mo]})$.

The statistical analysis was performed using GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software Inc, La Jolla, CA). Quantitative variables were expressed with the median (interquartile range). The qualitative variables were expressed in number and percentage. Normality was studied using the Shapiro-Wilk test. Comparisons of quantitative variables were made using a nonparametric Mann-Whitney test. Comparisons of the qualitative variables were made using the χ^2 test. Comparative analyses were conducted. mREE and cREE with HB 1919 was compared with all cREE with other formulas, REE variation and percentage of patients with REE variation over 10% and 20% with HB 1919 versus other formulas. The FVC and ALSFRS-R slopes were compared between patients with or without REE variation over 10% and 20% according to each REE formula used. For the survival analysis, the event was the date of death or tracheostomy. The univariate survival analysis between patients with or without REE variation over 10% and 20% (according to each REE formula used) was performed using the log-rank test. The threshold of significance for all statistical analyses was $P < 0.05$. We complied with the STROBE statement to be in agreement for observational cross-sectional studies [30].

Results

The nutritional characteristics of patients with ALS are presented in Table 2. From November 1996 to November 2014, 405 patients with ALS had IC, and 90 patients were excluded (Fig. 1). The 315 patients included had a median age at IC of 66.6 y (range, 56.9–74.1 y) with a sex ratio of 1.0. The median BMI score was 24.2 kg/m² (range, 22.0–27.6 kg/m²). Missing data on BIA measurement could not be realized for 28 patients.

Figure 2 shows the mREE and REE variations and percentages of patients with an REE variation >10%. mREE was 1503 kcal/24 h

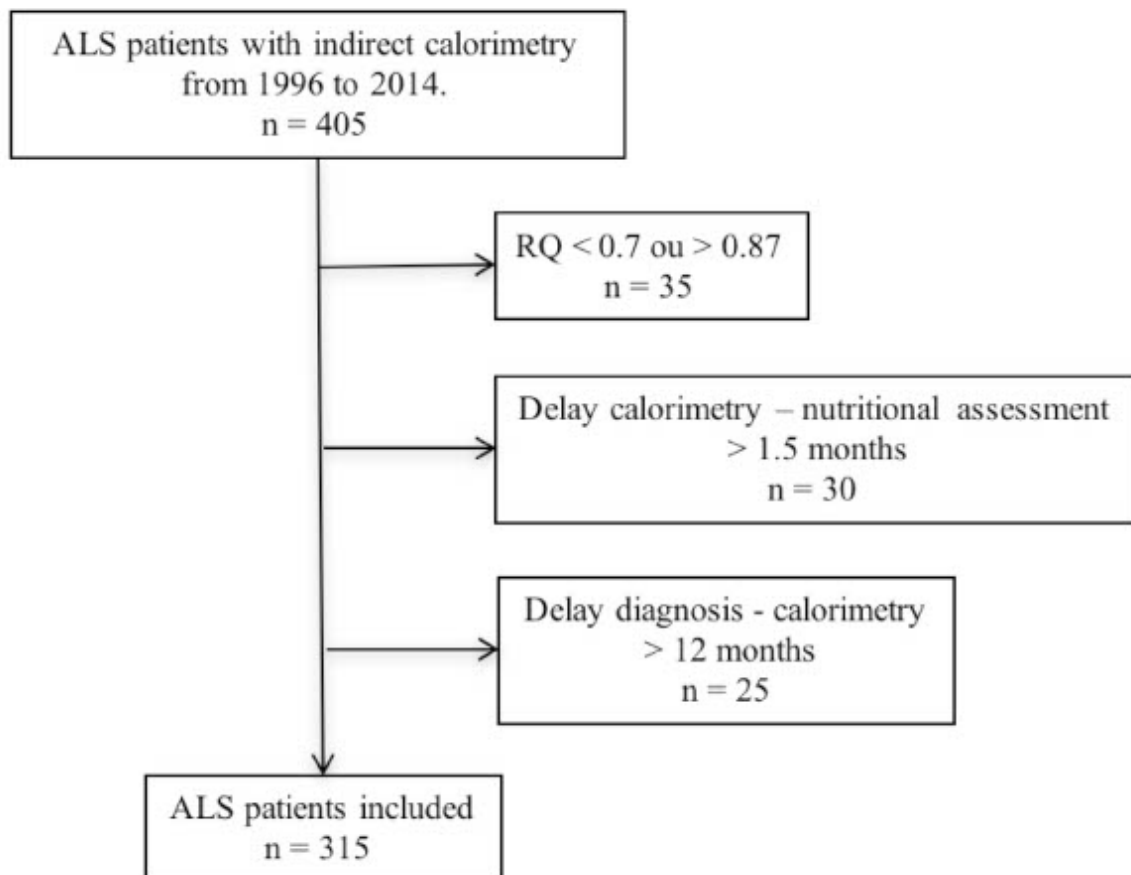


Fig. 1. Flowchart of ALS patients included in the study.

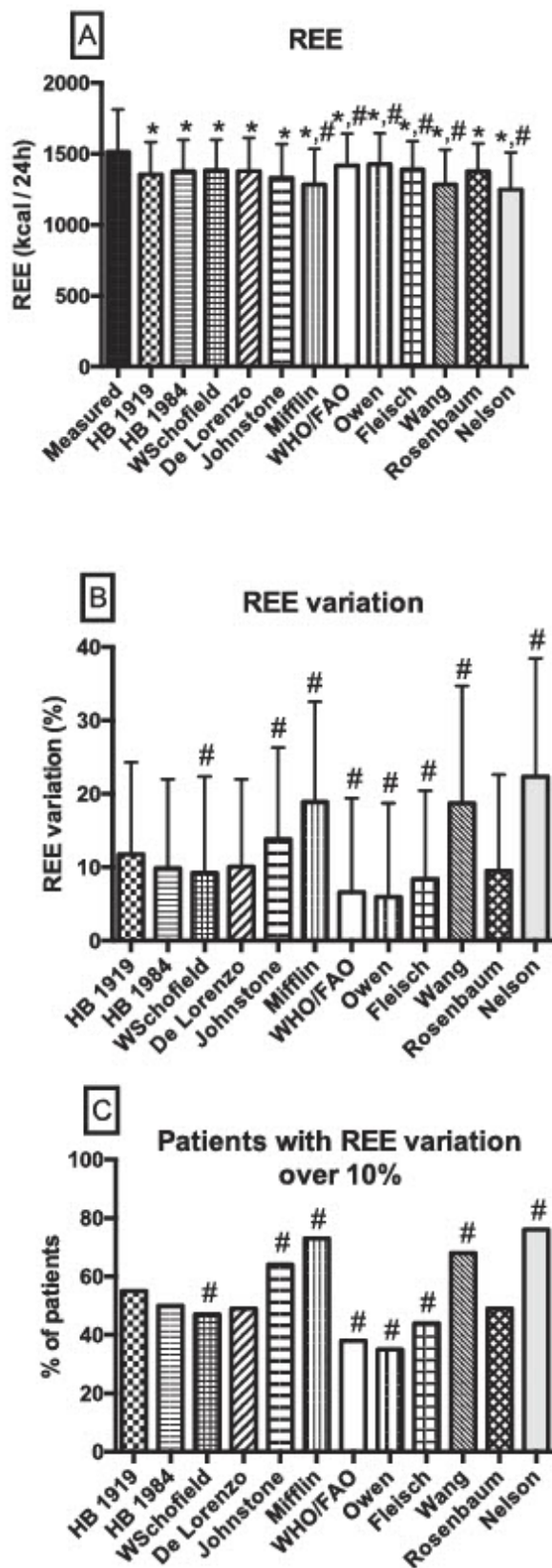


Fig. 2. Resting energy expenditure (REE), REE variation and percentage of patients with REE variation over 10% in ALS patients (n = 315) according to the 12 predictive formulas used.

(range, 1290–1698 kcal/24 h), which is higher than cREE with the formulas ($P < 0.0001$ whatever the equation used). An increase in metabolic rate with an REE variation $>10\%$ was found in 35.2% to 76.3% of cases (Table 3). These percentages were lower for WSchofield, WHO/FAO, Owen, and Fleisch versus HB 1919 ($P = 0.03$; $P < 0.0001$; $P < 0.0001$; and $P = 0.007$, respectively) and higher for Johnstone, Mifflin, Wang, and Nelson versus HB 1919 ($P = 0.03$; $P < 0.0001$; $P = 0.003$, and $P < 0.0001$, respectively). Nelson equations provided the highest REE variation compared with HB 1919. An REE variation $>20\%$ was found in 14.6% to 53.3% of patients (Table 3).

Patients with the same metabolic status as HB 1919 using the other predictive formulas are presented in Figure 3. Concerning the patient with an REE variation $<10\%$, more than 80% of patients kept the same metabolic status with the HB 1984, WSchofield, De Lorenzo, WHO/FAO, Owen, Fleisch, and Rosenbaum formulas with respect to HB 1919. Concerning the patient with an REE variation $>20\%$, more than 80% of patients kept the same metabolic status with the HB 1984, De Lorenzo, Johnstone, Mifflin, and Nelson formulas with respect to HB 1919.

The respiratory and functional evolutions and survival of patients with or without REE variation $>10\%$ and 20% are presented in Tables 4 and 5. With a threshold of REE variation of 10% , only with the HB 1919 was the formula respiratory evolution the worst in patients $>10\%$ (Table 4). No other pejorative evolution was found in these patients according to the different formulas studied. With a threshold of REE variation of 20% , using the HB 1919, HB 1984, and Mifflin formulas, patients $>20\%$ had a lower survival compared with the other patients ($P = 0.01$; $P = 0.02$; and $P = 0.003$, respectively; Table 5). Moreover, with the Mifflin formula, patients $>20\%$ had more severe respiratory and functional evolutions ($P = 0.02$ and $P = 0.03$, respectively).

Discussion

This study assessed the increase in metabolic rate in patients with ALS with 12 equations to evaluate cREE compared with mREE by IC. The results strongly suggest that the increase in metabolic rate is a reality in patients with ALS. REE variation was in accordance with the main previous studies [6,7,11,13–16]. REE variation $>10\%$ was very prominent, with a prevalence of 55.2% with the HB 1919 reference equation, and this phenomenon was confirmed with all formulas used (35.2%–76.3% of cases). A major REE variation $>20\%$ was found in 14.6% to 53.3% of patients in our study

Table 3

Patient with increase in metabolic rate according to the predictive formula used and compared with HB 1919

	Total (10% < REE variation) n (%)	10% < REE variation ≤ 20% n (%)	20% < REE variation n (%)
HB 1919	174 (55.2)	101 (32.1)	73 (23.1)
HB 1984	157 (49.8)	94 (29.8)	63 (20.0)
World Schofield	147 (46.7)*	85 (27.0)	62 (19.7)
De Lorenzo	155 (49.2)	92 (29.2)	63 (20.0)
Johnstone	184 (64.1)*	101 (35.2)	83 (28.9)
Mifflin St. Jeor	229 (72.7)*	78 (24.8)*	151 (47.9)*
WHO/FAO	121 (38.4)*	74 (23.5)*	47 (14.9)*
Owen	111 (35.2)*	65 (20.6)*	46 (14.6)*
Fleisch	140 (44.4)*	89 (28.2)	51 (16.2)*
Wang	194 (67.6)*	71 (24.7)*	123 (42.9)*
Rosenbaum	141 (49.1)	76 (26.5)	65 (22.6)
Nelson	219 (76.3)*	66 (23.0)*	153 (53.3)*

HB, Harris & Benedict; REE, resting energy expenditure, WHO/FAO, World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations

* $P < 0.05$ compared with HB 1919

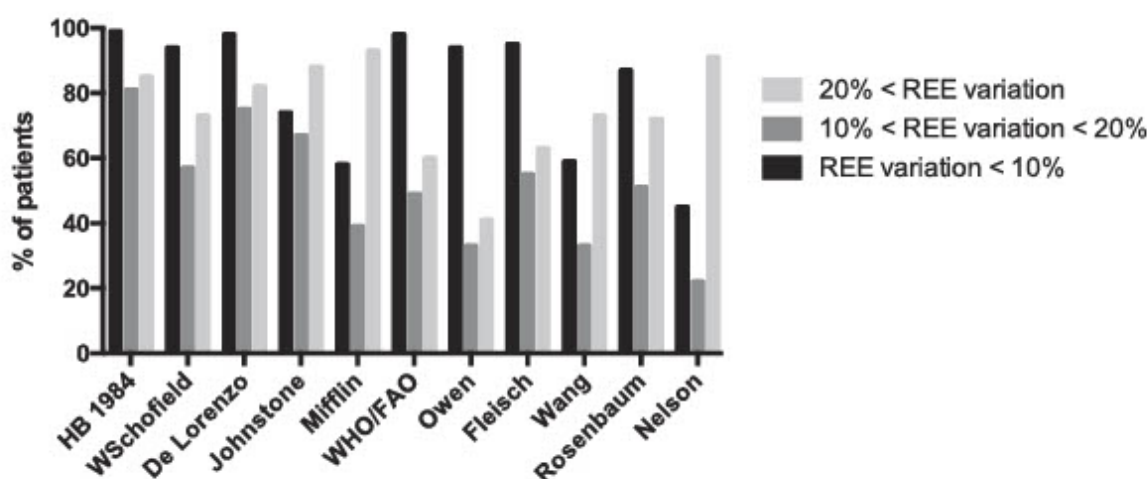


Fig. 3. Patients with the same metabolic status as Harris and Benedict 1919 using the other predictive formulas.

Table 4

Respiratory and functional evolutions and survival according to a threshold of REE variation of 10% with the different predictive formula used

	FVC slope (%/month) (n = 171)			ALSFRS-R slope (points/month) (n = 264)			Survival (n = 315)	
	REE variation \leq 10% Median (IQR)	REE variation >10% Median (IQR)	P	REE variation \leq 10% Median (IQR)	REE variation >10% Median (IQR)	P	REE variation >10% vs. \leq 10% HR (95% CI)	P
HB 1919	-2.2 (-4.2 to -1.1)	-3.2 (-6.2 to -1.5)	0.03*	-1.1 (-1.9 to -0.6)	-1.3 (-2.0 to -0.6)	0.61	1.13 (0.89 to 1.43)	0.31
HB 1984	-2.3 (-4.3 to -1.1)	-3.1 (-6.2 to -1.5)	0.11	-1.2 (-2.0 to -0.6)	-1.2 (-2.0 to -0.6)	0.97	1.11 (0.88 to 1.40)	0.40
World Schofield	-2.5 (-4.7 to -1.1)	-2.7 (-6.2 to -1.5)	0.20	-1.2 (-2.1 to -0.7)	-1.2 (-1.9 to -0.5)	0.39	1.04 (0.81 to 1.31)	0.77
De Lorenzo	-2.4 (-4.5 to -1.1)	-3.0 (-6.1 to -1.4)	0.23	-1.2 (-2.0 to -0.6)	-1.2 (-2.0 to -0.6)	1.00	1.16 (0.92 to 1.47)	0.20
Johnstone	-2.3 (-4.2 to -0.8)	-3.0 (-5.8 to -1.4)	0.12	-1.2 (-2.0 to -0.6)	-1.3 (-2.0 to -0.6)	0.91	1.06 (0.82 to 1.36)	0.68
Mifflin St. Jeor	-2.3 (-4.2 to -1.0)	-3.0 (-6.1 to -1.2)	0.09	-1.1 (-1.9 to -0.6)	-1.2 (-2.0 to -0.6)	0.67	1.29 (1.00 to 1.65)	0.06
WHO/FAO	-2.7 (-5.1 to -1.1)	-2.7 (-6.1 to -1.7)	0.30	-1.2 (-2.1 to -0.6)	-1.3 (-1.9 to -0.6)	0.98	1.03 (0.81 to 1.31)	0.84
Owen	-2.5 (-5.5 to -1.1)	-3.1 (-5.6 to -1.4)	0.52	-1.1 (-2.0 to -0.6)	-1.3 (-1.9 to -0.6)	0.88	0.87 (0.68 to 1.10)	0.25
Fleisch	-2.7 (-5.3 to -1.1)	-2.7 (-5.8 to -1.5)	0.45	-1.2 (-2.0 to -0.6)	-1.2 (-1.9 to -0.6)	0.81	1.01 (0.80 to 1.23)	0.94
Wang	-2.7 (-6.5 to -1.0)	-2.6 (-5.2 to -1.3)	0.90	-1.4 (-2.1 to -0.7)	-1.1 (-1.9 to -0.6)	0.11	0.81 (0.61 to 1.05)	0.11
Rosenbaum	-2.8 (-5.3 to -1.1)	-2.5 (-5.3 to -1.2)	0.94	-1.3 (-2.0 to -0.7)	-1.2 (-1.9 to -0.6)	0.35	0.76 (0.60 to 0.97)	0.03*
Nelson	-2.3 (-4.6 to -0.9)	-2.8 (-5.4 to -1.3)	0.38	-1.4 (-2.1 to -0.7)	-1.2 (-2.0 to -0.6)	0.40	0.82 (0.60 to 1.10)	0.17

ALSFRS-R, amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised; CI, confidence interval; FVC, forced vital capacity; HB, Harris & Benedict; HR, hazard ratio; IQR, interquartile range; REE, resting energy expenditure; WHO/FAO, World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations

*P < 0.05

according to the predictive formulas used. Indeed, this increase in metabolic rate during ALS is a prognostic factor for functional status and survival, mainly in patients with an REE variation greater than +20% as assessed with the HB 1919 formula [15,16].

We found that a threshold of +20% for the REE variation, especially with the HB 1919, HB 1984, and Mifflin formulas, was more on interest to screen patients with a higher evolving risk (functional and respiratory evolution, and survival). As with the HB 1919 formula, the increase in metabolic rate with HB 1984 was also a prognostic factor for survival >20% of REE variation. Indeed, classification of patients according to REE variation with HB 1984 was close to HB 1919 in our study. Nevertheless, there were differences according to other formulas used versus HB 1919.

Indeed, the Mifflin equations yielded one of the highest REE variation compared with IC and HB 1919. Our results could suggest that the Mifflin formula is less appropriate than others to calculate cREE in patients with ALS. However, with this formula as a reference, we found a more severe respiratory and functional evolution and a lower survival in patients with an REE

variation >20%. Indeed, 93.1% of patients kept this same metabolic status (REE variation >20%) with Mifflin according to HB 1919.

With the Nelson formula, which uses body composition to predict REE, we found the highest REE variation compared with IC. This is in relation with a lower REE prediction with this formula as in the study by Ioannides et al., although the researchers used another method of body composition measurement (plethysmography) [21]. However, the variation of REE with the Nelson formula compared with IC was not of interest for the evolving risk of patients with ALS. The finding was the same with the other formulas using body composition (i.e., Johnstone, Wang, and Rosenbaum), although body composition was assessed in our study by BIA with a validated formula for patients with ALS [26].

Indeed, the decrease of predicted REE with a formula using body composition could be related with this decrease of FFM in ALS. Formulas that include body composition were created in healthy people and with different methods of body composition measurement (e.g., dual x-ray absorptiometry, double labeled water), which could bias the results of prediction of REE. Moreover, FFM decrease during ALS

Table 5
Respiratory and functional evolutions and survival according to a threshold of REE variation of 20% with the different predictive formula used

	FVC slope (%/month) (n = 171)			ALSFRS-R slope (points/month) (n = 264)			Survival (n = 315)	
	REE variation ≤20% Median (IQR)	REE variation >20% Median (IQR)	P	REE variation ≤20% Median (IQR)	REE variation >20% Median (IQR)	P	REE variation >20% vs. ≤20% HR (95% CI)	P
HB 1919	-2.7 (-5.3 to -1.1)	-2.7 (-6.1 to -1.4)	0.40	-1.1 (-2.0 to -0.6)	-1.4 (-2.8 to -0.7)	0.28	1.42 (1.10 to 1.99)	0.01*
HB 1984	-2.7 (-5.2 to -1.1)	-2.7 (-6.2 to -1.3)	0.40	-1.1 (-1.9 to -0.6)	-1.5 (-2.3 to -0.7)	0.10	1.38 (1.06 to 1.92)	0.02*
World Schofield	-2.7 (-5.3 to -1.1)	-2.6 (-6.4 to -1.3)	0.61	-1.2 (-1.9 to -0.6)	-1.4 (-2.2 to -0.7)	0.22	1.27 (0.95 to 1.76)	0.10
De Lorenzo	-2.7 (-5.2 to -1.2)	-2.7 (-5.2 to -1.2)	1.00	-1.1 (-1.9 to -0.6)	-1.5 (-2.4 to -0.8)	0.047*	1.30 (0.98 to 1.81)	0.07
Johnstone	-2.6 (-5.0 to -1.1)	-2.7 (-5.7 to -1.4)	0.48	-1.2 (-1.9 to -0.7)	-1.4 (-2.0 to -0.6)	0.78	1.02 (0.78 to 1.32)	0.90
Mifflin St. Jeor	-2.3 (-4.4 to -1.1)	-3.5 (-6.5 to -1.5)	0.03*	-1.0 (-1.7 to -0.6)	-1.4 (-2.2 to -0.6)	0.02*	1.42 (1.14 to 1.83)	0.003*
WHO/FAO	-2.7 (-5.5 to -1.2)	-2.5 (-5.7 to -1.0)	0.97	-1.1 (-1.9 to -0.6)	-1.5 (-2.4 to -0.6)	0.17	1.13 (0.83 to 1.57)	0.44
Owen	-2.6 (-5.5 to -1.1)	-3.2 (-6.0 to -1.5)	0.56	-1.1 (-2.0 to -0.6)	-1.4 (-2.1 to -0.9)	0.07	0.91 (0.66 to 1.25)	0.56
Fleisch	-2.7 (-5.5 to -1.2)	-2.5 (-6.0 to -1.1)	0.93	-1.1 (-1.9 to -0.6)	-1.4 (-2.3 to -0.8)	0.11	1.14 (0.82 to 1.59)	0.42
Wang	-2.3 (-4.5 to -1.1)	-3.2 (-5.8 to -1.4)	0.24	-1.1 (-2.0 to -0.6)	-1.3 (-2.0 to -0.6)	0.95	0.91 (0.71 to 1.17)	0.45
Rosenbaum	-2.6 (-5.2 to -1.1)	-2.7 (-6.1 to -1.2)	0.57	-1.2 (-2.0 to -0.6)	-1.4 (-2.0 to -0.7)	0.30	0.96 (0.73 to 1.28)	0.80
Nelson	-2.5 (-6.5 to -1.1)	-2.7 (-5.1 to -1.2)	0.99	-1.3 (-2.1 to -0.7)	-1.2 (-1.9 to -0.6)	0.15	0.91 (0.71 to 1.16)	0.45

ALSFRS-R, amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised; CI, confidence interval; FVC, forced vital capacity; HB, Harris & Benedict; HR, hazard ratio; IQR, interquartile range; REE, resting energy expenditure; WHO/FAO, World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations

*P < 0.05

but mREE by IC and REE variation are stable during the disease, as found by Bouteloup et al. [7], which suggests that other mechanisms cause an increase in metabolic rate during the disease. Concerning the presence of this modification in metabolic rate in patients with ALS, based on studies using the HB 1919 formula, an increase in metabolic rate was not associated with neurologic form (bubar form, ALSFRS-R), riluzole treatment, tobacco use, fasciculation, respiratory insufficiency, or the familial form of ALS, which could explain this increase in energy metabolism [14,15]. Further studies are needed to investigate the causes of this metabolic change in ALS, which may involve several neurologic mechanisms (e.g., alteration of central nervous system, neuroinflammation, nerve hyperexcitability, or re-innervation) [31–34].

Cortical hyperexcitability could be related to this metabolic dysfunction with an increase in glucose metabolism, which is the main energy substrate in neuron. Indeed, an increase in glucose metabolism was found in the brain of patients with ALS, and could lead to an increase in metabolic rate in these patients [35,36]. Globally, the REE predictive formulas should not be used to calculate the energy needs of patients with ALS, but only used as a reference to calculate and assess the level of REE variation compared with IC. Indeed, predictive formulas would allow for the assessment of REE for the healthy condition of patients and IC would allow for the assessment of REE for the pathologic condition (i.e., ALS) of patients. Thus, IC is a very useful tool to measure REE in ALS, but is still not available.

Our study presents several limitations. First, we did not measure REE during the follow-up period of the patients to assess evolution according to body composition evolution and the evolution of REE variation according to the different formulas used. We did not use a control population of healthy people. The study by Vaisman et al. did not find a difference in REE variation between healthy controls and patients with ALS [12]. In addition, they found a higher mREE in healthy controls than in patients with ALS. However, there was a notable bias in this study because FFM was significantly higher in the control group, which suggests that after normalization for FFM, patients with ALS could have a higher metabolic level than the controls.

However, the strength of our work is the study of the metabolic rate in patients with ALS with a reference method (IC) compared with several (n = 12) different predictive REE formulas. Moreover, we studied a large cohort of patients with ALS, conducting functional, respiratory, and survival analyses according to their metabolic rate.

Conclusions

In ALS, mREE by IC is higher than cREE whatever equation used. A major REE variation >20% between mREE and cREE is found in 14.6% to 53.3% of patients according to the formulas used. In our study, with the threshold of 20%, the HB 1919, HB 1984, and Mifflin formulas appear more pertinent formulas as a reference compared with IC to screen patients with ALS who have a higher evolving risk. Using the HB 1919 and HB 1984 formulas as a reference, patients with an REE variation >20% had a lower survival. However, with the Mifflin formula as a reference, more severe respiratory and functional evolutions and a lower survival were found in patients with an REE variation >20%.

Our study confirms the importance to assess the metabolic rate in patients with ALS with IC and a relevant predictive formula, such as HB 1919, HB 1984, and Mifflin.

Acknowledgments

The authors thank Dr. Francis William for the English review of the manuscript. This work was presented at the European Network to Cure ALS Congress in Tours, France, held from May 15 to 17, 2019.

References

- Marin B, Logroscino G, Boumediene F, Labrunie A, Couratier P, Babron MC, et al. Clinical and demographic factors and outcome of amyotrophic lateral sclerosis in relation to population ancestral origin. *Eur J Epidemiol* 2016;31:229–45.
- Desport JC, Preux PM, Truong TC, Vallat JM, Sautereau D, Couratier P. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology* 1999;53:1059–63.
- Marin B, Desport JC, Kajeu P, Jesus P, Nicolaud B, Nicol M, et al. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:628–34.
- Genton L, Viatte V, Janssens JP, Héritier AC, Pichard C. Nutritional state, energy intakes and energy expenditure of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *Clin Nutr* 2011;30:553–9.
- Muscaritoli M, Kushta I, Molino A, Inghilleri M, Sabatelli M, Rossi Fanelli F. Nutritional and metabolic support in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Nutrition* 2012;28:959–66.
- Desport JC, Torny F, Lacoste M, Preux PM, Couratier P. Hypermetabolism in ALS: Correlations with clinical and paraclinical parameters. *Neurodegener Dis* 2005;2:202–7.
- Bouteloup C, Desport JC, Clavelou P, Guy N, Derumeaux-Burel H, Ferrier A, et al. Hypermetabolism in ALS patients: An early and persistent phenomenon. *J Neurol* 2009;256:1236–42.
- Marin B, Jésus P, Preux PM, Couratier P, Desport JC. Troubles nutritionnels lors de la sclérose latérale amyotrophique (SLA). *Nutr Clin Metab* 2011;25:205–16.

- [9] Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Body mass index and dietary intervention: Implications for prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2014;340:5–12.
- [10] Funalot B, Desport JC, Sturtz F, Camu W, Couratier P. High metabolic level in patients with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:113–7.
- [11] Kasarskis EJ, Berryman S, Vanderleest JG, Schneider AR, McClain CJ. Nutritional status of patients with amyotrophic lateral sclerosis: Relation to the proximity of death. *Am J Clin Nutr* 1996;63:130–7.
- [12] Vaisman N, Lusaus M, Nefussy B, Niv E, Comaneshter D, Hallack R, et al. Do patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) have increased energy needs? *J Neurol Sci* 2009;279:26–9.
- [13] Sherman MS, Pillai A, Jackson A, Helman-Patterson T. Standard equations are not accurate in assessing resting energy expenditure in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Parenter Enter Nutr* 2004;28:442–6.
- [14] Desport JC, Preux PM, Magy L, Boirie Y, Vallat JM, Beaufrière B, et al. Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2001;74:328–34.
- [15] Jésus P, Fayemendy P, Nicol M, Lautrette G, Sourisseau H, Preux PM, et al. Hypermetabolism is a deleterious prognostic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2018;25:97–104.
- [16] Steyn FJ, Ioannides ZA, van Eijk RPA, Heggie S, Thorpe KA, Ceslis A, et al. Hypermetabolism in ALS is associated with greater functional decline and shorter survival. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:1016–23.
- [17] Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1918;4:370–3.
- [18] Jésus P, Achamrah N, Grigioni S, Charles J, Rimbart A, Folope V, et al. Validity of predictive equations for resting energy expenditure according to the body mass index in a population of 1726 patients followed in a Nutrition Unit. *Clin Nutr* 2015;34:529–35.
- [19] Kasarskis EJ, Mendiondo MS, Matthews DE, Mitsumoto H, Tandam R, Simmons Z, et al. Estimating daily energy expenditure in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2014;99:792–803.
- [20] Siirala W, Oikola KT, Noponen T, Vuori A, Aantaa R. Predictive equations overestimate the resting energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis patients who are dependent on invasive ventilation support. *Nutr Metab* 2010;7:70.
- [21] Ioannides ZA, Steyn FJ, Mi JD, Henderson RD, McCombe PA, Ngo ST. Predictions of resting energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis are greatly impacted by reductions in fat free mass. *Cogent Med* 2017;4:1343000.
- [22] Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. World federation of neurology research group on motor neuron diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis* 2000;1:293–9.
- [23] Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: A review. *Metabolism* 1988;37:287–301.
- [24] Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:116–20.
- [25] Haute Autorité de Santé. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. *Nutr Clin Metab* 2007;21:120–33.
- [26] Desport JC, Preux PM, Bouteiloup-Demange C, Clavelou P, Beaufrière B, Bonnet C, et al. Validation of bioelectrical impedance analysis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1179–85.
- [27] Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2540–5.
- [28] Fullmer S, Benson-Davies S, Earthman CP, Frankenfield DC, Gradwell E, Lee PSP, et al. Evidence analysis library review of best practices for performing indirect calorimetry in healthy and non-critically ill individuals. *J Acad Nutr Diet* 2015;15:1417–46e2.
- [29] Marin B, Arcuti S, Jesus P, Logroscino G, Copetti M, Fontana A, et al. Population-based evidence that survival in amyotrophic lateral sclerosis is related to weight loss at diagnosis. *Neurodegener Dis* 2016;16:225–34.
- [30] von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg* 2014;12:1495–9.
- [31] Loeffler JP, Picchiarelli G, Dupuis L, Gonzalez De Aguilar JL. The role of skeletal muscle in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Pathol* 2016;26:227–36.
- [32] Vercruyse P, Sinniger J, El Oussini H, Scekkic-Zahirovic J, Dieterlé S, Dengler R, et al. Alterations in the hypothalamic melanocortin pathway in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2016;139:1106–22.
- [33] Santa-Cruz LD, Guerrero-Castillo S, Uribe-Carvajal S, Tapia R. Mitochondrial dysfunction during the early stages of excitotoxic spinal motor neuron degeneration in vivo. *ACS Chem Neurosci* 2016;7:886–96.
- [34] Ioannides ZA, Ngo ST, Henderson RD, McCombe PA, Steyn FJ. Altered metabolic homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis: Mechanisms of energy imbalance and contribution to disease progression. *Neurodegener Dis* 2016;382–97.
- [35] Cistaro A, Valentini MC, Chiò A, Nobili F, Calvo A, Moglia C, et al. Brain hypermetabolism in amyotrophic lateral sclerosis: A FDG PET study in ALS of spinal and bulbar onset. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;39:251–9.
- [36] Buhour MS, Doidy F, Mondou A, Pélerin A, Carlier L, Eustache F, et al. Voxel-based mapping of grey matter volume and glucose metabolism profiles in amyotrophic lateral sclerosis. *EJNMMI Res* 2017;7:21.

ARTICLE N°2

Hypermetabolism is a reality in amyotrophic lateral sclerosis compared to healthy subjects

Article N°2

Hypermetabolism is a reality in amyotrophic lateral sclerosis compared to healthy subjects

Philippe Fayemendy, Benoit Marin, Anaïs Labrunie, Huguette Sourisseau, Yves Boirie, Stéphane Walrand, Najate Achamrah, Moïse Coëffier, Pierre-Marie Preux, Géraldine Lautrette, Jean-Claude Desport, Philippe Couratier, Pierre Jésus

Publication :

- Journal of the Neurological Sciences. 2021 ; 420 : 117257 (*IF 2019 : 3,115*)
- DOI : 10.1016/j.jns.2020.117257

Collaborations :

- Unité de Nutrition, CHU de Limoges
- Centre SLA, CHU de Limoges
- UMR 1094 Inserm associé IRD – NET, Université de Limoges
- Centre d'épidémiologie, de biostatistiques et de méthodologie de la recherche, CHU de Limoges
- UMR INRA 1019, Unité de Nutrition Humaine, CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand
- Unité de Nutrition, Inserm UMR 1073, Université Rouen Normandie

Niveau de participation : Recueil de la base de données – Participation à l'analyse statistique
- Rédaction de l'article

Descriptif du travail :

Jusqu'alors, seules deux études d'effectifs modestes, décrites précédemment dans ce travail de thèse, celles de Desport et al. en 2001 et de Vaisman et al. en 2009, s'étaient intéressées à la comparaison du niveau métabolique chez des patients SLA par rapport à une population témoin (75,170). La méthodologie disparate et les résultats discordants de ces travaux ne permettaient pas de statuer sur l'existence d'un lien entre l'HM et la maladie SLA. De ce fait, afin d'approfondir les connaissances sur cette association potentielle entre altérations

métaboliques et SLA, une étude de plus grande ampleur comparant une cohorte de patients à une population témoin était réalisée. L'objectif principal de cette étude était de confirmer la présence d'un HM chez les patients SLA en comparaison à une population témoin.

Ce travail portait sur une cohorte de 405 patients atteints de SLA, suivis par le centre référent du CHU de Limoges, entre 1996 et 2014. Les témoins, issus de l'Unité de Nutrition Humaine de l'Université de Clermont Auvergne, étaient des personnes âgées saines, sans SLA et ne souffrant pas d'une pathologie affectant potentiellement le métabolisme. L'examen nutritionnel des deux populations, homogène et standardisé dans les deux centres, comportait des mesures anthropométriques et une impédancemétrie corporelle totale. Les valeurs de masse maigre et masse grasse des sujets étaient déterminées à l'aides des données impédancémétriques brutes (impédance), par application d'équations validées pour chacune des deux populations : Desport et al. pour les patients (155), et Kyle et al. pour les témoins (273,274). Pour tous les sujets, la DER était calculée grâce aux équations de HB1919 (DERc) et mesurée par calorimétrie indirecte (DERm). Le niveau de variation de DER (Δ DER), en pourcentage, était calculé selon la formule précédemment décrite (cf. Article N°1). L'HM était défini par un niveau de Δ DER supérieur à +10%.

L'analyse statistique utilisait les tests du Chi2 et de Mann-Withney. Les facteurs associés à l'HM étaient étudiés par régression logistique et les résultats étaient exprimés avec un odds ratio (OR) et un intervalle de confiance à 95%.

Deux cent quatre-vingt-sept patients et 75 témoins étaient inclus. Les patients avaient des caractéristiques neurologiques et d'évolution comparables à celles d'autres études de la littérature. Les patients étaient plus jeunes que les témoins (66,4 vs 75 ans, $p < 0,001$), et de corpulence plus basse (IMC à 24,3 vs 26,2 kg/m^2 , $p = 0,026$). Les deux populations ne différaient pas en termes de genre, de poids ou de composition corporelle.

Concernant les caractéristiques métaboliques :

- La DERm des patients était très clairement augmentée comparativement à celle des témoins (1500 (1290 – 1693) kcal/jour vs 1230 (1000 – 1455) kcal/jour, $p < 0,001$).
- Le niveau de Δ DER médian des patients était élevé comparativement aux témoins (+11,5% vs -1,2% $p < 0,001$).
- L'HM était significativement plus fréquent chez les patients comparativement aux témoins (55% vs 13,3%, $p < 0,0001$).
- Le ratio DER/MM médian était significativement plus élevé chez les patients comparativement aux témoins (33,5 (30,4 – 37,8) vs 28,3 (26,1 – 33,6) kcal/kg MM/j, $p < 0,0001$)

- Chez les sujets considérés comme non hypermétaboliques ($\Delta\text{DER} < +10\%$), la DER_m était également plus élevée lors de la SLA comparativement aux témoins (1331 kcal/jour vs 1210 kcal/jour, $p = 0,0008$).

Concernant les facteurs liés à l'HM, en analyse multivariée, l'HM était positivement associé à la SLA (OR ajusté = 9,50 [4,49 –20,10], $p < 0,0001$).

Ces résultats confirmaient donc l'élévation de la DER au cours de la maladie, concernant tous les patients y compris en l'absence d'HM tel que défini habituellement. La prévalence de l'HM est élevée dans la SLA comparativement aux témoins, et ce phénomène est très fortement, positivement et significativement associé à la maladie. Même si ces résultats ne permettaient pas de statuer sur le sens de l'association, l'analyse multivariée de ce travail permettait de présumer d'un risque 9,5 fois plus élevé d'HM chez les patients atteints de SLA.

Ce travail présentait des limites. Les deux populations comparées n'étaient pas évaluées dans le même centre et n'étaient pas issues des mêmes territoires. Néanmoins, les évaluations nutritionnelles et métaboliques étaient effectuées dans des conditions standardisées, et les caractéristiques démographiques des régions d'origine des deux populations (territoires limitrophes du Limousin et d'Auvergne) étaient similaires selon les données de l'Institut national de la statistique (INSEE). Il serait néanmoins préférable, pour des travaux futurs, de disposer d'une population de témoins issus du même bassin géographique, et évalués dans notre centre. Ce projet est en cours de discussion. De plus, les témoins étaient plus âgés que les patients, ce qui pouvait avoir une incidence minime sur la différence de DER mesurée entre les deux groupes. Cependant, l'ajustement lors de l'analyse multivariée permettait de limiter l'impact de cette différence d'âge sur les résultats. Enfin, si un lien était établi entre l'HM et la SLA, notre étude ne pouvait présumer de la chronologie d'apparition des altérations métaboliques par rapport au début des symptômes de la maladie. Nous suspectons l'existence d'une dérégulation métabolique avant l'apparition des premiers symptômes cliniques. Si l'on considère que l'élévation de la DER est un marqueur de la maladie, il pourrait être intéressant de dépister ces altérations chez les descendants des patients présentant une forme familiale de SLA.

