



HAL
open science

Facteurs pronostiques de la survie après gastrostomie chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique

Adèle Hesters

► **To cite this version:**

Adèle Hesters. Facteurs pronostiques de la survie après gastrostomie chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-03632995

HAL Id: dumas-03632995

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03632995>

Submitted on 31 May 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 268

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Facteurs pronostiques de la survie après gastrostomie
chez les patients atteints de sclérose
latérale amyotrophique

Présentée et soutenue publiquement
le 19 octobre 2018

Par

Adèle HESTERS

Née le 6 juillet 1987 à Paris (75)

Dirigée par Mme Le Docteur Gaëlle Bruneteau, PH

Jury :

Mme Le Professeur Catherine Lubetzki, PU-PH Président

M. Le Professeur David Grabli, PU-PH

Mme Le Professeur Capucine Morelot-Panzini, PU-PH

REMERCIEMENTS

Au Pr Catherine Lubetzki pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Merci pour m'avoir accueillie au sein de votre service ainsi que pour votre sollicitude tout au long de mon internat.

Au Pr Capucine Morelot-Panzini pour avoir accepté de participer à l'évaluation de ce travail. Merci pour votre disponibilité et pour m'avoir fait découvrir avec grand intérêt la prise en charge respiratoire des patients neurologiques.

Au Pr David Grabli d'avoir également bien voulu examiner ce travail. Travailler à tes côtés fut un grand plaisir et un véritable enrichissement, en espérant que tu trouveras dans ces quelques mots, le témoignage de ma gratitude et de ma sincère estime.

Au Dr François Salachas, à qui je dois surtout la découverte de la thématique motoneuronale. Je te remercie chaleureusement pour ta confiance et ta disponibilité qui m'ont permis, depuis 3 ans déjà, de profiter de ton expérience, de ton sens clinique et de tes grandes qualités humaines, souvent agrémentées d'un humour qu'il m'est difficile de ne pas mentionner. Sois assuré de trouver ici l'expression sincère de ma reconnaissance pour tes précieux conseils et ton soutien sans faille.

Au Dr Gaëlle Bruneteau qui a très gentiment accepté de diriger cette thèse. Je tiens à t'adresser mes sincères remerciements pour ta confiance et ta sollicitude, tout particulièrement depuis ce fameux déjeuner le long d'une rivière slovène. Merci d'avoir encadré ce travail et de m'avoir guidée tout au long de sa réalisation, grâce à ta disponibilité, ton savoir et ta pédagogie, qui ont été une aide précieuse ces derniers mois. J'espère avoir été à la hauteur de tes espérances et avoir la future chance de continuer à profiter de ces belles qualités.

Par ailleurs, mes profonds remerciements vont également :

A mes parents pour leur générosité et leur soutien inconditionnel depuis toujours, en témoignage de ma plus grande affection.

A Aurore, Domitille, Nouria et tout particulièrement Julie, qui m'accompagnent, me supportent, me conseillent, me font rire depuis tant années qu'on ne les compte plus !

A Anne-Laure et Cécile, pour les irremplaçables souvenirs du tout début, entre petites galères et franche rigolade, transformés en une belle amitié.

A tous ceux rencontrés grâce à un intérêt commun pour la neurologie, qui n'était en fait que le point de départ : à Camille, pour son amitié et sa présence indéfectible dans les moments plus durs (bon, et aussi pour quelques soirées mémorables, soyons honnête !) ; à Gaspard, Clément, Louis, Charline, Edouard pour leur humour, leur gentillesse et leur soutien ; à Marion pour sa finesse et sa belle humeur (sans oublier ses talents d'organisatrice !) ; à Marine pour avoir partagé avec moi ses premiers pas à la Salpêtrière ; à Aurélie pour m'avoir offert de précieux et très drôles moments lors de ces premiers pas, pour ses conseils avisés et sa solidité à toute épreuve ; à Cécile pour ses immenses qualités pédagogiques mais surtout pour sa générosité et sa sollicitude. Merci à vous tous pour ces très bons moments passés ensemble qui participent à construire des souvenirs inoubliables de l'internat.

A tous les médecins qui ont participé à ma formation en neurologie et à toutes les équipes paramédicales avec qui j'ai eu la chance de travailler tout au long de mon internat.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	1
TABLE DES MATIERES.....	3
LISTE DES TABLEAUX	6
LISTE DES FIGURES	7
GLOSSAIRE	8
INTRODUCTION.....	9
I. La sclérose latérale amyotrophique	9
A. Généralités	9
1) Epidémiologie.....	9
a. Incidence	9
b. Prévalence	9
c. Facteurs de risques	10
2) Génétique	10
a. Gène <i>C9ORF72</i>	11
b. Gène <i>SOD1</i>	11
c. Gène <i>TARDBP</i>	11
d. Gène <i>FUS</i>	11
e. Autres gènes	11
3) Présentation clinique de la SLA	12
a. Phénotype classique	12
b. Atteinte cognitive.....	13
4) Autres maladies du motoneurone apparentées à la SLA	13
a. Paralyse bulbaire progressive	13
b. Sclérose latérale primitive	13
c. Atrophie musculaire progressive	13
5) Critères diagnostiques	14
a. Critères d'El Escorial révisés	14
b. Critères d'Awaji.....	15
c. Diagnostics différentiels	15
B. Evolution de la maladie	15
1) Fonction motrice	16
2) Statut nutritionnel des patients SLA.....	16
3) Fonction ventilatoire	17
4) Principaux facteurs pronostiques de la survie dans la SLA.....	18
II. Prise en charge des patients atteints de SLA.....	19
A. Traitement neuroprotecteur	19
B. Traitement symptomatique.....	19
1) Prise en charge respiratoire	19
2) Prise en charge nutritionnelle	21
III. Gastrostomie chez les patients atteints de SLA.....	22
A. Généralités	22
1) Indication et effets attendus de la gastrostomie.....	22
2) Différentes voies d'abords de la gastrostomie.....	22
3) Complications de la gastrostomie	23

B.	Etude de survie après pose de gastrostomie chez les patients SLA	24
1)	Survie médiane et taux de mortalité à 1 mois de la gastrostomie	24
2)	Facteurs pronostiques de la survie après gastrostomie.....	24
3)	Gastrostomie et ventilation non invasive	26
OBJECTIFS DE L'ETUDE		28
MATERIELS ET METHODES		29
I. Population de l'étude.....		29
II. Recueil des données.....		30
III. Analyses statistiques.....		31
RESULTATS.....		33
I. Analyses de survie de la population étudiée.....		33
A.	Analyses de survie selon la méthode de Kaplan-Meier	33
1)	Analyses des caractéristiques générales de la population étudiée	33
2)	Analyses du statut nutritionnel des patients.....	36
3)	Analyses du statut respiratoire des patients.....	38
B.	Recherche de corrélation entre le délai de survenue du décès après gastrostomie et les principaux paramètres cliniques et biologiques	42
C.	Analyse multivariée selon le modèle de Cox	43
II. Analyses de survie des patients en fonction de l'existence d'un traitement habituel par VNI.....		43
A.	Analyses des patients utilisateurs habituels de la VNI	44
1)	Facteurs pronostiques en rapport avec la fonction respiratoire	45
2)	Facteurs pronostiques en rapport avec le statut nutritionnel	48
3)	Analyse multivariée selon le modèle de Cox.....	48
B.	Analyses des patients non utilisateurs de la VNI.....	49
1)	Facteurs pronostiques en rapport avec la fonction respiratoire	50
2)	Facteurs pronostiques en rapport avec le statut nutritionnel	50
3)	Analyse multivariée selon le modèle de Cox.....	50
III. Complications de la gastrostomie		51
IV. Causes de décès		51
DISCUSSION		53
I. Survie après gastrostomie chez les patients SLA.....		53
II. Facteurs pronostiques de la survie après gastrostomie		54
A.	Facteurs pronostiques en rapport avec les caractéristiques générales.....	54
1)	Age d'apparition de la maladie.....	54
2)	Délai entre les premiers symptômes et la pose de gastrostomie.....	55
3)	Sous-score bulbaire de l'ALSFRS-R > 8.....	55
4)	Méthode d'insertion de la gastrostomie.....	56
B.	Facteurs pronostiques en rapport avec le statut nutritionnel	57
1)	Indice de masse corporelle	57
2)	Paramètres biologiques	57
3)	Gastrostomie et statut nutritionnel.....	58
C.	Facteurs pronostiques en rapport avec l'état respiratoire	58
1)	Encombrement et utilisation des systèmes de désencombrement	58
2)	Antécédent de pneumopathie infectieuse.....	60
3)	Utilisation ou non d'un traitement par VNI.....	60

III. Facteurs pronostiques de la survie chez les patients sous ventilation non invasive	60
A. Facteurs pronostiques en rapport avec les caractéristiques générales.....	61
1) Délai entre l’initiation de la VNI et la pose de gastrostomie	61
2) Technique d’insertion de la gastrostomie.....	61
B. Facteurs pronostiques en rapport avec l’état respiratoire chez les patients traités par VNI	62
1) Degré de dépendance à la VNI	62
2) Encombrement et utilisation des systèmes de désencombrement chez les patients ventilés	63
IV. Facteurs pronostiques de la survie chez les patients non ventilés	64
V. Limites de l’étude.....	65
CONCLUSION.....	66
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	67