Au total, ce travail confirmait de manière robuste la réalité de l'HM lors de la SLA. La comparaison avec une population témoin et l'originalité de l'analyse statistique permettait d'affirmer le lien fort entre ce phénomène et la maladie. Ce travail soulignait par ailleurs que les perturbations du métabolisme de repos concernaient tous les patients atteints de SLA, même en l'absence d'HM. Cette notion importante étayait l'hypothèse selon laquelle cette perturbation du métabolisme énergétique pourrait être un marqueur indépendant de la

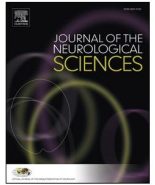
maladie. Ces modifications métaboliques sont toutefois paradoxales. En effet, le principal déterminant de la DER est la MM (219), et malgré la perte de MM dans la SLA, la DER est augmentée au cours de la maladie. Ce phénomène, illustré par une élévation du ratio DER/MM, est probablement en rapport avec un dysfonctionnement cellulaire (229). On peut par exemple suggérer qu'une dysfonction mitochondriale, associée à un déficit de production d'ATP, pourrait être au moins en partie compensée par une augmentation du niveau métabolique mitochondrial. Il s'agirait donc là d'un mécanisme compensateur d'un déficit de rendement énergétique.

Dans l'ensemble, ce travail renforçait l'importance de l'évaluation de la DER en CI pour tous les patients, afin de dépister ces altérations qui contribuent à la perte pondérale et la dénutrition, facteurs de mauvais pronostic. La CI est un examen de durée longue, nécessitant un appareillage coûteux et peu accessible aux cliniciens. Nous avons de ce fait souhaité explorer la piste du recours à une formule prédictive de calcul de la DER adaptée à la SLA, plus simple d'utilisation en routine. *Ce travail est décrit dans l'article N°3.*

Ce travail a été approfondi par une analyse complémentaire portant sur l'étude de la Δ DER dans la SLA en comparaison au groupe contrôle (Annexe 1), qui a permis d'établir un lien non discutable entre l'élévation de la DER et la maladie.

Autres communications portant sur ce travail :

- Communications orales en congrès international
 - o 40th ESPEN congress, Madrid (Spain), September 1 - 3 2018 (Session "Best abstract")
- Communications orales en congrès national
 - o 14^{ème} JFN, Montpellier, 30 novembre - 2 décembre 2016
 - o Journée institut GEIST, Limoges, 20 décembre 2017
- Communications affichées en congrès national
 - o JR3 SLA, Paris, 16-17 octobre 2017
 - o 15^{ème} JFN, Nantes, 13 - 15 décembre 2017



Hypermetabolism is a reality in amyotrophic lateral sclerosis compared to healthy subjects

Philippe Fayemendy^{a,b,*}, Benoit Marin^{b,c}, Anaïs Labrunie^c, Yves Boirie^d, Stéphane Walrand^d, Najate Achamrah^e, Moïse Coëffier^e, Pierre-Marie Preux^{b,c}, Géraldine Lautrette^f, Jean-Claude Desport^{a,b}, Philippe Couratier^{f,b}, Pierre Jésus^{a,b}

^a Nutrition Unit, University Hospital of Limoges, Limoges, France

^b INSERM UMR 1094, Tropical Neuroepidemiology, Limoges, France

^c Center for Epidemiology, Biostatistics and Methodology of Research, University Hospital of Limoges, France

^d University Clermont Auvergne, INRA, UNH, Human Nutrition Unit, CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand, France

^e INSERM UMR 1073, Normandie University, Rouen, France

^f ALS center, University Hospital of Limoges, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Amyotrophic lateral sclerosis
Hypermetabolism
Resting energy expenditure

ABSTRACT

Rationale: Hypermetabolism (HM) in Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is the reflection of a high energy metabolic level, but this alteration seems controversial. The main objective of the study was to confirm the existence of HM during ALS compared to healthy subjects.

Methods: A cohort of ALS patients was compared to a control group without metabolic disorder. The assessment included anthropometric criteria measurements, body composition by bioelectric impedance analysis and resting energy expenditure (REE) by indirect calorimetry. HM was defined as a variation $> +10\%$ between measured and calculated REE. Statistical analysis used Mann-Whitney and Chi2 tests. Multivariate analysis included logistic regression.

Results: 287 patients and 75 controls were included. The metabolic level was higher in ALS patients (1500 kcal/24 h [1290–1693] vs. 1230 kcal/24 h [1000–1455], $p < 0.0001$) as well as the REE/fat free mass ratio (33.5 kcal/kg/24 h [30.4–37.8] vs. 28.3 kcal/kg/24 h [26.1–33.6], $p < 0.0001$). 55.0% of ALS patients had HM vs. 13.3% of controls ($p < 0.0001$). HM was strongly and positively associated with ALS (OR = 9.50 [4.49–20.10], $p < 0.0001$).

Conclusions: HM in ALS is a reality, which affects more than half of the patients and is associated with ALS. This work confirms a very frequent metabolic deterioration during ALS. The identification of HM can allow a better adaptation of the patients' nutritional intake.

1. Introduction

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rare and severe neurodegenerative disease commonly diagnosed between the age of 65 to 70 years and whose incidence is 2 to 3/100,000 person-years [1–5]. Weight loss during ALS is associated with impaired functional status and quality of life [6,7]. Undernutrition affects 9 to 55% of patients [7–10] and is an independent negative factor for survival [6]. Undernutrition in ALS

results from an imbalance between energy intake and total energy expenditure (TEE) [11,12]. The resting energy expenditure (REE), component of the TEE, can be increased in ALS, and this increase corresponding if high, to hypermetabolism (HM) [7,13]. HM is a persistent phenomenon during the course of the disease [14], and would concern 50 to 60% of patients [7,13]. Only two studies, with a modest number of cases and a heterogeneous methodology, studied HM in ALS compared to a control group [13,15]. Due to the disparate results of these works,

Abbreviations: ALS, Amyotrophic lateral sclerosis; BMI, Body mass index; CI, Confidence interval; FM, Fat mass; FFM, Free fat mass; IC, Indirect calorimetry; IQR, Interquartile range; cREE, Calculated resting energy expenditure; mREE, Mesured resting energy expenditure; REE, Resting energy expenditure; RQ, Respiratory quotient; TEE, Total energy expenditure.

* Corresponding author at: Nutrition Unit, University Hospital, 2 Avenue Martin Luther King, 87042 Limoges cedex, France.

E-mail address: philippe.fayemendy@chu-limoges.fr (P. Fayemendy).

<https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117257>

Received 15 June 2020; Received in revised form 8 November 2020; Accepted 25 November 2020

Available online 3 December 2020

0022-510X/© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

the notion of HM in ALS is controversial.

In light of this controversy, the main objective of this study was to confirm the existence of HM during ALS compared to healthy subjects.

2. Methods

2.1. Inclusion criteria

ALS patients included were followed up at the ALS Referral Centre and the Nutrition Unit of the University Hospital of Limoges (France), diagnosed between November 1996 and November 2014, according to Airlie House criteria [16]. They were suffering from ALS alone or associated with frontotemporal dementia and all were treated with riluzole. They could have a bulbar or limb onset form, a familial background (FALS) or sporadic form of ALS. Functional impairment was assessed by the ALS Functional Rating Scale (ALSFRS) or its revised form (ALSFRS-R) [17]. REE was measured (mREE) by indirect calorimetry (IC), with a respiratory quotient (RQ) between 0.7 and 0.87 [7]. Indeed, during an overnight fasting period from 7 to 14 h, the RQ would be 0.68 to 0.90 [18]. IC was performed less than 12 months after diagnosis and less than 1.5 months after the nutritional assessment. The body composition was to be assessed by bioelectric impedance analysis (BIA), using the validated formula for ALS patients [19].

The control subjects, from the Human Nutrition Unit of the University of Clermont Auvergne (France), were healthy people without ALS and not suffering from a metabolic altering disease such as inflammatory bowel disease, cancer, dysthyroidism or infectious disease. Controls were assessed by IC and BIA, according to similar procedures to those used for patients, using Kyle et al. equation for the body composition determination [20,21].

2.2. Nutritional and metabolic assessment

The nutritional and metabolic assessments, homogeneous and standardized in both centres, were performed according to standard procedures. Subjects were weighed in their underwear using a SECA™ electronic scale recording to 0.1 kg (Vogel & Halke, Hamburg, Germany) in an upright position or on a SECA™ weighing chair if they could not stand upright. Height was obtained using a SECA™ gauge recording to 0.2 cm (Vogel & Halke, Hamburg, Germany) in an upright position, or using the Chumlea formulas for people over 60 who could not be verticalized [22]. Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg)/height x height (m²). Fat free mass (FFM in kg) and fat mass (FM in kg) were obtained from bioelectric impedance analysis at 50 kHz after five minutes of rest in supine position. They were calculated using validated formulas: Desport et al. equation for ALS patients [19] with an Analycor™ device (Eugédia, Chambly, France), and Kyle et al. Eq. [21] for controls with BIA 101™ (R.J.L System, Detroit, USA). The triceps skinfold (TSF), necessary for the FFM determination according to the Desport et al. formula [19], was obtained from the average of three measurements on each side with a Harpenden caliper (Baty International, Burgess Hill, UK) according to the usual modalities [23].

IC was performed in the morning after 12 h overnight fasting in supine position and at rest, using the Quark RMR™ (Cosmed, Rome, Italy) and the Deltatrac II™ device (DatexEngström, Helsinki, Finland), after instruments calibration [24]. The mean repeatability coefficient was 7,3 +/- 2%. Harris and Benedict 1919 (HB1919) formulas were used to calculate REE (cREE) [25] []. The percentage of REE variation (Δ REE) was calculated using the formula: Δ REE = (mREE [kcal/24 h] - cREE [kcal/24 h])/cREE (kcal/24 h) * 100. HM was defined as Δ REE > +10%.

2.3. Data collection and statistical analysis

All data were collected prospectively and extracted from the CleanWEB™ database of the Limoges ALS Referral centre and from the Human

nutrition Unit Laboratory of Clermont-Ferrand databases, validated by the French Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. All subjects gave their informed consent for the data collection. The study was reported at [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03382392).

Statistical analysis was performed using SAS™ 9.3 (SAS institute NC, Cary, USA). Comparative analyses were conducted on the ALS group versus the control group using the Mann-Whitney and the Chi2 tests. To investigate the factors associated with HM, a logistic regression model was conducted and results were expressed with odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI). Adjustment variables were sex, age, BMI, FFM and FM. Covariates with a significance threshold $p < 0.2$ in univariate analysis were included in multivariate analysis and a forward selection variable was used.

3. Results

IC was performed on 405 ALS patients of which 118 were excluded: 35 for a RQ < 0.7 or > 0.87, 30 for a time lag between IC and nutritional assessment greater than 1.5 months, 25 because the delay between diagnosis and IC was over 12 months and 28 because of a lack of BIA data (Fig. 1).

Seventy-five healthy controls were compared to 287 ALS patients. In ALS patients, 40.8% had a bulbar form, and 9.4% a familial form. The median delay between diagnosis and nutritional assessment was 4.2 month [2.2–6.4]. The median ALSFRS-R score at inclusion was 39.6 points [35–43]. Characteristics and comparisons of ALS patients and controls are presented in Table 1. The RQ was not significantly different between the two populations. The metabolic level was higher in ALS patients (1500 kcal/24 h [1290–1693] vs. 1230 kcal/24 h [1000–1455], $p < 0.0001$) as well as REE/FFM (33.5 kcal/kg/24 h [30.4–37.8] vs. 28.3 [26.1–33.6] kcal/kg/24 h, $p < 0.0001$). HM was significantly more frequent in ALS patients than in controls (55.0% vs. 13.3%, $p < 0.0001$).

HM was not found in 129 patients (45,0%) and 65 controls (86,7%). In subjects not considered to be hypermetabolic, mREE was significantly higher in ALS patients compared to healthy controls (1331 kcal/24 h [1153–1543] vs. 1210 kcal/24 h [981–1450]), $p = 0.0008$) with a higher REE variation (1.8% [-3.5–6.1] vs. -2.1% [-8.8–1.4], $p = 0.0001$). In the absence of HM, REE/FFM ratio was higher in ALS patients (31.0 kcal/kg/24 h [28.0–35.0] vs. 28.1 kcal/kg/24 h [25.8–32.8], $p = 0.0004$).

Factors associated with HM in univariate and multivariate analysis were presented in Table 2. After adjustment, HM was positively associated with ALS ($OR_{adjusted} = 9.50$ [4.49–20.10], $p < 0.0001$) and with being a male ($OR_{adjusted} = 1.73$ [1.10–2.72], $p = 0.018$) (Table 2).

4. Discussion

This study highlights the existence of HM and the high level of metabolic alteration in a large cohort of ALS patients compared to healthy subjects. These metabolic alterations concern all patients, even in the absence of HM. It was essential for clinical practice to confirm the reality of HM during ALS. Indeed, these metabolic alterations can contribute to an increase in TEE [12]. In the absence of adaptation of energy intake, an increase in TEE is a cause of weight loss and undernutrition, which are associated with impaired functional status, alteration of quality of life and decrease in survival [6,7,13]. This reinforces the importance of metabolic assessment and nutritional care in ALS, as soon as the diagnosis is made, in order to adapt the level of dietary intake or enteral nutrition.

Our ALS patients sample is the largest in literature in this field. The original use of a logistic regression model clearly asserts a positive and strong association between ALS and HM, which has not been demonstrated previously. Indeed, Desport et al. described a higher mREE in 62 ALS patients versus 31 healthy volunteers, comparable on nutritional parameters, but the lack of multivariate analysis could not confirm the

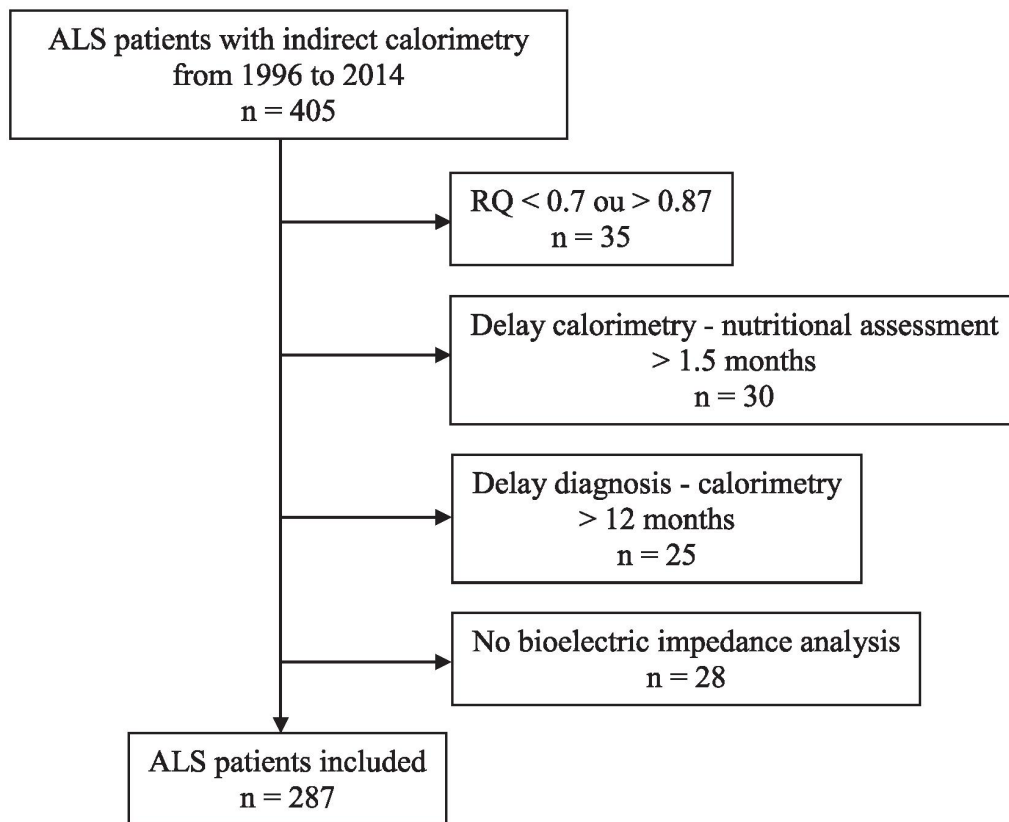


Fig. 1. Flowchart of ALS patients included in the study. ALS: amyotrophic lateral sclerosis; RQ: respiratory quotient.

Table 1
Comparison of demographic, nutritional characteristics and resting energy expenditure (REE) between ALS patients and healthy controls.

Variables	ALS Patients Median [IQR] or n (%) (n = 287)	Healthy controls Median [IQR] or n (%) (n = 75)	p
Male	145 (50.5)	40 (53.3)	0.66
Age at IC (years)	66.4 [56.7–73.1]	75.0 [68.5–86.0]	<0.0001
Weight (kg)	64.9 [57.9–74.2]	66.0 [54.5–75.0]	0.25
BMI (kg/m ²)	24.3 [22.0–27.5]	26.2 [23.2–28.4]	0.026
FFM (kg)	44.4 [36.9–51.8]	40.7 [30.9–54.8]	0.15
FM (kg)	20.7 [15.2–25.4]	20.5 [16.8–26.9]	0.56
mREE (kcal/24 h)	1500 [1290–1693]	1230 [1000–1455]	<0.0001
cREE (kcal/24 h)	1327 [1195–1496]	1262 [1023–1460]	0.0015
ΔREE (%)	11.5 [3.6–19.3]	−1.2 [−7.5–5.3]	<0.0001
Hypermetabolism	158 (55.0)	10 (13.3)	<0.0001
REE/weight (kcal/kg/24 h)	22.9 [20.9–25.0]	19.2 [17.4–20.9]	<0.0001
REE/FFM (kcal/kg/24 h)	33.5 [30.4–37.8]	28.3 [26.1–33.6]	<0.0001

ALS: amyotrophic lateral sclerosis; BMI: body mass index; FFM: free fat mass; cREE: calculated resting energy expenditure; ΔREE: percentage of REE variation; FM: fat mass; IC: indirect calorimetry; IQR: interquartile range; mREE: measured resting energy expenditure; n: number. Bold Words correspond to significant p

link between HM and ALS [13]. Conversely, Vaisman et al. found a decrease in mREE in a modest population of 33 ALS patients compared to 33 controls: due to the disparity in weight, BMI and FFM between the two groups, and the lack of adjustment on these variables, the results were not interpretable [15].

Regardless of the relationship between HM and ALS, our study suggests a male influence on HM. Although FFM, which is proportionately

Table 2
Factors associated with hypermetabolism.

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR _{crude} [95% CI]	p	OR _{adjusted} [95% CI]	p
ALS patients vs. controls	7.96 [3.93–16.12]	<0.0001	9.50 [4.49–20.10]	<0.0001
Male vs. female	1.50 [0.99–2.28]	0.054	1.73 [1.10–2.72]	0.018
Age (+ 1 year increment)	0.98 [0.97–1.00]	0.061	1.01 [0.99; 1.03]	0.250
BMI (+ 1 point increment)	0.96 [0.92–1.00]	0.070		
FFM (+ 1 kg increment)	1.02 [1.00–1.04]	0.064		
FM (+ 1 kg increment)	0.97 [0.95–1.00]	0.023		

OR: odds ratio; CI: confidence interval; ALS: amyotrophic lateral sclerosis; BMI: body mass index; FFM: free fat mass; FM: fat mass. Bold Words correspond to significant p

higher in men [20] and the main determinant of REE [15,26], this relationship is not explained in this study by a difference in body composition by gender. Indeed, body composition parameters were not associated with HM in this work.

The causes of the HM remain unknown. Several hypotheses are mentioned: increased glucose and lipids consumption, mitochondrial alterations, hypothalamic dysfunction [6,27]. Due to the high frequency of metabolic changes in ALS, HM can certainly be considered a marker of the disease. The identification of metabolic pathways and the search for biomarkers of HM would likely improve the understanding of

physiopathological mechanisms and propose new therapeutic pathways targeted at metabolic phenotype in ALS.

Our study presents limitations. Despite the large number of patients followed by the ALS Referral center (88.2% of patients from our region) [7], the data were not extracted from a register and were therefore not totally exhaustive. It would have been preferable to have a larger control population from the same center and matched on the patients. We did not have such a control cohort in our center, and we used the control population which seemed to us the most suitable. So, even if patients and controls were assessed in two different centers and regions, these bordering regions (Limousin and Auvergne) had a comparable gender and age distribution ratio according to the French National Institute of Statistics [28]. Moreover, nutritional and metabolic assessments were performed under standardized conditions in both center, and body composition was obtained from crude impedancemetric data (impedance and reactance), using validated formulas for each group: Desport et al. formula for ALS patients, validated versus the reference method (Dual x-ray absorptiometry) [19] and Kyle et al. formula for controls, suitable for body composition assessment in elderly subjects [21]. Due to the unavailability of the same device in each center, two different devices were used for IC. However, the mREE values of its two devices were recognized as very similar in a previous work [29]. Even if age and BMI were different between patients and controls, we have taken into account these variances, which have been minimized by adjustment in multivariate analysis. We chose not to consider the subtype of ALS (clinical phenotype; familial versus sporadic form), the fasciculations and the tobacco consumption for adjustment, since previous works found no influence for these criteria on the metabolic changes [6,7,13]. Finally, even if autonomic nervous abnormalities with a potential influence on the metabolic level were described in ALS, manifested for example by an increase in blood pressure or resting heart rate [30,31], we did not have such data to make an adjustment.

The use of HB1919 formulas, established for healthy subjects, can be another bias. Indeed, it is possible that the Δ REE demonstrated was related to an inappropriate use of these equations in ALS patients. Nevertheless, in a recent work, Jesus et al. compared the mREE and cREE by 12 predictive formulas, including HB1919 Eqs. [32]: This work highlighted that ALS patients had a mREE higher than cREE whatever the formula used, and therefore that the increase in REE was not related to the inappropriate use of HB1919 equations. Thus, these formulas seem to be relevant as a reference value to search for an Δ REE. Furthermore, other authors have validated, for ALS patients, the use of equations comprising sex and age, such as HB1919 or Mifflin-St Jeor formulas, both for the REE measurement [33], but also in models allowing to estimate the TEE [12].

Our study focused specifically on the REE assessment, which is not sufficient on its own to define the energy requirements of patients. We didn't studied the TEE, which is a basis for estimating energy requirements. Thus, in a previous work, Kasarskis et al. proposed models for estimating the TEE, which can be used in current practice, taking into account body composition and physical function, making it possible to adapt food or enteral intakes [12].

At last, this study cannot specify when the metabolic changes appear. It could be of interest to measure REE in the presymptomatic stage in descendants of ALS familial form patients, in order to detect a possible HM before onset of the first symptoms and to set up early nutritional care.

5. Conclusion

The concept of HM during ALS is a reality and could not be controversial: HM affects more than half of the patients and is positively and strongly associated with ALS. This work confirms a very frequent metabolic alteration during ALS, contributing to the deterioration of nutritional status, a factor of poor prognosis. This reinforces the importance of HM screening, which should be systematic, to provide

early and appropriate nutritional care: diet advice, oral supplementation or enteral nutrition. The causes of HM are still unknown. The identification of the mechanisms involved could improve patient management.

Publication history

This manuscript wasn't previously published.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors' contribution

Conceptualization: PF, PJ, PC, JCD and BM; Data curation: PJ, PF, YB, SW, MC, PC and JCD; Investigation: PJ, PF, YB, SW, MC and JCD; Methodology: PF, PJ, AL and BM; Formal analysis: AL, PJ and PF; Writing - original draft: PF, PJ, AL, PC, JCD; Writing - review & editing: PF and PJ; Validation: All authors read and approved the final manuscript.

Declaration of Competing Interest

The authors have no conflict of interest to disclose.

References

- [1] B. Marin, B. Hamidou, P. Couratier, M. Nicol, A. Delzor, M. Raymondeau, et al., Population-based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in an ageing Europe – the French register of ALS in Limousin (FRALim register), *Eur. J. Neurol.* 21 (2014) 1292–1300, <https://doi.org/10.1111/ene.12474>.
- [2] G. Logroscino, B.J. Traynor, O. Hardiman, A. Chio, D. Mitchell, R.J. Swigler, et al., Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81 (2010) 385–390, <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.183525>.
- [3] B. Marin, F. Boumediene, G. Logroscino, P. Couratier, M.-C. Babron, A. L. Leutenegger, et al., Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis, *Int. J. Epidemiol.* 46 (2017) 57–74, <https://doi.org/10.1093/ije/dyw061>.
- [4] B. Marin, G. Logroscino, F. Boumediene, A. Labrunie, P. Couratier, M.-C. Babron, et al., Clinical and demographic factors and outcome of amyotrophic lateral sclerosis in relation to population ancestral origin, *Eur. J. Epidemiol.* 31 (2016 Mar 1) 229–245, <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0090-x>.
- [5] B. Marin, S. Arcuti, P. Jesus, G. Logroscino, M. Copetti, A. Fontana, et al., Population-based evidence that survival in amyotrophic lateral sclerosis is related to weight loss at diagnosis, *Neurodegener. Dis.* 16 (2016) 225–234, <https://doi.org/10.1159/000442444>.
- [6] P. Jésus, P. Fayemendy, M. Nicol, G. Lautrette, H. Sourisseau, P.-M. Preux, et al., Hypermetabolism is a deleterious prognostic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis, *Eur. J. Neurol.* 25 (2018) 97–104, <https://doi.org/10.1111/ene.13468>.
- [7] P. Jésus, B. Marin, P. Fayemendy, M. Nicol, G. Lautrette, H. Sourisseau, et al., Resting energy expenditure equations in amyotrophic lateral sclerosis, creation of an ALS-specific equation, *Clin. Nutr.* 38 (2019) 1657–1665, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.014>.
- [8] J.C. Desport, P.M. Preux, T.C. Truong, J.M. Vallat, D. Sautereau, P. Couratier, Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients, *Neurology* 53 (1999) 1059–1063, <https://doi.org/10.1212/WNL.53.5.1059>.
- [9] B. Marin, J.C. Desport, P. Kajeu, P. Jesus, B. Nicolaud, M. Nicol, et al., Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 82 (2011) 628–634, <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.211474>.
- [10] L. Genton, V. Viatte, J.-P. Janssens, A.-C. Héritier, C. Pichard, Nutritional state, energy intakes and energy expenditure of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients, *Clin. Nutr.* 30 (2011) 553–559, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.06.004>.
- [11] E.J. Kasarskis, M.S. Mendiondo, S. Wells, M.S. Malguizo, M. Thompson, M. Healey, et al., The ALS nutrition/NIPPV study: design, feasibility, and initial results, *Amyotroph. Lateral Scler.* 12 (2011) 17–25, <https://doi.org/10.3109/17482968.2010.515225>.
- [12] E.J. Kasarskis, M.S. Mendiondo, D.E. Matthews, H. Mitsumoto, R. Tandan, Z. Simmons, et al., Estimating daily energy expenditure in individuals with amyotrophic lateral sclerosis, *Am. J. Clin. Nutr.* 99 (2014) 792–803, <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.069997>.
- [13] J.C. Desport, P.M. Preux, L. Magy, Y. Boirie, J.M. Vallat, B. Beaufrière, et al., Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis, *Am. J. Clin. Nutr.* 74 (2001) 328–334, <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.3.328>.

- [14] C. Bouteloup, J.-C. Desport, P. Clavelou, N. Guy, H. Derumeaux-Burel, A. Ferrier, et al., Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon, *J. Neurol.* 256 (2009) 1236–1242, <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5100-z>.
- [15] N. Vaisman, M. Lusaas, B. Nefussy, E. Niv, D. Comaneshter, R. Hallack, et al., Do patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) have increased energy needs? *J. Neurol. Sci.* 279 (2009) 26–29, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.12.027>.
- [16] B.R. Brooks, R.G. Miller, M. Swash, T.L. Munsat, World Federation of Neurology Research Group on motor neuron diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis, *Amyotroph. Lateral Scler. Mot. Neuron. Disord. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron. Dis.* 1 (2000) 293–299, <https://doi.org/10.1080/146608200300079536>.
- [17] J.M. Cedarbaum, N. Stambler, E. Malta, C. Fuller, D. Hilt, B. Thurmond, et al., The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III), *J. Neurol. Sci.* 169 (1999) 13–21, [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(99\)00210-5](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(99)00210-5).
- [18] E. Jéquier, J.P. Felber, Indirect calorimetry, *Bailliere Clin. Endocrinol. Metab.* 1 (1987) 911–935, [https://doi.org/10.1016/S0950-351X\(87\)80011-3](https://doi.org/10.1016/S0950-351X(87)80011-3).
- [19] J.C. Desport, P.M. Preux, C. Bouteloup-Demange, P. Clavelou, B. Beaufrière, C. Bonnet, et al., Validation of bioelectrical impedance analysis in patients with amyotrophic lateral sclerosis, *Am. J. Clin. Nutr.* 77 (2003) 1179–1185, <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.5.1179>.
- [20] U.G. Kyle, L. Genton, D.O. Slosman, C. Pichard, Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years, *Nutrition.* 17 (2001) 534–541, [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(01\)00555-X](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(01)00555-X).
- [21] L. Genton, V.L. Karsegard, U.G. Kyle, D.B. Hans, J.P. Michel, C. Pichard, Comparison of four bioelectrical impedance analysis formulas in healthy elderly subjects, *Gerontology.* 47 (2001) 315–323, <https://doi.org/10.1159/000052821>.
- [22] W.C. Chumlea, A.F. Roche, M.L. Steinbaugh, Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age, *J. Am. Geriatr. Soc.* 33 (1985) 116–120, <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1985.tb02276.x>.
- [23] A.R. Frisancho, New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status, *Am. J. Clin. Nutr.* 34 (1981) 2540–2545, <https://doi.org/10.1093/ajcn/34.11.2540>.
- [24] E. Ferrannini, The theoretical bases of indirect calorimetry: a review, *Metabolism.* 37 (1988) 287–301, [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(88\)90110-2](https://doi.org/10.1016/0026-0495(88)90110-2).
- [25] J.A. Harris, F.G. Benedict, A biometric study of human basal metabolism, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 4 (1918) 370–373, <https://doi.org/10.1073/pnas.4.12.370>.
- [26] J.J. Cunningham, Body composition as a determinant of energy expenditure: a synthetic review and a proposed general prediction equation, *Am. J. Clin. Nutr.* 54 (1991) 963–969, <https://doi.org/10.1093/ajcn/54.6.963>.
- [27] L. Dupuis, P.-F. Pradat, A.C. Ludolph, J.-P. Loeffler, Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis, *Lancet Neurol.* 10 (2011) 75–82, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70224-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70224-6).
- [28] Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE), Estimation de la population au 1 er janvier 2020. Séries par région, département, sexe et âge de 1975 à 2020. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1893198>.
- [29] S. Graf, V.L. Karsegard, V. Viatte, N. Maisonneuve, C. Pichard, L. Genton, Comparison of three indirect calorimetry devices and three methods of gas collection: a prospective observational study, *Clin. Nutr.* 32 (6) (2013) 1067–1072, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.08.012>.
- [30] P.L. Oey, P.E. Vos, G.H. Wieneke, J.H.J. Wokke, P.J. Blankestijn, J.M. Karamaker, Subtle involvement of the sympathetic nervous system in amyotrophic lateral sclerosis, *Muscle Nerve* 25 (2002) 402–408, <https://doi.org/10.1002/mus.10049>.
- [31] T. Shimizu, Sympathetic hyperactivity and Sympathovagal imbalance in amyotrophic lateral sclerosis, *Eur. Neurol. Rev.* 8 (2012) 46, <https://doi.org/10.17925/ENR.2013.08.01.46>.
- [32] P. Jésus, P. Fayemendy, B. Marin, M. Nicol, H. Sourisseau, Y. Boirie, et al., Increased resting energy expenditure compared with predictive theoretical equations in amyotrophic lateral sclerosis, *Nutrition.* 77 (2020), 110805, <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110805>.
- [33] A.C. Ellis, J. Rosenfeld, Which equation best predicts energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis? *J. Am. Diet. Assoc.* 111 (2011) 1680–1687, <https://doi.org/10.1016/j.jada.2011.08.002>.

ARTICLE N°3

Resting energy expenditure equations in Amyotrophic Lateral Sclerosis, creation of an ALS-specific equation

Article N°3

Resting energy expenditure equations in Amyotrophic Lateral Sclerosis, creation of an ALS-specific equation

Pierre Jésus, Benoit Marin, **Philippe Fayemendy**, Marie Nicol, Géraldine Lautrette, Huguette Sourisseau, Pierre-Marie Preux, Philippe Couratier, Jean-Claude Desport

Publication :

- Clinical Nutrition. 2019 ; 38 : 1657-1665 (IF 2019 : 6,386)
- DOI : 10.1016/j.clnu.2018.08.014

Collaborations :

- Unité de Nutrition, CHU de Limoges
- Centre SLA, CHU de Limoges
- UMR 1094 Inserm associé IRD – NET, Université de Limoges

Niveau de participation : Recueil de la base de données – Participation à la rédaction de l'article

Descriptif du travail :

Les équations prédictives les plus utilisées à ce jour dans les travaux évaluant la DER des patients SLA sont les formules de HB1919 (7,115,170,200,202), et celle de Mifflin St. Jeor's (168,275). Ces formules ont par ailleurs été utilisées par Kasarskis et al., afin de développer une équation prédictive de la dépense énergétique totale des patients (168). Néanmoins, le recours à ces équations prédictives n'est pas validé dans la SLA, et la DER doit être évaluée au mieux par calorimétrie indirecte. Cet examen de durée longue, nécessite un appareillage coûteux et peu accessible en pratique clinique. Il existe de nombreuses équations prédictives de DER qui ont été développées et validées pour l'évaluation des sujets sains. L'hypothèse était que l'une de ces équations, simple d'utilisation en pratique, permettrait de définir la DER

de façon concordante aux valeurs obtenues par la mesure en calorimétrie indirecte lors de la SLA.

Les objectifs de ce travail étaient :

- D'évaluer l'exactitude de la DER calculée chez des patients atteints de SLA avec 11 formules prédictives couramment utilisées en population générale ou lors d'études portant sur la SLA ;
- De créer, si nécessaire, une formule prédictive de la DER adaptée aux patients SLA et utilisable en pratique clinique sans recours à la calorimétrie indirecte.

Ce travail portait sur une cohorte de patients atteints de SLA, suivis par le centre référent du CHU de Limoges, entre 1996 et 2014. L'examen nutritionnel comportait des mesures anthropométriques (poids, taille, calcul de l'IMC, pli cutané tricipital) et une impédancemétrie corporelle totale, avec détermination des données de composition corporelle à l'aide d'équation validée dans la SLA (155). La DER au moment du diagnostic était mesurée (DER_m) par calorimétrie indirecte, selon la méthodologie usuelle (222), et calculée (DER_c) à l'aide de onze formules prédictives couramment utilisées en pratique clinique ou en recherche. Parmi ces équations :

- Six présentaient une bonne concordance en comparativement aux valeurs obtenues en calorimétrie indirecte chez le sujet sain : HB1919, HB1984, World Schofield (WSchofield), De Lorenzo, Johnstone, et Mifflin St. Jeor's (Mifflin) (225) ;
- Et sept étaient utilisées dans des études antérieures portant sur la SLA : HB 1919, Mifflin, World Health Organization / Food and Agriculture Organization of the United Nations (WHO/FAO), Owen, Fleisch, Wang et Rosenbaum (3,4,168,276).

Le niveau de variation de DER (Δ DER), en pourcentage, était calculé selon la formule précédemment décrite (*cf. Article N°1*).

La concordance entre la DER_m et la DER_c pour chaque équation prédictive utilisée était étudiée par méthode de Bland et Altman. Le seuil de précision de prédiction de la DER_c par rapport à DER_m était fixé à $\pm 10\%$: les formules surestimaient la DER en cas de Δ DER $> +10\%$ et sous-estimaient la DER en cas de Δ DER $< -10\%$ (225). Le pourcentage de bonne prédiction ($\pm 10\%$ DER_m) et le coefficient de corrélation intra classe étaient calculés pour chacune des équations testées.

La création de la formule prédictive de DER adaptée à la SLA était réalisée par application d'un modèle de régression linéaire à un échantillon de 130 patients, déterminé par randomisation (échantillon de dérivation). Dans ce modèle, la variable dépendante principale

était la DERm, et les variables indépendantes l'âge, le genre, les données anthropométriques et de composition corporelle. La précision et la concordance de cette formule étaient secondairement testées sur un échantillon de 143 patients (échantillon de validation).

Trois cent quinze patients étaient inclus, avec des caractéristiques neurologiques et d'évolution comparables à celles d'autres études de la littérature. La DERm moyenne de la population était de 1514 ± 283 kcal/jour, en conformité avec les données d'études antérieures (3,4,16,170).

Concernant l'exactitude des valeurs de DERc selon les équations prédictives testées en comparaison à la DERm :

- Le coefficient de corrélation intra classe (CCI) variait de 0,60 à 0,71 : la concordance entre la DERm et la DERc était donc modérée, quelle que soit la formule prédictive utilisée.
- La valeur de DERc était proche de la valeur de DERm ($\pm 10\%$) dans seulement 27,3% à 57,5% des cas. La capacité de prédiction de la DER des formules testées était donc globalement mauvaise.
- Une sous-estimation de la DER ($< 10\%$ de la DERm) était fréquemment observée, dans 31,7% à 71,4% des cas.

En raison de cette concordance médiocre, d'un pourcentage de bonne prédiction bas et d'une fréquente sous-estimation de la DER, ces résultats permettaient d'affirmer que les 11 équations prédictives testées n'étaient pas adaptées à l'estimation de la DER lors de la SLA. Il paraissait donc de bon sens de tenter de créer une formule prédictive de DER spécifique aux patients atteints de SLA.

Concernant la création de la nouvelle formule :

- Les caractéristiques générales, anthropométriques, de composition corporelle et métaboliques des patients étaient similaires pour les deux échantillons utilisés (échantillon de dérivation et de validation).
- L'équation obtenue par régression linéaire multiple appliquée à l'échantillon de dérivation utilisait les données de composition corporelle. La formule était la suivante :

$$\text{DERc (kcal/jour)} = 901,34 - (5,82 * \text{âge [ans]}) + (15,65 * \text{MM [kg]}) + (8,88 * \text{MG [kg]}) \\ + 145,21 \text{ si individu de sexe masculin}$$

Avec MM : masse maigre, MG : masse grasse (valeurs en impédancemétrie selon la formule validée pour la SLA).

- L'analyse appliquée à l'échantillon de validation permettait d'objectiver une très bonne concordance de la formule (CCI à 0,85), une amélioration nette du pourcentage de bonne prédiction (65%) et une fréquence diminuée de la sous-estimation de la DER (17,5%).

Cette étude était la première à prendre en compte l'exactitude de 11 formules prédictives de DER dans une large cohorte de patients atteints de SLA. Ce travail permettait d'objectiver que ces équations, fréquemment utilisées en pratique clinique ou en recherche, ne sont pas adaptées à cette pathologie, avec une prédiction de DER peu satisfaisante, et un niveau élevé de sous-estimation de ce paramètre. L'utilisation de ces formules peut ainsi induire une sous-estimation des besoins énergétiques, avec en conséquence une mauvaise adaptation des apports, exposant les patients à une perte pondérale et une dénutrition, facteurs indépendants de mauvais pronostic (1–6).

La création d'une formule de DER spécifique à la SLA, validée dans un sous-échantillon indépendant de patients, permettait d'améliorer la prédiction et la sous-estimation de la DER. Cette équation utilisait les données de composition corporelle, contrairement aux formules précédentes testées, basées sur les données anthropométriques (poids et taille). Le recours à ces paramètres de composition corporelle, qui varient au cours de l'évolution de la maladie, contribuait probablement à l'amélioration de la précision du calcul de la DER, dont le principal déterminant est la masse maigre. Cette formule nécessitait la réalisation d'une impédancemétrie corporelle totale, examen rapide et non invasif. Elle peut donc être utilisée pour prédire la DER plus simplement en pratique clinique lors de SLA, si la calorimétrie indirecte n'est pas disponible ou si le patient n'est pas en mesure de supporter cet examen de durée longue.

Ce travail présentait néanmoins plusieurs limites. Il aurait été préférable de tester et valider la nouvelle formule prédictive sur un échantillon de patients issus d'un autre centre. Si cette nouvelle équation, intégrant l'âge, le genre et les données de composition corporelle, améliorait nettement le pourcentage de bonne prédiction de la DER, elle restait inadaptée pour 35% des patients. Ceci suggérait que d'autres paramètres déterminant de la DER lors de la SLA, dont nous n'avons pas connaissance, n'étaient pas pris en compte pour la création de cette formule. Ces déterminants potentiels de la DER lors de la SLA restent à découvrir (277), car il est en effet décrit que ni le tabagisme, ni la présence de fasciculations, ni les situations d'inflammation ou d'infection ne sont connues comme facteur influençant le métabolisme énergétique de repos au cours de la SLA (7,150,277).

Autres communications portant sur ce travail :

- Communications orales en congrès international
 - 40th ESPEN congress, Madrid (Spain), September 1 - 3 2018
- Communications affichées en congrès international
 - ENCALS congress, Tours (France), May 15-17 2019.
- Communications affichées en congrès national
 - 15^{ème} JFN, Nantes, 13 - 15 décembre 2017.
 - JR3 SLA, Paris (France), 16-17 octobre 2017



Original article

Resting energy expenditure equations in amyotrophic lateral sclerosis, creation of an ALS-specific equation



Pierre Jésus^{a, b, c, *, 1}, Benoit Marin^{b, c, d, 1}, Philippe Fayemendy^{a, b, c}, Marie Nicol^{b, c, e},
Géraldine Lautrette^e, Huguette Sourisseau^a, Pierre-Marie Preux^{b, c, d},
Philippe Couratier^{b, c, e}, Jean-Claude Desport^{a, b, c}

^a Nutrition Unit, University Hospital of Limoges, 87000 Limoges, France

^b INSERM, U1094, Tropical Neuroepidemiology, 87000 Limoges, France

^c Univ. Limoges, UMR_S 1094, Tropical Neuroepidemiology, Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, CNRS FR 3503 GEIST, F-87000 Limoges, France

^d Center of Epidemiology, Biostatistics and Research Methodology (CEBIMER), University Hospital of Limoges, 87000 Limoges, France

^e ALS Center, University Hospital of Limoges, 87000 Limoges, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 February 2018

Accepted 17 August 2018

Keywords:

Amyotrophic lateral sclerosis

Resting energy expenditure

Predictive formula

Indirect calorimetry

New formula

SUMMARY

Introduction: Resting energy expenditure (REE) formulas for healthy people (HP) are used to calculate REE (cREE) in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. In 50–60% of ALS cases an increase of measured REE (mREE) in indirect calorimetry (IC) compared to cREE is found. The aims here were (i) to assess the accuracy of cREE assessed using 11 formulas as compared to mREE and (ii) to create (if necessary) a specific cREE formula for ALS patients.

Method: 315 Patients followed in the ALS expert center of Limoges between 1996 and 2014 were included. mREE assessed with IC and cREE calculated with 11 predictive formulas (Harris Benedict (HB) 1919, HB 1984, WSchofield, De Lorenzo, Johnstone, Mifflin, WHO/FAO, Owen, Fleisch, Wang and Rose-nbaum) were determined at the time of diagnosis. Fat free mass (FFM) and fat mass (FM) were measured with impedancemetry. A Bland and Altman analysis was carried out. The percentage of accurate prediction $\pm 10\%$ of mREE, and intraclass correlation coefficients (ICC) were calculated. Using a derivation sample, a new REE formula was created using multiple linear regression according to sex, age, FFM and FM. Accuracy of this formula was assessed in a validation sample.

Results: ICC ranged between 0.60 and 0.71 (moderate agreement), and percentage of accurate prediction between 27.3% and 57.5%. Underestimation was found from 31.7% to 71.4% of cases. According to these unsatisfactory results we created an ALS-specific formula in a derivation sample (130 patients). ICC and percentage of accurate prediction increased in a validation sample (143 patients) to 0.85 (very good agreement) and 65.0% respectively, with 17.5% underestimation.

Conclusion: REE formulas for HP underestimate REE in ALS patients compared to mREE. Our new ALS-specific formula produced better results than formulas for HP. This formula can be used to estimate REE in ALS patients if IC is not accessible.

© 2018 Published by Elsevier Ltd.

1. Introduction

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rare neurodegenerative disease affecting motor neurons, age at diagnosis is 65–70 years

[1–4] and its incidence is stable at around 2/100 000 person years in Western populations [5]. The prognosis is severe, with a median survival in Europe of 25–30 months from onset [4].

ALS patients are at risk of malnutrition in the short and medium term (9–55% according to the literature) [1,6,7]. Causes may include increased resting energy expenditure (REE) [7–12] which if not compensated by diet, may cause weight loss. REE may be measured (mREE) with indirect calorimetry (IC) [9,10,13–16], but because of the low availability of this high-cost apparatus, and the

* Corresponding author. Nutrition Unit, University Hospital of Limoges, 2 Avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex, France. Fax: + 33 5 55 05 63 54.

E-mail address: pjesus@wanadoo.fr (P. Jésus).

¹ Both authors contributed equally to this work.

Abbreviations		HB	Harris and Benedict
ALS	amyotrophic lateral sclerosis	IC	indirect calorimetry
ALSFRS	amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale	IQR	interquartile range
ALSFRS-R	amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised	Mifflin	Mifflin St Jeor
BIA	bioelectric impedance analysis	PA	phase angle
BMI	body mass index	cREE	calculated resting energy expenditure
CI	confidence interval	mREE	measured resting energy expenditure
WHO/FAO	world health organization/food and agriculture organization of the United Nations	RQ	respiratory quotient
FM	fat mass	SD	standard deviation
FFM	free fat mass	TEE	total energy expenditure
		TSF	triceps skin fold
		WSchofield	World Schofield

length of time necessary for each measurement (≥ 20 min), predictive formulas have been developed to provide calculated REE (cREE). The most widely used is Harris and Benedict 1919 (HB1919) [9,10,13,14,16]. The Mifflin St. Jeor (Mifflin) formula is also used [17,18]. The difference between mREE and cREE allows for the definition of energy metabolism disorder. A difference between mREE and cREE of more than 10% defines hypermetabolism, which is found in 50–60% of ALS patients [7–10,19]. REE may increase from +10 to +20% in these patients. For Sherman et al., HB 1919 is not valid when used to predict REE in ALS patients [16]. Kasarskis et al. and Shimizu et al. recently created total energy expenditure (TEE) formulas for ALS patients using HB1919 and Mifflin formulas for REE prediction. These REE formulas were constructed for healthy people [20]. Currently, no REE formulas are validated for ALS patients.

The objectives here were, in ALS patients: (i) to assess the accuracy of cREE calculated with 11 predictive formulas, commonly used in healthy patients (HB 1919, HB 1984, World Schofield (WSchofield), De Lorenzo, Johnstone, Mifflin) [20] and used in ALS studies (HB 1919, world health organization/food and agriculture organization of the United Nations (WHO/FAO), Owen, Fleisch, Wang, Rosenbaum, Mifflin) [9,10,17,21] as compared to mREE assessed using IC, and; (ii) to create, if necessary a REE formula adapted to ALS patients and suitable for use in clinical practice without IC.

2. Methods

ALS patients followed in the ALS expert center in Limoges (France) from November 1996 to November 2014 with nutritional, neurological and respiratory assessments were included. The assessments were performed after diagnosis and then regularly until the patient died. Nutritional assessment included the use of indirect calorimetry to measure REE.

2.1. Inclusion criteria

We included patients with ALS diagnosed according to Airlie House criteria (definite, probable, or laboratory-supported probable and possible) [22] and treated with riluzole. Patients could also have had ALS associated with frontotemporal dementia. The respiratory quotient (RQ) of patients by indirect calorimetry (IC) was required to be between 0.7 and 0.87 [23]. IC and the other nutritional assessments had to have been performed within 1.5 months, and IC had to be performed no more than 12 months after diagnosis.

2.2. Data collection

The data were extracted prospectively from the CleanWEB™ database of the ALS expert center, which has been validated by the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL; No. 1244525). Patients gave given informed consent for data collection. The ClinicalTrials registration number is NCT03378375.

2.3. Nutritional assessments

General data collected were: sex, date of diagnosis, date of calorimetry.

Nutritional assessment was carried out in the nutrition unit after diagnosis in the Nutrition Unit. Patients were weighed (to 0.1 kg) in underwear using a SECA® electronic balance (Vogel & Halke, Hamburg, Germany) in an upright position or on a SECA® weighing chair if they could not stand upright. Usual weight 6 months before onset of symptoms was collected allowing the calculation of the percentage of initial weight loss relative to the usual weight. Their height (in m) was measured using a SECA® gauge recording to 0.2 cm (Vogel & Halke, Hamburg, Germany) in an upright position or using the Chumlea formulas for people over 60 years who could not be verticalized [24]. BMI (in kg/m²) was calculated using the formula: BMI (kg/m²) = weight (kg)/height × height (m²). The triceps skinfold (TSF) was obtained from the average of three measurements on each side with a Harpenden caliper (Baty International, Burgess Hill, UK) according to the usual modalities [25]. Fat free mass (FFM in kg) and fat mass (FM in kg) were calculated with the validated formula for ALS patients using weight, TSF and total body impedance at 50 kHz in bioelectric impedance analysis (BIA) Analycor® (Eugédia, Chambly, France) in supine position after 5 min of rest [26]. The impedancemetry also allowed for measurement of the phase angle (PA) marker of cellular function [27]. Measured REE (mREE in kcal/24 h) by IC was obtained with the Quark RMR® with canopy (Cosmed, Rome, Italy) after a calibration of the instrument ($\pm 0.02\%$ on measures of expired volumes of CO₂ and inspired volumes of O₂) [23]. It was performed in the morning after 12 h of fasting, in a supine position and at rest. The patient was not physically active before the IC, and did not sleep during the exam or hyperventilate. The cREE was calculated (cREE in kcal/24 h) according to eleven predictive formulas (HB 1919, HB 1984, WSchofield, De Lorenzo, Johnstone, Mifflin, WHO/FAO, Owen, Fleisch, Wang and Rosenbaum) (Table 1). Formulas with results in kJ (WSchofield, De Lorenzo and Johnstone) were converted into kcal by multiplying by 0.2388. The REE variation (bias in %) was calculated according to the formula: cREE (kcal/24 h) – mREE (kcal/24 h)/mREE (kcal/24 h) × 100. The thresholds of accurate prediction of cREE compared to mREE is of $\pm 10\%$.

Table 1
Resting energy expenditure formulas tested and new formula constructed.

Harris & Benedict 1919 [38]	- Male: (Weight (kg) × 13.7516) + (Height (cm) × 5.0033) – (Age (years) × 6.755) + 66.473 - Female: (Weight (kg) × 9.5634) + (Height (cm) × 1.8496) – (Age (years) × 4.6756) + 655.0955
Harris & Benedict 1984 [39]	- Male: (Weight (kg) × 13.397) + (Height (cm) × 4.799) – (Age (years) × 5.677) + 88.362 - Female: (Weight (kg) × 9.247) + (Height (cm) × 3.098) – (Age (years) × 4.33) + 477.593
World Schofield [20]	- Male of 18–30 years: (0.063 × Weight (kg)) + 2.896 - Male of 30–60 years: (0.048 × Weight (kg)) + 3.653 - Male > 60 years: (0.049 × Weight (kg)) + 2.459 - Female of 18–30 years: (0.062 × Weight (kg)) + 2.036 - Female of 30–60 years: (0.034 × Weight (kg)) + 3.538 - Female > 60 years: (0.038 × Weight (kg)) + 2.755
De Lorenzo [20]	- Male: (53.284 × Weight (kg)) + (20.957 × Height (cm)) – (23.859 × Age (years)) + 487 - Female: (46.322 × Weight (kg)) + (15.744 × Height (cm)) – (16.66 × Age (years)) + 944
Johnstone [40]	(90.2 × FFM (kg)) + (31.6 × FM (kg)) – (12.2 × Age (years)) + 1613
Mifflin St. Jeor [41]	- Male: (9.99 × Weight (kg)) + (6.2 × Height (cm)) – (4.92 × Age (years)) + 5 - Female: (9.99 × Weight (kg)) + (6.2 × Height (cm)) – (4.92 × Age (years)) – 161
WHO/FAO [17]	- Male of 18–30 years: (15.4 × Weight (kg)) – (27 × Height (cm)) + 717 - Male of 31–60 years: (11.3 × Weight (kg)) + (16 × Height (cm)) + 901 - Male of >60 years: (8.8 × Weight (kg)) + (1128 × Height (cm)) – 1071 - Female of 18–30 years: (13.3 × Weight (kg)) + (334 × Height (cm)) + 35 - Female of 31–60 years: (8.7 × Weight (kg)) – (25 × Height (cm)) + 865 - Female of >60 years: (9.2 × Weight (kg)) + (637 × Height (cm)) – 302
Owen [17]	- Male: 879 + 10.2 × Weight (kg) - Female: 795 + 7.18 × Weight (kg)
Fleisch [17]	- Male: 24 × BSA × (38–0.073 × (Age (years) – 20)) - Female: 24 × BSA × (35.5–0.064 × (Age (years) – 20))
Wang [17]	24.6 × FFM (kg) + 175
Rosenbaum [17]	(17.2 × FFM (kg)) + (10.5 × FM (kg)) + 375
New formula	901.34 – (5.82 × Age (years)) + (15.65 × FFM ^{0.425} (kg)) + (8.88 × FM ^{0.725} (kg)) + 145.21 if men

BSA: body surface area = $0.007184 \times (\text{Height (cm)})^{0.725} \times (\text{Weight (kg)})^{0.425}$; FFM: fat-free mass; FM: fat mass; WHO/FAO: world health organization/food and agriculture organization of the United Nations.

^a Body composition measured in bioelectrical impedanceometry with Desport et al. validated formula [26].

Overestimation was >10% of measured value and underestimation was <10% of measured value [20].

2.4. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SAS[®] software v9.3 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) and GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software Inc, La Jolla, CA, USA). The threshold of significance for all statistical analyses was $p < 0.05$. We complied with the STROBE statement [28]. Quantitative variables were expressed with the median (interquartile range [IQR]) or mean ± standard deviation (SD). Qualitative variables were expressed in frequency and percentage. Normality of quantitative variables was studied using the Shapiro–Wilk test. Quantitative variables were compared using non-parametric Mann–Whitney test, and qualitative variables were compared using Chi2.

2.5. Agreement between mREE and cREE

The REE variation (bias in %) was calculated according to the formula: $cREE \text{ (kcal/24 h)} - mREE \text{ (kcal/24 h)} / mREE \text{ (kcal/24 h)} \times 100$. The threshold of accurate prediction of cREE compared to mREE was ±10%. Overestimation is >10% of measured value and underestimation is <10% of measured value [29]. The percentage of prediction between the 95% limit of agreement (±2 SD) and the error risk were computed. The mean percentage difference between cREE and mREE (bias in kcal/24 h and %) was calculated.

2.6. Formula derivation and validation

The entire sample was split at random into a derivation and a validation subsample. The construction of the formula for REE in ALS patients was based on the following steps using the derivation sample: (i) detection and elimination of outliers, decision based on the Cook's D influence statistics (threshold 4/n); (ii) simple linear

regression analysis considering mREE as the dependent variable and the following independent variables: age, sex, height, weight, FM, FFM and PA assessed using BIA; (iii) multiple linear regression analysis considering as independent variables those with a p-value <0.20 in the simple regression, the first model was simplified step by step, confounders were checked at each step; (iv) check of the linear nature of the relation between dependent and independent variables; (v) evaluation of the normality (using Shapiro–Wilk test and Kernel and qq plot graphs) and homoscedasticity (White test = 0.42) of the residuals of the final model; (vi) check for any misspecification of the final model (vii) check for multicollinearity among independent variables included in the final model, (viii) check for interaction between independent variables.

Based on the coefficient of the multiple linear regression, REE was estimated in the validation sample. Assessment of the agreement between mREE and REE estimated by our equation was based on the above mentioned strategy.

3. Results

3.1. Study sample

From November 1996 to November 2014, 405 ALS patients had IC. Ninety patients were excluded: 35 for a RQ < 0.7 or >0.87; 30 because the time lag between IC and nutritional assessment was over 1.5 months; and 25 because the delay between diagnosis and IC was over 12 months. The flowchart of patients included and not included is shown in Figure 1.

The 315 included patients had a median age at diagnosis of 65.9 years (56.5–73.7), with a sex ratio of 1.0. The median delay between diagnosis and nutritional assessment was 4.3 months (2.2–6.6). The median mREE with IC was of 1503 kcal/24 h (1290–1698). The nutritional, and neurological characteristics of the patients included are presented in Table 2.

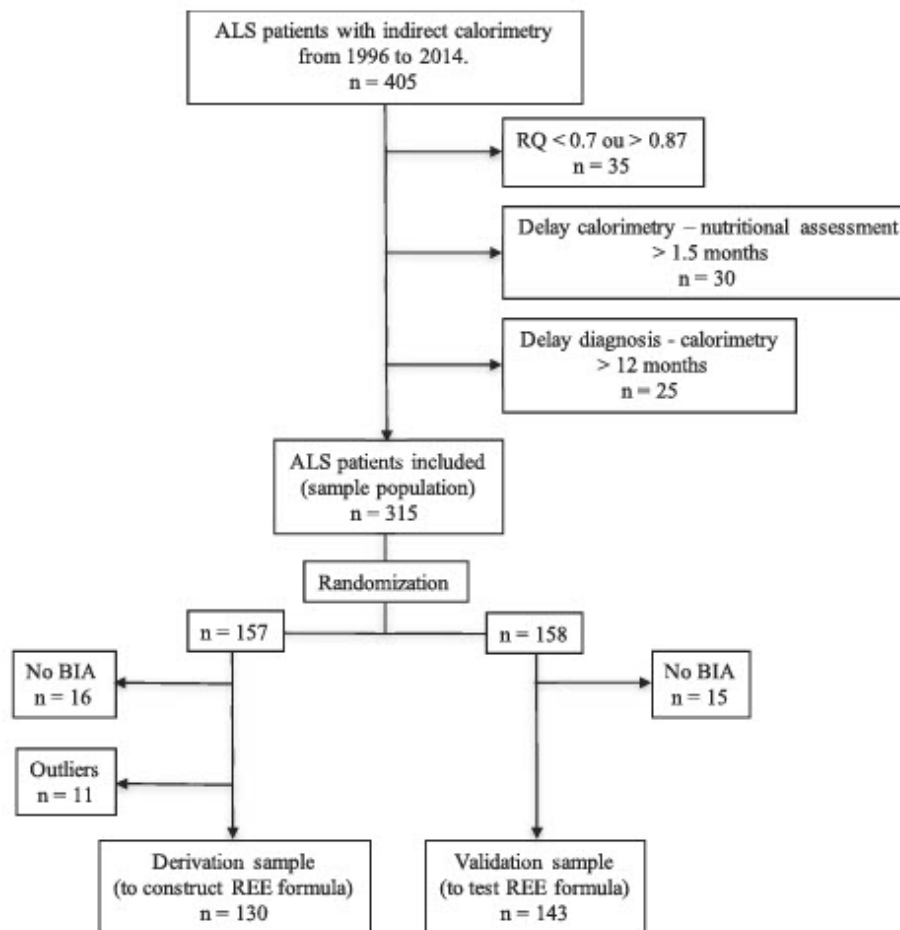


Fig. 1. Flowchart of patients with ALS included in the study. ALS: amyotrophic lateral sclerosis; BIA: body impedance analysis; n: number; RQ: respiratory quotient; REE: resting energy expenditure.

Table 2
Nutritional characteristics of included patients.

Criteria	Entire sample Median (IQR); n (%) n = 315	MD	Derivation sample (to construct REE formula) Median (IQR); n (%) n = 130	Validation sample (to test REE formula) Median (IQR); n (%) n = 143	p
Age at diagnosis (years)	65.9 (56.5–73.7)	0	66.1 (56.5–73.9)	65.3 (56.4–72.3)	0.48
Age at calorimetry (years)	66.6 (56.9–74.1)	0	66.7 (56.9–74.3)	66.2 (57.0–73.5)	0.47
% male	161 (51.1)	0	65 (50.0)	72 (50.3)	0.95
ALSFRS-R (points)	40 (35–43)	24	36 (33–40)	34 (31–41)	0.23
Weight (kg)	65.0 (57.3–74.7)	0	64.3 (57.3–74.4)	65.0 (58.0–73.6)	0.91
BMI (kg/m ²)	24.2 (22.0–27.6)	0	24.8 (22.3–27.7)	23.6 (21.8–26.5)	0.047
FFM (kg)	44.4 (36.9–51.9)	28	42.7 (36.2–51.9)	44.8 (37.1–51.5)	0.63
FM (kg)	20.7 (15.2–25.4)	28	21.0 (17.0–25.5)	19.9 (13.9–24.6)	0.17
PA (°)	3.0 (2.4–3.7)	31	3.0 (2.4–3.6)	3.0 (2.4–3.7)	0.88
mREE (kcal/24 h)	1503 (1290–1698)	0	1455 (1266–1683)	1503 (1320–1678)	0.39
cREE HB 1919 (kcal/24 h)	1327 (1190–1497)	0	1293 (1182–1480)	1327 (1190–1495)	0.58
cREE HB 1984 (kcal/24 h)	1355 (1213–1511)	0	1338 (1215–1500)	1356 (1213–1489)	0.69
cREE WSchofield (kcal/24 h)	1350 (1217–1510)	0	1380 (1214–1500)	1345 (1230–1500)	0.95
cREE De Lorenzo (kcal/24 h)	1361 (1203–1528)	0	1346 (1191–1521)	1364 (1211–1503)	0.72
cREE Johnstone (kcal/24 h)	1317 (1158–1485)	28	1298 (1145–1481)	1326 (1161–1462)	0.73
cREE Mifflin (kcal/24 h)	1286 (1085–1453)	0	1289 (1055–1445)	1273 (1105–1438)	0.59
cREE WHO/FAO (kcal/24 h)	1378 (1256–1567)	0	1367 (1238–1553)	1385 (1275–1552)	0.55
cREE Owen (kcal/24 h)	1434 (1221–1610)	0	1435 (1221–1617)	1422 (1222–1577)	0.83
cREE Fleisch (kcal/24 h)	1392 (1242–1524)	0	1386 (1222–1520)	1386 (1259–1505)	0.59
cREE Wang (kcal/24 h)	1268 (1082–1451)	28	1226 (1065–1451)	1277 (1088–1441)	0.63
cREE Rosenbaum (kcal/24 h)	1362 (1232–1509)	28	1355 (1230–1514)	1369 (1233–1472)	0.89

BMI: body mass index; FFM: fat-free mass; FM: fat mass; HB: Harris & Benedict; IQR: interquartile range; Mifflin: Mifflin St. Jeor; PA: phase angle; mREE: measured resting energy expenditure; cREE: calculated resting energy expenditure; WHO/FAO: world health organization/food and agriculture organization of the United Nations; WSchofield: World Schofield.

Bold indicates p<0.05.

3.2. cREE accuracy

The results of cREE prediction with the 11 REE formulas in the entire sample (n = 315) are presented in Table 3. The analysis found moderate agreement between mREE and cREE, with an ICC range between 0.60 (−0.07–0.84) and 0.71 (0.54–0.81).

Figure 2 shows the Bland and Altman plots for the 11 formulas. With a threshold of ±10% difference between mREE and cREE, the proportion of accurate prediction ranged between 27.3% and 57.5%. An underestimation of REE (REE variation < 10%) was found in 31.7%–71.4% of cases.

3.3. ALS-specific REE formula derivation and validation

Given these results (high percentage of underestimation of REE formula in ALS patients) we attempted to create a new formula. Some patients were excluded from the derivation and validation subsamples due to lack of BIA measurement and others were excluded from the derivation because they had been detected as outliers (hence their inclusion was not desirable). Both subsamples displayed a high level of comparability only with BMI, which was slightly higher in the derivation sample compared to the validation sample: 24.8 kg/m² (22.3–27.7) vs. 23.6 kg/m² (21.8–26.5), respectively (p = 0.047) (Table 2).

After the simple linear regression analysis, age, sex, height, weight, FM, FFM and PA assessed using BIA were considered to enter the first multiple linear regression model (p-values < 0.0001 for all these variables, except for FM: p = 0.0014). After a step by step simplification of the model, age, sex, FM and FFM were retained in the final model (p-values < 0.0001 for all these variables, except for age: p = 0.004). The graphical evaluation of the linear nature of the relation between the dependent and the independent variables was satisfactory. The residuals of the model were considered as normally distributed (Shapiro Wilk test p = 0.58, satisfactory Kernel and qq plot graphs) and with a constant error variance (White test p = 0.42). The model was shown to be correctly specified, there was no multicollinearity or interaction between dependent variables.

The formula based on the coefficient of the model from the derivation sample (130 patients) appeared as follows:

cREE (kcal/24 h) = 901.34 − (5.82 × age [years]) + (15.65 × FFM [kg]) + (8.88 × FM [kg]) + 145.21 if men. The R-square of the model was 76%.

In the validation sample, our formula was compared to the 11 other REE formulas (Table 4) and to mREE; results were the same as

for the entire sample. The ICC between mREE and REE estimated using our formula was 0.85 (0.79–0.89) (i.e. very good agreement) (Table 3). Figure 3 shows the Bland and Altman plots for the 11 formulas and our new formula in the validation sample. With the threshold of ±10% of mREE, the percentage of accurate prediction was 65% (−347.7–304.4 kcal/24 h) with only 17.5% underestimation. Accurate prediction was significantly higher with our formula than eight of the other 11 formulas used, 45.5%, 49.7%, 49.0%, 51.7%, 34.3%, 26.6%, 30.1% and 43.4% for HB 1919, HB 1984, WSchofield, De Lorenzo, Johnstone, Mifflin, Wang and Rosenbaum, respectively (p = 0.0009, p = 0.0085, p = 0.006, p = 0.023, p < 0.0001, p < 0.0001, p < 0.0001 and p = 0.0002 respectively). However, though lower than our formulas, accurate prediction was not significantly different with WHO/FAO, Owen and Fleisch (55.2%, p = 0.09, 56.6%, p = 0.15 and 55.9%, p = 0.12, respectively). Underestimation was significantly lower with our formula (17.5%) than the 11 formulas used 51.0%, 46.2%, 45.5%, 44.8%, 62.9%, 71.3%, 34.3%, 33.6%, 39.9%, 66.6%, and 50.3% for HB 1919, HB 1984, WSchofield, De Lorenzo, Johnstone, Mifflin, WHO/FAO, Owen, Fleisch, Wang and Rosenbaum, respectively (p < 0.0001, p < 0.0001, p < 0.0001, p < 0.0001, p = 0.001, p = 0.002, p < 0.0001, p < 0.0001 and p < 0.0001, respectively).

4. Discussion

This study is the first to consider the accuracy of 11 REE formulas in a large sample of ALS patients (n = 315), with the creation of an ALS-specific REE formula which was validated in an independent subsample.

Assessment of the level of REE in ALS patients is important as it helps to better match the diet to the metabolic disorders present in ALS. This allows to better adapt energy intake in case of hyper-metabolism, which is found in 50–60% during this disease according to HB 1919 to predict cREE [9,10]. If this adjustment is not made, patients are exposed to weight loss and accelerated development of undernutrition, which is an important risk factor for death in ALS [1,3,6]. In addition, better food intake could allow increased FM, which is a positively associated with survival [1]. The reference measurement method for REE, indirect calorimetry, is often unavailable in clinical practice due to lack of equipment. Even if it is possible, it is still time consuming. For these reasons, reliable predictive formulas are important. HB 1919 formulas are frequently used to assess energy need in various diseases including ALS [9,10,16,17,21,30–33]. Sherman et al. alone performed, in 2004, a Bland and Altman analysis to compare HB 1919 formulas with

Table 3
Prediction of calculated resting energy expenditure with the 11 formulas compared to measured resting energy expenditure in the entire sample (n = 315).

	REE		Bias		95% limits of agreement			ICC (95%CI)	Prediction		
	Mean (kcal/24 h)	SD	C-M (kcal/24 h)	%	From	to	% between limit		Accurate (±10%) (%)	Under 10% (%)	Over 10% (%)
Measured REE	1514	298.7	–	–	–	–	–	–	–	–	
cREE HB1919	1356	229.2	−158.4	−9.4	−498.2	181.5	94.9	0.67 (0.18–0.84)	45.1	51.7	3.2
cREE HB1984	1377	223.3	−136.8	−7.9	−473.1	199.6	95.2	0.70 (0.30–0.84)	49.8	45.4	4.8
cREE WSchofield	1385	215.3	−129.0	−7.1	−491.6	233.6	95.6	0.67 (0.35–0.81)	43.5	43.8	6.7
cREE De Lorenzo	1377	235.8	−136.9	−8.1	−467.0	193.1	95.9	0.71 (0.30–0.86)	50.2	45.4	4.4
cREE Johnstone	1332	236.8	−181.0	−11.1	−512.6	150.7	94.4	0.66 (0.06–0.85)	36.9	60.3	2.8
cREE Mifflin	1283	252.1	−231.5	−14.8	−560.3	97.4	95.6	0.60 (−0.07–0.84)	27.3	71.4	1.3
cREE WHO/FAO	1420	222.9	−94.2	−4.9	−456.0	267.7	96.2	0.71 (0.54–0.81)	54.9	33.7	11.4
cREE Owen	1428	218.7	−86.1	−4.3	−447.6	275.3	95.9	0.71 (0.57–0.80)	57.5	31.7	10.8
cREE Fleisch	1392	197.5	−122.4	−6.7	−465.2	220.4	94.9	0.68 (0.36–0.82)	54.0	40.0	6.0
cREE Wang	1284	245.7	−229.3	−14.3	−607.7	149.1	95.8	0.56 (−0.03–0.80)	32.1	65.5	2.4
cREE Rosenbaum	1378	196.9	−135.2	−7.4	−504.1	233.8	94.8	0.64 (0.30–0.79)	46.7	46.0	7.3

CI: confidence interval; C-M: calculated REE minus measured REE; HB: Harris & Benedict; ICC: intraclass correlation coefficients; IQR: interquartile range; Mifflin: Mifflin St. Jeor; PA: phase angle; REE: resting energy expenditure; cREE: calculated resting energy expenditure; SD: standard deviation; WHO/FAO: world health organization/food and agriculture organization of the United Nations; WSchofield: World Schofield.

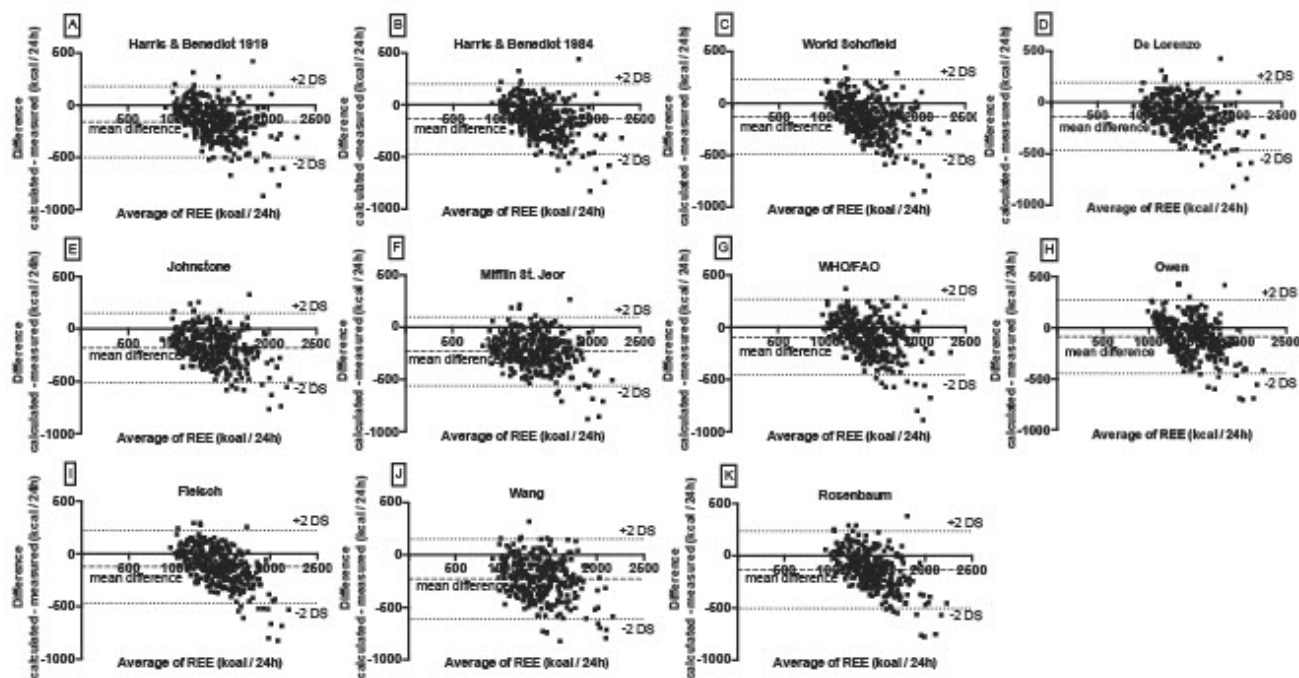


Fig. 2. Bland and Altman graphics between calculated resting energy expenditure with the 11 formulas and measured resting energy expenditure in the entire sample (n = 315). Panel A: Harris and Benedict 1919, panel B: Harris and Benedict 1984, panel C: World Schofield, panel D: De Lorenzo, panel E: Johnstone, panel F: Mifflin St. Jeor, panel G: WHO/FAO (world health organization/food and agriculture organization of the United Nations), panel H: Owen, panel I: Fleisch, panel J: Wang and panel K: Rosenbaum. REE: resting energy expenditure; SD: standard deviation.

Table 4

Prediction of calculated resting energy expenditure with the 11 formulas and the constructed formula compared to measured resting energy expenditure in the validation sample (n = 143).

	REE		Bias		95% limits of agreement			ICC (95%CI)	Prediction		
	Mean (kcal/24 h)	SD	C-M (kcal/24 h)	%	From	to	% between limits		Accurate (±10%) (%)	Under 10% (%)	Over 10% (%)
Measured REE	1514	373.2	–	–	–	–	–	–	–	–	
cREE HB 1919	1356	222.2	–158.1	–9.6	–497.8	181.5	95.1	0.70 (0.20–0.86)	45.5 ^a	51.0 ^a	3.5 ^a
cREE HB 1984	1375	212.8	–139.3	–8.2	–473.4	194.8	95.1	0.72 (0.32–0.87)	49.7 ^a	46.2 ^a	4.2 ^a
cREE WSchofield	1381	207.1	–133.7	–7.7	–493.1	225.7	97.2	0.69 (0.38–0.83)	49.0 ^a	45.5 ^a	5.6 ^a
cREE De Lorenzo	1376	224.9	–138.4	–8.3	–465.0	188.2	95.1	0.74 (0.30–0.88)	51.7 ^a	44.8 ^a	4.9 ^a
cREE Johnstone	1326	215.5	–187.9	–11.6	–516.5	140.7	95.1	0.70 (0.05–0.88)	34.3 ^a	62.9 ^a	2.8 ^a
cREE Mifflin	1285	241.6	–229.4	–14.7	–561.2	102.4	95.1	0.62 (–0.07–0.86)	26.6 ^a	71.3 ^a	2.1 ^a
cREE WHO/FAO	1421	213.2	–93.7	–5.1	–443.1	255.6	97.2	0.68 (0.48–0.80)	55.2	34.3 ^a	10.5
cREE Owen	1418	206.9	–96.2	–5.1	–464.6	272.3	95.8	0.65 (0.45–0.77)	56.6	33.6 ^a	9.8
cREE Fleisch	1398	189.0	–120.9	–6.8	–448.8	207.0	95.1	0.66 (0.31–0.81)	55.9	39.9 ^a	4.2 ^a
cREE Wang	1281	224.0	–233.5	–14.5	–618.9	151.8	95.8	0.48 (–0.06–0.75)	30.1 ^a	66.6 ^a	3.5 ^a
cREE Rosenbaum	1369	178.0	–145.0	–8.2	–500.1	210.2	95.1	0.58 (0.17–0.77)	43.4 ^a	50.3 ^a	6.3 ^a
cREE Constructed Formula	1492	236.3	–21.6	–0.5	–347.7	304.4	95.1	0.85 (0.79–0.89)	65.0	17.5	17.5

CI: confidence interval; C-M: calculated REE minus measured REE; HB: Harris & Benedict; ICC: intraclass correlation coefficients; IQR: interquartile range; Mifflin St. Jeor; PA: phase angle; REE: resting energy expenditure; cREE: calculated resting energy expenditure; SD: standard deviation; WHO/FAO: world health organization/food and agriculture organization of the United Nations; WSchofield: World Schofield.