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères révisés de l'El Escorial.	14
Tableau 2 : Score ALSFRS-R.....	16
Tableau 3 : Critères de mise en route d'une ventilation non invasive (VNI) dans la SLA.	20
Tableau 4 : Etudes de survie après pose de gastrostomie chez des patients atteints de SLA rapportés dans la littérature.	25
Tableau 5 : Caractéristiques de la population étudiée.....	33
Tableau 6 : Caractéristiques des patients selon la méthode d'insertion de gastrostomie réalisée : endoscopique (GPE) ou radiologique (GPR).....	36
Tableau 7 : Caractéristiques évaluant le statut respiratoire de la population étudiée.....	38
Tableau 8 : Corrélations entre les différents facteurs pronostiques étudiés et le délai de survenu du décès post-gastrostomie.....	42
Tableau 9 : Analyse multivariée de la survie après gastrostomie selon le modèle de régression de Cox.....	43
Tableau 10 : Caractéristiques des patients habituellement traités par VNI et les patients non traités par VNI.	44
Tableau 11 : Analyse multivariée de la survie après gastrostomie chez les patients habituellement traités par VNI selon le modèle de régression de Cox.	49
Tableau 12 : Causes de décès des patients.....	52

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Système moteur.	9
Figure 2 : Répartition des formes sporadiques et familiales de SLA	10
Figure 3 : Diagramme de flux de la population étudiée	29
Figure 4 : Courbes de survie après gastrostomie selon la méthode de Kaplan-Meier : étude des caractéristiques générales.	35
Figure 5 : Courbes de survie après gastrostomie selon la méthode de Kaplan-Meier : étude de la méthode d'insertion de la gastrostomie.....	35
Figure 6 : Courbes de survie après gastrostomie selon la méthode de Kaplan-Meier : étude des paramètres nutritionnels.	37
Figure 7 : Courbes de survie après gastrostomie selon la méthode de Kaplan-Meier : étude de l'encombrement.....	39
Figure 8 : Courbes de survie après gastrostomie selon la méthode de Kaplan-Meier chez les patients encombrés : étude de l'utilisation des systèmes de désencombrement.	39
Figure 9 : Courbe de survie après gastrostomie selon la méthode de Kaplan-Meier : pose de gastrostomie au décours d'une pneumopathie infectieuse.	40
Figure 10 : Courbes de survie après gastrostomie selon la méthode de Kaplan-Meier : étude de l'oxymétrie nocturne et des gaz du sang artériels.....	41
Figure 11 : Courbe de survie après gastrostomie selon la méthode de Kaplan-Meier : étude chez les patients VNI selon le délai entre l'initiation de la gastrostomie et la pose de gastrostomie	45
Figure 12 : Courbes de survie après gastrostomie selon la méthode de Kaplan-Meier : étude de l'encombrement chez les patients VNI	46
Figure 13 : Courbes de survie après gastrostomie selon la méthode de Kaplan-Meier chez les patients VNI et encombrés : étude de l'utilisation des systèmes de désencombrement.....	47
Figure 14 : Délai de survenue (en jours) du décès après pose de gastrostomie chez les patients VNI selon leur degré de dépendance à la VNI	47
Figure 15 : Courbes de survie après gastrostomie selon la méthode de Kaplan-Meier : étude de l'âge aux premiers symptômes chez les patients non VNI.	49

GLOSSAIRE

ALSFERS-R : ALS Functional Rating Scale Révisée

AMP : Atrophie musculaire progressive

C9ORF72 : Chromosome 9 open reading frame 72

CV : Capacité vitale

CVf : Capacité vitale forcée

DFT : Démence fronto-temporale

EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires

ENMG : Electroneuromyogramme

GPE : Gastrostomie par voie endoscopique

GPR : Gastrostomie par voie radiologique

IMC : Indice de masse corporelle

MNC : Motoneurone central

MNP : Motoneurone périphérique

PaCO₂ : Pression artérielle en dioxyde de carbone

PaO₂ : Pression artérielle en oxygène

PI_{max} : Pression inspiratoire maximale

SaO₂ : Saturation artérielle en oxygène

SpO₂ : Saturation pulsée en oxygène

SLA : Sclérose latérale amyotrophique

SLP : Sclérose latérale primitive

SNIP : Pression en « sniff-test » nasale (« Sniff nasal inspiratory pressure »)

SOD1 : Superoxyde dismutase 1

VNI : Ventilation non invasive

FUS : Fused in sarcoma

TARDBP : TAR – DNA Binding Protein

INTRODUCTION

I. LA SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

A. Généralités

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), décrite pour la première fois par les neurologues Jean-Martin Charcot et Alix Joffroy en 1869¹, est une maladie neurodégénérative caractérisée par une atteinte des motoneurones du cortex cérébral (motoneurone central, MNC), du bulbe et de la corne antérieure de la moelle épinière (motoneurone périphérique, MNP).

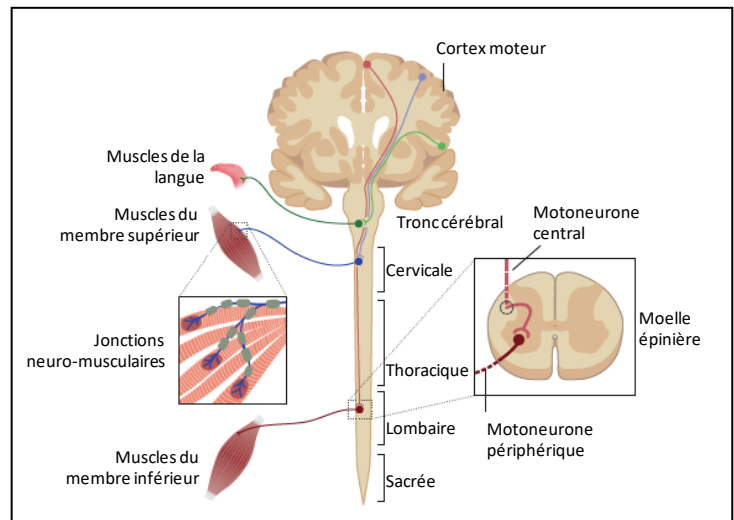


Figure 1 : **Système moteur.** D'après *Decoding ALS: from genes to mechanism*, Taylor et al., Nature, 2016

1) Epidémiologie

a. *Incidence*

Bien que la SLA soit la maladie du motoneurone la plus fréquente chez l'adulte, elle reste relativement rare : son incidence est évaluée en Europe entre 2 et 3 pour 100 000 habitants par an. Cette incidence augmente avec l'âge pour atteindre un pic entre 65 et 85 ans estimé à plus de 10 cas pour 100 000 habitants par an². La SLA est généralement plus fréquente chez les hommes avec un ratio homme / femme évalué entre 1.2 et 1.5². Le risque global sur une vie de développer une SLA est de 1/350 pour les hommes et de 1/400 pour les femmes³.

b. *Prévalence*

En Europe, la prévalence de la SLA est estimée entre 1.1 et 8.2 pour 100 000 habitants. En France, il y a environ 6000 patients atteints de SLA².

c. Facteurs de risques

De nombreuses études ont étudié l'association de différents facteurs avec l'apparition de la maladie, aussi bien des facteurs environnementaux (exposition aux métaux lourds, aux pesticides, aux cyanotoxines) que des facteurs liés au mode de vie (activité physique intense, tabagisme, consommation d'alcool, habitudes alimentaires, profession militaire), des facteurs traumatiques (électrocution) ou des facteurs infectieux (antécédent d'infection virale) mais les résultats de ces études restent contradictoires².

Ainsi, les seuls facteurs de risques établis à ce jour sont l'âge et le sexe, ainsi que les antécédents familiaux de SLA liés à l'existence d'une mutation reconnue comme causale.

2) Génétique

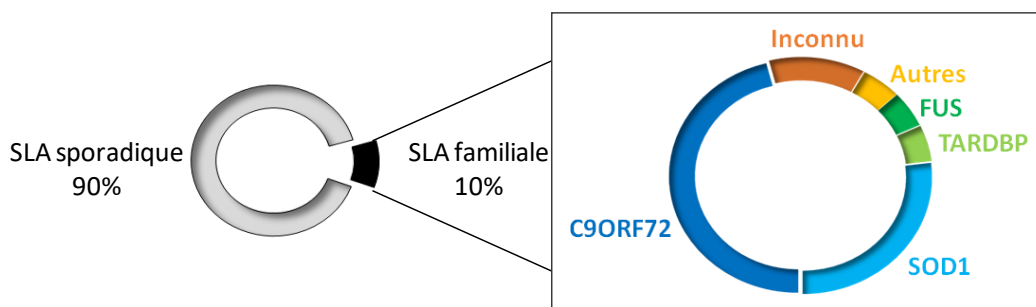


Figure 2 : Répartition des formes sporadiques et familiales de SLA

Si la SLA survient dans la grande majorité des cas de façon sporadique, il existe cependant environ 10% des patients chez lesquels une histoire familiale de la maladie est retrouvée. Les mutations dans le gène *SOD1* (*Superoxyde Dismutase 1*) ont été les premières en 1993 identifiées comme facteur causal de la maladie⁴. Depuis, ce sont plus de 20 gènes impliqués dans différentes fonctions qui ont été associés à l'apparition de la SLA. Le mode de transmission est le plus souvent autosomique dominant, mais il existe de rares cas de transmission récessive autosomique ou récessive liée à l'X.