^a Comparison cREE CF vs other cREE formulas p < 0.05.

mREE in IC in a small sample of 34 ALS patients with and without ventilation [16]. HB 1919 are not adapted to predict REE of ALS patient. Other studies published focused on mREE and cREE are presented in Table 5.

In our study we found a mREE in IC of 1514 ± 283 kcal/24 h in agreement with the literature [9,10,15,17]. Sherman et al. reported slightly lower results in 16 non-ventilated patients [16]. This discrepancy may be due to differences in the IC apparatus used. Our study shows that, in a large population of ALS patients, the 11 predictive formulas used are not adapted to ALS patients. The main problem with these formulas is underestimation of the energy requirement in 31.7%–71.4% of patients, with a real risk of

inadequate energy intake, which can lead to weight loss and undernutrition. Reasons for this maladjustment are probably diverse. The main issue is the absence of validation of these REE formulas in ALS patients with alteration of the body composition. Indeed, ALS patients lose FFM and increase their FM [1,9,10]. In addition, the numbers of ALS patients to whom these equations were applied were sometimes low, and patient characteristics may be very different [13,15,16]. Given these difficulties, we created a new formula that allows for better prediction and less underestimation of REE in ALS patients. This formula integrates body composition data (FFM and FM) obtained with impedancemetry according to a validated method which is easy, fast and noninvasive for ALS patients

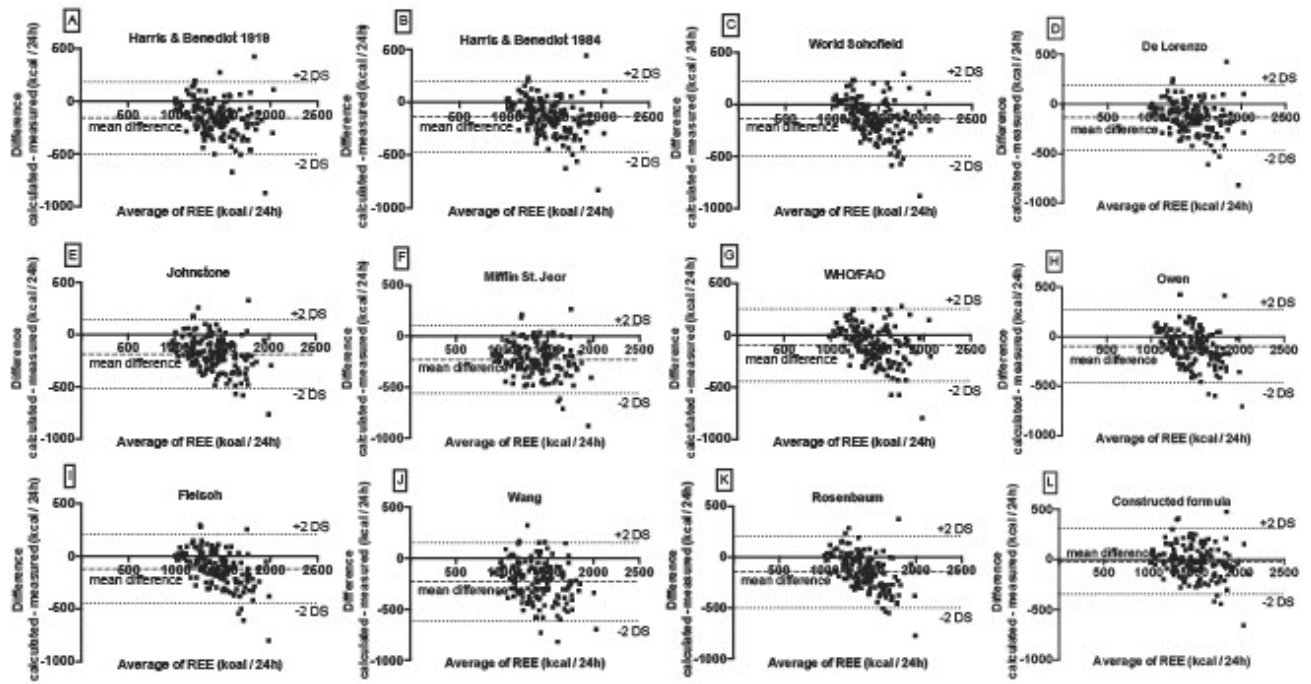


Fig. 3. Bland and Altman graphics between calculated resting energy expenditure with the 11 formulas and the constructed formula and measured resting energy expenditure in the validation sample (n = 143). Panel A: Harris and Benedict 1919, panel B: Harris and Benedict 1984, panel C: World Schofield, panel D: De Lorenzo, panel E: Johnstone, panel F: Mifflin St. Jeor, panel G: WHO/FAO (world health organization/food and agriculture organization of the United Nations), panel H: Owen, panel I: Fleisch, panel J: Wang, panel K: Rosenbaum and panel L: constructed formula. REE: resting energy expenditure; SD: standard deviation.

Table 5
Studies on patients with amyotrophic lateral sclerosis with measured and calculated resting energy expenditure and bias

First author/ years	Number of patients	Age (years) Mean ± SD or median (IQR)	Weight (kg) Mean ± SD or median (IQR)	FFM (kg) Mean ± SD	Height (cm) Mean ± SD or median (IQR)	mREE (kcal/24 h) Mean ± SD or median (IQR)	cREE (kcal/24 h) Mean ± SD or median (IQR)	Bias (%) Mean ± SD or median (IQR)
Sherman et al./ 2004 [16]6)	Ventilated: 18 Non ventilated: 16	67.2 ± 3.2	70.6 ± 15.6	–	172.0 ± 10.0	1654.9 ± 362.9	HB 1919: 1461.0 ± –	–10.1 ± 17.6
		56.2 ± 14.5	76.2 ± 26.6	–	169.6 ± 10.8	1340.8 ± 471.6	HB 1919: 1505.0 ± –	18.6 ± 24.9
Desport et al./ 2005 [9]9)	168	–	64.5 ± 13.9	43.8 ± 10.7*	162.5 ± –	1521.9 ± 307.5	HB 1919: 1334.0 ± 234.7	–12.3 ± – ^a
Bouteloup et al./2009 [10]0)	61	64.3 ± 9.9	–	43.8 ± 11.6*	–	1449.0 ± 300.7	HB 1919: 1315.5 ± 242.2	–9.2 ± – ^a
S��rala et al./ 2010 [21]4)	Ventilated: 5	55 (50–76)	83 (58–98)	–	177 (155–192)	1060 (960–1480)	HB 1919: 1580 (1190	49.1 (–) ^a
							–2020)	
							WHO/FAO: 1656 (1374	56.2 (–) ^a
							–2039)	
							Mifflin: 1557 (1399–1909)	46.9 (–) ^a
Kasarskis et al., 2014	80	58.7 ± 11.9	80.1 ± 16.8	50.7 ± 11.1*	171.9 ± –	1539.0 ± 365.0	Owen: 1726 (1183–1879)	62.8 (–) ^a
							Fleisch: 1630 (1210–1938)	53.8 (–) ^a
							HB 1919: 1596.0 ± 283.0	3.7 ± – ^a
							Mifflin: 1523.0 ± 283.0	–1.0 ± – ^a
							Rosenbaum: 1508.0 ± 203.0	–2.0 ± – ^a
Wang: 1315.0 ± 264.0	–14.6 ± – ^a							
Owen: 1589.0 ± 250.0	3.2 ± – ^a							

FFM: fat-free mass (*: in bioimpedance analysis); HB: Harris and Benedict; IQR: interquartile range; Mifflin: Mifflin St. Jeor; REE: resting energy expenditure; mREE: measured resting energy expenditure; cREE: calculated resting energy expenditure; SD: standard deviation; WHO/FAO: world health organization/food and agriculture organization of the United Nation.

^a Bias not calculated in the study, a posteriori calculation with mean or median cREE and mREE.

[26]. Moreover, body composition is a better reflection of nutritional status than weight and height used in several REE predictive formula. REE is therefore related to FFM. The recent ESPEN guidelines for ALS, propose to use HB 1919 equations to assess energy needs in the absence of IC [34]. But because of the poor agreement of HB 1919 formulas in ALS, an ALS-specific formula seems necessary. In absence of IC, this new formula could be used easily in clinical practice to

diagnose hypermetabolism at onset of the disease and to adapt energy needs in ALS during follow up.

However, there are several limitations to our study. Although the ALS referral center follows 88.2% of ALS patients in our region, this population is not totally representative of patients in the region and country [2]. There is therefore a selection bias. Moreover, it would be desirable to validate the new formula in a sample of ALS

patients from another center and in a population-based setting if possible. This new formula found a poor REE prediction for 35% of patients, suggesting that other elements determining REE of ALS patients were not taken into account (R^2 of the model was 76%). These remain to be discovered [35], as it is known that neither the intensity of the fasciculations, smoking, nor any inflammatory or infectious condition is implicated [9,10,35]. Cortical hyperexcitability could be related to metabolic dysfunction in ALS and could increase glucose metabolism in the brains of ALS patients [36,37]. However, there is currently no recognised link between REE in indirect calorimetry and brain hypermetabolism. It is therefore difficult to integrate this parameter into a REE predictive formula used in daily practice. We did not calculate the sample size a priori but verified that the power was sufficient given the size of the study. For example, the linear regression used for formula derivation was at least of 80% even considering an independent variable that would be weakly correlated to the dependent variable ($r = 0.25$, e.g.).

5. Conclusion

When REE formulas for healthy people are used in ALS patients, they provide an accurate prediction of REE ($\pm 10\%$ of mREE) in less than 58% of cases, with a high level of underestimation up to 71% of cases. These formulas are not adapted to predict REE in ALS patients, and their use can lead to underestimation of energy need with weight loss and malnutrition, which are important prognosis factors in ALS. The creation of an ALS-specific REE formula using body composition allows prediction of REE in 65% of cases with only 17.5% underestimation. Agreement between mREE and estimated REE using the formula was very good (0.85). This formula can therefore be used to predict REE in clinical practice in ALS patients if indirect calorimetry is not available. Validation in another independent sample of ALS patients is required.

Authors' contributions

PJ, PC, JCD and BM designed the research; PJ, PF, HS, GL, PC and JCD conducted the research; PJ, PF, MN, GL, PC and JCD provided essential materials (databases); PJ and BM performed statistical analysis; PJ, PF, PMP, PC, JCD, BM wrote the paper; PJ and BM had primary responsibility for the final content. All authors read and approved the final manuscript.

Conflict of interest

Authors had no financial or personal relationships with companies or organizations sponsoring the research at the time it was carried out.

Source of support

None.

Acknowledgements

We thank the Mr Francis William for the translation of the manuscript.

References

- [1] Marin B, Desport JC, Kajeu P, Jésus P, Nicolaud B, Nicol M, et al. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(6):628–34.
- [2] Marin B, Hamidou B, Couratier P, Nicol M, Delzor A, Raymondeau M, et al. Population-based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in an ageing Europe – the French register of ALS in Limousin (FRALim register). *Eur J Neurol* 2014;21(10):1292–e79.
- [3] Marin B, Arcuti S, Jésus P, Logroscino G, Copetti M, Fontana A, et al. Population-based evidence that survival in amyotrophic lateral sclerosis is related to weight loss at diagnosis. *Neurodegener Dis* 2016;16(3–4):225–34.
- [4] Marin B, Logroscino G, Boumédiène F, Labrunie A, Couratier P, Babron M-C, et al. Clinical and demographic factors and outcome of amyotrophic lateral sclerosis in relation to population ancestral origin. *Eur J Epidemiol* 2016;31(3):229–45.
- [5] Marin B, Boumédiène F, Logroscino G, Couratier P, Babron M-C, Leutenegger AL, et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2017;46(1):57–74.
- [6] Desport JC, Preux PM, Truong TC, Vallat JM, Sautereau D, Couratier P. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology* 1999;53(5):1059–63.
- [7] Genton L, Viatte V, Janssens J-P, Héritier A-C, Pichard C. Nutritional state, energy intakes and energy expenditure of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *Clin Nutr* 2011;30(5):553–9.
- [8] Muscaritoli M, Kushta I, Molino A, Inghilleri M, Sabatelli M, Rossi Fanelli F. Nutritional and metabolic support in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Nutrition* 2012;28(10):959–66.
- [9] Desport J-C, Tornay F, Lacoste M, Preux P-M, Couratier P. Hypermetabolism in ALS: correlations with clinical and paraclinical parameters. *Neurodegener Dis* 2005;2(3–4):202–7.
- [10] Bouteloup C, Desport J-C, Clavelou P, Guy N, Derumeaux-Burel H, Ferrier A, et al. Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. *J Neurol* 2009;256(8):1236–42.
- [11] Marin B, Jésus P, Preux P-M, Couratier P, Desport JC. Troubles nutritionnels lors de la sclérose latérale amyotrophique (SLA). *Nutr Clin Metab* 2011;25:205–16.
- [12] Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Body mass index and dietary intervention: implications for prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2014;340(1–2):5–12.
- [13] Funalot B, Desport J-C, Sturtz F, Camu W, Couratier P. High metabolic level in patients with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10(2):113–7.
- [14] Kasarskis EJ, Berryman S, Vanderleest JG, Schneider AR, McClain CJ. Nutritional status of patients with amyotrophic lateral sclerosis: relation to the proximity of death. *Am J Clin Nutr* 1996;63(1):130–7.
- [15] Vaisman N, Lusaas M, Nefussy B, Niv E, Comaneshter D, Hallack R, et al. Do patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) have increased energy needs? *J Neurol Sci* 2009;279(1–2):26–9.
- [16] Sherman MS, Pillai A, Jackson A, Heiman-Patterson T. Standard equations are not accurate in assessing resting energy expenditure in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Parenter Enteral Nutr* 2004;28(6):442–6.
- [17] Kasarskis EJ, Mendiondo MS, Matthews DE, Mitsumoto H, Tandan R, Simmons Z, et al. Estimating daily energy expenditure in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2014;99(4):792–803.
- [18] Lee J, Baek H, Kim SH, Park Y. Association between estimated total daily energy expenditure and stage of amyotrophic lateral sclerosis. *Nutrition* 2017;33:181–6.
- [19] Haute Autorité de Santé (HAS). Prise en charge des personnes atteintes de SLA- Texte des recommandations version longue. *Rev Neurol* 2006;162(HS 2):4S363.
- [20] Jésus P, Achamrah N, Grigioni S, Charles J, Rimbart A, Foloje V, et al. Validity of predictive equations for resting energy expenditure according to the body mass index in a population of 1726 patients followed in a nutrition unit. *Clin Nutr* 2015;34(3):529–35.
- [21] Sirala W, Olkkola KT, Noponen T, Vuori A, Aantaa R. Predictive equations over-estimate the resting energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis patients who are dependent on invasive ventilation support. *Nutr Metab (Lond)* 2010;7:70.
- [22] Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1(5):293–9.
- [23] Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism* 1988;37(3):287–301.
- [24] Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. *J Am Geriatr Soc* 1985;33(2):116–20.
- [25] Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;34(11):2540–5.
- [26] Desport JC, Preux PM, Bouteloup-Demange C, Clavelou P, Beaufrère B, Bonnet C, et al. Validation of bioelectrical impedance analysis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2003;77(5):1179–85.
- [27] Desport J-C, Marin B, Funalot B, Preux P-M, Couratier P. Phase angle is a prognostic factor for survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2008;9(5):273–8.
- [28] Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open* 2016;6(11), e012799.

- [29] Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 1995;346(8982):1085–7.
- [30] Shimizu T, Ishikawa-Takata K, Sakata A, Nagaoka U, Ichihara N, Ishida C, et al. The measurement and estimation of total energy expenditure in Japanese patients with ALS: a doubly labelled water method study. *Amyotroph Lateral Scler Front Degen* 2017;18(1–2):37–45.
- [31] Takemura Y, Sasaki M, Goto K, Takaoka A, Ohi A, Kurihara M, et al. Energy metabolism and nutritional status in hospitalized patients with lung cancer. *J Clin Biochem Nutr* 2016;59(2):122.
- [32] Oliveira B, Sridharan S, Farrington K, Davenport A. Comparison of resting energy equations and total energy expenditure in haemodialysis patients and body composition measured by multi-frequency bioimpedance. *Nephrology (Carlton)*. 2017. <https://doi.org/10.1111/nep.13112>.
- [33] Kruizenga HM, Hofsteenge GH, Weijs PJM. Predicting resting energy expenditure in underweight, normal weight, overweight, and obese adult hospital patients. *Nutr Metab* 2016;13(1):85.
- [34] Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr* 2018;37(1):354–96.
- [35] Ioannides ZA, Steyn FJ, Henderson RD, Mccombe PA, Ngo ST. Anthropometric measures are not accurate predictors of fat mass in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Front Degen* 2017;0(0):1–6.
- [36] Cistaro A, Valentini MC, Chiò A, Nobili F, Calvo A, Moglia C, et al. Brain hypermetabolism in amyotrophic lateral sclerosis: a FDG PET study in ALS of spinal and bulbar onset. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;39(2):251–9.
- [37] Buhour M-S, Doidy F, Mondou A, Pélerin A, Carlier L, Eustache F, et al. Voxel-based mapping of grey matter volume and glucose metabolism profiles in amyotrophic lateral sclerosis. *EJNMMI Res* 2017;7:21.
- [38] Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1918 Dec;4(12):370–3.
- [39] Roza AM, Shizgal HM. The Harris Benedict equation reevaluated: resting energy requirements and the body cell mass. *Am J Clin Nutr* 1984;40(1):168–82.
- [40] Johnstone AM, Rance KA, Murison SD, Duncan JS, Speakman JR. Additional anthropometric measures may improve the predictability of basal metabolic rate in adult subjects. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(12):1437–44.
- [41] Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr* 1990;51(2):241–7.

ARTICLE N°4

Hypermetabolism is a deleterious prognostic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis

Article N°4

Hypermetabolism is a deleterious prognostic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis

Pierre Jésus, **Philippe Fayemendy**, Marie Nicol, Géraldine Lautrette, Huguette Sourisseau, Pierre-Marie Preux, Jean-Claude Desport, Benoit Marin, Philippe Couratier

Publication :

- European Journal of Neurology. 2018 ; 25 : 97-104 (IF 2018 : 4,387)
- DOI : 10.1111/ene.13468

Collaborations :

- Unité de Nutrition, CHU de Limoges
- Centre SLA, CHU de Limoges
- UMR 1094 Inserm associé IRD – NET, Université de Limoges

Niveau de participation : Recueil de la base de données – Participation à l'analyse statistique
– Participation à la rédaction de l'article

Descriptif du travail :

Les travaux précédemment décrits ont permis de statuer sur l'existence d'une élévation de la DER et d'un HM lors de la SLA (*Articles N°1 et N°2*) (278,279). Si ces altérations ne sont pas compensées par une adaptation des apports alimentaires, le patient est exposé au risque de perte pondérale et de dénutrition, facteurs péjoratifs pour l'évolution fonctionnelle, la qualité de vie et la survie (1–6). Néanmoins, l'impact direct des modifications métaboliques sur la survie reste discuté, et certains auteurs n'ont trouvé aucune association entre l'HM et la survie chez un nombre limité de patients (3). L'hypothèse était qu'un travail réalisé sur un nombre élevé de patients atteints de SLA permettrait de statuer sur l'impact pronostic de l'HM.

L'objectif principal de ce travail était d'étudier le rôle pronostique de l'HM dans une large cohorte de patients présentant une SLA.

Les objectifs secondaires étaient d'analyser les paramètres cliniques potentiellement associés à l'état hypermétabolique.

Ce travail portait sur une cohorte de 405 patients atteints de SLA, suivis par le centre référent du CHU de Limoges, entre 1996 et 2014. L'examen nutritionnel comportait des mesures anthropométriques (poids, taille, calcul de l'IMC, pli cutané tricipital) et une impédancemétrie corporelle totale. La DER_m était mesurée par calorimétrie indirecte, selon la méthodologie usuelle (222). La DER_c était estimée à l'aide des équations HB1919. Le niveau de variation de DER (Δ DER), en pourcentage, était calculé selon la formule précédemment décrite (*Article N°1*), et l'HM était défini par une Δ DER supérieure à +10%.

L'évaluation neurologique relevait le phénotype clinique, la notion de forme familiale, et l'atteinte fonctionnelle définie selon l'échelle ALSFRS-R lors de l'évaluation initiale et finale. Le calcul de la pente d'ALSFRS-R (en points par mois entre le diagnostic et l'évaluation finale) permettait de définir la rapidité de l'évolution de la maladie. La fonction respiratoire était évaluée, au diagnostic et lors du suivi, par mesure de la CV forcée et par SNIP test, reflet de la force des muscles respiratoires. Ces paramètres respiratoires étaient exprimés en pourcentage de leur valeur théorique. Les dates de mise en place d'une ventilation non invasive (VNI), d'une gastrostomie ou d'une trachéotomie étaient relevées. La durée de survie depuis le diagnostic était définie par le décès du patient ou la pose d'une trachéotomie.

La survie, les caractéristiques générales et phénotypiques, les caractéristiques neurologiques fonctionnelles, nutritionnelles et respiratoires et leur évolution étaient comparées pour trois groupes de patients selon leur niveau de Δ DER :

- Δ DER \leq +10% (absence d'HM) ;
- Δ DER comprise entre +10 et +20% (HM modéré) ;
- Δ DER $>$ +20% (HM sévère).

L'analyse statistique comparative utilisait les tests du Chi², de Mann-Whitney et de Kruskal-Wallis. L'analyse de survie utilisait la méthode de Kaplan-Meier, le test du Log-rank et le modèle de Cox. Ce dernier modèle proposait un ajustement sur les facteurs de confusion potentiels ou facteurs pronostiques de survie déjà identifiés : genre, âge au diagnostic, début bulbaire, pente de l'ALSFRS-R, gastrostomie et placement de la VNI.

Trois cent quinze patients étaient inclus. Les caractéristiques neurologiques phénotypiques, et d'évolution fonctionnelle, respiratoire et nutritionnelle étaient comparables à celles d'autres travaux antérieurs. Les formes familiales représentaient 10,5% des patients inclus (n = 33), en conformité avec les données de la littérature.

Concernant les caractéristiques métaboliques de la population d'étude au diagnostic :

- La DERm médiane était de 1503 (1290 – 1698) kcal/jour, proche de celle décrite antérieurement (3,4,16,170).
- Un HM était retrouvé dans 55,2% des cas. 32,0% des patients présentaient un HM modéré (Δ DER comprise entre 10 et 20%) et 23,2% un HM sévère (Δ DER > +20%).
- 54,5% des formes familiales (n = 18) étaient hypermétaboliques, quel que soit le type de mutation. Le caractère familial ou sporadique de la maladie n'était pas lié à la sévérité de l'HM.

Concernant la liaison entre le statut métabolique et les caractéristiques des patients au diagnostic :

- Les patients présentant un HM sévère étaient plus souvent de sexe masculin comparativement à ceux sans HM (67,1% vs 44,0% ; p = 0,001).
- La composition corporelle était liée au statut métabolique : les patients présentant un HM sévère avaient une proportion de masse grasse significativement plus faible comparativement à ceux sans HM (29,7% vs 32,1% ; p = 0,005).
- Il existait une tendance de perte de pondérale médiane initiale plus importante en présence d'un HM sévère : -5,4 kg en cas Δ DER > +20%, versus -4,9 kg et -4,8 kg en cas de Δ DER \leq +10% et de Δ DER comprise entre +10 et +20%, respectivement (p = 0,06).
- Il existait une tendance d'altération plus précoce de la valeur du SNIP test, reflet de la force des muscles respiratoires, lorsque la variation de DER était plus importante : 54,0% de la valeur théorique en l'absence d'HM versus 50,0% en cas d'HM modéré et 36,0% en cas d'HM sévère (p = 0,07).

Concernant l'évolution lors du suivi des caractéristiques neurologiques fonctionnelles, nutritionnelles et respiratoires selon le statut métabolique :

- Il existait une tendance d'altération plus rapide de l'état fonctionnel lorsque la variation de DER était plus importante : l'ALSFRS-R déclinait d'autant plus rapidement que le niveau métabolique était élevé, mais de façon non significative (-1,0 point / mois en l'absence d'HM versus -1,2 points / mois en cas d'HM modéré et -1,4 points / mois en cas d'HM sévère (p = 0,07)).

- Le niveau de sévérité de l'HM n'avait en revanche aucune influence sur l'évolution des paramètres nutritionnels et respiratoires.

Concernant l'impact du statut métabolique et des facteurs nutritionnels sur la survie :

- La survie médiane des patients avec HM n'était significativement pas différente de celle des patients sans HM (20,1 mois vs 21,0 mois ($p = 0,35$)).
- En analyse univariée (méthode de Kaplan-Meier), les patients avec un HM sévère présentaient une tendance à un risque de décès augmenté comparativement à ceux sans HM (hazard ratio = 1,33 (IC 95% : 0,99-1,79) ; $p = 0,055$) (cf. figure ci-dessous). Cette influence délétère de l'HM sévère sur la survie n'était pas retrouvée après ajustement en analyse multivariée.
- Indépendamment du statut métabolique, certains paramètres nutritionnels étaient liés à la survie. Ainsi, un gain de masse grasse était inversement associé au risque de décès (HR = 0,98 (IC 95% : 0,96 - 0,99) ; $p = 0,027$).

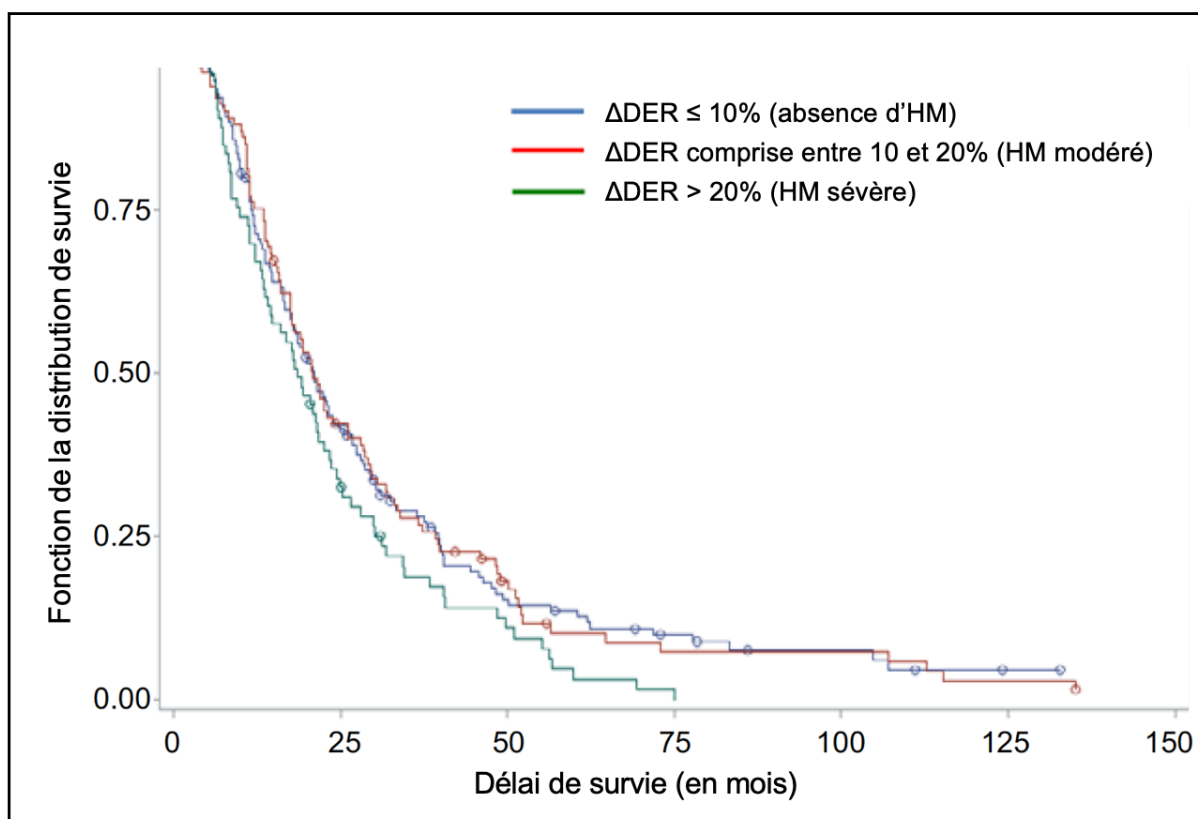


Figure : Survie des patients selon le niveau de dépense énergétique, en modèle de Kaplan-Meier

Ce travail renforçait la notion d'HM lors de la SLA qui affecte plus d'un patient sur deux, quel que soit le phénotype clinique de la maladie. Cet HM ne concernait pas l'ensemble des patients atteints de forme familiale, à l'opposé des résultats décrits par Funalot et al. en 2009 sur une faible cohorte de patients (n=11) (184).

Les patients les plus hypermétaboliques ($\Delta\text{DER} > +20\%$) perdaient initialement plus de poids et de masse grasse. De façon surprenante, ces altérations nutritionnelles observées à la phase initiale en cas d'HM sévère n'étaient pas objectivées lors du suivi. Ceci peut probablement s'expliquer par un biais d'intervention. Ainsi, dans notre centre, les patients sont systématiquement suivis par un médecin nutritionniste et/ou un diététicien de façon trimestrielle : il est fort probable que les interventions nutritionnelles répétées, en termes d'adaptation alimentaire ou de prescription de compléments nutritionnels oraux, soient plus invasives lorsqu'un HM est objectivé.

Ce travail suggérait par ailleurs une altération fonctionnelle plus rapide en présence d'un HM sévère. Bien qu'il s'agissait d'une tendance et non d'un résultat significatif, la notion de liaison entre altération fonctionnelle et HM était précédemment décrite dans cette thèse (*Article N°1*) (278) : dans cette précédente étude, les patients présentant un HM sévère, défini à partir de la formule de Mifflin, avaient un déclin significativement plus rapide de l'ALSFRS-R en comparaison à ceux sans HM ($p = 0,02$). Ce lien significatif entre le déclin fonctionnel et une $\Delta\text{DER} > +20\%$ était par ailleurs retrouvé dans les travaux de Steyn et al. en 2018, lors du suivi d'une cohorte de 58 patients pendant un an (186).


Ces résultats confirmaient l'effet protecteur de la masse grasse sur la survie, décrit par le passé par d'autres auteurs (1). Enfin, ce travail suggérait qu'une élévation majeure du niveau métabolique ($\Delta\text{DER} > +20\%$) majeure de 30% le risque de décès. Cette association objectivée en analyse univariée était à la limite de la significativité ($p = 0,055$) dans notre travail, et n'était pas retrouvée en analyse multivariée. De la même façon, d'après Steyn et al. en 2018, une $\Delta\text{DER} > +20\%$ majorait de 220% le risque de décès ($p = 0,03$) en analyse univariée (186), mais pas en multivariée. Cette absence d'association en analyse multivariée entre HM et survie dans nos travaux, comme dans ceux de Steyn et al. (186), peut probablement s'expliquer par le poids majeur d'autres comorbidités sur la survie, en particulier celui de l'atteinte respiratoire. Il est ainsi très probable que l'atteinte respiratoire, reconnue comme facteur pronostique majeur de survie (100,105,111,114), occulte l'effet de l'HM lors des analyses de survie multivariées.

Au total, les patients atteints de SLA fortement hypermétaboliques semblaient être plus à risque, à la fois en termes d'évolution fonctionnelle et de survie, et devraient donc recevoir une attention particulière dès le diagnostic et au cours du suivi. L'identification des facteurs à l'origine de l'HM aurait pour intérêt potentiel de développer des thérapeutiques ciblées sur le statut métabolique et les voies métaboliques associées, afin si possible de ralentir la progression de la maladie.

Autres communications portant sur ce travail :

- Communications orales en congrès national
 - JR3 SLA, Paris (France), 16-17 octobre 2017.
- Communications affichées en congrès international
 - 39th ESPEN congress, The Hague (Netherlands), Sept 9-12 2017.
 - ENCALS congress, Tours (France), May 15-17 2019.

Hypermetabolism is a deleterious prognostic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis

P. Jésus^{a,b} , P. Fayemendy^{a,b}, M. Nicol^{b,c}, G. Lautrette^c, H. Sourisseau^a, P.-M. Preux^{b,d}, J.-C. Desport^{a,b}, B. Marin^{b,d} and P. Couratier^{b,c}

^aNutrition Unit, University Hospital of Limoges, Limoges; ^bINSERM, U1094, Tropical Neuroepidemiology, Limoges; ^cALS Center, University Hospital of Limoges, Limoges; and ^dCenter of Epidemiology, Biostatistics and Research Methodology, University Hospital of Limoges, Limoges, France

See editorial by Vucic on page 1.

Keywords:

amyotrophic lateral sclerosis, hypermetabolism, nutritional status, prognosis, survival

Received 14 April 2017
Accepted 4 September 2017

European Journal of Neurology 2018, **25**: 97–104

doi:10.1111/ene.13468

Background and purpose: The aim of this study was to investigate patients with amyotrophic lateral sclerosis in order to determine their nutritional, neurological and respiratory parameters, and survival according to metabolic level.

Methods: Nutritional assessment included resting energy expenditure (REE) measured by indirect calorimetry [hypermetabolism if REE variation (Δ REE) > 10%] and fat mass (FM) using impedancemetry. Neurological assessment included the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised score. Survival analysis used the Kaplan–Meier method and multivariate Cox model.

Results: A total of 315 patients were analysed. Median age at diagnosis was 65.9 years and 55.2% of patients were hypermetabolic. With regard to the metabolic level (Δ REE: < 10%, 10–20% and >20%), patients with Δ REE > 20% initially had a lower FM (29.7% vs. 32.1% in those with Δ REE \leq 10%; $P = 0.0054$). During follow-up, the median slope of Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised tended to worsen more in patients with Δ REE > 20% (–1.4 vs. –1.0 points/month in those with Δ REE \leq 10%; $P = 0.07$). Overall median survival since diagnosis was 18.4 months. Δ REE > 20% tended to increase the risk of dying compared with Δ REE \leq 10% (hazard ratio, 1.33; $P = 0.055$). In multivariate analysis, an increased REE:FM ratio was independently associated with death (hazard ratio, 1.005; $P = 0.001$).

Conclusions: Hypermetabolism is present in more than half of patients with amyotrophic lateral sclerosis. It modifies the body composition at diagnosis, and patients with hypermetabolism >20% have a worse prognosis than those without hypermetabolism.

Introduction

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disorder. ALS incidence is stable among the different Western populations at 2/100 000 person years [1,2]. Its prognosis is severe with a median survival of 25–30 months after diagnosis in Europe [3,4].

Correspondence: P. Jésus, Nutrition Unit, University Hospital of Limoges, 2 Avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex, France (tel.: + 33 5 55 05 66 21; fax: + 33 5 55 05 63 54; e-mail: pierre.jesus@chu-limoges.fr).

Malnutrition is a risk in the short and medium term, and may be present at diagnosis [5,6]. Alteration of nutritional status is multifactorial but two main causes are involved: decreased food intake and increased resting energy expenditure (REE) [4,6,7]. Previous studies reported hypermetabolism in 50–60% of patients, characterized by an increase in REE value of between 10% and 20% [7,8]. If REE increase is not compensated for by an adequate diet, the consequence is weight loss associated with feeding difficulties. The impact of hypermetabolism on survival remains

controversial. Bouteloup *et al.* [8] found no association with survival in a small population of 61 patients.

Analysis on a larger cohort is needed to study the prognostic role of hypermetabolism, which could be systematically sought by nutritional evaluation of patients with ALS. The secondary objective was to analyse the clinical parameters associated with hypermetabolic status.

Methods

The diagnosis of ALS was reached according to Airlie House criteria [9]. Patients were prospectively followed in the ALS referral centre in Limoges from time of diagnosis to death. The presence of cognitive or behavioural features was not considered to be an exclusion criterion. All patients were treated with riluzole. Clinical assessments were performed every 3 months. Clinical data of patients with ALS were retrospectively extracted from the national CleanWEB™ database with authorization by the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. All of the patients gave their informed consent for data collection.

Date of diagnosis, indirect calorimetry (IC), gastrostomy placement, non-invasive ventilation placement, tracheostomy and death confirmed by a death certificate were recorded.

Measured REE (mREE) (in kcal/24 h) by IC was performed on the Quark RMR® with canopy (Cosmed, Rome, Italy) after a calibration ($\pm 0.02\%$ on measures of expired volumes of CO₂ and inspired volumes of O₂) [10]. IC was performed once during the first 12 months after diagnosis, in the morning after 12 h of fasting, in a supine position and at rest. The patient was not physically active before the IC, did not sleep during the examination and did not hyperventilate. The respiratory quotient should have been between 0.7 and 0.87 [10]. REE was also calculated (cREE) (in kcal/24 h) according to the predictive formulas of Harris and Benedict [11]. REE variation (Δ REE) (in %) was calculated according to the formula: $(mREE \text{ (kcal/24 h)} - cREE \text{ (kcal/24 h)})/cREE \text{ (kcal/24 h)} * 100$. Hypermetabolism was defined as a Δ REE > 10% of the calculated value [7]. IC should be performed during the evaluation of other nutritional parameters or within a maximum of 1.5 months following this evaluation. Patients were weighed in underwear using a SECA® electronic balance (Vogel & Halke, Hamburg, Germany) in an upright position or on a SECA® weighing chair. The usual weight 6 months before onset of symptoms was collected allowing calculation of the percentage of initial weight

loss relative to the usual weight. Height (in m) was measured using a SECA® gauge in an upright position. Body mass index (BMI) (kg/m²) was calculated. The triceps skin fold was measured on each side with a Harpenden caliper (Baty International, Burgess Hill, UK) according to the usual modalities [12]. Free fat mass (FFM) (in kg and %) and fat mass (FM) (in kg and %) were calculated with the validated formula for patients with ALS with body impedance at 50 kHz using an Analycor® device (Eugédia, Chambly, France) in a supine position after 5 min of rest [13]. The impedancemetry also allowed for measurement of phase angle (in °) [14]. Malnutrition was defined according to the French criteria: BMI < 18.5 (<70 years) and BMI < 21.0 (≥ 70 years) [15]. Normal status was defined as a BMI between 18.5 and 24.9 (<70 years), and between 21.0 and 26.9 (≥ 70 years). Overweight was defined as a BMI between 25.0 and 29.9 (<70 years), and between 27.0 and 29.9 (≥ 70 years). Obesity was defined as a BMI ≥ 30 .