Près de 70% des formes familiales de SLA sont liées à des mutations dans 4 principaux gènes : *C9ORF72* (Chromosome 9 Open Reading Frame), *SOD1*, *TARDBP* (TAR DNA-Binding Protein) et *FUS* (Fused in Sarcoma).

a. Gène *C9ORF72*

La présence d'une expansion anormale d'un hexanucléotide GGGGCC dans le premier intron du gène *C9ORF72* a été identifiée comme une mutation causale de la SLA en 2011^{5,6}. Cette mutation est responsable en France de 46% des formes familiales de la maladie et de 8% des formes sporadiques⁶, et est aussi impliquée dans les formes familiales de démence fronto-temporale (DFT) ainsi que dans les formes familiales de SLA-DFT. Ces patients semblent présenter une évolution de la maladie plus rapide et une fréquence plus élevée de forme bulbaire (40%)⁷.

b. Gène *SOD1*

Plus de 150 mutations dans le gène *SOD1* ont été rapportées comme responsables de la SLA. La fréquence de ces mutations dans les formes familiales de SLA a été estimée en France à 12.5%⁸. Cliniquement, les patients porteurs d'une mutation dans le gène *SOD1* présentent en général une durée d'évolution de la maladie de la maladie plus lente que les autres formes familiales⁸ (bien que certaines mutations peuvent au contraire induire un phénotype beaucoup plus rapidement évolutif), une atteinte préférentielle du MNP et ne sont pas associée à une démence fronto-temporale.

c. Gène *TARDBP*

Il est impliqué dans 4.3% des formes familiales⁸ et le phénotype SLA peut être associée à un tableau de DFT.

d. Gène *FUS*

Egalement impliqué dans 4.3% des formes familiales de SLA, le phénotype clinique induit par les mutations dans le gène *FUS* est souvent rapporté comme rapidement évolutif et l'âge d'apparition de la SLA est souvent plus précoce.⁸

e. Autres gènes

Les autres gènes impliqués représentent moins de 5% des formes familiales de SLA : mutations dans les gènes *UBQLN2* (Ubiquiline 2), *VCP* (Valosin Containing Protein), *OPTN* (Optineurin)...

3) Présentation clinique de la SLA

Une des principales caractéristiques de la SLA est sa grande hétérogénéité phénotypique en termes de présentation clinique.

a. Phénotype classique

Le phénotype clinique habituel de la SLA survient généralement vers l'âge de 65 ans⁹ (souvent 10 ans plus tôt dans les formes familiales) et associe des signes témoignant de l'atteinte du MNP et du MNC touchant progressivement les 4 territoires anatomiques : bulbaire, cervical, thoracique et lombaire.

La dégénérescence du MNC se traduit par un syndrome pyramidal avec une parésie motrice sans amyotrophie et un ralentissement des mouvements fins. L'examen clinique peut alors retrouver une hypertonie spastique, une exagération des réflexes ostéo-tendineux, un signe de Babinski et de Hoffman, ainsi qu'une atteinte pseudo-bulbaire avec une labilité émotionnelle et un rire et pleur spasmodique.

L'atteinte du MNP est quant à elle caractérisée par une fatigabilité musculaire, des crampes, des fasciculations et un examen retrouvant un déficit musculaire, une amyotrophie, une hypotonie et une diminution voire une abolition des réflexes ostéo-tendineux.

Au sein de ce phénotype classique de SLA, 2/3 des cas⁹ sont dits de forme à début spinal : l'atteinte motoneuronale débute aux membres supérieurs ou inférieurs et est caractérisée par un déficit moteur progressif amyotrophiant, souvent asymétrique.

A l'inverse, 33% des patients atteints de SLA présentent une forme de début bulbaire. La dysarthrie est le plus souvent le symptôme initial, suivie d'une dysphagie qui se développe d'abord sur les liquides. Ces formes de début bulbaire sont plus fréquentes chez les femmes¹⁰.

Les formes de début respiratoire constitue un mode de révélation beaucoup plus rare (< 3%¹¹), l'atteinte respiratoire pouvant dans ce cas être révélée soit par un tableau de

décompensation respiratoire aigüe, soit par des signes chroniques d'hypoventilation alvéolaire.

b. Atteinte cognitive

Longtemps considérée comme rare, l'atteinte cognitive est en fait présente chez près de 50% des patients atteints de SLA⁹. Cette atteinte est caractérisée par des troubles cognitifs et comportementaux s'intégrant dans le spectre des démences fronto-temporales (DFT) et jusqu'à 5 à 15% des patients vont ainsi présenter une véritable DFT. De la même façon, 12.5% des patients présentant une DFT dans sa variante comportementale développeront une SLA⁹. Actuellement, la SLA et la DFT sont donc considérées comme le continuum d'un même spectre clinique dont elles représentent les pôles extrêmes.

4) Autres maladies du motoneurone apparentées à la SLA

a. Paralyse bulbaire progressive

La paralysie bulbaire progressive est caractérisée par une atteinte isolée des motoneurones innervant les muscles bulbaires. L'atteinte reste dans ce cas isolée à la sphère bulbaire pendant plusieurs années sans s'étendre à d'autres territoires anatomiques⁹.

b. Sclérose latérale primitive (SLP)

La SLP est caractérisée par une dégénérescence du MNC seul. L'atteinte clinique est progressive et caractérisée par une spasticité, une hyperréflexie et une faiblesse musculaire. Le pronostic est meilleur que celui observé dans la SLA, avec une survie estimée entre plus de 10 ans et une espérance de vie normale⁹.

c. Atrophie musculaire progressive (AMP)

A l'inverse, l'AMP est caractérisée par une atteinte isolée du MNP débutant de manière focale ou diffuse et s'aggravant progressivement. Bien que le pronostic soit meilleur que celui observé dans la SLA, l'évolution de la maladie mène en règle générale à une atteinte respiratoire⁹.

5) Critères diagnostiques

En l'absence de marqueur diagnostique spécifique, le diagnostic de SLA repose sur « la mise en évidence de signes cliniques et électromyographiques d'atteinte du MNC et du MNC, sur le caractère évolutif des signes et sur l'absence d'éléments en faveur d'une autre pathologie pouvant expliquer les signes observés » (Prise en charge des personnes atteintes de SLA, Recommandations professionnelles, Conférence de consensus 2005, HAS). L'électroneuromyogramme (ENMG) permet en effet de confirmer l'existence d'une atteinte du MNP et d'en préciser l'extension.

a. Critères d'El Escorial révisés

Les critères dits « d'El Escorial » ont été définis par la Fédération Mondiale de Neurologie en 1994¹² et révisés en 1998 à Arlie House (critères « d'El Escorial révisés »)¹³. Ils permettent de définir 4 degrés de certitude diagnostique et sont présentés dans le tableau ci-dessous (tableau 1).

SLA cliniquement définie
Signes d'atteinte du MNC et du MNP dans 3 régions spinales <i>ou</i> dans 2 régions spinales et dans la région bulbaire
SLA cliniquement probable
Signes d'atteinte du MNC et du MNP dans au moins 2 régions, certains signes d'atteinte du MNC étant situés au dessus des signes d'atteinte du MNP
SLA cliniquement probable étayée par des examens paracliniques
Signe d'atteinte du MNC et du MNP dans 1 région <i>ou</i> signe d'atteinte du MNC dans 1 région et signe d'atteinte du MNP à l'ENMG dans au moins 2 membres
SLA cliniquement possible
Signe d'atteinte du MNC et du MNP dans 1 région <i>ou</i> signe d'atteinte du MNC dans 2 régions <i>ou</i> signe d'atteinte du MNP dans 1 région et signes d'atteinte du MNC sous-jacents

Tableau 1 : Critères révisés de l'El Escorial. MNC = motoneurone central, MNP = motoneurone périphérique, ENMG = électroneuromyogramme

Les critères ENMG retenus pour authentifier l'atteinte du MNP sont l'association de signes de dénervation active (enregistrement au repos de potentiels de fibrillation et de potentiels lents de dénervation) et de signes de dénervation chronique (enregistrement au cours de l'effort volontaire de potentiels d'unité motrice (PUM) augmentés en durée et en

amplitude, souvent polyphasiques, avec accélération de la fréquence de recrutement et PUM instables).

Ces critères, définis pour une utilisation dans le cadre de la recherche (et notamment des essais thérapeutiques) restent cependant peu sensibles et trop restrictifs en pratique clinique.

b. Critères d'Awaji

Les critères d'Awaji¹⁴ ont donc proposé de modifier les critères d'El Escorial révisés sur 2 points. Le premier point est que la constatation d'anomalies électrophysiologiques dans un territoire cliniquement non affecté équivaut à la présence d'anomalies cliniques dans ce territoire. Le deuxième point redéfinit la place des fasciculations, qui selon les critères d'Awaji, ont une signification équivalente aux signes de dénervation active. Ces modifications semblent avoir augmenté la sensibilité de ces critères pour le diagnostic de SLA¹⁵.

c. Diagnostics différentiels

Le diagnostic de SLA reste surtout un diagnostic « syndromique » qui doit être posé après avoir éliminé un certain nombre de diagnostics différentiels dont le tableau clinique peut faire évoquer une SLA (cela peut être le cas par exemple de certaines pathologies endocriniennes, dysimmunitaires, infectieuses, paranéoplasiques, ou encore musculaires).

B. Evolution de la maladie

Le pronostic évolutif de la SLA est sévère puisque le décès, le plus souvent lié à une insuffisance respiratoire, survient en moyenne entre 3 et 5 ans après l'apparition des premiers symptômes. Cela dit, il est toutefois important de noter qu'il existe là encore une forte hétérogénéité phénotypique inter-individuelle dans l'évolution de la maladie et des délais évolutifs beaucoup plus prolongés ont été rapportés.

La dégénérescence des motoneurones entraîne une perte progressive des fonctions motrices, dont le retentissement fonctionnel varie selon le ou les territoires atteints. L'évaluation de ce retentissement est le plus souvent estimé par l'échelle fonctionnelle ALS

Functional Rating Scale révisée¹⁶ (ALSFRS-R) qui évalue l'atteinte de la sphère bulbaire, des membres et de la fonction ventilatoire. Ce score comporte 12 items, chacun coté de 4 (fonction normale) à 0 (perte totale de fonction) et sont rapportés dans le tableau 2.

Liste des items de l'ALSFRS-R		
Items bulbaires	Items des membres	Items respiratoires
1- Parole	4- Ecriture	10- Dyspnée
2- Salivation	5- Hygiène	11- Orthopnée
3- Déglutition	6a- Préparation des aliments	12- Insuffisance respiratoire
	6d- En cas de gastrostomie	
	7- Mobilisation au lit	
	8- Marche	
	9- Montée d'escaliers	

Tableau 2 : Score ALSFRS-R (ALS Functional Rating Scale Révisée)

1) Fonction motrice

En complément des échelles fonctionnelles, le testing manuel musculaire permettant la cotation de la force musculaire (avec une graduation allant de 5 pour une force musculaire normale à 0 pour l'absence de contraction musculaire décelable) est une méthode simple et largement utilisée pour évaluer le déficit musculaire des membres induit par la dégénérescence motoneuronale.

L'atteinte de la sphère bulbaire doit être évaluée par le bilan de la parole, la voix, les praxies bucco-faciales et la déglutition, cette dernière étant pourvoyeuse des complications respiratoires liées aux fausses routes. Ce bilan de la symptomatologie doit impérativement être réalisé par un orthophoniste.

2) Statut nutritionnel des patients SLA

La malnutrition, retrouvée chez 16 à 50% des patients SLA, est un facteur pronostique négatif indépendant pour la survie dans la SLA¹⁷⁻¹⁹ et aggrave l'atrophie et le déficit musculaire ainsi que la fatigue. Elle dépend de différents facteurs. Tout d'abord,

l'atteinte des muscles d'innervation bulbaire, du fait des troubles de la déglutition (et de la salivation) qu'elle entraîne, peut être responsable d'une diminution des apports énergétiques induisant une balance énergétique négative et est donc la principale cause d'altération du statut nutritionnel chez les patients SLA. Elle peut être de plus favorisée par une anorexie liée aux conséquences psychologiques de la maladie. D'autre part, il a été rapporté chez les patients SLA des anomalies de l'homéostasie énergétique²⁰, notamment liée à un hypermétabolisme avec une augmentation de la dépense énergétique de repos^{21,22}, qui se trouve être un facteur pronostique indépendant avec un impact négatif sur la survie chez les patients atteints de SLA²³.

L'état nutritionnel est évalué grâce à la mesure du poids (et surtout de la perte de poids) et par le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC, défini par le poids divisé par la taille au carré, en kg/m²). L'HAS définit la dénutrition comme une perte de poids de plus de 5% en 1 mois ou 10% en 6 mois, ou un IMC < 17 kg/m² (IMC < 21 chez les sujets > 70 ans) et une albuminémie < 30 g/L (35 g/L chez les sujets > 70 ans). Chez les patients atteints de SLA, la définition de la dénutrition, selon les études, est une perte de poids entre 5 et 10% par rapport au poids au diagnostic et un seuil de l'IMC < à 18.5 ou < 20 kg/m² ^{17,24}. La perte de poids au moment du diagnostic ainsi que l'IMC sont également des facteurs pronostiques indépendants de la survie chez les patients SLA^{25,26}.

L'évaluation de l'état nutritionnel doit également comporter une évaluation de la prise alimentaire (quantité et qualité des repas ingérés, idéalement par un diététicien).

3) Fonction ventilatoire

Chez les patients atteints de SLA, l'évolution vers une atteinte respiratoire par insuffisance diaphragmatique est quasiment constante et fait toute la sévérité du pronostic de la maladie. Son évaluation est donc primordiale dans la prise en charge des patients.

L'évaluation clinique de la fonction respiratoire recherche les signes en rapport avec une insuffisance diaphragmatique : dyspnée, orthopnée, troubles du sommeil (avec réveils nocturnes, hypersomnolence diurne, céphalées matinales), détérioration cognitive rapide

(pouvant faire évoquer une encéphalopathie hypercapnique liée à l'hypoventilation alvéolaire). L'examen clinique doit rechercher des signes de recrutement des muscles respiratoires accessoires. L'encombrement lié à une toux inefficace est également un élément non négligeable à prendre en compte dans l'évaluation des patients.

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) constituent également un élément majeur du suivi des patients : spirométrie avec mesure de la capacité vitale (CV, en position assise et en décubitus), mesure du débit expiratoire de pointe, mesure de la pression inspiratoire maximale (P_Imax) et de la pression en « sniff-test » nasale (SNIP). Les troubles respiratoires nocturnes sont idéalement évalués par la réalisation d'une polysomnographie, mais celle-ci étant souvent difficile d'accès, l'oxymétrie nocturne est une bonne alternative et doit faire partie de l'évaluation respiratoire.

Ces explorations sont complétées par la recherche de signes d'hypoventilation alvéolaire par la mesure des gaz du sang artériels.

Il est à noter que la réalisation de la spirométrie n'est pas adaptée à l'évaluation de la fonction respiratoire chez les patients présentant une forme bulbaire de SLA²⁷, la mesure de la SNIP doit donc être utilisée de manière préférentielle chez ces patients.

4) Principaux facteurs pronostiques de la survie dans la SLA

De façon complémentaire aux facteurs sus-cités, les facteurs pronostiques les plus significatifs ayant été rapportés dans la SLA sont²⁸ : l'âge (un âge de survenue de la SLA plus élevé étant un facteur prédictif de survie plus courte), le site de début de la maladie (les formes de début bulbaire et respiratoire ayant un pronostic plus péjoratif), le délai entre le début des symptômes et le diagnostic (le pronostic étant d'autant plus mauvais que ce délai est court) et une pente rapide de dégradation de la fonction musculaire.

II. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE SLA

La prise en charge des patients SLA nécessite une prise en charge multidisciplinaire, au mieux coordonnée par un centre de référence SLA (Protocole national de diagnostic et de soins SLA 2015, HAS).

A. Traitement neuroprotecteur

Le riluzole, dont un des effets est d'inhiber le relargage présynaptique de glutamate, est le seul traitement ayant montré à ce jour un effet modeste sur la survie des patients SLA²⁹ et le seul disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la SLA.

Une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative a récemment été délivrée pour l'edaravone, qui a montré, chez certains patients et sur des analyses post-hoc, un ralentissement de l'évolution de la maladie, mesurée par la progression de l'ALSFRS-R³⁰.

B. Traitement symptomatique

La prise en charge des patients atteints de SLA est dominée par les traitements symptomatiques qui ont pour objectif d'accompagner le patient et son entourage dans l'évolution de la maladie. Ils sont nombreux, font participer différents intervenants (médecins de différentes spécialités, professionnels paramédicaux tels que kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste, diététicien) et peuvent être de différents types (traitement pharmacologique, rééducation, dispositifs médicaux...).

Nous n'aborderons ici que les traitements visant à suppléer les fonctions vitales chez les patients présentant une SLA.

1) Prise en charge respiratoire

De toutes les avancées médicales réalisées dans la SLA jusqu'à présent, l'avènement de la ventilation non-invasive (VNI), méthode de référence de suppléance respiratoire dans la SLA, aura sans doute été un des traitements les plus marquants dans la prise en charge des patients. Les critères cliniques et paracliniques de mise en route d'une ventilation

mécanique (tels que définis par la conférence de consensus de prise en charge des patients SLA, HAS novembre 2005) sont indiqués dans le tableau 3.