Neurological assessment recorded ALS phenotypes [bulbar, spinal, spinal cervical, spinal lumbar, flail arm, flail leg, respiratory, drooping head, ALS/frontotemporal dementia (FTD)] [16]. The presence of a familial background of ALS (FALS) and/or FTD prompted genetic testing. Functional decline was recorded on the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS) (on 40 points before 2009) and Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R) (on 48 points after 2009). To homogenize the results, ALSFRS was converted into a score on 48 points [4]. Manual muscular testing (on 150 points) was also recorded [17].

Respiratory assessment included measurements of the slow vital capacity (in % of the theoretical value), forced vital capacity, maximal inspired and expired pressures (expressed in % of the theoretical value), and SNIFF test (in % of the theoretical value) using a Hans Rudolph® pneumotachograph, integrated into a body plethysmography system 1085 (CPF Medical Graphics, St Paul, MN, USA).

Statistical analysis was performed using SAS® software (SAS Institute, Cary, NC, USA). Quantitative variables were expressed as the median (interquartile range). Qualitative variables were expressed as number and percentage. Quantitative variables were compared using non-parametric Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests if there were more than two groups. In case of overall statistical significance of a Kruskal-Wallis test, *post-hoc* analysis of 2 by 2 differences was performed using a Mann-Whitney test. Level of significance for *post-hoc* tests was adapted according to Bonferroni ($0.05/3 = 0.017$) to avoid alpha risk inflation. Qualitative variables were compared using chi

square or Fisher tests. The comparative analysis was carried out according to Δ REE, using three classes; Δ REE $\leq 10\%$, 10–20% and $>20\%$. A test for trend was performed while comparing baseline or evolution during follow-up by categories of Δ REE. This was performed using a Cochran Armitage test for qualitative variable or linear trend within ANOVA analysis of ranks of the quantitative variables. Correlation between Δ REE (used as quantitative variable) and other quantitative variables was realized using a Spearman test. For the survival analysis the event was the date of death or tracheostomy. Univariate survival analysis was performed using the Kaplan–Meier method and log-rank test. Multivariate survival analysis was performed with the Cox model. Association between REE and survival was systematically adjusted on potential confusion factors or well-known prognostic factors for survival: sex, age at diagnosis, bulbar onset, ALSFRS-R slope at diagnosis, gastrostomy and non-invasive ventilation placement (time-dependent covariates for the last two factors). The threshold of significance for all statistical analyses was $P < 0.05$. We complied with the STROBE statement [18].

Results

From November 1996 to November 2014, 405 patients with ALS had an IC and 315 patients were included (Fig. 1). Excluded patients differed from included patients in that they displayed a significantly better survival [34.4 (24.1–47.2) vs. 18.4 (11.2–30.9) months; $P < 0.0001$]. However, other criteria and the percentage of hypermetabolism were not significantly different between excluded and included patients ($P = 0.55$).

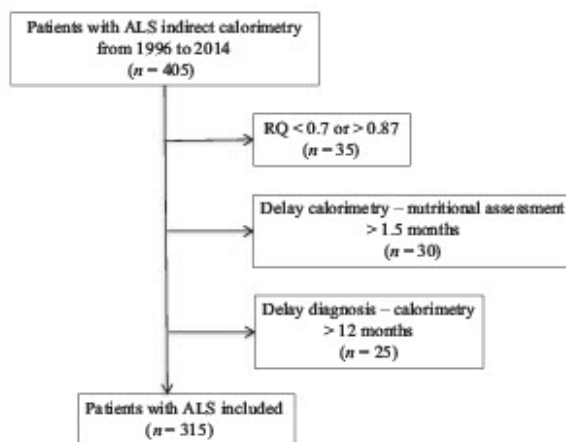


Figure 1 Flowchart of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) included in the study. RQ, respiratory quotient.

Median age at diagnosis of the 315 patients was 65.9 (56.5–73.7) years with a sex ratio of 1.0. Hypermetabolism was found in 55.2%. The median Δ REE was 18.3% (13.8–25.9%) in hypermetabolic patients (Table 1). The first nutritional assessment was performed within a median of 4.3 (2.2–6.6) months after diagnosis.

Initial weight loss tended to be different according to Δ REE ranges ($\leq 10\%$, 10–20% and $>20\%$): -4.9 (-10.9 to -0.1), -4.8 (-7.1 to 0.8) and -5.4 (-12.2 to -2.3) kg, respectively ($P = 0.06$) (Table 2). Body composition was also different with a significantly lower percentage of FM in patients with Δ REE $> 20\%$ vs. $\leq 10\%$ [29.7% (20.4–34.6%) vs. 32.1% (26.1–40.7%); $P = 0.005$]. No difference was found in the three metabolic groups according to the

Table 1 Nutritional, neurological and respiratory characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) at the first assessment

Criterion		n
Age at diagnosis (years)	65.9 (56.5–73.7)	315
Sex ratio (M:F)	161:154	315
Clinical phenotype		
Bulbar form	124 (39.4)	315
Spinal cervical form	79 (25.1)	315
Spinal lumbar form	84 (26.6)	315
ALS/FTD form	24 (7.6)	315
Proximal impairment of limbs	51 (17.8)	287
Hypermetabolic patients	174 (55.2)	315
mREE (kcal/24 h)	1503 (1290–1698)	315
Δ REE (%)	11.8 (3.7–19.8)	315
Usual weight (kg)	70.0 (61.0–79.0)	282
Usual BMI (kg/m ²)	25.9 (23.6–29.3)	282
Weight (kg)	65.0 (57.3–74.7)	315
BMI (kg/m ²)	24.2 (22.0–27.6)	315
Weight loss (%)	-4.9 (-10.5 to -0.3)	282
TSF (mm)	12.9 (9.5–18.3)	306
FFM (kg)	44.4 (36.9–51.9)	287
FFM (%)	68.6 (60.4–75.4)	287
FM (kg)	20.7 (15.2–25.4)	287
FM (%)	31.4 (24.6–39.6)	287
PA (°)	3.0 (2.4–3.7)	299
ALSFRS-R (points)	40 (35–43)	291
MMT (points)	136 (121–144)	306
SVC (%)	93.0 (72.0–110.0)	234
FVC (%)	90.0 (69.0–106.0)	239
IP _{max} (%)	56.0 (39.0–81.0)	199
EP _{max} (%)	55.5 (39.0–77.0)	202
SNIFF (%)	50.0 (35.0–70.0)	209

ALSFRS-R, Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised; BMI, body mass index; EP_{max}, maximal expired pressure; F, female; FFM, free fat mass; FM, fat mass; FTD, frontotemporal dementia; FVC, forced vital capacity; IP_{max}, maximal inspired pressure; M, male; MMT, manual muscular testing; mREE, measured resting energy expenditure; PA, phase angle; Δ REE, resting energy expenditure variation; SVC, slow vital capacity; TSF, triceps skin fold. Data are given as median (interquartile range) or n (%).

Table 2 Nutritional, neurological and respiratory characteristics of patients with and without hypermetabolism at the first assessment

	Δ REE $\leq 10\%$ (n = 141)	Δ REE 10–20% (n = 101)	Δ REE > 20% (n = 73)	P for differences between groups	P for linear trend ^c
Age (years)	66.8 (54.4–74.2)	64.4 (56.4–71.6)	66.9 (60.3–71.8)	0.50	0.30
Sex (% male)	62 (44.0)	50 (49.5)	49 (67.1) ^b	0.005	0.002
Bulbar form	59 (41.8)	34 (33.7)	31 (42.5)	0.38	0.97
Spinal cervical form	35 (24.8)	23 (22.8)	21 (28.8)	0.63	0.65
Spinal lumbar form	31 (22.0)	37 (36.6)	16 (21.9)	0.02	0.65
ALS/FTD form	16 (11.3)	3 (3.0)	5 (6.8)	0.051	0.12
Proximal impairment of limbs	20 (15.7)	24 (25.8)	7 (10.4)	0.03	0.65
mREE (kcal/24 h)	1339.0 (1155.0–1540.0)	1560.0 (1373.0–1734.0)	1666.0 (1520.0–1840.0)	< 0.0001	< 0.0001
Δ REE (%)	2.3 (–3.1 to 6.1)	14.6 (12.6–16.8)	26.9 (24.1–30.9)	< 0.0001	< 0.0001
REE/weight (kcal/kg/ 24 h)	24.0 (23.0–26.0)	23.2 (22.3–24.9)	26.4 (24.6–27.9)	< 0.0001	< 0.0001
REE/FFM (kcal/kg/ 24 h)	36.0 (32.0–39.0)	35.0 (31.5–38.4)	37.4 (33.7–40.4)	< 0.0001	< 0.0001
REE/FFM (kcal/kg/24 h)	79.0 (63.0–108.3)	72.2 (59.1–99.8)	87.1 (72.9–132.9)	< 0.0001	< 0.0001
Usual weight (kg)	72.0 (60.0–80.0)	70.0 (61.0–78.0)	70.0 (63.0–76.0)	0.84	0.59
Usual BMI (kg/m ²)	26.7 (23.6–29.8)	25.9 (23.8–29.1)	25.6 (22.9–28.5)	0.51	0.19
Weight (kg)	65.4 (56.5–75.0)	66.2 (58.3–75.2)	63.8 (56.4–73.6)	0.61	0.47
BMI (kg/m ²)	24.4 (21.8–28.0)	24.4 (22.5–27.6)	24.0 (21.8–25.9)	0.45	0.17
Weight loss (%)	–4.9 (–10.9 to –0.1)	–4.8 (–7.1 to 0.8)	–5.4 (–12.2 to –2.3)	0.062	0.059
TSF (mm)	14.4 (10.3–19.0)	12.5 (9.5–19.2)	11.4 (8.6–16.0) ^b	0.03	0.01
FFM (kg)	42.5 (36.0–51.5)	45.2 (36.7–52.8)	45.2 (40.0–51.6)	0.14	0.09
FFM (%)	67.9 (59.3–73.9)	67.5 (60.4–75.3)	70.3 (65.4–79.6) ^b	0.01	0.002
FM (kg)	20.9 (15.5–26.7)	21.0 (16.0–25.3)	18.8 (13.2–24.1)	0.10	0.02
FM (%)	32.1 (26.1–40.7)	32.5 (24.7–39.6)	29.7 (20.4–34.6) ^b	0.01	0.002
PA (°)	3.0 (2.3–3.7)	3.0 (2.5–3.7)	3.1 (2.5–3.4)	0.39	0.87
ALSFRS-R (points)	38.0 (32.0–42.0)	41.0 (36.0–43.0) ^a	40.0 (35.0–43.0)	0.01	0.23
ALSFRS-R slope (points/month)	–1.1 (–2.0 to –0.7)	–1.0 (–2.0 to –0.5)	–1.2 (–2.4 to –0.7)	0.34	0.67
MMT (points)	133.0 (116.0–143.0)	137.0 (126.0–144.0)	136.5 (120.0–146.0)	0.40	0.56
SVC (%)	92.0 (75.0–108.0)	101.0 (71.0–113.0)	87.0 (70.0–107.0)	0.40	0.33
FVC (%)	89.0 (73.0–103.0)	98.5 (71.0–114.0)	84.0 (66.0–102.5)	0.21	0.47
IP _{max} (%)	55.0 (42.0–81.0)	67.0 (45.0–84.0)	47.5 (32.0–75.0)	0.10	0.16
EP _{max} (%)	62.0 (35.0–82.5)	57.5 (40.5–79.0)	49.0 (40.0–72.0)	0.42	0.43
SNIFF (%)	54.0 (41.0–71.0)	50.0 (35.0–71.0)	36.0 (29.0–66.0)	0.07	0.03

ALS, amyotrophic lateral sclerosis; ALSFRS-R, Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised; BMI, body mass index; EP_{max}, maximal expired pressure; FFM, free fat mass; FM, fat mass; FTD, frontotemporal dementia; FVC, forced vital capacity; IP_{max}, maximal inspired pressure; MMT, manual muscular testing; mREE, measured resting energy expenditure; PA, phase angle; Δ REE, resting energy expenditure variation; REE, resting energy expenditure; SVC, slow vital capacity; TSF, triceps skin fold. ^aComparison of patients with REE variation $\leq 10\%$ vs. 10–20% ($P < 0.017$). ^bComparison of patients with REE variation $\leq 10\%$ vs. >20% ($P < 0.017$). ^cLinear trend using Cochran Armitage test for qualitative variable or linear trend within ANOVA analysis of ranks of the quantitative variables. Data are given as median (interquartile range) or n (%); values in bold indicate $P < 0.05$.

ALS form and degree of upper motor neuron dysfunction. Hypermetabolism was found in 54.5% of FALS ($n = 33$), with no difference in percentage according to Δ REE ranges. Of 26 patients with FALS who underwent genetic testing, 11 had a C9orf72 mutation with no difference in frequency according to Δ REE. Other mutations were reported as follows: SOD1, 13.3%; exon 3 FUS/TLR, 13.3%; SCA2, 6.7%; TARDBP, 6.7%. At the time of IC, only SNIFF tended to decrease when Δ REE increased [54.0% (<10%) vs. 50.0% (10–20%) vs. 36.0% (>20%); $P = 0.07$]. The correlations between Δ REE and the quantitative baseline variables are presented

in Table S1. We found significant correlations between Δ REE and ALSFRS-R (ρ , 0.12; $P = 0.04$) and between Δ REE and SNIFF (ρ , –0.19; $P = 0.005$). We found a significant difference in Δ REE between the sexes for qualitative variables [male, 13.2% (5.3–23.3%); female, 8.9% (1.5–16.5%); $P = 0.0007$].

After 10.2 (5.8–19.5) months, the nutritional parameters did not differ according to the metabolic level (Table 3), contrasting with the ALSFRS-R slope, which increased with the metabolic level: –1.0 (<10%), –1.2 (10–20%) and –1.4 (>20%) points/month ($P = 0.07$). The metabolic level did not modify the delay in gastrostomy or non-invasive ventilation

Table 3 Evolution of nutritional, neurological and respiratory characteristics of patients with and without hypermetabolism during follow-up

	$\Delta\text{REE} \leq 10\%$ (n = 141)	$\Delta\text{REE} 10\text{--}20\%$ (n = 101)	$\Delta\text{REE} > 20\%$ (n = 73)	P for differences between groups	P for linear trend ^b
Weight (%)	-2.1 (-9.4 to 4.1)	-1.5 (-5.6 to 2.7)	-2.3 (-5.8 to 1.5)	0.74	0.32
BMI (kg/m ²)	-0.6 (-2.5 to 1.0)	-0.5 (-2.3 to 1.1)	-0.78 (-2.5 to 0.6)	0.78	0.45
FFM (kg)	-17.0 (-21.3 to -12.6)	-16.7 (-23.2 to -13.7)	-19.0 (-21.7 to -14.7)	0.59	0.95
FFM (%)	-38.4 (-41.9 to -33.0)	-40.7 (-44.0 to -35.7)	-40.1 (-42.6 to -36.5)	0.43	0.21
FM (kg)	14.1 (11.7-19.3)	16.8 (11.7-21.6)	16.5 (13.6-20.1)	0.75	0.45
FM (%)	69.3 (56.1-110.2)	77.3 (43.6-116.5)	86.0 (57.8-153.7)	0.37	0.99
PA (°)	-1.0 (-1.3 to -0.4)	-0.9 (-1.7 to -0.2)	-0.7 (-1.2 to -0.2)	0.60	0.28
ALSFRS-R slope (points/month)	-1.0 (-1.6 to -0.5)	-1.2 (-2.0 to -0.7)	-1.4 (-2.1 to -0.8)	0.07	0.07
MMT (points)	-39.0 (-55.0 to -22.0)	-33.0 (-56.0 to -17.0)	-35.5 (-52.0 to -15.0)	0.62	0.67
SVC (%)	-30.0 (-49.0 to -12.0)	-42.0 (-59.0 to -17.0)	-28.5 (-47.0 to -12.0)	0.06	0.66
FVC (%)	-28.0 (-47.0 to -12.0)	-42.0 (-65.0 to -16.0) ^a	-29.5 (-48.0 to -12.0)	0.01	0.84
IP _{max} (%)	-15.0 (-26.0 to -2.0)	-24.0 (-49.0 to -9.0)	-17.0 (-37.0 to -6.5)	0.16	0.40
EP _{max} (%)	-19.0 (-40.0 to -5.0)	-26.0 (-56.0 to -13.0)	-20.5 (-31.5 to -11.0)	0.17	0.72
SNIFF (%)	-19.0 (-31.0 to -5.0)	-24.5 (-41.0 to -9.0)	-14.0 (-38.0 to -6.0)	0.26	0.86

ALSFRS-R, Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised; BMI, body mass index; EP_{max}, maximal expired pressure; FFM, free fat mass; FM, fat mass; FVC, forced vital capacity; IP_{max}, maximal inspired pressure; MMT, manual muscular testing; PA, phase angle; ΔREE , resting energy expenditure variation; SVC, slow vital capacity. ^aComparison of patients with REE variation $\leq 10\%$ vs. 10-20% ($P < 0.017$). ^bLinear trend within ANOVA analysis of ranks of the quantitative variables. Data are given as median (interquartile range); value in bold indicates $P < 0.05$.

placement. The correlations between ΔREE and the quantitative evolution variables during follow-up are presented in Table S2. The only significant correlation was between ΔREE and ALSFRS-R slope (ρ , -0.16; $P = 0.02$).

In univariate analysis according to the metabolic level, patients with $\Delta\text{REE} > 20\%$ tended to be at increased risk of death compared with those with $\Delta\text{REE} \leq 10\%$ (hazard ratio, 1.33; 95% confidence interval, 0.99-1.79; $P = 0.055$) (Fig. 2a). Inversely, patients with $\text{mREE} > 1700$ kcal/24 h had a decreased risk of dying of 48% compared with those with $\text{mREE} \leq 1300$ kcal/24 h (hazard ratio, 0.52; 95% confidence interval, 0.38-0.73; $P = 0.0001$) (Fig. 2b). This effect on survival disappeared after normalization of mREE for FFM. The results of the univariate and multivariate survival analyses are presented in Table 4. After adjustment, these criteria were not significantly associated with survival in multivariate analysis. However, an increased $\text{mREE}:\text{FM}$ ratio was a risk factor for death (hazard ratio, 1.005; 95% confidence interval, 1.002-1.009; $P = 0.001$).

Discussion

This study found hypermetabolism in a large cohort of 315 patients with ALS. Demographic characteristics (age at diagnosis, sex ratio) are similar to those of patients with ALS included in the FRALim registry [4]. The mean ΔREE of +20.6% is in agreement with the literature [7,8]. Patients with $\Delta\text{REE} > 20\%$ were more often men (67.1%) as previously reported by

Desport *et al.* [7]. This increase of ΔREE may be related to FFM cellular dysfunction [19]. Hypermetabolism also occurs sporadically in patients with FALS, with a similar frequency. C9orf72 and SOD1 mutations account for 65% of FALS in France. The C9orf72 mutation ($n = 11$) does not modify the frequency of hypermetabolism. It would be interesting to analyze the metabolic level in pre-symptomatic C9orf72 and SOD1 cases to determine when patients with FALS become hypermetabolic.

The cause of hypermetabolism is still unknown and may involve several mechanisms [19-22]. Cortical hyperexcitability could be related to this metabolic dysfunction. This hyperexcitability could increase glucose metabolism. Indeed, an increase of metabolism of glucose, which is the main energy substrate in neurons, was found with ¹⁸fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in brains of patients with ALS [23,24]. This increase of brain glucose consumption could lead to an increase of metabolic rate in these patients. However, no link has yet been found between hypermetabolism in IC and brain hypermetabolism. A combination of ¹⁸fluorodeoxyglucose-positron emission tomography brain investigation, cortical hyperexcitability analysis and REE measurement in IC seem necessary in future study. Regarding patient progression, hypermetabolic patients tend to alter their functional status more rapidly, with a steeper ALSFRS-R slope when the metabolic level increased. However, FFM, which reflects muscle mass of these patients, was not significantly different in the three groups. This ALSFRS-R alteration could be related to cortical

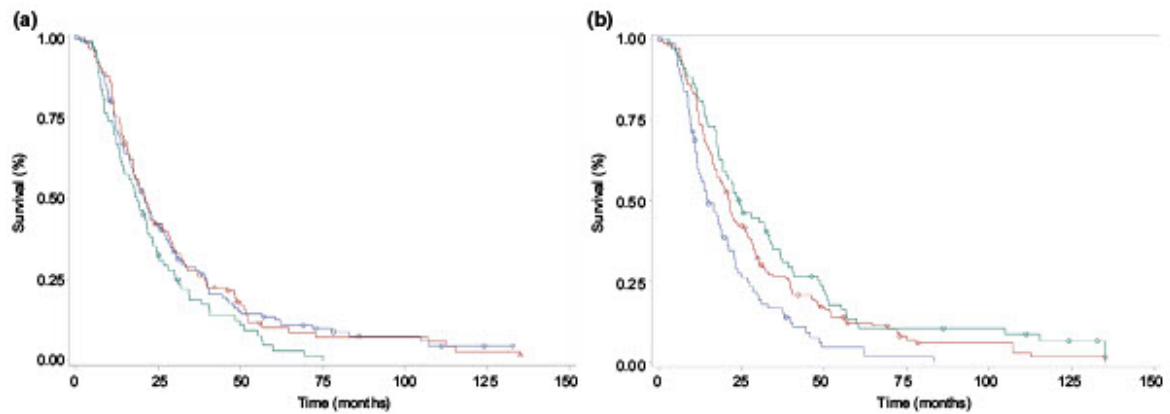


Figure 2 Survival of patients according to the level of energy expenditure in Kaplan–Meier model. (a) Blue, patients with resting energy expenditure variation (Δ REE) \leq 10%; red, patients with Δ REE 10–20%; green, patients with Δ REE $>$ 20%; O, censored patients. (b) Blue, patients with measured resting energy expenditure (mREE) \leq 1300 kcal/24 h; red, patients with mREE 1300–1700 kcal/24 h; green, patients with mREE $>$ 1700 kcal/24 h; O, censored patients.

Table 4 Factors associated with survival in univariate and multivariate Cox analyses

Variable	Survival univariate analysis				Survival multivariate analysis adjusted on model 1 ^a			
	HR	95% CI	<i>P</i>	<i>n</i>	HR	95% CI	<i>P</i>	<i>n</i>
Hypermetabolism (yes)	1.12	0.89–1.42	0.35	315	1.12	0.87–1.43	0.38	290
					1.07 ^b	0.82–1.38	0.62	
					1.08 ^c	0.83–1.40	0.57	
Δ REE (%)			0.11	315				
\leq 10	1							
10–20	0.99	0.76–1.31	0.99					
$>$ 20	1.33	0.99–1.79	0.055					
REE (+200 kcal increment)	0.86	0.79–0.94	0.0005	315				
REE (kcal/24 h)			0.0004	315				
\leq 1300	1							
1300–1700	0.64	0.49–0.85	0.002					
$>$ 1700	0.52	0.38–0.73	0.0001					
REE/FFM (kcal/kg/24 h, continuous)	0.98	0.96–1.00	0.09	287				
REE/FM (kcal/kg/24 h, continuous)	1.01	0.98–1.04	0.54	287	1.005	1.002–1.009	0.001	267
FFM (kg, continuous)	0.99	0.98–0.99	0.04	287				
FM (kg, continuous)	0.99	0.97–0.99	0.048	287	0.98	0.96–0.99	0.03	267
PA ($^{\circ}$, continuous)	0.73	0.63–0.83	<0.0001	299	0.84	0.71–1.001	0.051	274

CI, confidence interval; FFM, free fat mass; FM, fat mass; HR, hazard ratio; PA, phase angle; REE, resting energy expenditure; Δ REE, resting energy expenditure variation. ^aCovariable to adjust interest variable in multivariate analysis (model 1): sex, age at diagnosis, bulbar onset, Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised slope at diagnosis, gastrostomy placement, non-invasive ventilation placement. ^bModel 1+ FM (kg). ^cModel 1+ FFM (kg); values in bold indicate $P < 0.05$.

hyperexcitability, which could lead to this hypermetabolism. Indeed, higher cortical hyperexcitability is an independent risk factor for death as ALSFRS-R evolution [25]. These two criteria could therefore be related. It is well known that REE is related to FFM. This study demonstrated that patients with a Δ REE $>$ 20% (23.2%, $n = 73$) lost more weight at diagnosis with a modification in their body composition with a lower FM. Moreover, patients with hypermetabolism $>$ 20% of the theoretical value tend to be at a risk of death

that is increased by 33% ($P = 0.055$). In addition, mREE over 1700 kcal/24 h is associated with a risk of death that is decreased by 48% ($P < 0.0001$). A recent study found a positive correlation between total energy expenditure and ALSFRS-R and forced vital capacity in 25 patients with ALS [26]. REE is strongly linked to FFM, which could suggest that patients with higher FFM have better survival. We find no protective effect after standardization of REE on the FFM. In contrast, when the ratio REE:FM increases the risk of death

also increases and, moreover, when FM decreases the REE:FM ratio increases, which would thus be an effect of FM variation on survival. Indeed, we have already described the protective effect on survival of a higher FM in patients with ALS [6]. FM therefore seems to be an important determinant of the evolution of this disease. A recent study found, in a murine model, that human stem cell injection of adipose tissue delayed the onset of the disease and improved survival with a neuroprotective effect by decreasing apoptosis and mitochondrial dysfunction [27].

Previous work showed that hypermetabolic patients increased their protein-energy intakes but lost no more weight initially than normometabolic patients [8]. These patients seem to spontaneously increase their nutritional intakes to limit the maximum weight loss. Huisman *et al.* found increased energy intakes in pre-symptomatic patients with ALS compared with controls [28]. Changes in the pathways of food intake could therefore be considered in these patients. A recent study found hypothalamic changes in the arcuate nucleus (centre of food intake regulation) in different murine models of ALS (SOD1, TDP-43 and FUS) [21]. Alteration of the anorectic pathway could be related to a decrease in the number of pro-opiomelanocortin neurons and pro-opiomelanocortin expression. Conversely, the orexigenic pathway is marked by an increased density of agouti-related peptide neurons and increased agouti-related peptide expression. Some of these changes appeared in the pre-symptomatic period and feeding behaviour was marked by increased food intake. Unfortunately, this study did not investigate the energy expenditure in ALS murine models. This could be the first proven link between modified food intake and hypermetabolism during ALS. In our study, the presence of hypermetabolism does not seem to modify the nutritional status of patients with ALS during follow-up. This result may be masked by our practice in referral ALS centres. Patients with ALS have a nutritional consultation every 3 months. Nutritionists are aware of the negative prognostic value of weight loss. As hypermetabolism can trigger weight loss, advice on diet is given and oral nutritional supplements are prescribed to prevent the deleterious effects of weight loss.

Conclusion

Hypermetabolism is present in more than half of this large cohort of patients with ALS. Patients with a Δ REE > 20% tend to lose more weight on FM and have weaker respiratory muscles. A Δ REE > 20% seems to influence the functional evolution of patients with ALS with a faster evolution of ALSFRS-R slope

during follow-up. In addition, these patients tend to have a higher risk of death. The increase in REE:FM ratios is also positively associated with the risk of dying. All of this suggests that patients with hypermetabolism >20% of the theoretical value seem to be more at risk and should therefore receive more attention.

Disclosure of conflicts of interest

The authors declare no financial or other conflicts of interest.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Table S1. Correlations between Δ REE and quantitative baseline characteristics.

Table S2. Correlations between Δ REE and quantitative evolution during follow-up.

References

1. Marin B, Hamidou B, Couratier P, *et al.* Population-based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in an ageing Europe – the French register of ALS in Limousin (FRALim register). *Eur J Neurol* 2014; **21**: 1292–1300, e78–e79.
2. Marin B, Boumédiène F, Logroscino G, *et al.* Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2017; **46**: 57–74.
3. Marin B, Logroscino G, Boumédiène F, *et al.* Clinical and demographic factors and outcome of amyotrophic lateral sclerosis in relation to population ancestral origin. *Eur J Epidemiol* 2016; **31**: 229–245.
4. Marin B, Arcuti S, Jesus P, *et al.* Population-based evidence that survival in amyotrophic lateral sclerosis is related to weight loss at diagnosis. *Neurodegener Dis* 2016; **16**: 225–234.
5. Desport JC, Preux PM, Truong TC, Vallat JM, Sautereau D, Couratier P. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology* 1999; **53**: 1059–1063.
6. Marin B, Desport JC, Kajeu P, *et al.* Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; **82**: 628–634.
7. Desport J-C, Torny F, Lacoste M, Preux P-M, Couratier P. Hypermetabolism in ALS: correlations with clinical and paraclinical parameters. *Neurodegener Dis* 2005; **2**: 202–207.
8. Bouteloup C, Desport J-C, Clavelou P, *et al.* Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. *J Neurol* 2009; **256**: 1236–1242.
9. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis.

- Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; **1**: 293–299.
10. Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: A review. *Metabolism* 1988; **37**: 287–301.
 11. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1918; **4**: 370–373.
 12. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981; **34**: 2540–2545.
 13. Desport JC, Preux PM, Bouteloup-Demange C, et al. Validation of bioelectrical impedance analysis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2003; **77**: 1179–1185.
 14. Desport J-C, Marin B, Funalot B, Preux P-M, Couratier P. Phase angle is a prognostic factor for survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2008; **9**: 273–278.
 15. Raynaud A, Revel-Delhom C, Alexandre D, et al. Haute Autorité de Santé (HAS): Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. *Nutr Clin Metab* 2007; **21**: 120–133.
 16. Chiò A, Calvo A, Moglia C, Mazzini L, Mora G, PARALS study group. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; **82**: 740–746.
 17. Medical Research Council. Aid to the investigation of peripheral nerve injuries. In: *Medical Research Council. War Memorandum*, 2nd edn. London: His Majesty's Stationery Office, 1943: 11–46.
 18. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg* 2014; **12**: 1495–1499.
 19. Ioannides ZA, Ngo ST, Henderson RD, McCombe PA, Steyn FJ. Altered metabolic homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis: mechanisms of energy imbalance and contribution to disease progression. *Neurodegener Dis* 2016; **16**: 382–397.
 20. Loeffler J-P, Picchiarelli G, Dupuis L, Gonzalez De Aguilar J-L. The role of skeletal muscle in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Pathol* 2016; **26**: 227–236.
 21. Vercruyse P, Sinniger J, El Oussini H, et al. Alterations in the hypothalamic melanocortin pathway in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2016; **139**: 1106–1122.
 22. Santa-Cruz LD, Guerrero-Castillo S, Uribe-Carvajal S, Tapia R. Mitochondrial dysfunction during the early stages of excitotoxic spinal motor neuron degeneration in vivo. *ACS Chem Neurosci* 2016; **7**: 886–896.
 23. Cistaro A, Valentini MC, Chiò A, et al. Brain hypermetabolism in amyotrophic lateral sclerosis: a FDG PET study in ALS of spinal and bulbar onset. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; **39**: 251–259.
 24. Buhour M-S, Doidy F, Mondou A, et al. Voxel-based mapping of grey matter volume and glucose metabolism profiles in amyotrophic lateral sclerosis. *EJNMMI Res* 2017; **7**: 21.
 25. Shibuya K, Park SB, Geevasinga N, et al. Motor cortical function determines prognosis in sporadic ALS. *Neurology* 2016; **87**: 513–520.
 26. Shimizu T, Ishikawa-Takata K, Sakata A, et al. The measurement and estimation of total energy expenditure in Japanese patients with ALS: a doubly labelled water method study. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* 2017; **18**: 37–45.
 27. Jeon GS, Im W, Shim Y-M, et al. Neuroprotective effect of human adipose stem cell-derived extract in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurochem Res* 2015; **41**: 913–923.
 28. Huisman MB, Seelen M, van Doormaal PC, et al. Effect of presymptomatic body mass index and consumption of fat and alcohol on amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol* 2015; **72**: 1155–1162.

Synthèse des travaux cliniques expérimentaux

Le tableau 7 présente une synthèse des quatre travaux cliniques expérimentaux développés dans cette thèse : objectifs des études, méthodologie ou tests statistiques utilisés, principaux résultats et interprétation.

Tableau 7 : Synthèse des objectifs et résultats des travaux cliniques expérimentaux présentés dans la thèse

Étude	Objectifs <i>Méthode ou test utilisés</i>	Principaux résultats <i>→ Interprétation</i>
Jésus et al. 2020 (278)	<p>- Objectif principal : Comparer la DERm à la DERc par 12 équations prédictives dans la SLA</p> <p><i>Chi2, Mann-Withney</i></p> <p>- Objectif secondaire : Définir le seuil d'élévation de la DER associé à un risque évolutif plus élevé dans la SLA</p> <p><i>Analyse de survie (univariée) - Log-rank</i></p>	<p>- DERm médiane = 1503 (1290 – 1698) kcal/j</p> <p>- DERm > DERc pour chacune des formules testées (p <0,001)</p> <p>- ΔDER médiane = 5,2 % à 21,4% selon la formule testée</p> <p>- HM = 35,2% à 76,3% selon la formule testée</p> <p><i>→ L'élévation de la DER et l'HM existent et ne sont pas liés à un biais d'utilisation de HB1919.</i></p> <p>- ΔDER>10% selon HB1919 (vs ΔDER<10%) : détérioration respiratoire plus rapide (p=0,003)</p> <p>- ΔDER>20% selon Mifflin (vs ΔDER<20%) : détérioration respiratoire et fonctionnelle plus rapide (p=0,02 et p=0,003)</p> <p>- ΔDER>20% selon HB1919, HB1984 et Mifflin (vs ΔDER<20%) : risque de décès augmenté de 38% à 42% (p=0,01, p=0,02 et p=0,003)</p> <p><i>→ L'élévation de la DER, surtout si elle est majeure (ΔDER >20%) est un facteur de mauvais pronostic pour la survie, l'évolution fonctionnelle et respiratoire.</i></p>
Fayemendy et al. 2021 (279)	<p>Confirmer la présence de l'HM dans la SLA en comparaison à une population témoin</p> <p><i>Chi2, Mann-Withney, régression logistique</i></p>	<p>- DERm médiane : patients > témoins (1500 vs 1230 kcal/j, p<0,001)</p> <p>- ΔDER médiane : patient > témoins (11,5% vs -1,2% p < 0,001)</p> <p>- HM : plus fréquent chez les patients (55% vs 13,3%, p <0,0001)</p> <p>- En l'absence d'HM (ΔDER <10 %), DERm plus élevée lors de la SLA (1331 vs 1210 kcal/j, p=0,0008)</p> <p><i>→ La notion d'HM est réelle dans la SLA en comparaison aux témoins. L'élévation de la DER concerne tous les patients y compris en l'absence d'HM.</i></p> <p>- HM associé à la SLA : OR ajusté = 9,50 [4,49 –20,10], p <0,0001</p> <p><i>→ L'HM est très fortement, positivement et significativement associé à la maladie en comparaison aux sujet sains : s'agit-il d'un marqueur indépendant de SLA ?</i></p>

DER : dépense énergétique de repos ; DERc : DER calculée ; DERm : DER mesurée ; ΔDER : pourcentage de variation de DER ; HB1919 : équations de Harris et Benedict de 1919 ; HB1984 : équations de Harris et Benedict de 1984 ; HM : hypermétabolisme ; OR : Odds ratio ; vs : versus

Tableau 7 (suite) : Synthèse des objectifs et résultats des travaux cliniques expérimentaux présentés dans la thèse

Étude	Objectifs <i>Méthode ou test utilisés</i>	Principaux résultats <i>→ Interprétation</i>
Jésus et al. 2019 (280)	<ul style="list-style-type: none"> - Évaluer l'exactitude de la DERc lors de SLA avec 11 formules prédictives utilisées en population générale <p style="text-align: center;"><i>Concordance (Bland et Altman), corrélation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Créer et tester une formule de DER adaptée à la SLA, utilisable en pratique sans recours à la CI <p style="text-align: center;"><i>Régression linéaire, Concordance et corrélation</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Corrélation DERm - DERc : CCI = 0,60 à 0,71 selon la formule testée (médiocre) - DERc proche de DERm ($\pm 10\%$) : seulement 27,3% à 57,5% des cas - Sous-estimation de la DERc ($<10\%$ de la DERm) fréquente : 31,7% à 71,4% des cas <p><i>→ Les 11 équations prédictives de DER ne sont pas non adaptées à SLA.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Création d'une nouvelle formule intégrant l'âge, le genre, les données de composition corporelle (impédancemétrie, formule validée) : DERc (kcal/j) = 901,34 - (5,82 * âge [ans]) + (15,65 * MM [kg]) + (8,88 * MG [kg]) + 145,21 si individu de sexe masculin - Test de la formule : CCI = 0,85, pourcentage de bonne prédiction = 65%, fréquence de sous-estimation de la DER = 17,5% <p><i>→ La nouvelle formule est plus concordante à la CI, adaptée dans 65% des cas, avec une moindre sous-estimation de la DER. Elle représente un recours possible en l'absence de CI.</i></p>
Jésus et al. 2018 (281)	<ul style="list-style-type: none"> - Objectif principal : Étudier le rôle pronostique de l'HM lors de la SLA <p style="text-align: center;"><i>Analyse de survie – Kaplan-Meier, Log rank, modèle de Cox</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Objectif secondaire : Analyser les paramètres cliniques potentiellement associés à l'HM <p style="text-align: center;"><i>Chi2, Mann-Withney et Kruskal-Wallis</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - HM = 55,2% des cas (54% des SLA familiales) - HM sévère ($\Delta\text{DER}>20\%$) = 23,2% des cas <p><i>→ L'HM concerne plus de la moitié des patients et n'affecte pas toutes les formes familiales.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - HM sévère (vs $\Delta\text{DER}<10\%$) : <ul style="list-style-type: none"> ○ MG au diagnostic plus faible : 29,7% vs 32,1% (p=0,005) ○ Tendance de perte de pondérale initiale plus importante : -5,4kg vs -4,8kg (p=0,06) ○ Tendance d'altération initiale du SNIFF test plus marquée : 36% vs 54% de la valeur théorique (p=0,07) ○ Tendance d'évolution plus péjorative de l'ALSFRS-R= -1,4 vs -1 points/mois (p=0,07) ○ Tendance à un risque de décès augmenté : HR univarié=1,33 [0,99-1,79] (p=0,055) <p><i>→ L'HM majeur est à risque d'altération nutritionnelle initiale et possiblement de détérioration précoce de la fonction respiratoire, d'évolution fonctionnelle et de survie plus délétères.</i></p>

CI : calorimétrie indirecte ; CCI : coefficient de corrélation intra classes ; DER : dépense énergétique de repos ; DERc : DER calculée ; DERm : DER mesurée ; ΔDER : pourcentage de variation de DER ; HM : hypermétabolisme ; HR : hazard ratio ; MG = masse grasse ; MM = masse maigre ; vs : versus

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les travaux présentés dans cette thèse permettent d'apporter des précisions quant aux modifications du métabolisme énergétique de repos des patients atteints de SLA, leur évaluation et leur impact sur la maladie.