Critères cliniques	Symptômes liés à l'hypoventilation alvéolaire nocturne ou diurne, associés à un des critères objectifs suivants
Critères paracliniques	<ol style="list-style-type: none"> 1. PaCO₂ > 45 mmHg 2. CV < 50% de la théorique 3. > 5% du temps d'enregistrement nocturne avec SpO₂ < 90% en l'absence de SAHOS évident <i>et/ou</i> 5 minutes consécutives avec SpO₂ < 89% 4. Pimax et SNIP < 60% de la valeur prédite

Tableau 3 : Critères de mise en route d'une ventilation non invasive (VNI) dans la SLA. PaCO₂ = Pression artérielle en dioxyde de carbone, CV = capacité vitale, SpO₂ = Saturation pulsée en oxygène, SAHOS = Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil, Pimax = Pression inspiratoire maximale, SNIP = Sniff nasal inspiratory pressure.

Si la VNI améliore la survie et la qualité de vie des patients³¹, son efficacité n'a pas toujours pu être démontrée chez les patients présentant une forme bulbaire³¹ (bien que les résultats des études soient contradictoires³²). De plus, elle serait mieux tolérée chez les patients présentant une fonction bulbaire normale et en l'absence de sécrétions oro-pharyngées³³.

La VNI souvent débutée de façon nocturne est le plus généralement très efficace sur les troubles du sommeil. Cependant, l'aggravation progressive de l'atteinte respiratoire conduit à allonger le temps d'utilisation et donc la dépendance à la VNI. Si celle-ci devient insuffisante ou si elle n'assure plus un confort respiratoire au patient du fait d'un encombrement bronchique réfractaire aux techniques de désencombrement, la question d'une assistance respiratoire permanente par trachéotomie peut se poser. Du fait des contraintes induites par ce type de ventilation, qui n'enraye pas la poursuite de l'évolution de la maladie sur le plan moteur, cette question se doit d'être anticipée et discutée avec les patients et leur entourage.

Un autre aspect majeur de la prise en charge des troubles respiratoires est donc la lutte contre l'encombrement liée à une toux inefficace. Différentes techniques, pouvant être complémentaires, sont utilisées selon le degré de sévérité de cet encombrement : kinésithérapie respiratoire à visée de drainage bronchique, mise en place de système de

désencombrement technique (système d'aspiration, insufflateur-exsufflateur mécanique type Cough-Assist®).

2) Prise en charge nutritionnelle

La prise en charge nutritionnelle doit débuter de façon précoce dans la SLA. L'intervention d'un orthophoniste est indispensable afin d'éduquer le patient à lutter contre les troubles de la déglutition par l'apprentissage de techniques facilitatrices et de postures à adopter pour favoriser le passage du bol alimentaire. Une consultation avec un diététicien permet l'éducation du patient à la surveillance des apports caloriques et à l'adaptation de la consistance des aliments. Lorsque les apports alimentaires ne couvrent plus les besoins énergétiques du patient, la prescription de compléments alimentaires hypercaloriques doit être instaurée.

Si ces éléments sont insuffisants à maintenir un statut nutritionnel optimal, doit alors se poser la question de la mise en place d'une nutrition entérale par gastrostomie (Cf. paragraphe ci-dessous « Gastrostomie chez les patients SLA ») comme alternative ou complément à l'alimentation orale. Cette question de la gastrostomie, qui constitue parfois un acte difficilement acceptable chez certains patients, devrait être abordée le plus précocement possible au cours de la prise en charge des patients SLA³⁴.

La mise en place d'une sonde naso-gastrique, bien que parfois utile comme solution temporaire, n'a cependant pas été retenue sur le long terme du fait de ses trop nombreux effets secondaires (inconfort naso-pharyngé, ulcérations, augmentation des sécrétions oropharyngées³⁵) et d'une survie diminuée par rapport à la gastrostomie³⁶.

En cas de refus ou de contre-indication à la gastrostomie, la mise en place d'une alimentation parentérale peut éventuellement constituer une alternative³⁷, mais n'a pas d'indication spécifique dans la SLA (Conférence de consensus, HAS 2005).

III. GASTROSTOMIE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SLA

A. Généralités

Les premières utilisations de la gastrostomie chez les patients atteints de SLA remonte aux années 1970³⁸ et sa fréquence n'a fait qu'augmenter ces dernières années³⁹. Elle est aujourd'hui reconnue comme traitement de référence dans la suppléance de la fonction nutritionnelle chez les patients SLA.

1) Indication et effets attendus de la gastrostomie

Les critères de l'indication de la gastrostomie ainsi que son timing idéal n'ont pas fait l'objet d'un consensus formel et une approche individualisée⁴⁰ des patients paraît nécessaire en prenant en compte différents facteurs : le degré de sévérité de l'atteinte bulbaire et des troubles de la déglutition, l'état nutritionnel, la fonction respiratoire et l'état général.

L'alimentation entérale par gastrostomie permet d'améliorer l'état nutritionnel notamment par la stabilisation du poids⁴¹ et l'adaptation facile des apports nutritionnels. Elle permet de plus la prise des médicaments si celle-ci devenait impossible du fait de l'atteinte bulbaire. Enfin et surtout, la pose de gastrostomie permettrait de prolonger la survie des patients SLA⁴¹⁻⁴⁴, bien que d'autres études aient montré des résultats contradictoires^{18,45-48}. Elle pourrait également avoir un effet sur la qualité de vie des patients⁴⁹, mais là encore, cela reste débattu⁴⁷. En revanche, elle ne semble pas prévenir le risque de pneumopathie d'inhalation⁵⁰.

2) Différentes voies d'abord de la gastrostomie

Il existe 2 grandes voies d'abord pour la pose de gastrostomie : endoscopique ou radiologique.

La gastrostomie par voie endoscopique (GPE) constitue la procédure de référence standard utilisée dans la SLA, a l'avantage d'être disponible partout^{18,40} et est un acte sûr⁴⁷, peu pourvoyeur de complications. Cependant, la GPE est habituellement posée sous

sédation, ce qui peut constituer un risque chez un patient SLA présentant une insuffisance diaphragmatique avec un risque de décompensation respiratoire pouvant conduire à une intubation oro-trachéale. Il est à noter que certaines études ont rapportés des poses de GPE sous anesthésie locale⁵¹. En se basant sur le résultats de 2 études^{52,53}, les recommandations européennes et internationales ont préconisé la pose de GPE avant que la CV ne soit inférieure à 50% de la valeur théorique^{50,54}. Il a depuis été montré que la pose de GPE était possible même chez les patients dont la fonction respiratoire était altérée (sous certaines conditions comme par exemple l'utilisation d'une VNI et/ou d'une oxygénothérapie pendant le geste^{55,56}). Par ailleurs, il existe un risque d'échec lors des poses de GPE qui peut être lié à une impossibilité de repérer le point de ponction par transillumination ou à une impossibilité d'obtenir une ouverture buccale suffisante en cas de spasticité des masséters⁴¹.

La deuxième voie qui peut être proposée pour la pose d'une gastrostomie chez les patients atteints de SLA est la voie radiologique (GPR). Elle a l'avantage d'être réalisée sous anesthésie locale seule mais cette technique n'est pas disponible partout. Elle est indiquée en cas d'échec, de refus ou de contre-indications à la GPE. Elle est surtout proposée chez les patients présentant une dysfonction respiratoire avec une CV < 50% de la valeur théorique^{57,58}, chez qui elle constitue une alternative plus sûre⁵⁹.

Ces 2 voies d'abord sont équivalentes en termes de complications, en dehors des douleurs abdominales qui sont plus fréquemment rapportées après la pose d'une gastrostomie par voie radiologique⁵⁸. L'utilisation d'une antibioprophylaxie pré-opératoire permet de réduire le risque de complications infectieuses⁶⁰.

3) Complications de la gastrostomie

Les complications qui sont liées à la pose de gastrostomie peuvent être les suivantes³⁹ : douleurs abdominales, troubles du transit (diarrhées, constipation, vomissements), complications infectieuses (allant de l'infection localisée à la péritonite), pneumopéritoine, hémorragie gastrique, obstruction ou migration de la sonde, fuites autour de l'orifice de la sonde. Ont également été rapportés des spasmes laryngés transitoires lors de la pose de gastrostomie par voie endoscopique.

B. Etude de survie après pose de gastrostomie chez les patients SLA

1) Survie médiane et taux de mortalité à 1 mois de la gastrostomie

Les études de survie après la pose de gastrostomie chez les patients SLA ont montré des résultats variés dont la plupart sont rapportés dans le tableau suivant (tableau 4). Ainsi, les médianes de survie après pose de gastrostomie peuvent s'étendre de 85 jours à plus de 2 ans (1 seule étude ayant rapporté ce résultat, généralement la survie après gastrostomie est évaluée à moins d'un an). De la même façon, le taux de mortalité dans le mois suivant la pose de gastrostomie est très variable, pouvant aller de 0 à 25%.

2) Facteurs pronostiques de la survie après gastrostomie

Plusieurs études ont cherché à identifier les différents facteurs pronostiques jouant sur la survie après gastrostomie.

L'âge à l'apparition de la maladie, qui est un facteur pronostique de l'évolution de la SLA, l'est également pour la survie après gastrostomie⁶¹⁻⁶³. Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic de SLA et le délai entre les premiers symptômes (ou le diagnostic) et la pose de gastrostomie sont également des facteurs qui montrent un rôle prédictif dans la survie après gastrostomie⁶³⁻⁶⁵ (plus ces délais sont longs, meilleure est la survie).

Une étude montre que les patients SLA présentant une forme de début bulbaire auraient une survie après gastrostomie diminuée par rapport aux formes spinales⁵¹ mais ce résultat n'est pas toujours retrouvé. Le sexe et l'ALSFRS-R au diagnostic pourraient eux aussi jouer sur la survie⁶³.

La plupart des études ne rapportent pas de différence de survie après gastrostomie chez les patients SLA selon que la voie d'abord choisie soit endoscopique ou radiologique^{39,52,57,58,62,66-68}. Seules les analyses univariées de 2 études retrouvent une diminution de la médiane de survie chez les patients chez qui avait été réalisée une GPR par

rapport aux patients chez qui avait été réalisée une GPE^{59,64} mais les analyses multivariées de ces mêmes études, qui ont inclus comme variable la méthode d'insertion de la gastrostomie, ne confirment pas que la voie d'abord était un facteur prédictif de la survie après gastrostomie.

Etude (année)	Nombre total de sujets	Taux de mortalité à 1 mois post-gastrostomie	Médiane de survie post-gastrostomie	Type de gastrostomie
Mathus-Vliegen et al. (1994) ⁴⁶	68	11.5%	122 jours	GPE
Mazzini et al. (1995) ⁴¹	31	-	13.1 mois	GPE
Kasarskis et al. (1999) ⁵³	172	6.3 à 9.6 %	-	GPE
Gregory et al. (2002) ⁵⁶	33	6.1 %	204 jours	GPE
Thornton et al. (2002) ⁵²	36	5.6 %	9.5 à 11.2 mois	GPE + GPR
Chió et al. (2004) ⁵⁹	50	4 %	85 à 204 jours	GPE + GPR
Forbes et al. (2004) ⁴⁸	142	25 %	146 jours	GPE
Desport et al. (2005) ⁵⁸	50	23.4 %	364 jours	GPE + GPR
Rio et al. (2005) ⁶⁹	64	9.4 %	124 à 176 jours	GPR
Shaw et al. (2006) ⁵⁷	98	-	6.31 à 7.13 mois	GPE + GPR
Park et al. (2009) ⁷⁰	25	0 %	32.1 mois	GPR
Blondet et al. (2010) ⁶⁴	43	9.3 %	253	GPE + GPR
Chavada et al. (2010) ⁶⁶	35	5.7%	183 à 192 jours	GPE + GPR
Sancho et al. (2010) ⁷¹	30	0 %	-	GPE
Spataro et al. (2011) ⁴⁴	76	13.2%	-	GPE
Czell et al. (2012) ⁷²	26	3.8 %	12 à 14 mois	GPE
Pena et al. (2012) ⁶¹	151	13%	7.5 mois	GPE
Allen et al. (2013) ⁶⁷	108	7 à 11.8%	8.3 à 10.5 mois	GPE + GPR
Sarfaty et al. (2013) ⁷³	30	6.7%	8.1 à 10 mois	GPE
Dorst et al. (2015) ⁶⁰	89	-	18.95 mois	GPE
ProGas Study Group (2015) ⁶²	330	3.6 %	325 jours	GPE + GPR
Bokuda et al. (2016) ⁵¹	97	12.9 %	-	GPE
Nunes et al. (2016) ⁷⁴	37	-	11.2 mois	GPE
Fasano et al. (2017) ⁶³	152	9.2 %	8 mois	GPE
Nagashima et al. (2017) ⁶⁵	102	6.9 %	-	GPE
Strijbos et al. (2017) ⁷⁵	45	0 %	13.4 mois	GPE

Tableau 4 : Etudes de survie après pose de gastrostomie chez des patients atteints de SLA rapportés dans la littérature.
GPE = gastrostomie par voie endoscopique, GPR = gastrostomie par voie radiologique.

Plusieurs travaux montrent que les indices d'évaluation de l'état nutritionnel jouent également un rôle pronostique sur la survie après gastrostomie. Ainsi, un IMC diminué est associé à une diminution de la survie^{51,63,74,76}, de même qu'une perte de poids > 5 kg ou une perte de poids > 10% du poids au moment du diagnostic^{60,62}. Cependant, là encore, les résultats sont contradictoires puisque certaines études ne retrouvent pas d'effet de l'IMC sur la survie post-gastrostomie⁵³. Une étude montre que l'arrêt total de toute alimentation orale avant la pose de la gastrostomie est également un facteur de mauvais pronostic⁶⁵. Par ailleurs, l'hypercholestérolémie pourrait être associée à un meilleur pronostic⁶⁰.

Enfin, nombreux sont les travaux qui portent sur les facteurs reflétant l'état respiratoire des patients SLA afin d'étudier leur rôle pronostique sur la survie. De nouveau, les différentes études menées ne retrouvent pas toujours des résultats concordants. Ainsi, si une diminution de la CV des patients est associée dans certaines études à une diminution de la survie (ou à une augmentation du taux de mortalité à court terme après la gastrostomie)^{41,51,53,61}, cela n'est pas toujours décrit⁷³. Plusieurs études montrent en effet la faisabilité de la pose de gastrostomie par voie endoscopique notamment chez des patients présentant une CVf < 50 % de la valeur théorique^{44,52,55,56}.

Les anomalies de l'oxymétrie nocturne réalisée avant gastrostomie pourraient également avoir un rôle de mauvais pronostic sur la survie⁵⁷, de même qu'une PaCO₂ > 40 mmHg^{51,65} (une de ces 2 études ayant exclu les patients traités par VNI, l'autre n'ayant pas précisé si les patients étudiés étaient ou non traités par VNI) ou qu'une saturation artérielle en oxygène (SaO₂) diminuée^{64,73}. L'hypochlorémie est également décrite comme associée à la mortalité survenant à court terme après la pose de gastrostomie⁵³ (il est à noter que l'hypochlorémie qui peut être un indicateur d'une hypoventilation chronique sévère a été décrite comme un facteur pronostique péjoratif de survie chez les patients SLA⁷⁷).

3) Gastrostomie et ventilation non invasive

Certaines études montrent que la pose d'une gastrostomie chez des patients SLA présentant une fonction ventilatoire altérée est tout de même faisable lorsqu'une VNI est utilisée au cours de l'intervention^{67,70,71}, celle-ci permettant de diminuer le risque de

complications notamment respiratoires^{39,44,55,72} même chez des patients non dépendants à la VNI⁷⁰. L'utilisation d'un insufflateur-exsufflateur mécanique en péri-interventionnel est également un facteur permettant d'obtenir de bons résultats de pose de gastrostomie^{67,71}.

En revanche, les travaux étudiant la survie post-gastrostomie chez des patients SLA habituellement traités par VNI sont peu nombreux. A notre connaissance, seules 2 études se sont intéressées à l'effet du traitement habituel par VNI sur la survie après gastrostomie mais elles n'ont pas permis de l'identifier comme facteur pronostique^{61,63}.

Aucune étude n'a cherché, à notre connaissance, à rechercher des facteurs pronostiques propres aux patients utilisateurs habituels de la VNI en dehors d'un seul travail rapporté par Park et collaborateurs⁷⁰ qui a cherché à mettre en évidence l'effet de la dépendance à la VNI sur la survie après GPR en comparant un groupe de patients (n = 9) dépendant de la VNI 24h/24 avec un groupe de patients (n = 16) utilisant une VNI de façon intermittente. Leurs résultats en analyse univariée montrent qu'il n'y avait pas de différence significative de survie entre les 2 groupes.

Des études complémentaires nous paraissent donc nécessaires afin de déterminer les facteurs pronostiques de la survie après gastrostomie chez les patients SLA selon qu'ils sont utilisateurs habituels ou non de la VNI.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif de ce travail était donc de déterminer les facteurs pronostiques de la survie après pose de gastrostomie chez des patients atteints de SLA suivis au sein du centre de référence SLA de la Pitié-Salpêtrière. En outre, puisque la question de la gastrostomie est fréquemment soulevée chez des patients dont le statut ventilatoire est altéré, nous nous sommes particulièrement intéressés à l'étude de ces facteurs pronostiques selon l'état respiratoire présenté par les patients.