Il est désormais démontré que l'élévation de la DER et l'HM sont des notions réelles lors de la SLA, et ne sont pas en rapport avec un mésusage des équations de Harris et Benedict de 1919. L'élévation de la DER concerne tous les patients atteints de SLA, et l'HM est un phénomène répandu, très fortement associé à la maladie. Ces résultats sont importants pour la pratique clinique, puisqu'ils appuient la nécessité d'évaluation systématique de la DER, afin de dépister les altérations qui contribuent à la perte pondérale et la dénutrition, facteurs de mauvais pronostic. Par ailleurs, ces notions sont d'intérêt pour la recherche, car elles étayent l'hypothèse selon laquelle les perturbations du métabolisme énergétique pourraient être un marqueur indépendant de la maladie.

Les équations prédictives de la DER, communément utilisées en population générale, ne sont pas adaptées à la SLA, puisqu'elles sous-estiment fortement et très fréquemment la DER des patients. La création d'une formule prédictive spécifique à la SLA, intégrant des données de composition corporelle, a permis d'améliorer la prédiction et de diminuer la sous-estimation de la DER. Si l'évaluation de la DER lors de la SLA doit être aux mieux réalisée par calorimétrie indirecte, la formule créée peut toutefois être appliquée lorsque cet examen n'est pas disponible ou lorsque le patient n'est pas en mesure de le supporter. Ainsi, tous les patients atteints de SLA en France, suivis dans les centres référents, devraient pouvoir bénéficier d'une évaluation la DER, au minimum par application de la formule spécifique.

Si les modifications de la DER sont constantes dans la SLA, ces travaux démontrent que l'impact de ces altérations est variable selon le niveau de DER des patients. Les variations supérieures à +20% entre la DER mesurée et calculée, caractérisant un niveau d'HM majeur, sont fréquentes. Elles sont associées à une perte pondérale initiale plus élevée, et à une proportion de masse grasse au diagnostic plus basse, elles même facteurs de mauvais pronostic. Cet HM majeur serait lié à une évolution plus péjorative de la maladie, à la fois pour la survie, le pronostic fonctionnel et respiratoire. Les patients atteints de SLA très hypermétaboliques semblent donc plus à risque de progression délétère et devraient recevoir une attention particulière dès le diagnostic et au cours du suivi. Ce point renforce l'importance

de l'évaluation de la DER en pratique clinique, pour caractériser le niveau métabolique et dépister les situations à risque d'évolution aggravée.

Au terme de cette thèse, il est évident que plusieurs voies d'investigation sont encore ouvertes à propos des modifications métaboliques lors de la SLA.

Si nos travaux affirment l'existence d'une élévation de la DER lors de la SLA, ils ne présument pas de la cinétique d'apparition de ces altérations. Au-devant de la constance des modifications métaboliques et de leur lien fort avec la SLA, nous pensons que l'élévation de la DER serait susceptible d'être un marqueur indépendant de la maladie. Il est aussi possible que ces altérations métaboliques apparaissent avant les premiers symptômes cliniques, et qu'elles puissent être considérées comme un marqueur de conversion des formes pré-symptomatiques en formes symptomatiques. Cette hypothèse pourrait être testée par l'étude du métabolisme chez les descendants ou les parents proches des patients présentant une forme familiale de SLA. A ce jour un diagnostic pré-symptomatique (DPS) est accessible aux membres de la famille de patients présentant certaines mutations à transmission autosomique dominante (principalement SOD1 et C9orf72). L'on pourrait ainsi imaginer la possibilité d'évaluation de la DER en pré-symptomatique chez les sujets ayant eu une identification de ces mutations lors du DPS. Ce travail potentiel, nécessitant le recueil de simples données descriptives, pourrait aisément s'envisager dans plusieurs centres.

Les travaux de cette thèse avaient une orientation purement clinique et épidémiologique et s'appuyaient sur de simples données descriptives. Des travaux plus physiopathologiques, comme l'étude des voies métaboliques en rapport avec l'élévation de la DER auraient pour intérêt potentiel de développer des thérapeutiques ciblés sur le statut métabolique et les voies métaboliques associées, afin si possible de ralentir la progression de la maladie. Une étude pilote à ce propos, impliquant les centres référents de Tours et de Limoges, est en cours (METABOCALS). Cette étude combine le recueil de données cliniques (neurologiques, nutritionnelles et métaboliques) à l'analyse de données biologiques sanguines et issues des fibroblastes cutanés, dans une population de patients SLA et de témoins sains. L'objectif est d'identifier des biomarqueurs diagnostiques fibroblastiques et/ou sanguins de SLA par approche métabolomique et transcriptomique afin si possible de développer une thérapeutique hautement ciblée sur le phénotype métabolique des patients. L'unité de nutrition du CHU de Limoges est investie dans ce projet par l'évaluation nutritionnelle et métabolique des patients inclus localement. Une implication plus personnelle est prévue dans les mois à venir par le suivi des analyses au sein du laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire du CHU de

Tours (Inserm U1253, Imagerie et Cerveau, Équipe « Neurogénomique et physiopathologie neuronale », Université de Tours).

Si les travaux portant sur la nutrition et les maladies neurologiques réalisés au sein de notre centre se sont principalement focalisés sur la SLA, ce terrain de recherche pourrait être étendu à d'autres affections neuromusculaires, neurodégénératives ou neurologiques auto-immunes. Une revue de la littérature récente sur nutrition et sclérose en plaque, réalisée par notre équipe, avait permis d'objectiver un défaut clair de données concernant le statut nutritionnel des patients, leur composition corporelle, leur niveau métabolique et l'impact de la nutrition artificielle (282). De plus, la sensibilité accrue du corps médical aux problématiques de dénutrition amène le médecin nutritionniste à prendre en charge un nombre croissant de patients présentant des affections neuromusculaires rares, telle la dystrophie myotonique de type I (Maladie de Steinert). La diversité des tableaux cliniques nutritionnels dans cette pathologie et le manque de donnée consensuelle à propos de la prise en charge sont autant de facteurs complexifiant l'encadrement des malades. Dans l'ensemble, dans la continuité du partenariat existant avec les neurologues de notre centre, nous pourrions développer plusieurs axes de recherche simples, portant sur ces affections neurologiques. Ces projets permettraient probablement d'améliorer les connaissances sur l'évaluation nutritionnelle et métabolique, l'impact potentiel des altérations nutritionnelles et l'effet de la prise en charge nutritionnelle à la fois sur le statut fonctionnel, la survie mais aussi la qualité de vie des patients et des aidants.

Enfin, l'une des difficultés à mener à bien les travaux portant sur le métabolisme énergétique des patients dans notre centre est la non-disponibilité d'une population témoin locale. La constitution d'une cohorte de sujets sains issus du même bassin géographique que nos patients, avec recueil de caractéristiques nutritionnelles anthropométriques, impédancemétriques et de métabolisme pourrait être envisagée. En pratique, l'évaluation nutritionnelle de ces sujets pourrait aisément être réalisée au sein des locaux de notre unité. Ce projet doit toutefois être étoffé et appuyé par un partenariat solide avec le Centre d'Investigation Clinique du CHU de Limoges.

Références bibliographiques

1. Marin B, Desport JC, Kajeu P, Jesus P, Nicolaud B, Nicol M, et al. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:628-34.
2. Haute Autorité de Santé. HAS recommendations on amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol*. 2006;162:4S363-364S393.
3. Bouteloup C, Desport J-C, Clavelou P, Guy N, Derumeaux-Burel H, Ferrier A, et al. Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. *J Neurol*. 2009;256:1236-42.
4. Desport J-C, Torny F, Lacoste M, Preux P-M, Couratier P. Hypermetabolism in ALS: Correlations with Clinical and Paraclinical Parameters. *Neurodegener Dis*. 2005;2:202-7.
5. Muscaritoli M, Kushta I, Molfino A, Inghilleri M, Sabatelli M, Rossi Fanelli F. Nutritional and metabolic support in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Nutrition*. 2012;28:959-66.
6. Körner S, Hendricks M, Kollwe K, Zapf A, Dengler R, Silani V, et al. Weight loss, dysphagia and supplement intake in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): impact on quality of life and therapeutic options. *BMC Neurol*. 2013;13:84.
7. Genton L, Viatte V, Janssens J-P, Héritier A-C, Pichard C. Nutritional state, energy intakes and energy expenditure of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *Clin Nutr*. 2011;30:553-9.
8. Marin B, Jésus P, Preux P-M, Couratier P, Desport JC. Troubles nutritionnels lors de la sclérose latérale amyotrophique. *Nutr Clin Metabol*. 2011;25:205-16.
9. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Body mass index and dietary intervention: implications for prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014;340:5-12.
10. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1918;4:370-3.
11. Brignol TN, Urtizbera JA. Principales maladies neuromusculaires. Portail documentaire sur les principales maladies neuromusculaire. AFM-TELETHON. 2017. Disponible sur : http://www.myobase.org/index.php?lvl=notice_display&id=64490 (consulté le 13/04/2021)
12. Leigh PN, Ray-Chaudhuri K. Motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:886-96.

13. Haute Autorité de Santé. Protocole national de diagnostic et de soins - Sclérose latérale amyotrophique. 2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2573383/fr/sclerose-laterale-amyotrophique (consulté le 13/04/2021)
14. Li TM, Alberman E, Swash M. Clinical features and associations of 560 cases of motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:1043-5.
15. DePaul R, Abbs JH. Manifestations of ALS in the cranial motor nerves: dynametric, neuropathologic, and speech motor data. *Neurol Clin*. 1987;5:231-50.
16. Kasarskis EJ, Berryman S, Vanderleest JG, Schneider AR, McClain CJ. Nutritional status of patients with amyotrophic lateral sclerosis: relation to the proximity of death. *Am J Clin Nutr*. 1996;63:130-7.
17. Inserm. Sclérose latérale amyotrophique (SLA) / maladie de Charcot. Inserm - La science pour la santé. 2020. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sclerose-laterale-amyotrophique-sla-maladie-charcot> (consulté le 13/04/2021)
18. Marin B, Hamidou B, Couratier P, Nicol M, Delzor A, Raymondeau M, et al. Population-based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in an ageing Europe – the French register of ALS in Limousin (FRALim register). *Eur J Neurol*. 2014;21:1292-e79.
19. Marin B, Arcuti S, Jesus P, Logroscino G, Copetti M, Fontana A, et al. Population-Based Evidence that Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis Is Related to Weight Loss at Diagnosis. *Neurodegener Dis*. 2016;16:225-34.
20. Marin B, Logroscino G, Boumédiène F, Labrunie A, Couratier P, Babron M-C, et al. Clinical and demographic factors and outcome of amyotrophic lateral sclerosis in relation to population ancestral origin. *Eur J Epidemiol*. 2016;31:229-45.
21. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Mitchell D, Swingler RJ, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:385-90.
22. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*. 2013;41:118-30.
23. Marin B, Boumédiène F, Logroscino G, Couratier P, Babron M-C, Leutenegger AL, et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2017;46:57-74.
24. Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. *Neurology*. 27 mars 2007;68(13):1002-7.

25. Alcaz S, Jarebinski M, Pekmezović T, Stević-Marinković Z, Pavlović S, Apostolski S. Epidemiological and clinical characteristics of ALS in Belgrade, Yugoslavia. *Acta Neurol Scand.* 1996;94:264-8.
26. Joensen P. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the Faroe Islands. *Acta Neurol Scand.* 2012;126:62-6.
27. Couratier P, Corcia P, Lautrette G, Nicol M, Preux P-M, Marin B. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A review of literature. *Rev Neurol.* 2016;172:37-45.
28. del Aguila MA, Longstreth WT, McGuire V, Koepsell TD, van Belle G. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology.* 2003;60:813-9.
29. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, et al. Analysis of survival and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:33-7.
30. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio' A, Couratier P, Mitchell JD, et al. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:6-11.
31. Gil J, Funalot B, Tornay F, Lacoste M, Couratier P. Exogenous risk factors in sporadic ALS: a review of the literature. *Rev Neurol.* 2007;163:1021-30.
32. Armon C. An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology.* 2003;22:217-28.
33. Armon C. Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS. *Neurology.* 2009;73:1693-8.
34. Alonso A, Logroscino G, Hernán MA. Smoking and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:1249-52.
35. Alonso A, Logroscino G, Jick SS, Hernán MA. Association of smoking with amyotrophic lateral sclerosis risk and survival in men and women: a prospective study. *BMC Neurol.* 14 janv 2010;10:6.
36. Beghi E, Logroscino G, Chiò A, Hardiman O, Mitchell D, Swingler R, et al. The epidemiology of ALS and the role of population-based registries. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1762:1150-7.
37. Sutedja NA, Fischer K, Veldink JH, van der Heijden GJMG, Kromhout H, Heederik D, et al. What we truly know about occupation as a risk factor for ALS: a critical and systematic review. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* 2009;10:295-301.

38. Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, Kromhout H, Heederik D, Huisman MHB, et al. Exposure to chemicals and metals and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009;10:302-9.
39. Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1688-700.
40. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet.* 2011;377:942-55.
41. Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:617.
42. Van Damme P, Robberecht W. Recent advances in motor neuron disease. *Curr Opin Neurol.* 2009;22:486-92.
43. Dupuis L, Loeffler J-P. Sclérose latérale amyotrophique, jonction neuromusculaire et déficit énergétique. *médecine/sciences.* 2008;24:1077-82.
44. Harraz MM, Marden JJ, Zhou W, Zhang Y, Williams A, Sharov VS, et al. SOD1 mutations disrupt redox-sensitive Rac regulation of NADPH oxidase in a familial ALS model. *J Clin Invest.* 2008;118:659-70.
45. Boillée S, Cleveland DW. Revisiting oxidative damage in ALS: microglia, Nox, and mutant SOD1. *J Clin Invest.* 2008;118:474-8.
46. Doi K, Nakano T, Kitayama M, Watanabe Y, Yasui K, Fukada Y, et al. Mitochondrial changes in motor neurons of homozygotes of leucine 126 TT deletion SOD1 transgenic mice. *Neuropathol Off J Jpn Soc Neuropathol.* 2008;28:269-76.
47. Jung C, Higgins CMJ, Xu Z. Mitochondrial electron transport chain complex dysfunction in a transgenic mouse model for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem.* 2002;83:535-45.
48. Jung C, Higgins CMJ, Xu Z. A quantitative histochemical assay for activities of mitochondrial electron transport chain complexes in mouse spinal cord sections. *J Neurosci Methods.* 2002;114:165-72.
49. Kirkinetzos IG, Bacman SR, Hernandez D, Oca-Cossio J, Arias LJ, Perez-Pinzon MA, et al. Cytochrome c association with the inner mitochondrial membrane is impaired in the CNS of G93A-SOD1 mice. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2005;25:164-72.
50. Mattiazzi M, D'Aurelio M, Gajewski CD, Martushova K, Kiaei M, Beal MF, et al. Mutated human SOD1 causes dysfunction of oxidative phosphorylation in mitochondria of transgenic mice. *J Biol Chem.* 2002;277:29626-33.

51. Kawamata H, Manfredi G. Mitochondrial dysfunction and intracellular calcium dysregulation in ALS. *Mech Ageing Dev.* 2010;131:517-26.
52. Manfredi G, Kawamata H. Mitochondria and endoplasmic reticulum crosstalk in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis.* 2016;90:35-42.
53. Beal MF. Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. *Ann Neurol.* 2005;58:495-505.
54. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature.* 2006;443:787-95.
55. Sasaki S, Horie Y, Iwata M. Mitochondrial alterations in dorsal root ganglion cells in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2007;114:633-9.
56. Wiedemann FR, Winkler K, Kuznetsov AV, Bartels C, Vielhaber S, Feistner H, et al. Impairment of mitochondrial function in skeletal muscle of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 1998;156:65-72.
57. Crugnola V, Lamperti C, Lucchini V, Ronchi D, Peverelli L, Prella A, et al. Mitochondrial respiratory chain dysfunction in muscle from patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 2010;67:849-54.
58. Clement AM, Nguyen MD, Roberts EA, Garcia ML, Boillée S, Rule M, et al. Wild-type nonneuronal cells extend survival of SOD1 mutant motor neurons in ALS mice. *Science.* 3 oct 2003;302:113-7.
59. Nagai M, Re DB, Nagata T, Chalazonitis A, Jessell TM, Wichterle H, et al. Astrocytes expressing ALS-linked mutated SOD1 release factors selectively toxic to motor neurons. *Nat Neurosci.* 2007;10:615-22.
60. Di Giorgio FP, Carrasco MA, Siao MC, Maniatis T, Eggan K. Non-cell autonomous effect of glia on motor neurons in an embryonic stem cell-based ALS model. *Nat Neurosci.* 2007;10:608-14.
61. Van Damme P, Bogaert E, Dewil M, Hersmus N, Kiraly D, Scheveneels W, et al. Astrocytes regulate GluR2 expression in motor neurons and their vulnerability to excitotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:14825-30.
62. Pettmann B, Raoul C, Haase G. Death of the motor neurones in amyotrophic lateral sclerosis: suicide or murder?. *Med Sci MS.* 2006;22:923-5.
63. Pehar M, Cassina P, Vargas MR, Castellanos R, Viera L, Beckman JS, et al. Astrocytic production of nerve growth factor in motor neuron apoptosis: implications for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem.* 2004;89:464-73.

64. Vargas MR, Pehar M, Cassina P, Beckman JS, Barbeito L. Increased glutathione biosynthesis by Nrf2 activation in astrocytes prevents p75NTR-dependent motor neuron apoptosis. *J Neurochem.* 2006;97:687-96.
65. Philips T, Robberecht W. Neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis: role of glial activation in motor neuron disease. *Lancet Neurol.* 2011;10:253-63.
66. Mitchell JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet.* 2007;369:2031-41.
67. Van Den Bosch L, Van Damme P, Bogaert E, Robberecht W. The role of excitotoxicity in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1762:1068-82.
68. Howland DS, Liu J, She Y, Goad B, Maragakis NJ, Kim B, et al. Focal loss of the glutamate transporter EAAT2 in a transgenic rat model of SOD1 mutant-mediated amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:1604-9.
69. Rothstein JD, Van Kammen M, Levey AI, Martin LJ, Kuncl RW. Selective loss of glial glutamate transporter GLT-1 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 1995;38:73-84.
70. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012:CD001447.
71. Spencer PS, Nunn PB, Hugon J, Ludolph A, Roy DN. Motorneurone disease on Guam: possible role of a food neurotoxin. *The Lancet.* 1986;1:965.
72. Cleveland DW, Rothstein JD. From Charcot to Lou Gehrig: deciphering selective motor neuron death in ALS. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:806-19.
73. Zhang Y-J, Gendron TF, Grima JC, Sasaguri H, Jansen-West K, Xu Y-F, et al. C9ORF72 poly(GA) aggregates sequester and impair HR23 and nucleocytoplasmic transport proteins. *Nat Neurosci.* 2016;19:668-77.
74. Dupuis L, Pradat P-F, Ludolph AC, Loeffler J-P. Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 1 janv 2011;10(1):75-82.
75. Desport JC, Preux PM, Magy L, Boirie Y, Vallat JM, Beaufrère B, et al. Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:328-34.
76. Desport JC, Preux PM, Truong TC, Vallat JM, Sautereau D, Couratier P. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology.* 1999;53:1059-63.
77. Dupuis L, Oudart H, René F, Gonzalez de Aguilar J-L, Loeffler J-P. Evidence for defective energy homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis: benefit of a high-energy diet in a transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:11159-64.

78. Dupuis L, Muller A, Meininger V, Loeffler JP. Molecular mechanisms of amyotrophic lateral sclerosis: recent contributions from studies in animal models. *Rev Neurol*. 2004;160(1):35-43.
79. Mattson MP, Cutler RG, Camandola S. Energy intake and amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromolecular Med*. 2007;9:17-20.
80. Hamadeh MJ, Tarnopolsky MA. Transient caloric restriction in early adulthood hastens disease endpoint in male, but not female, Cu/Zn-SOD mutant G93A mice. *Muscle Nerve*. 2006;34:709-19.
81. Patel BP, Safdar A, Raha S, Tarnopolsky MA, Hamadeh MJ. Caloric restriction shortens lifespan through an increase in lipid peroxidation, inflammation and apoptosis in the G93A mouse, an animal model of ALS. *PLoS One*. 2010;5:e9386.
82. Mitsumoto H, Hanson MR, Chad DA. Amyotrophic lateral sclerosis. Recent advances in pathogenesis and therapeutic trials. *Arch Neurol*. 1988;45:189-202.
83. Slowie LA, Paige MS, Antel JP. Nutritional considerations in the management of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Am Diet Assoc*. 1983;83:44-7.
84. Abrahams S, Newton J, Niven E, Foley J, Bak TH. Screening for cognition and behaviour changes in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2014;15:9-14.
85. van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*. 2017;390:2084-98.
86. Giordana MT, Ferrero P, Grifoni S, Pellerino A, Naldi A, Montuschi A. Dementia and cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2011;32:9-16.
87. Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007;6:994-1003.
88. Lillo P, Garcin B, Hornberger M, Bak TH, Hodges JR. Neurobehavioral Features in Frontotemporal Dementia With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Arch Neurol*. 2010;67:826-30.
89. Lillo P, Savage S, Mioshi E, Kiernan MC, Hodges JR. Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: A behavioural and cognitive continuum. *Amyotroph Lateral Scler*. 2012;13:102-9.
90. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O. Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes: a population-based study. *Arch Neurol*. 2000;57:109-13.
91. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of

- the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial « Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis » workshop contributors. *J Neurol Sci.* 1994;124:96-107.
92. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* 2000;1:293-9.
 93. Collège des Enseignants de Neurologie. Radiculalgies et syndromes canalaire — Neuropathies périphériques — Polyradiculonévrite aiguë inflammatoire (syndrome de Guillain-Barré). 2016. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/radiculalgies-syndromes-canalaire-neuropathies-peripheriques-polyradiculonevrite> (consulté le 13/04/2021)
 94. Couratier P, Torny F, Lacoste M. Functional rating scales for amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol.* 2006;162:502-7.
 95. Benaïm C, Desnuelle C, Fournier-Méhouas M. Functional scales and motor assessment in amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol.* 2006;162:4S131-134S137.
 96. Bohannon RW. Manual muscle testing: does it meet the standards of an adequate screening test? *Clin Rehabil.* 2005;19:662-7.
 97. Desport JC, Fayemendy P, Jésus P, Salle JY. Conduite à tenir devant des troubles de la déglutition. *Nutr Clin Metabol.* 2014;28:221-4.
 98. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ. Validation of the 3-oz water swallow test for aspiration following stroke. *Arch Neurol.* 1992;49:1259-61.
 99. Alder D, Contal O, Janssens J-P. Le pneumologue dans la prise en charge de la sclérose latérale amyotrophique : vers moins de pessimisme. *Rev Méd Suisse.* 2009;5:2329-35.
 100. Chiò A, Mora G, Leone M, Mazzini L, Cocito D, Giordana MT, et al. Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology.* 2002;59:99-103.
 101. Forbes RB, Colville S, Cran GW, Swingler RJ, Scottish Motor Neurone Disease Register. Unexpected decline in survival from amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1753-5.
 102. Preux PM, Couratier P, Boutes-Toni F, Salle JY, Tabaraud F, et al. Survival prediction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Age and clinical form at onset are independent risk factors [Internet]. Vol. 15, *Neuroepidemiology.* 1996 ;15:153-60.

103. Millul A, Beghi E, Logroscino G, Micheli A, Vitelli E, Zardi A. Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in a population-based registry. *Neuroepidemiology*. 2005;25:114-9.
104. Louwse ES, Visser CE, Bossuyt PM, Werverling GJ. Amyotrophic lateral sclerosis: mortality risk during the course of the disease and prognostic factors. The Netherlands ALS Consortium. *J Neurol Sci*. 1997;152:S10-7.
105. Stambler N, Charatan M, Cedarbaum JM. Prognostic indicators of survival in ALS. ALS CNTF Treatment Study Group. *Neurology*. 1998;50:66-72.
106. Lee JR, Annegers JF, Appel SH. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis and the effect of referral selection. *J Neurol Sci*. 1995;132:207-15
107. Drory VE, Armonov I. Earlier onset and shorter survival of amyotrophic lateral sclerosis in Jewish patients of North African origin. A clue to modifying genetic factors? *J Neurol Sci*. 2007 ;285:39-43.
108. Tomik B, Nicotra A, Ellis CM, Murphy C et al. Phenotypic differences between African and white patients with motor neuron disease: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:251-3.
109. Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain*. 1995;118:707-19.
110. Magnus T, Beck M, Giess R, Puls I, Naumann M, Toyka KV. Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: predictors of survival. *Muscle Nerve*. 2002;25:709-14.
111. Kollwe K, Mauss U, Krampfl K, Petri S, Dengler R, Mohammadi B. ALSFRS-R score and its ratio: a useful predictor for ALS-progression. *J Neurol Sci*. 2008;275:69-73.
112. de Carvalho M, Matias T, Coelho F, Evangelista T, Pinto A et al. Motor neuron disease presenting with respiratory failure. *J Neurol Sci*. 1996;139:117-22.
113. Kimura F, Fujimura C, Ishida S, Nakajima H, Furutama D, Uehara H, et al. Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS. *Neurology*. 2006;66:265-7.
114. Shoesmith CL, Findlater K, Rowe A, Strong MJ. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:629-31.
115. Armon C, Moses D. Linear estimates of rates of disease progression as predictors of survival in patients with ALS entering clinical trials. *J Neurol Sci*. 1998;160:S37-41.

116. Armon C, Graves MC, Moses D, Forté DK, Sepulveda L, Darby SM, et al. Linear estimates of disease progression predict survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2000;23:874-82.
117. Schiffman PL, Belsh JM. Pulmonary function at diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Rate of deterioration. *Chest*. 1993;103:508-13.
118. Schmidt EP, Drachman DB, Wiener CM, Clawson L, Kimball R, Lechtzin N. Pulmonary predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis: use in clinical trial design. *Muscle Nerve*. 2006;33:127-32.
119. Desport J-C, Marin B, Funalot B, Preux P-M, Couratier P. Phase angle is a prognostic factor for survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2008;9:273-8.
120. Fisher P, Dodd R, Barrow E, Makin S, Cherry MG. Predictors of distress in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. Rodriguez-Blazquez C, éditeur. *Cogent Psychol*. 2019;6:1608031.
121. Johnston M, Earll GM, McClenahan R, Morrison V, Stevens D. Mood as a predictor of disability and survival in patients newly diagnosed with ALS/MND. *British J Health Psycho*. 1990;4:127-36.
122. Carlesi C, Pasquali L, Piazza S, Lo Gerfo A, Caldarazzo Ienco E, Alessi R, et al. Strategies for clinical approach to neurodegeneration in Amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Ital Biol*. 2011;149:151-67.
123. Aboussouan LS, Khan SU, Banerjee M, Arroliga AC, Mitsumoto H. Objective measures of the efficacy of noninvasive positive-pressure ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2001;24:403-9.
124. Bach JR. Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory AIDS. *Chest*. 2002;122:92-8.
125. Lyall RA, Donaldson N, Fleming T, Wood C, Newsom-Davis I, Polkey MI, et al. A prospective study of quality of life in ALS patients treated with noninvasive ventilation. *Neurology*. 2001;57:153-6.
126. ProGas Study Group. Gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ProGas): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2015;14:702-9.
127. Czaplinski A, Yen AA, Simpson EP, Appel SH. Slower Disease Progression and Prolonged Survival in Contemporary Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: Is the Natural History of Amyotrophic Lateral Sclerosis Changing? *Arch Neurol*. 2006;63:1139-43.

128. Katzberg HD, Benatar M. Enteral tube feeding for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011:CD004030.
129. Fayemendy P, Vergonjeanne M, Lautrette G, Calmel N, Sourisseau H, Preux PM, et al. Follow-up and survival after gastrostomy indication in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Nutr ESPEN.* 2020;40:537.
130. Vergonjeanne M, Fayemendy P, Marin B, Penoty M, Lautrette G, Sourisseau H, et al. Predictive factors for gastrostomy at time of diagnosis and impact on survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Nutr.* 2020;39:3112-18.
131. Forbes RB, Colville S, Swingler RJ, Scottish Motor Neurone Disease Research Group. 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.* 2004;251:813-7.
132. Mitsumoto H, Davidson M, Moore D, Gad N, Brandis M, Ringel S, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in patients with ALS and bulbar dysfunction. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* 2003;4:177-85.
133. Piquet M-A. Approche nutritionnelle des patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique. *Rev Neurol.* 2006;162:177-87.
134. Langmore SE, Kasarskis EJ, Manca ML, Olney RK. Enteral tube feeding for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006:CD004030.
135. Stavroulakis T, Walsh T, Shaw PJ, McDermott CJ, Progas Study. Gastrostomy use in motor neurone disease (MND): a review, meta-analysis and survey of current practice. *Amyotroph Lateral Scler.* 2013;14:96-104.
136. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollwe K, Leigh PN, et al. Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. EALSC Working Group. *Amyotroph Lateral Scler.* 2007;8:195-213.
137. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2009;73:1218-26.
138. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based

- review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009;73:1227-33.
139. Centre de référence SLA du CHU de Montpellier. Clinique du motoneurone. La SLA. 2020. Disponible sur : <https://www.cliniquedumotoneurone.fr/fr/information-sur-la-sla> (consulté le 14/04/2021)
140. Sawada H. Clinical efficacy of edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18:735-8.
141. Yoshino H. Edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2019;19:185-93.
142. Miller T, Cudkovic M, Shaw PJ, Andersen PM, Atassi N, Bucelli RC, et al. Phase 1–2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med*. 2020;383:109-19.
143. Criner G. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest*. 1999;116:521-34.
144. Gonzales-Bermejo J. Sclérose latérale amyotrophique : quand proposer une ventilation artificielle ? *Rev Mal Resp*. 2008;25:1059-60.
145. Lehericey G, Le Forestier N, Dupuis L, Gonzalez-Bermejo J, Meininger V, Pradat P-F. Prise en charge nutritionnelle dans la sclérose latérale amyotrophique : un enjeu médical et éthique. *Presse Médicale*. 2012;41:560-74.
146. Genton L, Viatte V, Janssens J-P, Héritier A-C, Pichard C. Nutritional state, energy intakes and energy expenditure of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *Clin Nutr*. 2011;30:553-9.
147. Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr*. 2018;37:354-96.
148. Haute autorité de santé. Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte. Méthode Recommandations pour la pratique clinique. 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/reco277_recommandations_rbp_denuitration_cd_2019_11_13_v0.pdf (consulté le 14/04/2021)
149. Haute autorité de santé. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. 2007. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/synthese_denuitration_personnes_agees.pdf (consulté le 14/04/2021)

150. Paganoni S, Deng J, Jaffa M, Cudkowicz ME, Wills A-M. Body mass index, not dyslipidemia, is an independent predictor of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2011;44:20-4.
151. Jawaid A, Murthy SB, Wilson AM, Qureshi SU, Amro MJ, Wheaton M, et al. A decrease in body mass index is associated with faster progression of motor symptoms and shorter survival in ALS. *Amyotroph Lateral*. 2010;11:542-8.
152. Shimizu T, Nagaoka U, Nakayama Y, Kawata A, Kugimoto C, Kuroiwa Y, et al. Reduction rate of body mass index predicts prognosis for survival in amyotrophic lateral sclerosis: a multicenter study in Japan. *Amyotroph Lateral Scler*. 2012;13:363-6.
153. Gonzalez MC, Barbosa-Silva TG, Bielemann RM, Gallagher D, Heymsfield SB. Phase angle and its determinants in healthy subjects: influence of body composition. *Am J Clin Nutr*. 2016;103:712-6.
154. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:49-52.
155. Desport JC, Preux PM, Bouteloup-Demange C, Clavelou P, Beaufrère B, Bonnet C, et al. Validation of bioelectrical impedance analysis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:1179-85.
156. Dupuis L, Corcia P, Fergani A, Gonzalez De Aguilar J-L, Bonnefont-Rousselot D, Bittar R, et al. Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2008;70:1004-9.
157. Rafiq MK, Lee E, Bradburn M, McDermott CJ, Shaw PJ. Effect of lipid profile on prognosis in the patients with amyotrophic lateral sclerosis: Insights from the olesoxime clinical trial. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2015;16:478-84.
158. Dorst J, Kühnlein P, Hendrich C, Kassubek J, Sperfeld AD, Ludolph AC. Patients with elevated triglyceride and cholesterol serum levels have a prolonged survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2011;258:613-7.
159. Ikeda K, Hirayama T, Takazawa T, Kawabe K, Iwasaki Y. Relationships between disease progression and serum levels of lipid, urate, creatinine and ferritin in Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional study. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2012;51:1501-8.
160. Chiò A, Calvo A, Ilardi A, Cavallo E, Moglia C, Mutani R, et al. Lower serum lipid levels are related to respiratory impairment in patients with ALS. *Neurology*. 2009;73:1681-5.

161. Dedic SIK, Stevic Z, Dedic V, Stojanovic VR, Milicev M, Lavrnica D. Is hyperlipidemia correlated with longer survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis? *Neurol Res.* 2012;34:576-80.
162. Chiò A, Calvo A, Bovio G, Canosa A, Bertuzzo D, Galmozzi F, et al. Amyotrophic lateral sclerosis outcome measures and the role of albumin and creatinine: a population-based study. *JAMA Neurol.* 2014;71:1134-42.
163. Chelstowska B, Kuźma-Kozakiewicz M. Biochemical parameters in determination of nutritional status in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2020;41:1115-24.
164. Chen X, Wei Q-Q, Chen Y, Cao B, Ou R, Hou Y, et al. Clinical disease stage related changes of serological factors in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2019;20:53-60.
165. Mandrioli J, Rosi E, Fini N, Fasano A, Raggi S, Fantuzzi AL, et al. Changes in routine laboratory tests and survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2017;38:2177-82.
166. Cheng Y, Chen Y, Shang H. Aberrations of biochemical indicators in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Transl Neurodegener.* 2021;10:3.
167. Kasarskis EJ, Mendiondo MS, Wells S, Malguizo MS, Thompson M, Healey M, et al. The ALS Nutrition/NIPPV Study: design, feasibility, and initial results. *Amyotroph Lateral Scler.* 2011;12:17-25.
168. Kasarskis EJ, Mendiondo MS, Matthews DE, Mitsumoto H, Tandan R, Simmons Z, et al. Estimating daily energy expenditure in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr.* 2014;99:792-803.
169. Jésus P, Marin B, Desport JC, Gottrand F. Nutrition et maladies neuromusculaires. In: Quilliot D, Thibault R, Bachmann P, Guex E et al. *Traité de nutrition clinique.* SFNEP. 2015. 1423-34.
170. Vaisman N, Lusa M, Nefussy B, Niv E, Comaneshter D, Hallack R, et al. Do patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) have increased energy needs? *J Neurol Sci.* 2009;279:26-9.
171. Tandan R, Hiser J, Krusinski P, Poehlman E. Energy requirements in amyotrophic lateral sclerosis measured by the doubly labeled water methodology. *Neurology.* 1999; 52:A2-3.
172. Ruoppolo G, Schettino I, Frasca V, Giacomelli E, Prosperini L, Cambieri C, et al. Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: prevalence and clinical findings. *Acta Neurol Scand.* 2013;128:397-401.

173. Fattori B, Grosso M, Bongioanni P, Nacci A, Cristofani R, AlSharif A, et al. Assessment of swallowing by oropharyngoesophageal scintigraphy in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Dysphagia*. 2006;21:280-6.
174. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O. Incidence and prevalence of ALS in Ireland, 1995-1997: a population-based study. *Neurology*. 1999;52:504-9.
175. Desport JC, Maillot F. Nutrition et Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA). *Nutr Clin Métabol*. 2002;16:91-6.
176. Jesus P, Massoulard A, Marin B, Nicol M, Laplagne O, Baptiste A, et al. First assessment at home of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients by a nutrition network in the French region of Limousin. *Amyotroph Lateral Scler*. 2012;13:538-43.
177. Tarlarini C, Greco LC, Lizio A, Gerardi F, Sansone VA, Lunetta C. Taste changes in amyotrophic lateral sclerosis and effects on quality of life. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2019;40:399-404.
178. Pelletier C, Abou-Zeid E, Bartoshuk L. Is taste altered in patients with ALS? *Chemosens Percept*. 2013;101-7.
179. Petzold GC, Einhüpl KM, Valdueza JM. Persistent bitter taste as an initial symptom of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:687-8.
180. Holm T, Maier A, Wicks P, Lang D, Linke P, Münch C, et al. Severe loss of appetite in amyotrophic lateral sclerosis patients: online self-assessment study. *Interact J Med Res*. 2013;2:e8.
181. Winge K, Rasmussen D, Werdelin L. Constipation in neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:13-9.
182. Byer S. Constipation | ALS Worldwide - Care + support. 2015. Disponible sur : <https://alsworldwide.org/care-and-support/article/constipation> (consulté le 14/04/2021)
183. Boncompain-Gérard M, Gelas P, Liateni Z, Guérin C. Dénutrition de l'insuffisant respiratoire chronique : physiopathologie et prise en charge. *Réanimation*. 2005;14:79-86.
184. Funalot B, Desport J-C, Sturtz F, Camu W, Couratier P. High metabolic level in patients with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10:113-7.
185. Sherman MS, Pillai A, Jackson A, Heiman-Patterson T. Standard equations are not accurate in assessing resting energy expenditure in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. déc 2004;28:442-6.