MATERIELS ET METHODES

I. POPULATION DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique dont la cohorte a été constituée par l'ensemble des patients atteints de SLA ayant été hospitalisés pour la pose d'une gastrostomie, entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2017, dans le Département de Neurologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

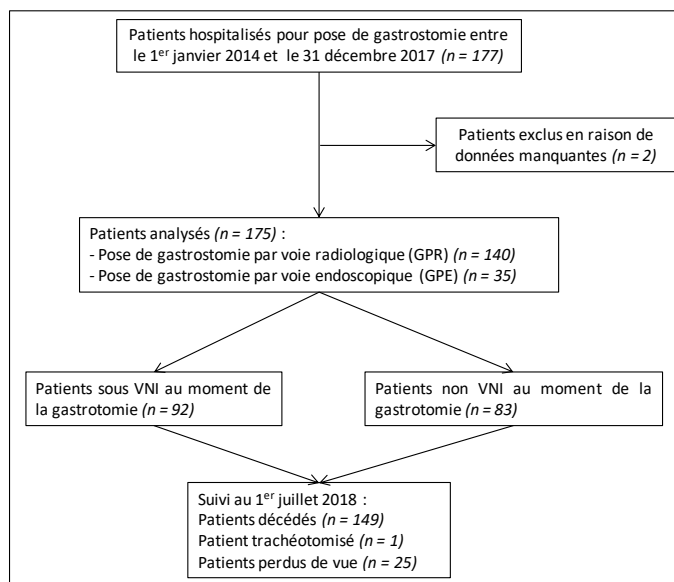


Figure 3 : Diagramme de flux de la population étudiée

Au total, 177 patients ont été hospitalisés au cours de cette période. Du fait de données manquantes pour 2 d'entre eux (date de décès inconnue), 175 patients ont finalement pu être inclus dans l'étude. Ces patients, suivis au sein du centre de référence SLA Ile-de-France, présentaient tous une SLA définie, probable ou possible selon les critères révisés de l'El Escorial. Du fait d'une altération de l'état nutritionnel (perte de poids en règle générale supérieure à 5% du poids pré-morbide) et/ou de troubles de la déglutition sévères compromettant la poursuite de l'alimentation orale, l'indication de la gastrostomie avait été posée par le neurologue référent après discussion et en accord avec les patients.

Le choix de la voie d'abord endoscopique (GPE) ou radiologique (GPR) était décidée par l'équipe médicale (en accord avec le patient) selon l'état de la fonction respiratoire des patients et le degré d'urgence de la nécessité de débuter une alimentation entérale (les délais étant moins longs pour la GPR). La pose de GPE était réalisée dans le service d'endoscopie digestive de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, sous sédation utilisant du propofol associée à une analgésie par antalgiques de paliers 1 et 2 et par anesthésie locale et ne nécessitait donc pas d'intubation. La pose de GPR était réalisée dans le service de radiologie interventionnelle du même hôpital, sous anesthésie locale seule.

Pour les patients insuffisants respiratoires, le paramétrage de la VNI était systématiquement vérifié et optimisé si nécessaire dans les 48h précédant la pose de la gastrostomie. Chez tous les patients habituellement traités par VNI, le geste était en règle générale réalisé sous VNI.

II. RECUEIL DES DONNEES

Les données cliniques ont été recueillies de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux (format papier et informatisé) et infirmiers des patients. Les paramètres collectés ont été les suivants : le sexe, la forme sporadique ou familiale de la maladie, l'âge à l'apparition des premiers symptômes et à la date du diagnostic de SLA, le site du début de la maladie (bulbaire ou spinal), la date de la gastrostomie ainsi que la voie d'abord utilisée (GPR ou GPE), le score ALSFRS-R ainsi que ses sous-scores respiratoire et bulbaire recueillis lors de la consultation précédant la pose de la gastrostomie (datant de 6 à 267 jours avant la pose de gastrostomie), la durée d'hospitalisation et la date de décès des patients.

Le statut nutritionnel des patients a été évalué en recueillant les données suivantes : le poids et l'IMC de forme et à la gastrostomie, la pente de perte de poids (nombre de kilogrammes perdus par mois), la persistance ou non d'une alimentation orale au moment de la gastrostomie, les besoins énergétiques (estimés par le calcul de la formule de Harris et Benedict), les apports caloriques prescrits à la sortie d'hospitalisation ainsi que le volume total apporté par l'alimentation, le dosage d'albuminémie, de pré-albuminémie, de cholestérolémie totale (ainsi que du LDLc et HDLc), de triglycéridémie totale, de la créatininémie et de l'urémie mesurés au cours de l'hospitalisation juste avant la pose de gastrostomie.

Le statut respiratoire des patients a été évalué à partir des données suivantes : la présence ou non d'un traitement par VNI, ainsi que sa durée d'utilisation par 24h (répartie en 3 groupes : < 8h/jour, entre 8 et 16h/jour et > 16h/jour), la date de mise en place de la VNI, la présence ou non d'un encombrement bronchique ou laryngé (noté dans le compte-rendu d'hospitalisation de la gastrostomie ou dans les transmissions infirmières et quantifié

comme absent, minime, modéré ou marqué selon le nombre de manœuvres de désencombrement nécessaires par jour), l'utilisation ou non d'un système de désencombrement au domicile des patients (insufflateur-exsufflateur mécanique type Cough-Assist® et/ou aspirateur à mucosités), les antécédents de pneumopathie infectieuse (notamment dans le mois précédant la pose de gastrostomie), les résultats des EFR incluant la capacité vitale forcée (CVf, exprimée en % de la valeur théorique), de l'oxymétrie nocturne, des gaz du sang artériels (pH, pression artérielle en oxygène PaO₂, pression artérielle en dioxyde de carbone PaCO₂, Bicarbonates) ainsi que de la mesure de la chlorémie (ces 3 derniers paramètres - oxymétrie nocturne, gaz du sang et chlorémie - étant réalisés juste avant la pose de la gastrostomie).

Le recueil des données a ainsi été constitué jusqu'au 15 juillet 2018, date qui a donc marqué la limite de suivi des patients. La durée d'évolution a été définie comme le délai entre la pose de la gastrostomie et la date de décès ou la dernière date à laquelle les patients ont été vus vivants. Les patients qui ont été trachéotomisés ont été analysés comme des patients décédés.

III. ANALYSES STATISTIQUES

Dans un premier temps ont été réalisées des analyses descriptives de la population étudiée : les variables quantitatives ont été décrites par leurs paramètres de position (moyenne, médiane) et de dispersion (valeurs minimale et maximale, écart-type). Les variables qualitatives ont été décrites par leurs effectifs et pourcentage. Les comparaisons entre 2 groupes ont été réalisées grâce à un test t de Student ou de Mann-Whitney pour les variables quantitatives (selon la taille des effectifs et la distribution ou non selon une loi normale des valeurs) et grâce à un test du khi² ou de Fischer pour les variables qualitatives (selon la taille des effectifs).

Dans un second temps, nous avons analysé l'effet sur la survie après gastrostomie des différentes données recueillies par une étude de la fonction de survie estimée selon la méthode de Kaplan-Meier. Un test du log-rank a été effectué afin de comparer les

différentes courbes de survie obtenues. En ce qui concerne les différents seuils des variables continues, nous avons choisi ceux qui ont montré une différence significative avec le log-rank test ou ceux connus de la littérature. Nous avons ensuite analysé la corrélation entre la survie après gastrostomie et différents paramètres en utilisant le test de corrélation des rangs de Spearman. Enfin, nous avons réalisé des analyses multivariées en utilisant le modèle de Cox pour les variables d'intérêt afin d'identifier des facteurs potentiellement prédictifs de survie après gastrostomie, avec un risque relatif de décès représenté par un rapport de risque et un intervalle de confiance à 95%.

Pour toutes ces analyses, une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Les analyses statistiques ont été conduites grâce aux logiciels GraphPad Prism 7 et Microsoft®Excel XLSTAT 2018.5.

RESULTATS

I. ANALYSES DE SURVIE DE LA POPULATION ETUDIEE

A. Analyses de survie selon la méthode de Kaplan-Meier

1) Analyses des caractéristiques générales de la population étudiée

Les principales données cliniques et paracliniques de la population étudiée sont représentées dans le tableau 5.

Au total, 175 patients ont été inclus dans l'étude (78 hommes et 97 femmes, soit un ratio homme/femme à 0.80). Parmi ces 175 patients, 16 (9%) présentaient une forme familiale de la maladie : 9 avec une mutation dans le gène *C9ORF72*, 2 dans le gène *UBQLN2*,

Caractéristiques	Valeur	Etendue
Genre : Homme / Femme (n, %)	78 (45%) / 97 (55%)	
SLA sporadique (n, %)	159 (91%)	
Age aux 1ers symptômes (années)	63.3 (+/- 11.8)	17 – 88
Forme de début : bulbaire / spinale (n)	106 (61%) / 69 (39%)	
Age à la gastrostomie (années)	66 (+/- 11.2)	18 – 90
Délai entre les 1ers symptômes et la pose de gastrostomie (mois)	33.5 (+/- 30.4)	7 – 245
ALSFRS-R (/48)(n = 119)	27.3 (+/- 8.3)	10 – 45
Score bulbaire ALSFRS-R (/12)(n = 119)	5.6 (+/- 2.2)	1 – 11
Score respiratoire ALSFRS-R (/12)(n = 119)	9.1 (+/- 3.3)	2 – 12
GPR/GPE (n, %)	140 (80%) / 35 (20%)	
Aphagie avant la gastrostomie : oui (n, %)	60 (38%)	
Patients habituellement traités par VNI (n, %)	92 (53%)	
Durée d'utilisation de la VNI < 8h/j (n, %)	50 (28%)	
Durée d'utilisation de la VNI entre 8 et 16h/j (n,%)	26 (15%)	
Durée d'utilisation de la VNI > 16h/j (n, %)	16 (9%)	
IMC à la gastrostomie (kg/m ²) (n = 172)	19.4 (+/- 3.2)	13.6 – 32.1
PaO ₂ (mmHg) (n = 174)	92 (+/- 20.2)	61 – 191
PaCO ₂ (mmHg) (n = 174)	42 (+/- 5.3)	27.1 – 66.9
Délai entre la gastrostomie et le décès (jours) (n = 150)	219 (+/- 199)	2 – 1180
Mortalité à 1 mois post-gastrostomie (n, %)	16 (9.1 %)	

Tableau 5 : Caractéristiques de la population étudiée. ALSFRS-R = score ALS functional rating scale révisé, GPR = gastrostomie par voie radiologique, GPE = gastrostomie par voie endoscopique, VNI = ventilation non invasive, IMC = indice de masse corporelle, PaO₂ = pression artérielle en oxygène, PaCO₂ = pression artérielle en dioxyde de carbone. Les données sont exprimées en n (%) ou moyenne (+/- écart-type) avec leur étendue.