186. Steyn FJ, Ioannides ZA, Eijk RPA van, Heggie S, Thorpe KA, Ceslis A, et al. Hypermetabolism in ALS is associated with greater functional decline and shorter survival. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:1016-23.
187. Roubeau V, Blasco H, Maillot F, Corcia P, Praline J. Nutritional assessment of amyotrophic lateral sclerosis in routine practice: value of weighing and bioelectrical impedance analysis. *Muscle Nerve*. 2015;51:479-84.
188. Clavelou P, Blanquet M, Peyrol F, Ouchchane L, Gerbaud L. Rates of progression of weight and forced vital capacity as relevant measurement to adapt amyotrophic lateral sclerosis management for patient Result of a French multicentre cohort survey. *J Neurol Sci*. 2013;331:126-31.
189. Héritier A-C, Janssens J-P, Adler D, Ferfaglia RI, Genton L. Should patients with ALS gain weight during their follow-up? *Nutr*. 2015;31:1368-71.
190. Dorst J, Cypionka J, Ludolph AC. High-caloric food supplements in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a prospective interventional study. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2013;14:533-6.
191. Wills A-M, Hubbard J, Macklin EA, Glass J, Tandan R, Simpson EP, et al. Hypercaloric enteral nutrition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet*. 2014;383:2065-72.
192. Dorst J, Dupuis L, Petri S, Kollwe K, Abdulla S, Wolf J, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective observational study. *J Neurol*. 2015;262:849-58.
193. Ludolph AC, Dorst J, Dreyhaupt J, Weishaupt JH, Kassubek J, Weiland U, et al. Effect of High-Caloric Nutrition on Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ann Neurol*. 2020;87:206-16.
194. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2012;19:360-75.
195. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollwe K, Leigh PN, et al. Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. EALSC Working Group. *Amyotroph Lateral Scler*. 2007;8:195-213.
196. Desport JC, Preux PM, Truong CT, Courat L, Vallat JM, Couratier P. Nutritional assessment and survival in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler*. mars 2000;1:91-6.

197. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019;38:1-9.
198. Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. *J Am Geriatr Soc.* 1985;33:116-20.
199. Assurance maladie. Dénutrition chez la personne âgée (> 70 ans) et aide à la prescription des Compléments Nutritionnels Oraux (CNO). 2015. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5060/document/denuitration-aide-prescription-cno_assurance-maladie.pdf (consulté le 14/04/2021)
200. Mesbah S, Mesbah H, Haumont L-A, Thibault R. The self evaluation of food intake SEFI® is feasible and diagnoses malnutrition in the older people living in a nursing home. *Clin Nutr.* 2018;37:S6.
201. Ellis AC, Rosenfeld J. Which equation best predicts energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis? *J Am Diet Assoc.* 2011;111:1680-7.
202. Weijs PJM. Hypermetabolism, is it real? The example of amyotrophic lateral sclerosis. *J Am Diet Assoc.* 2011;111:1670-3.
203. Nau KL, Bromberg MB, Forshew DA, Katch VL. Individuals with amyotrophic lateral sclerosis are in caloric balance despite losses in mass. *J Neurol Sci.* 1995;129:47-9.
204. Shimizu T, Hayashi H, Tanabe H. Energy metabolism of ALS patients under mechanical ventilation and tube feeding. *Rinsho Shinkeigaku.* 1991;31:255-9.
205. Siirala W, Olkkola KT, Nojonen T, Vuori A, Aantaa R. Predictive equations over-estimate the resting energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis patients who are dependent on invasive ventilation support. *Nutr Metab.* 2010;7:70.
206. Ministère des solidarités et de la santé, Ministère de l'action et des comptes publics. Journal officiel de la république française. Arrêté du 7 mai 2019 portant modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge des produits pour complémentation nutritionnelle orale destinés aux adultes inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. 2019. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038456507> (consulté le 14/04/2021)
207. Chiò A, Finocchiaro E, Meineri P, Bottacchi E, Schiffer D. Safety and factors related to survival after percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS. ALS Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Study Group. *Neurology.* 1999;53:1123-5.

208. Thornton FJ, Fotheringham T, Alexander M, Hardiman O, McGrath FP, Lee MJ. Amyotrophic lateral sclerosis: enteral nutrition provision--endoscopic or radiologic gastrostomy? *Radiology*. 2002;224:713-7.
209. Desport J-C, Mabrouk T, Bouillet P, Perna A, Preux P-M, Couratier P. Complications and survival following radiologically and endoscopically-guided gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2005;6:88-93.
210. Hanachi M, Melchior J. Syndrome de renutrition. In: *Traité de Nutrition Clinique*. Quilliot D, Thibault R, Bachmann P, Guex E et al. *Traité de nutrition clinique*. SFNEP. 2015.973-85.
211. Ministère des solidarités et de la santé, Direction générale de l'offre de soins. INSTRUCTION N° DGOS/PF2/2019/9 du 16 janvier 2019 relative au cahier des charges et à l'appel à candidature des centres labellisés de nutrition parentérale à domicile. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/circulaire/id/44313> (consulté le 14/04/2021)
212. Ministère des solidarités et de la santé. Journal officiel de la république française. Arrêté du 12 avril 2016 portant modification des conditions d'inscription des dispositifs médicaux de nutrition parentérale à domicile et prestations associées sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=K1dRkZFTbVq0tbv1B4N9NOGamjg1xo8C-g1_Q8VXgsM= (consulté le 14/04/2021)
213. Ministère des solidarités et de la santé. Journal officiel de la république française. Arrêté du 16 juin 2014 portant inscription des pompes externes programmables et prestations associées pour nutrition parentérale à domicile à la sous-section 4, section 5, chapitre 1er, titre 1er, et modification des prestations associées à la nutrition entérale à domicile au paragraphe 1, sous-section 2, section 5, chapitre 1er, titre 1er, de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000029099450> (consulté le 14/04/2021)
214. Desport J-C, Verschueren C, Juntas-Morales R, Kadaoui El-Abbassi MC, Desnuelle C, Jésus P, Fayemendy P et al. Nutrition parentérale et sclérose latérale amyotrophique. *Nutr Clin Metabol*. 2019;33:139-44.
215. Honthâas C, Ritz P. La dépense énergétique : mode d'emploi. *Annales d'endocrinologie*. 2002;63 :1.
216. Jéquier E, Acheson K, Schutz Y. Assessment of energy expenditure and fuel utilization in man. *Annu Rev Nutr*. 1987;7:187-208.
217. Black AE, Coward WA, Cole TJ, Prentice AM. Human energy expenditure in affluent societies: an analysis of 574 doubly-labelled water measurements. *Eur J Clin Nutr*. 1996;50:72-92.

218. Jacobi D, Maillot F, Couet C. Mesure de la dépense énergétique : principes et techniques, intérêt diagnostique et limites. *Medecine des maladies métaboliques*. 2008;130-4.
219. Ravussin E, Lillioja S, Anderson TE, Christin L, Bogardus C. Determinants of 24-hour energy expenditure in man. Methods and results using a respiratory chamber. *J Clin Invest*. 1986;78:1568-78.
220. Collège des enseignants de nutrition. La dépense énergétique. 2011. Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_3/site/html/2.html (consulté le 14/04/2021)
221. Schoeller DA. Measurement of energy expenditure in free-living humans by using doubly labeled water. *J Nutr*. 1988;118:1278-89.
222. Jéquier E, Felber JP. Indirect calorimetry. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. nov 1987;1:911-35.
223. Compher C, Frankenfield D, Keim N, Roth-Yousey L, Evidence Analysis Working Group. Best practice methods to apply to measurement of resting metabolic rate in adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2006;106:881-903.
224. Fullmer S, Benson-Davies S, Earthman CP, Frankenfield DC, Gradwell E, Lee PSP, et al. Evidence analysis library review of best practices for performing indirect calorimetry in healthy and non-critically ill individuals. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115:1417-1446.e2.
225. Jésus P, Achamrah N, Grigioni S, Charles J, Rimbert A, Folope V, et al. Validity of predictive equations for resting energy expenditure according to the body mass index in a population of 1726 patients followed in a Nutrition Unit. *Clin Nutr*. 2015;34:529-35.
226. Shimizu T, Ishikawa-Takata K, Sakata A, Nagaoka U, Ichihara N, Ishida C, et al. The measurement and estimation of total energy expenditure in Japanese patients with ALS: a doubly labelled water method study. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2017;18:37-45.
227. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr*. 1990;51:241-7.
228. Ahmed RM, Dupuis L, Kiernan MC. Paradox of amyotrophic lateral sclerosis and energy metabolism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:1013-4.
229. Ioannides ZA, Ngo ST, Henderson RD, McCombe PA, Steyn FJ. Altered Metabolic Homeostasis in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Mechanisms of Energy Imbalance and Contribution to Disease Progression. *Neurodegener Dis*. 2016;16:382-97.
230. Shaw PJ, Eggett CJ. Molecular factors underlying selective vulnerability of motor neurons to neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2000;247:117-27.

231. Vucic S, Kiernan MC. Novel threshold tracking techniques suggest that cortical hyperexcitability is an early feature of motor neuron disease. *Brain J Neurol.* 2006;129:2436-46.
232. Vucic S, Nicholson GA, Kiernan MC. Cortical hyperexcitability may precede the onset of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J Neurol.* 2008;131:1540-50.
233. Batt J, Bain J, Goncalves J, Michalski B, Plant P, Fahnstock M, et al. Differential gene expression profiling of short and long term denervated muscle. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2006;20:115-7.
234. Henderson CE, Huchet M, Changeux JP. Denervation increases a neurite-promoting activity in extracts of skeletal muscle. *Nature.* 1983;302:609-11.
235. Day CS, Riano F, Tomaino MM, Buranatanitkit B, Somogyi G, Sotereanos D, et al. Growth factor may decrease muscle atrophy secondary to denervation. *J Reconstr Microsurg.* 2001;17:51-7.
236. Shavlakadze T, White JD, Davies M, Hoh JFY, Grounds MD. Insulin-like growth factor I slows the rate of denervation induced skeletal muscle atrophy. *Neuromuscul Disord NMD.* 2005;15:139-46.
237. Walters EH, Stickland NC, Loughna PT. The expression of the myogenic regulatory factors in denervated and normal muscles of different phenotypes. *J Muscle Res Cell Motil.* 2000;21:647-53.
238. Duleep A, Shefner J. Electrodiagnosis of motor neuron disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2013;24:139-51.
239. Bonaldo P, Sandri M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Dis Model Mech.* 2013;6:25-39.
240. Jones KJ, Lovett-Racke AE, Walker CL, Sanders VM. CD4 + T Cells and Neuroprotection: Relevance to Motoneuron Injury and Disease. *J Neuroimmune Pharmacol Off J Soc Neuroimmune Pharmacol.* 2015;10:587-94.
241. Beers DR, Henkel JS, Zhao W, Wang J, Appel SH. CD4+ T cells support glial neuroprotection, slow disease progression, and modify glial morphology in an animal model of inherited ALS. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:15558-63.
242. Beers DR, Henkel JS, Xiao Q, Zhao W, Wang J, Yen AA, et al. Wild-type microglia extend survival in PU.1 knockout mice with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:16021-6.

243. Ngo ST, Steyn FJ, Huang L, Mantovani S, Pfluger CMM, Woodruff TM, et al. Altered expression of metabolic proteins and adipokines in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2015;357:22-7.
244. Hensley K, Fedynyshyn J, Ferrell S, Floyd RA, Gordon B, Grammas P, et al. Message and protein-level elevation of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) and TNF alpha-modulating cytokines in spinal cords of the G93A-SOD1 mouse model for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis.* 2003;14:74-80.
245. Fergani A, Oudart H, Gonzalez De Aguilar J, Fricker B. Increased peripheral lipid clearance in an animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Lipid Res.* 2007;48:1571-80.
246. Browne SE, Yang L, DiMauro J-P, Fuller SW, Licata SC, Beal MF. Bioenergetic abnormalities in discrete cerebral motor pathways presage spinal cord pathology in the G93A SOD1 mouse model of ALS. *Neurobiol Dis.* juin 2006;22(3):599-610.
247. Blasco H, Corcia P, Moreau C, Veau S, Fournier C, Vourc'h P, et al. 1H-NMR-based metabolomic profiling of CSF in early amyotrophic lateral sclerosis. *PloS One.* 8 oct 2010;5:e13223.
248. Blasco H, Corcia P, Pradat P-F, Bocca C, Gordon PH, Veyrat-Durebex C, et al. Metabolomics in cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis: an untargeted approach via high-resolution mass spectrometry. *J Proteome Res.* 2013;12:3746-54.
249. Guo Z, Kindy MS, Kruman I, Mattson MP. ALS-linked Cu/Zn-SOD mutation impairs cerebral synaptic glucose and glutamate transport and exacerbates ischemic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2000;20:463-8.
250. Collis WJ, Engel WK. Glucose metabolism in five neuromuscular disorders. *Neurology.* 1968;18(9):915-25.
251. Godoy JM, Skacel M, Lima JMB, Andrade CM. Reduction in levels of glucose in the brain of mice inoculated with CSF of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 1990;48:473-7.
252. Cistaro A, Valentini MC, Chiò A, Nobili F, Calvo A, Moglia C, et al. Brain hypermetabolism in amyotrophic lateral sclerosis: a FDG PET study in ALS of spinal and bulbar onset. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:251-9.
253. Ludolph AC, Langen KJ, Regard M, Herzog H, Kemper B, Kuwert T, et al. Frontal lobe function in amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychologic and positron emission tomography study. *Acta Neurol Scand.* 1992;85:81-9.

254. Pagani M, Chiò A, Valentini MC, Öberg J, Nobili F, Calvo A, et al. Functional pattern of brain FDG-PET in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 16 sept 2014;83(12):1067-74.
255. Marini C, Cistaro A, Campi C, Calvo A, Caponnetto C, Nobili FM, et al. A PET/CT approach to spinal cord metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. oct 2016;43:2061-71.
256. Marini C, Morbelli S, Cistaro A, Campi C, Caponnetto C, Bauckneht M, et al. Interplay between spinal cord and cerebral cortex metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J Neurol*. 2018;141:2272-9.
257. Yamashita T, Hatakeyama T, Sato K, Fukui Y, Hishikawa N, Ohta Y, et al. Flow-metabolism uncoupling in the cervical spinal cord of ALS patients. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2017;38:659-65.
258. Gonzalez de Aguilar J-L, Dupuis L, Oudart H, Loeffler J-P. The metabolic hypothesis in amyotrophic lateral sclerosis: insights from mutant Cu/Zn-superoxide dismutase mice. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. 2005;59:190-6.
259. Krasnianski A, Deschauer M, Neudecker S, Gellerich FN, Müller T, Schoser BG, et al. Mitochondrial changes in skeletal muscle in amyotrophic lateral sclerosis and other neurogenic atrophies. *Brain J Neurol*. 2005;128:1870-6.
260. Wong PC, Pardo CA, Borchelt DR, Lee MK, Copeland NG, Jenkins NA, et al. An adverse property of a familial ALS-linked SOD1 mutation causes motor neuron disease characterized by vacuolar degeneration of mitochondria. *Neuron*. 1995;14:1105-16.
261. Huang C, Tong J, Bi F, Wu Q, Huang B, Zhou H, et al. Entorhinal cortical neurons are the primary targets of FUS mislocalization and ubiquitin aggregation in FUS transgenic rats. *Hum Mol Genet*. 2012;21:4602-14.
262. So E, Mitchell JC, Memmi C, Chennell G, Vizcay-Barrena G, Allison L, et al. Mitochondrial abnormalities and disruption of the neuromuscular junction precede the clinical phenotype and motor neuron loss in hFUSWT transgenic mice. *Hum Mol Genet*. 2018;27:463-74.
263. Shan X, Chiang P-M, Price DL, Wong PC. Altered distributions of Gemini of coiled bodies and mitochondria in motor neurons of TDP-43 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:16325-30.
264. Afifi AK, Aleu FP, Goodgold J, MacKay B. Ultrastructure of atrophic muscle in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 1966;16:475-81.
265. Hirano A, Donnenfeld H, Sasaki S, Nakano I. Fine structural observations of neurofilamentous changes in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1984;43:461-70.

266. Wiedemann FR, Manfredi G, Mawrin C, Beal MF, Schon EA. Mitochondrial DNA and respiratory chain function in spinal cords of ALS patients. *J Neurochem.* 2002;80:616-25.
267. Borthwick GM, Johnson MA, Ince PG, Shaw PJ, Turnbull DM. Mitochondrial enzyme activity in amyotrophic lateral sclerosis: implications for the role of mitochondria in neuronal cell death. *Ann Neurol.* 1999;46:787-90.
268. Sasaki S, Iwata M. Impairment of fast axonal transport in the proximal axons of anterior horn neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 1996;47:535-40.
269. Vielhaber S, Kunz D, Winkler K, Wiedemann FR, Kirches E, Feistner H, et al. Mitochondrial DNA abnormalities in skeletal muscle of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J Neurol.* 2000;123:1339-48.
270. Echaniz-Laguna A, Zoll J, Ponsot E, N'guessan B, Tranchant C, Loeffler J-P, et al. Muscular mitochondrial function in amyotrophic lateral sclerosis is progressively altered as the disease develops: a temporal study in man. *Exp Neurol.* mars 2006;198(1):25-30.
271. Dupuis L, di Scala F, Rene F, de Tapia M, Oudart H, Pradat P-F, et al. Up-regulation of mitochondrial uncoupling protein 3 reveals an early muscular metabolic defect in amyotrophic lateral sclerosis. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2003;17:2091-3.
272. Criscuolo F, Mozo J, Hurtaud C, Nübel T, Bouillaud F. UCP2, UCP3, avUCP, what do they do when proton transport is not stimulated? Possible relevance to pyruvate and glutamine metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1757:1284-91.
273. Genton L, Karsegard VL, Kyle UG, Hans DB, Michel JP, Pichard C. Comparison of four bioelectrical impedance analysis formulas in healthy elderly subjects. *Gerontology.* 2001;47:315-23.
274. Kyle UG, Genton L, Slosman DO, Pichard C. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutr.* 2001;17:534-41.
275. Lee J, Baek H, Kim SH, Park Y. Association between estimated total daily energy expenditure and stage of amyotrophic lateral sclerosis. *Nutr.* 2017;33:181-6.
276. Siirala W, Oikkola KT, Nojonen T, Vuori A, Aantaa R. Predictive equations over-estimate the resting energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis patients who are dependent on invasive ventilation support. *Nutr Metab.* 2010;7:70.
277. Vercruyse P, Sinniger J, El Oussini H, Scekcic-Zahirovic J, Dieterlé S, Dengler R, et al. Alterations in the hypothalamic melanocortin pathway in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J Neurol.* 2016;139:1106-22.

278. Jésus P, Fayemendy P, Marin B, Nicol M, Sourisseau H, Boirie Y, et al. Increased resting energy expenditure compared with predictive theoretical equations in amyotrophic lateral sclerosis. *Nutr.* 2020;77:110805.
279. Fayemendy P, Marin B, Labrunie A, Boirie Y, Walrand S, Achamrah N, et al. Hypermetabolism is a reality in amyotrophic lateral sclerosis compared to healthy subjects. *J Neurol Sci.* 2021;420:117257.
280. Jésus P, Marin B, Fayemendy P, Nicol M, Lautrette G, Sourisseau H, et al. Resting energy expenditure equations in amyotrophic lateral sclerosis, creation of an ALS-specific equation. *Clin Nutr.* 2019;38:1657-65.
281. Jésus P, Fayemendy P, Nicol M, Lautrette G, Sourisseau H, Preux P-M, et al. Hypermetabolism is a deleterious prognostic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol.* 2018;25:97-104.
282. Fayemendy P, Desport JC, Cornu J, Ragi O, Jésus P. Nutrition et sclérose en plaques : le point de la littérature. *Nutr Clin Métabol.* 2018;32:67-80.

Annexes

Annexe 1. Article N°2 bis 165

Annexe 1. Article N°2 bis

Resting energy expenditure is increased in Amyotrophic lateral sclerosis patients when compared to healthy subjects

Philippe Fayemendy, Benoit Marin, Anaïs Labrunie, Huguette Sourisseau, Yves Boirie, Stéphane Walrand, Najate Achamrah, Moïse Coëffier, Pierre-Marie Preux, Géraldine Lautrette, Jean-Claude Desport, Philippe Couratier, Pierre Jésus

Niveau d'avancement : Article rédigé, soumis et non accepté (Neurology, Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, Nutritional Neuroscience, Journal of Neurology, Nutrition). Révisions en cours

Collaborations :

- Unité de Nutrition, CHU de Limoges
- Centre SLA, CHU de Limoges
- UMR 1094 Inserm associé IRD – NET, Université de Limoges
- Centre d'épidémiologie, de biostatistiques et de méthodologie de la recherche, CHU de Limoges
- UMR INRA 1019, Unité de Nutrition Humaine, CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand
- Unité de Nutrition, Inserm UMR 1073, Université Rouen Normandie

Niveau de participation : Recueil de la base de données – Participation à l'analyse statistique
- Rédaction de l'article

Descriptif du travail :

Ce travail est complémentaire de l'article N°2 (*Fayemendy et al. 2021*). Comme décrit précédemment, la notion d'élévation de la DER apparaissait controversée, du fait des résultats discordants des études antérieures comparant des patients atteints de SLA à des témoins sains (*Desport et al. 2001 et Vaisman et al. 2009*). L'hypothèse était qu'il existait des différences entre patients atteints de SLA et témoins concernant le niveau de DER. L'objectif principal de cette étude était de confirmer la modification du métabolisme énergétique de repos

chez les patients SLA en comparaison à une population témoin, et de déterminer le niveau de cette altération.

La méthodologie de ce travail était proche de celle décrite dans l'article N°2. Les patients étaient suivis par le centre référent du CHU de Limoges et les témoins issus de l'Unité de Nutrition Humaine de l'Université de Clermont Auvergne. Tous les sujets avaient eu des mesures anthropométriques et impédancemétriques, avec détermination des données de composition corporelle par équations validées. La DER des sujets était estimée grâce aux équations de HB1919 et mesurée par CI. Le niveau de variation de DER (Δ DER), en pourcentage, était calculé selon la formule précédemment décrite (*Article N°1*).

L'analyse statistique utilisait les tests du Chi2 et de Mann-Whitney. Une représentation graphique de la distribution du niveau de variation de DER pour chacune des deux populations était réalisée. La recherche de facteurs d'influence de la DER était effectuée par application d'une régression linéaire généralisée. Ce modèle avait pour objectif de rechercher la présence d'un lien entre la maladie et la Δ REE. Ainsi, la variable à expliquer était la Δ REE, et la variable explicative principale était le groupe (SLA ou contrôle). Les résultats ont été présentés sous la forme d'un coefficient β , exprimé en pourcentage, correspondant à la différence de Δ REE moyenne en fonction de la variable explicative étudiée.

Deux cent quatre-vingt-sept patients et 75 témoins étaient inclus. Les patients avaient des caractéristiques neurologiques et d'évolution comparables à celle d'autres études de la littérature. Ils étaient plus jeunes que les témoins (66,4 vs 75,0 ans, $p < 0,001$), et de corpulence plus basse (IMC à 24,3 vs 26,2 kg/m², $p = 0,026$). Les deux populations ne différaient pas en termes de genre, de poids ou de composition corporelle. Concernant les caractéristiques métaboliques :

- La DERm médiane des patients était très clairement augmentée en comparaison à celle des témoins (1500 (1290 – 1693) kcal/jour vs 1230 (1000 – 1455) kcal/jour, $p < 0,001$).
- Le niveau de Δ REE médian des patients était élevé en comparaison aux témoins (11.5 (3.6 – 19.3) % vs -1.2 (-7.5 – 5.3) % $p < 0,001$).

La figure ci-dessous représente la distribution de Δ REE pour chacun des deux groupes. Ce graphique met en évidence une élévation fréquente de la DER au cours de la maladie et le niveau très élevé de cette altération métabolique dans la SLA par rapport au groupe témoin.

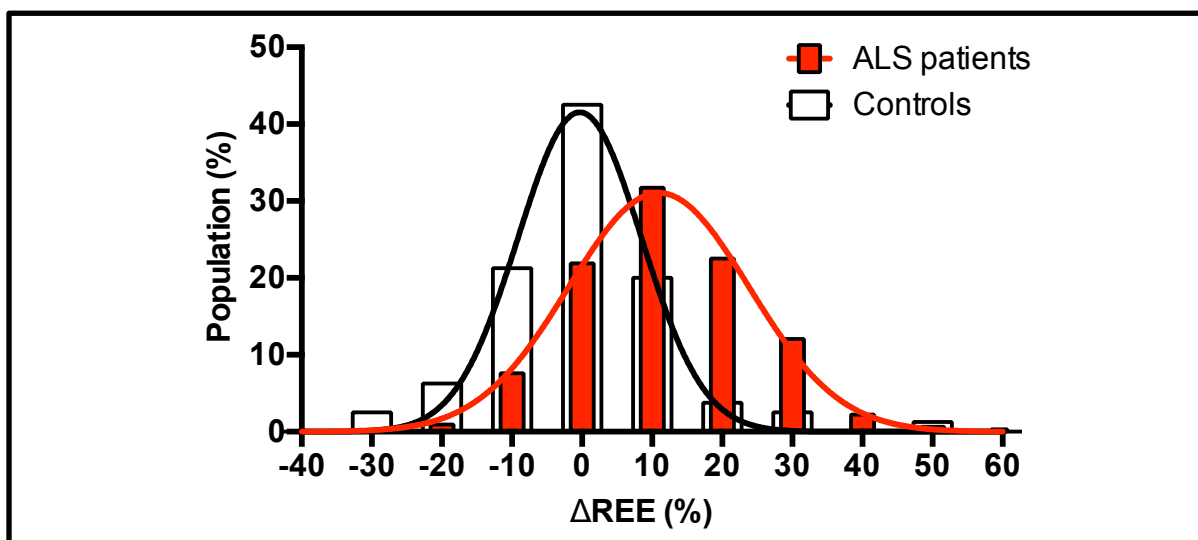


Figure : Distribution de variation de DER (Δ REE) selon le groupe (patients SLA et témoins)

En analyse multivariée, après ajustement sur l'âge, l'IMC, et les données de composition corporelle, la Δ REE était significativement plus élevée dans la SLA en comparaison au groupe contrôle (β ajusté = 13,66% [10,31 –17,00], $p < 0,0001$). Cette analyse originale, c'est-à-dire la recherche de facteurs d'association par régression linéaire multiple, permet d'établir un lien non discutable entre l'élévation de la DER et la maladie.

Les limites de ce travail étaient similaires à celles décrites pour l'article N°2. Elles étaient principalement marquées par la disparité d'origine géographique et de centre d'investigation des deux populations de l'étude. L'influence de ces disparités sur les résultats était probablement minime, comme expliqué précédemment. Il serait néanmoins préférable, pour des travaux futurs, de disposer d'une population témoins issue du même bassin géographique, et évaluée dans notre centre. Ce projet est en cours de discussion.

Au total, cette étude permettait d'affirmer de façon robuste l'élévation de la DER au cours de la SLA par la comparaison d'une cohorte importante de patients à un groupe témoin. Ces altérations étaient fréquentes, de niveau élevé, et clairement associées à la maladie. De ce fait, l'élévation de la DER pourrait probablement être considérée comme un marqueur de la SLA.

Ces résultats sont importants en pratique clinique puisque l'élévation de la DER semble être un facteur indépendant de mauvais pronostic et est une cause reconnue de perte pondérale et de dénutrition, elles même associées à une évolution délétère. Le dépistage de ces altérations par réalisation d'une CI est donc essentiel, afin de les compenser par une adaptation de l'apport alimentaire ou de la nutrition entérale.

Autres communications portant sur ce travail :

- Communications affichées en congrès international
 - o ENCALS congress, Tours (France), May 15-17 2019
- Communications affichées en congrès national
 - o JR3 SLA, Paris (France), 16-17 octobre 2017
 - o 14^{ème} JFN, Montpellier, 30 novembre - 2 décembre 2016

RESTING ENERGY EXPENDITURE IS INCREASED IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS PATIENTS WHEN COMPARED TO HEALTHY SUBJECTS

Authors: Philippe Fayemendy, MD; Benoit Marin, MD, PhD; Anaïs Labrunie ; Huguette Sourisseau ; Yves Boirie, MD, PhD; Stéphane Walrand, MD, PhD; Najate Achamrah, MD, PhD; Moïse Coëffier, MD, PhD; Pierre-Marie Preux, MD, PhD; Géraldine Lautrette, MD; Jean-Claude Desport, MD, PhD ; Philippe Couratier, MD, PhD; Pierre Jésus, MD, PhD

Philippe Fayemendy, Nutrition Unit, University Hospital of Limoges, Limoges, France. INSERM UMR 1094, Tropical Neuroepidemiology, Limoges, France

Benoit Marin, INSERM UMR 1094, Tropical Neuroepidemiology, Limoges, France. Center for Epidemiology, Biostatistics and Methodology of Research, University Hospital of Limoges, France

Anaïs Labrunie, Center for Epidemiology, Biostatistics and Methodology of Research, University Hospital of Limoges, France

Huguette Sourisseau, Nutrition Unit, University Hospital of Limoges, Limoges, France.

Yves Boirie, University Clermont Auvergne, INRA, UNH, Human Nutrition Unit, CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand, France

Stéphane Walrand, University Clermont Auvergne, INRA, UNH, Human Nutrition Unit, CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand, France

Najate Achamrah, INSERM UMR 1073, Normandie University, Rouen, France

Moïse Coëffier, INSERM UMR 1073, Normandie University, Rouen, France

Pierre-Marie Preux, INSERM UMR 1094, Tropical Neuroepidemiology, Limoges, France. Center for Epidemiology, Biostatistics and Methodology of Research, University Hospital of Limoges, France

Géraldine Lautrette, ALS center, University Hospital of Limoges, France

Jean-Claude Desport, Nutrition Unit, University Hospital of Limoges, Limoges, France. INSERM UMR 1094, Tropical Neuroepidemiology, Limoges, France

Philippe Couratier, ALS center, University Hospital of Limoges, France. INSERM UMR 1094, Tropical Neuroepidemiology, Limoges, France

Pierre Jésus, Nutrition Unit, University Hospital of Limoges, Limoges, France. INSERM UMR 1094, Tropical Neuroepidemiology, Limoges, France

Corresponding author: Dr. Philippe Fayemendy, Nutrition Unit, University Hospital, 2 Avenue Martin Luther King, 87042 Limoges cedex. France

ORCID: 0000-0002-5184-580X

philippe.fayemendy@chu-limoges.fr Phone: + 33 5 55 05 66 21

Authors' contribution:

PF, PJ, PC, JCD and BM designed research; PJ, PF, YB, SW, MC, HS, PC and JCD conducted research; PJ, PF, YB, SW, MC and JCD provided essential materials (databases); AL, PJ and PF performed statistical analysis; PF,

PJ, AL, PC, JCD wrote paper; PF and PJ had primary responsibility for final content. All authors read and approved the final manuscript.

Word Count of Paper: 2908 (introduction to conclusion)

Abstract

Introduction: The increase of resting energy expenditure (REE) in Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is the reflection of a high energy metabolic level, but these alterations seem controversial. The objective of this study was to confirm the energy metabolism modification in ALS patients compared to healthy subjects and determine its level.

Method: A cohort of ALS patients was compared to a control group with no metabolic disorders. The evaluation included anthropometric criteria measurements, REE by indirect calorimetry and body composition by impedancemetry (fat-free mass [FFM], fat mass). Statistical analysis used Mann-Whitney and Chi2 tests. Multivariate analysis included generalized linear models.

Results: 287 patients and 75 controls were included. The metabolic level was increased in ALS patients (1500 kcal/24h [1290–1663] vs. 1230 kcal/24h [1000–1455], $p < 0.0001$). The percentage of REE variation (Δ REE) was higher in patients (11.5% [3.6–19.3] vs. -1.2% [-7.5–5.3], $p < 0.0001$). In the multivariate analysis, the group and sex had an influence on Δ REE: the ALS patients had a higher Δ REE compared to the control group ($\beta_{\text{adjusted}} = 13.66\%$ [10.31–17.00], $p < 0.0001$) and males had an increase in Δ REE ($\beta_{\text{adjusted}} = 5.35\%$ [2.76–7.95], $p < 0.0001$).

Conclusion: This study confirms a metabolic deterioration and the increase of REE in ALS patients. This alteration could be considered a marker of the disease. The identification of the mechanisms involved could improve patient management.

Key words: Amyotrophic lateral sclerosis, energy metabolism, nutritional assessment.

Abbreviations

ALS: amyotrophic lateral sclerosis

ALSFRS: amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale

ALSFRS-R: amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised

BIA: bioelectric impedance analysis

BMI: body mass index

CI: confidence interval

FALS: familial background of ALS

FM: fat mass

FFM: free fat mass

IC: indirect calorimetry

IL: interleukin

IQR: interquartile range

cREE: calculated resting energy expenditure

mREE: measured resting energy expenditure
REE: resting energy expenditure
RQ: respiratory quotient
TDP-43: TAR DNA binding protein 43
TNF α : tumor necrosis factor α
TSF: triceps skinfold

INTRODUCTION

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rare and severe neurodegenerative disease with age at diagnosis of 65-70 years and a stable incidence of 2 and 3 / 100,000 person-years (1–5). Malnutrition, present in 9-55% of patients (6–8), is an independent negative factor for survival (7) and weight loss is associated with a decrease in functional status and quality of life (8–12). Malnutrition in ALS has two main causes: a decrease in food intake and an increase in resting energy expenditure (REE) (8–10,12–14). The main determinant of REE is fat-free mass (15). In ALS, despite fat-free mass loss, several studies suggest that an increase of REE is present in 50 to 60% of patients (8–10,16,17). The reference method for measuring REE (mREE) is indirect calorimetry (IC) (9,10,16–21). In clinical practice, the theoretical calculated value of REE (cREE) is obtained with predictive formulas, usually the Harris and Benedict 1919 equations (22). REE variation, corresponding to the difference between mREE and cREE, represents the level of energy metabolism modification. Only two studies, with a small number of cases and a heterogeneous methodology studied REE in ALS patients compared to a control group using IC (17,21). Due to the disparate results of these two studies, the notions of REE increase and energy metabolism alteration in ALS are questionable.

In light of this controversy, we wanted to confirm the energy metabolism modification in a large population of ALS patients. The objectives of this study were to determine if the REE variation was different between ALS patients and controls, and if there was a link between ALS and metabolic changes.

METHODS

Inclusion and exclusion criteria

ALS patients included were diagnosed between November 1996 and November 2014, according to Airlie House criteria (definite, probable, or laboratory supported probable and possible) (23). They were followed up at the ALS Referral Centre and the Nutrition Unit of the University Hospital of Limoges (France) and all were treated with riluzole. They were suffering from ALS alone or associated with frontotemporal dementia. They could have a bulbar or limb onset form, a familial background of ALS (FALS) or sporadic form of ALS. Functional impairment was assessed by the ALS Functional Rating Scale (ALSFRS) or its revised form (ALSFRS-R) (24). ALS patients had to be assessed by IC for REE measurement.

They were not physically active before IC, or asleep or hyperventilated during the examination. The respiratory quotient (RQ) during IC had to be of between 0.7 and 0.9. Under typical metabolic conditions with stable respiratory function, the RQ is between 0.7 and 1 (25). As described by Fullmer et al, during a fasting period from 7 to 14 hours, the RQ would be 0.68 to 0.90 (26). IC was to be performed less than 12 months after diagnosis and

less than 1.5 months after the nutritional assessment. The body composition of the patients was to be assessed by bioelectric impedance analysis (BIA).

Patients with an interval of more than 1.5 months between IC and nutritional assessment, an interval of more than 12 months between diagnosis and IC, whose RQ was not within the range of 0.7 and 0.90 or whose impedance measurement data were not available were excluded.

The control subjects from the Human Nutrition Unit of the University of Clermont Auvergne (France), were healthy elderly people without ALS and not suffering from a metabolic altering disease such as inflammatory bowel disease, cancer, dysthyroidism or infectious disease. They had to be assessed by BIA for body composition evaluation and IC for REE measurement.

ALS patients and control subjects gave their informed consent for the data collection.

Nutritional and metabolic assessment

The nutritional assessments, homogeneous and standardized in both centres, were conducted for the ALS patients at the Limoges Nutrition Unit, and for the control population at the Clermont-Ferrand Nutrition Unit. Patients and controls were weighed in their underwear using a SECATM electronic scale recording to 0.1 kg (Vogel & Halke, Hamburg, Germany) in an upright position or on a SECATM weighing chair if they could not stand upright. Their height was measured using a SECATM gauge recording to 0.2 cm (Vogel & Halke, Hamburg, Germany) in an upright position, or using the Chumlea formulas for people over 60 who could not be verticalized (27). BMI was calculated as weight (kg) / height x height (m²). The triceps skinfold (TSF) was obtained from the average of three measurements on each side with a Harpenden caliper (Baty International, Burgess Hill, UK) according to the usual modalities (28). Fat free mass (FFM in kg) and fat mass (FM in kg) were obtained from bioelectric impedance analysis at 50 kHz after five minutes of rest in supine position. They were calculated using validated formulas: Desport et al. equation for ALS patients (29) with an AnlycorTM device (Eugédia, Chambly, France), and Kyle et al. equation (30,31) for controls with BIA 101TM (RJL System, Detroit, USA).

IC was performed according to standard procedures (32) with the Quark RMRTM (Cosmed, Rome, Italy) and with the Deltatrac IITM device (DatexEngström, Helsinki, Finland), after instruments calibration. The mean repeatability coefficient was 7,3 +/- 2%. IC was performed in the morning after 12 hours fasting in supine position and at rest.

The REE was calculated (cREE in kcal/24h) according to Harris and Benedict 1919 formulas (22). The percentage of REE variation (Δ REE) was calculated using the formula:

$$\Delta\text{REE} = (\text{mREE} [\text{kcal} / 24\text{h}] - \text{cREE} [\text{kcal} / 24\text{h}]) / \text{cREE} (\text{kcal} / 24\text{h}) * 100.$$

Data collection and Statistical analysis

General data (age, gender and date of IC), nutritional and metabolic data were collected prospectively and extracted from the CleanWEBTM database of the Limoges ALS expert centre and from the Human nutrition Unit Laboratory of Clermont-Ferrand databases. The databases were validated by the French Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. The study was reported at ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03382392).

Statistical analysis was performed using SASTM 9.3 (SAS institute NC, Cary, USA). The significance threshold for all statistical analysis was set at $p < 0.05$. We complied with the STROBE statement (33). Quantitative variables were expressed with the median (interquartile range [IQR]). Qualitative variables were expressed in number and

percentage. Normality for quantitative variables between the groups was studied using the Shapiro-Wilk test. The Mann-Whitney test was used to compare the quantitative variables and the Chi2 test to compare the qualitative variables.

Comparative analyses were conducted on the ALS group versus the control group. A generalized linear model was used: in this model, the variable to be explained was the REE variation, and the main explanatory variable was the group (ALS or control). Adjustment variables were sex, age, BMI, free fat mass and fat mass. In this statistical model, the results were presented as a β coefficient, expressed in %, corresponding to the difference in the mean REE variation according to the explanatory variable studied. The subtypes of ALS (bulbar versus limb onset; FALS versus sporadic form) were not considered in the analysis since previous work did not find any metabolic level difference according to these parameters (16). The time lag since diagnosis was not considered in the analysis, since previous study demonstrated stability of metabolic changes during the course of the disease (9).

Multivariate analyses were conducted, including the covariates with a significance threshold $p < 0.2$ in the univariate analysis. For adjustment, the group (the main explanatory variable), gender and age, which are potential confounding variables, were forced in the models. For quantitative explicative variables with no linear effect, categorization was carried out according to the quartiles for age, free fat mass and fat mass. The BMI thresholds were defined according to the French criteria (34). A forward selection variable was then used during the multivariate regressions. Interactions with a p -value < 0.1 were subsequently included in the model.

Data Availability Statement: We encourage researchers wishing to access the generated anonymized data to submit a request to the corresponding author. Requests for access will be reviewed by a panel, and a data access agreement needs to be signed.

RESULTS

Characteristics of the subjects

During the inclusion period, 405 patients had IC. 118 patients were excluded: 35 for a $RQ < 0.7$ or > 0.9 , 30 due to a time lag between IC and nutritional assessment greater than 1.5 months, 25 because the delay between diagnosis and IC was over 12 months and 28 because of a lack of BIA data. The flowchart is shown in figure 1. 287 patients and 75 healthy controls were included. Patients had a median age at diagnosis of 65.8 years [56.4–72.6], and the median delay between diagnosis and nutritional assessment was 4.2 month [2.2–6.4]. 40,8 % of ALS patients had a bulbar form, and 9.4% a familial form. The median ALSFRS-R score at inclusion was 39.6 points [35-43]. Characteristics and comparisons of ALS patients and controls are presented in table 1.

Distribution of Δ REE

Figure 2 shows the distribution of Δ REE for each of the two groups. Distribution was normal for both groups. The graph highlights a frequent increase in energy metabolism during the disease and the high level of this metabolic alteration in ALS compared to the control group.

Factors influencing Δ REE

Table 2 shows the factor influencing Δ REE. After adjusting for age, BMI, FFM and FM, there was a link between the group and Δ REE and between gender and Δ REE: Δ REE was significantly higher in ALS and in males ($\beta_{\text{adjusted}} = 13.66\%$ [10.31 –17.00], $p < 0.0001$ and 5.35% [2.76 –7.95], $p < 0.0001$, respectively). In this

statistical model, there was no interaction between group and sex that could affect the relationship between the Δ REE and these two parameters.

DISCUSSION

Our study emphasizes the increase of energy metabolism and the high level of metabolic alteration in a large cohort of ALS patients compared to healthy controls. This high metabolic level during ALS is clearly paradoxical. Indeed, the main determinant of REE is FFM (15): despite of FFM loss in ALS, our study confirms an increase of Δ REE during the disease, likely related to cellular dysfunction (35).

These results have a significant bearing on clinical practice for several reasons. Because an increase in REE seems to be a negative prognosis and functional factor in ALS (16,36), it was of interest to confirm or not the reality of a high metabolic level during the disease. In addition, an increased metabolic level may lead to weight loss and undernutrition, which are associated with a decrease in survival, quality of life and functional status in ALS patients (8). Moreover, better food intake could allow increase FM, which is positively associated with survival (7). This highlights the importance of assessment of the REE level and nutritional management in ALS, in order to compensate for these metabolic alterations by an adaptation in dietary intake or enteral nutrition.

Over the last years, several teams have studied energy metabolism during ALS. Our ALS patient sample is the largest in literature in this field. Indeed, only two studies with a modest number of patients, heterogeneous methodology and disparate results were interested in the comparison of REE in ALS patients and a control population (17,21). Desport et al. in 2001 found a significant increase in the mean mREE in 62 ALS patients compared to 31 healthy volunteers with the same nutritional parameters (17). But these results performed in univariate analysis could not conclude to an association between ALS and the increase in the metabolic level. In our study, the original use of a generalized linear regression model clearly asserts the existence of a positive association between ALS and the increase in REE, which has not been demonstrated in previous works. In contrast to our results, Vaisman et al. found a lower mean mREE in a limited population of 33 ALS patients versus 33 healthy controls. However, controls had a higher weight, BMI and FFM (21): the lack of adjustment of mREE on these variables makes it impossible to interpret this result.

Regardless of the link between ALS and Δ REE, our study also found a gender influence on Δ REE: the Δ REE value was higher among males, which can probably be explained by a difference in body composition by gender, since it is established that males have a higher proportion of FFM than females (37).

The cause of increase in REE is still unknown and may involve several mechanisms (35,38,39): respiratory insufficiency, neuronal hyperexcitability, disorders of carbohydrates metabolism, hypothalamic alteration, inflammation and mitochondrial dysfunction. The high REE level could be related to an increase in respiratory work (9,10,40). However, forced vital capacity used in previous studies is probably not the best criterion for assessing respiratory function and no link has been found between this parameter and REE. Moreover, the inclusion of patients with non-invasive ventilation, resulting in a REE decrease, was a source of bias (40). Neuronal hyperexcitability could be related to this metabolic alteration. This phenomenon could increase glucose consumption. Indeed, an increase in carbohydrate consumption, which is the main energy substrate in neurons, was found with 18fluorodeoxyglucose–positron emission tomography in different areas of the central nervous system in ALS patients (41,42). These carbohydrate metabolic abnormalities may be related to mitochondrial dysfunction (43),

but the metabolic pathways involved remain unknown to date. The increase of neuronal glucose consumption could lead to an increase in metabolic level in ALS. This hypothesis should be explored by a combination of functional brain imaging and IC, in order to verify whether there is a link between glucose consumption and REE. Some studies suggest a potential link between REE modification and hypothalamic dysfunction . Cykowski et al. demonstrated that the presence of TDP-43 (TAR DNA binding protein 43) aggregations in the hypothalamus of ALS patients was correlated with a lower BMI (44). According to Gorges et al. hypothalamic atrophy found in 22% of ALS patients was linked to BMI (45). Vercruyssen et al. in 2016 found hypothalamic changes in the arcuate nucleus (centre of food intake regulation) in different murine models of ALS: some of these changes affected food intake (39). Unfortunately, these studies did not investigate the energy expenditure with IC in ALS patients or ALS murine models, which would have made it possible to establish a link between these alterations and an increase in REE. Finally, the high REE level could be related to an inflammatory mechanism. According to Ngo et al. in 2015, there was an increase in the expression of cytokines and adipokines (IL-6, IL-8, Lipocalin-2, TNF α) in ALS patients compared to healthy subjects (46). Nevertheless, the role of the expression of these inflammatory molecules in the alteration of REE has yet to be clarified.

This study presents limitations. Despite the significant number of patients included, the data were extracted from the ALS Reference Centre and not from an exhaustive registry. However, this bias seems minimized, since the exhaustiveness of the Reference Centre database has been estimated at 80% (1). Patients and controls were different in terms of age and BMI: these differences were considered and minimized by adjustment in the multivariate analysis, and the age had no influence on Δ REE in our analysis. The subtype of ALS (clinical phenotype; familial versus sporadic form) were not considered in the analysis, but the recent study by Jésus et al. found no association between the REE level and these parameters (16). We did not adjust for the fasciculations and tobacco consumption, because a previous work in 2001 found no influence for these criteria on the metabolic changes (17). For the controls, it would have been preferable to have a population evaluated in the same center and region, by the same examiners and with the same equipment as the ALS patients. The patients were from the Limousin region in France and the control group from the bordering region of Auvergne: according to the French National Institute of Statistics, in 2016 these two regions had a comparable gender and age distribution ratio (47). Moreover, anthropometric measurements were performed under standardized conditions, and body composition was obtained from crude impedancemetric data (impedance and reactance), using validated formulas for each group (29–31). Due to the unavailability of the same device in each centres, two different devices were used for IC: the mREE values of its two devices were recognized as very similar in a previous work (48). Even though our study highlights a strong relationship between metabolic alteration and ALS, our results do not establish either a causal link or the significance of this relationship. Finally, our work cannot specify when these metabolic changes appear. In a previous study, despite significantly higher energy intakes, ALS patients had significantly lower BMI before onset of the first symptoms which can suggest a possible REE increase in the presymptomatic phase (49). To confirm this hypothesis, it could be of interest to measure REE in the presymptomatic stage in descendants of FALS patients.

CONCLUSION

An increase in REE is confirmed in ALS patients compared to a control population. This metabolic alteration could be considered a marker of the disease. It can contribute to the development of undernutrition, which is a negative prognosis factor for survival, functional status and quality of life. Measurement of the energy level at diagnosis therefore seems necessary in the assessment of ALS patients to improve their management. The mechanisms of these metabolic disorders have yet to be discovered. It could be of interest to analyze the level of REE in presymptomatic mutated ALS patients in order to determine if metabolic alteration occurs before the appearance of the first symptoms.

Disclosure of interest: The authors report no conflict of interest.

References:

1. Marin B, Hamidou B, Couratier P, Nicol M, Delzor A, Raymondeau M, et al. Population-based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in an ageing Europe – the French register of ALS in Limousin (FRALim register). *Eur J Neurol*. 2014;21:1292-300. <https://doi.org/10.1111/ene.12474>
2. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio A, Mitchell D, Swingler RJ, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:385–90. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2009.183525>
3. Marin B, Boumédiène F, Logroscino G, Couratier P, Babron M-C, Leutenegger AL, et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2017;46:57-74. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw061>
4. Marin B, Logroscino G, Boumédiène F, Labrunie A, Couratier P, Babron M-C, et al. Clinical and demographic factors and outcome of amyotrophic lateral sclerosis in relation to population ancestral origin. *Eur J Epidemiol*. 2016 Mar 1;31:229–45. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0090-x>
5. Marin B, Arcuti S, Jesus P, Logroscino G, Copetti M, Fontana A, et al. Population-Based Evidence that Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis Is Related to Weight Loss at Diagnosis. *Neurodegener Dis*. 2016;16:225–34. <https://doi.org/10.1159/000442444>
6. Desport JC, Preux PM, Truong TC, Vallat JM, Sautereau D, Couratier P. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology*. 1999;53:1059–63. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.5.1059>
7. Marin B, Desport JC, Kajeu P, Jesus P, Nicolaud B, Nicol M, et al. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:628–34. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2010.211474>
8. Genton L, Viatte V, Janssens J-P, Héritier A-C, Pichard C. Nutritional state, energy intakes and energy expenditure of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *Clin Nutr*. 2011;30:553–9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.06.004>
9. Bouteloup C, Desport J-C, Clavelou P, Guy N, Derumeaux-Burel H, Ferrier A, et al. Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. *J Neurol*. 2009;256:1236–42. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5100-z>
10. Desport J-C, Torny F, Lacoste M, Preux P-M, Couratier P. Hypermetabolism in ALS: Correlations with Clinical and Paraclinical Parameters. *Neurodegener Dis*. 2005;2:202–7. <https://doi.org/10.1159/000089626>

11. Haute Autorité de Santé. Sclérose latérale amyotrophique (Conférence de consensus). *Rev Neurol*. 2006;162:4S363-4S393. PMID: 17128137
12. Muscaritoli M, Kushta I, Molfino A, Inghilleri M, Sabatelli M, Rossi Fanelli F. Nutritional and metabolic support in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2012;28:959–66. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.01.011>
13. Marin B, Jésus P, Preux PM, Couratier P, Desport JC. Troubles nutritionnels lors de la sclérose latérale amyotrophique. *Nutr Clin Metab*. 2011;25:205–16. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2011.09.003>
14. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Body mass index and dietary intervention: implications for prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014;340:5–12. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.02.035>
15. Ravussin E, Lillioja S, Anderson TE, Christin L, Bogardus C. Determinants of 24-hour energy expenditure in man. Methods and results using a respiratory chamber. *J Clin Invest*. 1986;78:1568–78. <https://doi.org/10.1172/JCI112749>
16. Jésus P, Fayemendy P, Nicol M, Lautrette G, Sourisseau H, Preux P-M, et al. Hypermetabolism is a deleterious prognostic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25:97-104. <https://doi.org/10.1111/ene.13468>
17. Desport JC, Preux PM, Magy L, Boirie Y, Vallat JM, Beaufrère B, et al. Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:328–34. <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.3.328>
18. Sherman MS, Pillai A, Jackson A, Heiman-Patterson T. Standard Equations Are Not Accurate in Assessing Resting Energy Expenditure in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Parenter Enter Nutr*. 2004;28:442–6. <https://doi.org/10.1177/0148607104028006442>
19. Kasarskis EJ, Berryman S, Vanderleest JG, Schneider AR, McClain CJ. Nutritional status of patients with amyotrophic lateral sclerosis: relation to the proximity of death. *Am J Clin Nutr*. 1996;63:130–7. <https://doi.org/10.1093/ajcn/63.1.130>
20. Funalot B, Desport J-C, Sturtz F, Camu W, Couratier P. High metabolic level in patients with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10:113–7. <https://doi.org/10.1080/17482960802295192>
21. Vaisman N, Lusaus M, Nefussy B, Niv E, Comaneshter D, Hallack R, et al. Do patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) have increased energy needs? *J Neurol Sci*. 2009;279:26–9. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.12.027>
22. Harris J, Benedict F. A biometric study of basal metabolism in man. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1918; 4: 370–373. <https://doi.org/10.1073/pnas.4.12.370>
23. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. 2000 ;1:293–9. <https://doi.org/10.1080/146608200300079536>
24. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fullin C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci*. 1999;169:13–21. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(99\)00210-5](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(99)00210-5)

25. Compher C, Frankenfield D, Keim N, Roth-Yousey L, Evidence Analysis Working Group. Best practice methods to apply to measurement of resting metabolic rate in adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2006;106:881–903. [https://doi.org/ 10.1016/j.jada.2006.02.009](https://doi.org/10.1016/j.jada.2006.02.009)
26. Fullmer S, Benson-Davies S, Earthman CP, Frankenfield DC, Gradwell E, Lee PSP, et al. Evidence analysis library review of best practices for performing indirect calorimetry in healthy and non-critically ill individuals. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115:1417-1446. [https://doi.org/ 10.1016/j.jand.2015.04.003](https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.04.003)
27. Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. *J Am Geriatr Soc.* 1985;33(2):116–20. [https://doi.org/ 10.1111/j.1532-5415.1985.tb02276.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1985.tb02276.x)
28. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1981;34:2540–5. [https://doi.org/ 10.1093/ajcn/34.11.2540](https://doi.org/10.1093/ajcn/34.11.2540)
29. Desport JC, Preux PM, Bouteloup-Demange C, Clavelou P, Beaufrère B, Bonnet C, et al. Validation of bioelectrical impedance analysis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:1179–85. [https://doi.org/ 10.1093/ajcn/77.5.1179](https://doi.org/10.1093/ajcn/77.5.1179)
30. Genton L, Karsegard VL, Kyle UG, Hans DB, Michel JP, Pichard C. Comparison of four bioelectrical impedance analysis formulas in healthy elderly subjects. *Gerontology.* 2001;47:315–23. [https://doi.org/ 10.1159/000052821](https://doi.org/10.1159/000052821)
31. Kyle UG, Genton L, Slosman DO, Pichard C. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2001;17:534–41. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(01\)00555-x](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(01)00555-x)
32. Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: A review. *Metabolism.* 1988;37:287–301. [https://doi.org/ 10.1016/0026-0495\(88\)90110-2](https://doi.org/10.1016/0026-0495(88)90110-2)
33. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* 2014;12:1495–9. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>
34. Haute Autorité de Santé. Stratégies de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique de la personne âgée. 2007. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/synthese_denutrition_personnes_agees.pdf. Accessed 6 June 2020
35. Ioannides ZA, Ngo ST, Henderson RD, McCombe PA, Steyn FJ. Altered Metabolic Homeostasis in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Mechanisms of Energy Imbalance and Contribution to Disease Progression. *Neurodegener Dis.* 2016;16:382–97. <https://doi.org/10.1159/000446502>
36. Steyn FJ, Ioannides ZA, Eijk RPA van, Heggie S, Thorpe KA, Ceslis A, et al. Hypermetabolism in ALS is associated with greater functional decline and shorter survival. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89:1016-23. [https://doi.org/ 10.1136/jnnp-2017-317887](https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317887)
37. Kotler DP, Burastero S, Wang J, Pierson RN. Prediction of body cell mass, fat-free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex, and disease. *Am J Clin Nutr.* 1996;64:489S-497S. [https://doi.org/ 10.1093/ajcn/64.3.489S](https://doi.org/10.1093/ajcn/64.3.489S)
38. Dupuis L, Pradat P-F, Ludolph AC, Loeffler J-P. Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2011;10:75–82. [https://doi.org/ 10.1016/S1474-4422\(10\)70224-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70224-6)

49. Vercrucyusse P, Sinniger J, El Oussini H, Scekcic-Zahirovic J, Dieterlé S, Dengler R, et al. Alterations in the hypothalamic melanocortin pathway in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J Neurol.* 2016;139:1106–22. [https://doi.org/ 10.1093/brain/aww004](https://doi.org/10.1093/brain/aww004)
40. Georges M, Morélot-Panzini C, Similowski T, Gonzalez-Bermejo J. Noninvasive ventilation reduces energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Pulm Med.* 2014;14:17. [https://doi.org/ 10.1186/1471-2466-14-17](https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-17)
41. Cistaro A, Valentini MC, Chiò A, Nobili F, Calvo A, Moglia C, et al. Brain hypermetabolism in amyotrophic lateral sclerosis: a FDG PET study in ALS of spinal and bulbar onset. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:251–9. [https://doi.org/ 10.1007/s00259-011-1979-6](https://doi.org/10.1007/s00259-011-1979-6)
42. Buhour M-S, Doidy F, Mondou A, Pélerin A, Carluet L, Eustache F, et al. Voxel-based mapping of grey matter volume and glucose metabolism profiles in amyotrophic lateral sclerosis. *EJNMMI Res.* 2017;7:21. [https://doi.org/ 10.1186/s13550-017-0267-2](https://doi.org/10.1186/s13550-017-0267-2)
43. Allen SP, Rajan S, Duffy L, Mortiboys H, Higginbottom A, Grierson AJ, et al. Superoxide dismutase 1 mutation in a cellular model of amyotrophic lateral sclerosis shifts energy generation from oxidative phosphorylation to glycolysis. *Neurobiol Aging.* 2014;35:1499–509. [https://doi.org/ 10.1016/j.neurobiolaging.2013.11.025](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.11.025)
44. Cykowski MD, Takei H, Schulz PE, Appel SH, Powell SZ. TDP-43 pathology in the basal forebrain and hypothalamus of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol Commun.* 2014;2:171. [https://doi.org/ 10.1186/s40478-014-0171-1](https://doi.org/10.1186/s40478-014-0171-1)
45. Gorges M, Vercrucyusse P, Müller H-P, Huppertz H-J, Rosenbohm A, Nagel G, et al. Hypothalamic atrophy is related to body mass index and age at onset in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88:1033–41. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-315795>
46. Ngo ST, Steyn FJ, Huang L, Mantovani S, Pfluger CMM, Woodruff TM, et al. Altered expression of metabolic proteins and adipokines in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2015 Oct 15;357(1–2):22–7. [https://doi.org/ 10.1016/j.jns.2015.06.053](https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.06.053)
47. Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE). Estimation de la population au 1 er janvier 2020. Séries par région, département, sexe et âge de 1975 à 2020. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1893198>. Accessed 6 June 2020
48. Graf S, Karsegard VL, Viatte V, Maisonneuve N, Pichard C, Genton L. Comparison of three indirect calorimetry devices and three methods of gas collection: A prospective observational study. *Clin Nutr.* 2013;32:1067–72. [https://doi.org/ 10.1016/j.clnu.2013.08.012](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.08.012)
49. Huisman MB, Seelen M, van Doormaal PC, et al. Effect of presymptomatic body mass index and consumption of fat and alcohol on amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol.* 2015;72:1155–62. [https://doi.org/ 10.1001/jamaneurol.2015.1584](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1584)

Figures legends

Figure 1. Flowchart of ALS patients included in the study

ALS: amyotrophic lateral sclerosis; RQ: respiratory quotient

Figure 2. Distribution of Δ REE according to the group (ALS patients and controls)

Δ REE: percentage of resting energy expenditure variation = $(\text{measured REE [kcal / 24h]} - \text{calculated REE [kcal / 24h]}) / \text{calculated REE (kcal / 24h)} * 100$

Colored column: ALS patients; white column: controls

Table 1: Comparison of demographic, nutritional characteristics and resting energy expenditure (REE) between ALS patients (n = 287) and healthy controls (n = 75)

Variables	ALS Patients	Healthy controls	p
	Median [IQR] or n (%)	Median [IQR] or n (%)	
Male	145 (50.5)	40 (53.3)	0.66
Age at IC (years)	66.4 [56.7–73.1]	75.0 [68.5–86.0]	<0.0001
Weight (kg)	64.9 [57.9–74.2]	66.0 [54.5–75.0]	0.25
BMI (kg/m ²)	24.3 [22.0–27.5]	26.2 [23.2–28.4]	0.026
FFM (kg)	44.4 [36.9–51.8]	40.7 [30.9–54.8]	0.15
FM (kg)	20.7 [15.2–25.4]	20.5 [16.8–26.9]	0.56
mREE (kcal/24h)	1500 [1290–1693]	1230 [1000–1455]	<0.0001
cREE (kcal/24h)	1327 [1195–1496]	1262 [1023–1460]	0.0015
ΔREE (%)	11.5 [3.6–19.3]	-1.2 [-7.5–5.3]	<0.0001
REE/weight (kcal/kg/24h)	22.9 [20.9–25.0]	19.2 [17.4–20.9]	<0.0001
REE/FFM (kcal/kg/24h)	33.5 [30.4–37.8]	28.3 [26.1–33.6]	<0.0001

ALS: amyotrophic lateral sclerosis; BMI: body mass index; FFM: free fat mass; cREE: calculated resting energy expenditure; ΔREE: percentage of REE variation; FM: fat mass; IC: indirect calorimetry; IQR: interquartile range; mREE: measured resting energy expenditure; n: number

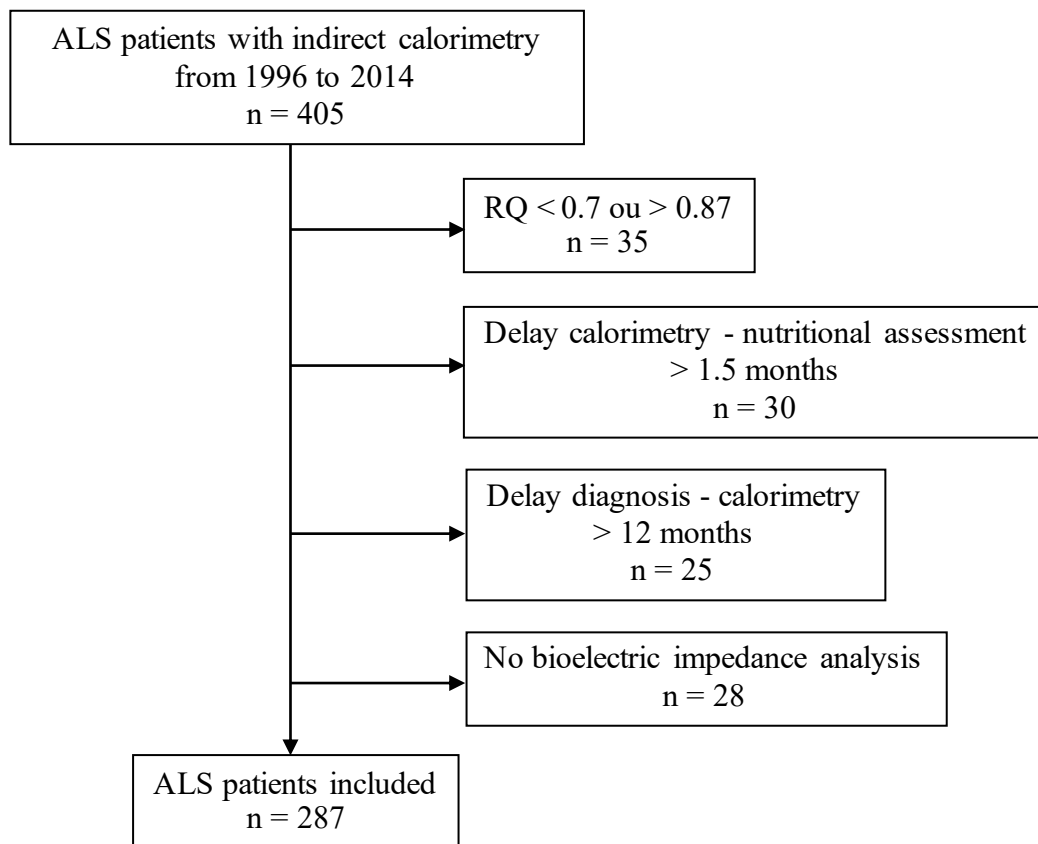
Table 2: Factors influencing Δ REE in univariate and multivariate analyses in ALS patients (n = 287) and controls (n = 75)

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	β_{crude} [95%CI]	p	β_{adjusted} [95%CI]	p
Group (ALS patients vs. controls)	12.25 [9.04 – 15.46]	<0.0001	13.66 [10.31 – 17.00]	<0.0001
Sex (male vs. female)	4.90 [2.14 – 7.65]	0.0005	5.35 [2.76 – 7.95]	<0.0001
Age (years)		0.4090		0.1227
]59 –67] vs. [\leq 59]	1.30 [-2.78 – 5.38]	0.5314	3.33 [-0.42 – 7.07]	0.0816
]67 –75] vs. [\leq 59]	0.53 [-3.31 – 4.38]	0.7845	3.69 [0.10 – 7.28]	0.0442
]>75] vs. [\leq 59]	-2.02 [-5.95 – 1.92]	0.3140	4.11 [0.28 – 7.95]	0.0354
BMI (according to categories) [#]		0.4087		
Malnutrition vs. normality	0.87 [- 3.89 – 5.62]	0.7198		
Overweight vs. normality	-2.34 [-5.74 – 1.07]	0.1775		
Obesity vs. normality	-2.11 [-6.27 – 2.68]	0.3196		
FFM (kg)		0.010		
]36.4 – 44.8] vs. [\leq 36.4]	3.48 [-0.36 – 7.31]	0.075		
]44.8 – 52.0] vs. [\leq 36.4]	6.69 [2.75 – 10.63]	0.0009		
]>52.0] vs. [\leq 36.4]	4.10 [0.24 – 7.97]	0.038		
FM (kg)		0.0106		
]15.4 – 20.8] vs. [\leq 15.4]	-3.87 [-7.74 – -0.01]	0.049		
]20.8 – 26.6] vs. [\leq 15.4]	-3.95 [-7.82 – -0.07]	0.046		
]>26.6] vs. [\leq 15.4]	-6.80 [-10.80 – -2.80]	0.0009		

Δ REE: percentage of resting energy expenditure variation ; ALS: amyotrophic lateral sclerosis; β : β coefficient (difference of mean of Δ REE according to the explanatory variable (%)); CI: confidence interval; BMI: body mass index; FFM: free fat mass; FM: fat mass

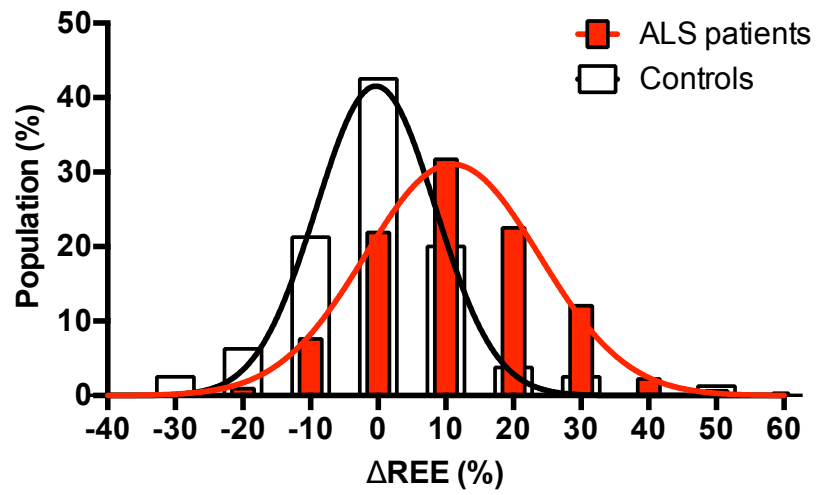
[#] Categories of BMI: Malnutrition: BMI < 18.5 for patients < 70 years old and BMI < 21.0 for those \geq 70 years old; Normal status (reference threshold): BMI between 18.5 and 24.9 for patients < 70 years old and between 21.0 and 26.9 for patients \geq 70 years old; Overweight: BMI between 25.0 and 29.9 for patients < 70 years old, and between 27.0 and 29.9 for those \geq 70 years old; Obesity: BMI \geq 30.

Figure 1:



Graphics program used to create the artwork: Word (Microsoft® Office)

Figure 2:



Étude des modifications du métabolisme énergétique de repos des patients atteints de Sclérose latérale amyotrophique

L'altération de l'état nutritionnel lors de la Sclérose latérale amyotrophique (SLA) est liée à une diminution des prises alimentaires et/ou une augmentation de la dépense énergétique de repos (DER). L'hypermétabolisme (HM), défini par un pourcentage de variation de DER (Δ DER) supérieur à +10% entre la DER mesurée en calorimétrie indirecte et la DER calculée par équations prédictives, est décrit dans 50 à 60% des cas de SLA. Si l'HM n'est pas compensé par l'alimentation, il expose le patient au risque de dénutrition, facteur de mauvais pronostic. Le dépistage de l'HM apparaît donc comme essentiel pour repérer les situations les plus à risque de dénutrition et proposer des mesures adaptatives.

Cependant, l'existence de l'HM n'est pas consensuelle, et il persiste de nombreuses questions quant à la notion de modification de la DER lors de la SLA.

Une première étude retrouvait, chez 315 patients souffrants de SLA, une DER mesurée systématiquement supérieure à la DER calculée par 12 équations prédictives ($p < 0,0001$). Selon l'équation testée, l'HM concernait 35,2% à 76,3% des patients, et 14,6% à 53,3% des cas présentaient une Δ DER $> +20\%$. Les patients avec une Δ DER $> +20\%$ selon les équations de Harris et Bénédicte de 1919 et leurs versions révisées de 1984 avaient un risque de décès majoré, respectivement de 42% ($p = 0,01$) et 38% ($p = 0,02$). Avec ce même seuil de Δ DER selon la formule de Mifflin, l'évolution fonctionnelle ($p = 0,02$) et respiratoire ($p = 0,003$) étaient plus délétères et la survie plus altérée ($p = 0,003$).

Dans une seconde étude, le niveau métabolique était clairement plus élevé chez 287 patients souffrants de SLA en comparaison à celui de 78 témoins sains (1500 versus 1230 kcal/jour, $p < 0,0001$). L'HM, concernant 55% des patients contre seulement 13,3% des témoins ($p < 0,0001$), était fortement, positivement et significativement associé à la maladie ($OR_{\text{ajusté}} = 9,5$ [4,5-20,1], $p < 0,0001$). Même en cas de Δ DER inférieure au seuil de +10%, la DER était plus élevée chez les patients comparativement aux témoins ($p = 0,0008$).

Une troisième étude testait l'exactitude de la DER calculée par 11 équations prédictives, par rapport à DER obtenue en calorimétrie indirecte chez 315 patients. La concordance des formules était modérée (coefficient de corrélation intra-classe [CCI] variant de 0,60 à 0,71), le pourcentage de bonnes prédictions faible (27,3% à 57,5% des cas) et la sous-estimation fréquente (31,7% à 71,4% des cas). Les équations existantes n'étant pas adaptées à la SLA, une formule spécifique était créée et testée : la concordance entre la DER mesurée et celle obtenue par cette formule était très bonne (CCI = 0,85), le pourcentage de bonnes prédictions était amélioré (65%) et la sous-estimation de la DER nettement diminuée (17,5%).

Dans une quatrième étude menée sur la même cohorte, 55,2% des patients présentaient un HM et 23,3% un HM sévère (Δ DER $> +20\%$). Comparativement aux sujets sans HM, les patients avec un HM sévère avaient une proportion de masse grasse au diagnostic plus faible (29,7% versus 32,1%, $p = 0,005$) et une tendance au déclin fonctionnel plus rapide lors du suivi ($p = 0,07$). En analyse univariée, l'HM sévère avait tendance à majorer le risque de décès comparativement à l'absence d'HM (Hazard ratio = 1,33 [0,99-1,79], $p = 0,055$).

Au total, les études montrent que la DER est réellement augmentée lors de la SLA. Ces modifications concernent tous les patients. L'HM affecte plus de la moitié des patients et pourrait être un marqueur de la maladie. Il existe désormais une formule prédictive de la DER applicable dans la SLA, qui représente un recours à la calorimétrie indirecte. L'HM, surtout lorsqu'il est sévère, modifie la composition corporelle au diagnostic et semble être un facteur de mauvais pronostic pour l'évolution fonctionnelle, respiratoire et la survie. L'ensemble renforce l'importance de l'évaluation métabolique, pour adapter les besoins énergétiques et dépister les situations les plus à risque d'évolution délétère.

Mots-clés : Sclérose latérale amyotrophique, nutrition, évaluation métabolique, dépense énergétique de repos, hypermétabolisme, équation prédictive, survie, évolution fonctionnelle



Study of changes in resting energy metabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis

The alteration in nutritional status in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) patients is linked to a decrease in food intake and/or an increase in resting energy expenditure (REE). A percentage of REE variation (Δ REE) greater than 10% between the REE measured by indirect calorimetry and the REE calculated by predictive equations, defines the hypermetabolism (HM), which is described in 50 to 60% of cases of ALS. If HM is not compensated by food intake, this exposes the patient to the risk of undernutrition, a factor of poor prognosis. Screening for HM therefore appears to be essential in order to identify the situations most at risk of undernutrition and to propose adaptive measures.

However, the existence of HM is not consensual, and there are still many questions about the notion of changes in REE during ALS.

One study found that in 315 patients suffering from ALS, a measured REE was systematically higher than the calculated REE by 12 predictive equations ($p < 0.0001$). Based on these equations, HM affected between 35.2% to 76.3% of patients, and 14.6% to 53.3% of cases reported a Δ REE > 20%. According to the 1919 Harris and Benedict equations, and their revised 1984 versions, the patients with a Δ REE > 20% had an increased risk of death of 42% ($p = 0.01$) and 38% ($p = 0.02$), respectively. With an identical Δ REE threshold, according to Mifflin's formula, the functional ($p = 0.02$) and respiratory ($p = 0.003$) outcome was more deleterious and the chances of survival were impaired ($p = 0.003$).

In a second study, the metabolic level was clearly higher in 287 ALS patients compared to 78 healthy controls (1500 versus 1230 kcal/day, $p < 0.0001$). 55% of patients versus only 13.3% of controls ($p < 0.0001$) had HM. HM was strongly, positively and significantly associated with the disease (OR_{adjusted} = 9.5 [4.5-20.1], $p < 0.0001$). Even if the Δ REE was below the 10% threshold, the REE was higher in patients compared to controls ($p = 0.0008$).

A third study compared the accuracy of the calculated REE of 11 predictive equations to the REE obtained by indirect calorimetry in 315 patients. The formula concordance was moderate (intra-class correlation coefficient [ICC] ranging from 0.60 to 0.71), the percentage of good predictions was low (27.3% to 57.5% of cases) and frequent underestimation was observed (31.7% to 71.4% of cases). Since the existing equations were not adapted to ALS, a specific formula was created and tested. The concordance between the REE measured and the one obtained by the new formula was very good (CCI = 0.85), the percentage of good predictions was improved (65%) and the underestimation of the REE was noticeably reduced (17.5%).

In a fourth study carried out on the same cohort, 55.2% of patients presented HM and 23.3% severe HM (Δ DER > 20%). Compared to the subjects without HM, the patients with severe HM had a lower proportion of fat mass at diagnosis (29.7% versus 32.1%, $p = 0.005$) and a faster trend of functional performance decline at follow-up ($p = 0.07$). Univariate analysis of the data revealed that severe HM tended to increase the risk of death compared to the absence of HM (Hazard ratio = 1.33 [0.99-1.79], $p = 0.055$).

Overall, these studies show that REE is usually increased in ALS. These changes affect all patients. HM is affecting more than half of patients and could be a marker of the disease. There is a predictive formula for the REE applicable in ALS, which represents an alternative to indirect calorimetry. HM, especially when severe, changes body composition upon diagnosis and appears to be a poor prognostic determinant for functional or respiratory performance and survival. All of this reinforces the importance of metabolic assessment, to adapt energy needs and identify the situations most at risk of deleterious evolution.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis, nutrition, metabolic assessment, resting energy expenditure, hypermetabolism, predictive equation, survival, functional progression