1 dans le gène *FUS*, les 4 autres n'avaient pas de mutation identifiée (panel de gènes négatif ou toujours en cours). La SLA était apparue en moyenne à l'âge de 63.3 ans et avait débuté par une atteinte de la sphère bulbaire chez 106 patients (61%). Le délai entre les premiers symptômes et la pose de la gastrostomie s'étalait entre 7 mois à plus de 20 ans (moyenne 33.5 mois, écart-type 30.4) témoignant d'une grande hétérogénéité quant à la durée d'évolution de la maladie chez nos patients.

La médiane de survie globale après gastrostomie pour les patients étudiés a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier à 187 jours. Au total, 16 patients (9.1%) sont décédés dans le mois suivant la pose de la gastrostomie.

Le sexe, la forme de la maladie (familiale ou sporadique) et le site de début des premiers symptômes n'avaient pas d'effet statistiquement significatif sur la survie après gastrostomie.

En revanche, l'âge aux premiers symptômes a montré un effet significatif sur la survie avec une médiane de survie après gastrostomie estimée à 243 jours chez les patients âgés de moins de 65 ans au début des symptômes, contre une médiane de survie à 146 jours chez les patients de 65 ans ou plus ($p = 0.017$, cf. figure 4A). De la même façon, l'âge à la gastrostomie ($<$ ou \geq 65 ans) avait un impact significatif sur la survie ($p = 0.021$, cf. figure 4B).

Le délai entre les premiers symptômes et la pose de gastrostomie était également un paramètre clinique ayant un impact significatif sur la survie : les patients avec un délai de plus de 24 mois entre le début de la maladie et la pose de gastrostomie (et donc les patients présentant une évolution probablement plus lente de la maladie) avaient une médiane de survie après gastrostomie évaluée à 237 jours contre 165 jours chez les patients chez lesquels ce délai était inférieur à 24 mois ($p = 0.027$, cf. figure 4C).

Le score ALSFRS-R au moment de la gastrostomie n'avait pas d'incidence sur la survie, à la différence du sous-score évaluant la sphère bulbaire (coté de 0 à 12) : en effet, les

patients avec un score bulbaire ≥ 8 avait une médiane de survie à 147 jours contre 187 jours chez les patients avec un score bulbaire < 8 ($p = 0.046$, cf. figure 4D).

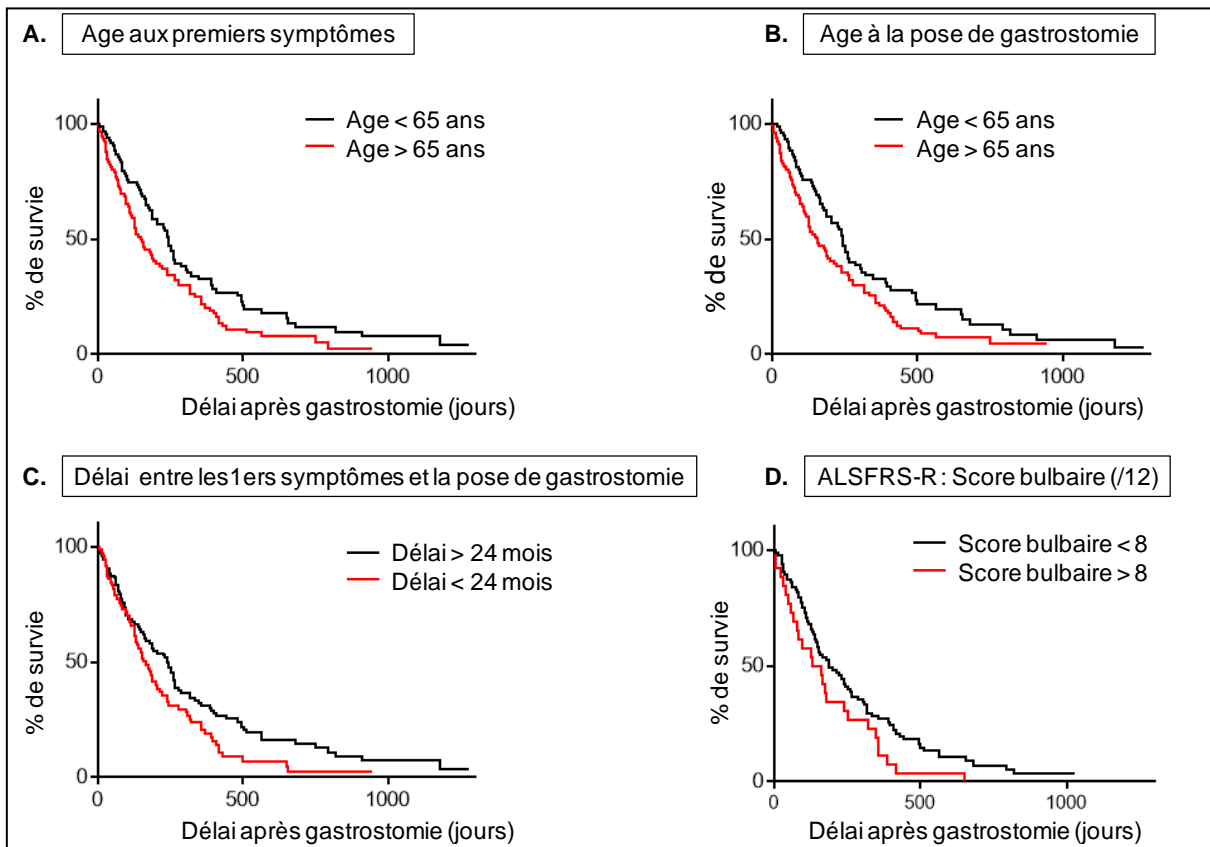


Figure 4 : Courbes de survie après gastrostomie selon la méthode de Kaplan-Meier : étude des caractéristiques générales. Comparaison par le test du log-rank entre les patients $< \geq 65$ ans aux premiers symptômes (A), entre les patients $< \geq 65$ ans à la pose de gastrostomie (B), entre les patients dont le délai entre les premiers symptômes et la pose de gastrostomie est $< \geq$ à 24 mois (C) et entre les patients dont le score bulbaire de l'ALSFRS-R est $< \geq$ à 8 (D).

La méthode d'insertion de la gastrostomie avait également un impact sur la survie puisque les patients chez qui la gastrostomie avait été posée par voie endoscopique (35 patients) avaient une médiane de survie post-gastrostomie plus longue, estimée à 259 jours contre 181 jours pour les patients chez qui la gastrostomie avait été posée par voie radiologique (140 patients, $p = 0.041$, cf. figure 5).

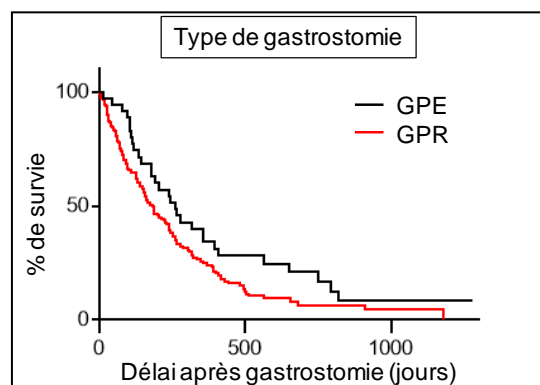


Figure 5 : Courbes de survie après gastrostomie selon la méthode de Kaplan-Meier : étude de la méthode d'insertion de la gastrostomie. Comparaison par le test du log-rank selon la technique de pose de gastrostomie endoscopique (GPE) ou radiologique (GPR).

Le tableau 6 montre les caractéristiques de ces 2 sous-populations (« patients GPE » et « patients GPR »). Les patients ayant bénéficié d'une GPR avaient un score ALSFRS-R plus faible (26.5 contre 30.5, $p = 0.025$), le pourcentage de patients utilisateurs habituels de la VNI était plus élevé dans ce groupe (61% contre 17%, $p < 0.0001$), et la perte de poids plus importante (25.1% de perte de poids contre 20.4%, $p = 0.0165$).

Caractéristiques	Patients GPE (n =35)	Patients GPR (n = 140)	p
Age aux 1ers symptômes (<i>années</i>)	64.8 (+/- 12.4)	62.9 (+/- 11.7)	0.316
Forme de début : bulbaire / spinale (n)	25 (71%) / 10 (29%)	81 (58%) / 59 (42%)	0.141
Age à la gastrostomie (<i>années</i>)	66.6 (+/- 12.2)	65.8 (+/- 11)	0.62
ALSFRS-R (/48)	30.5 (+/- 7.8)	26.5 (+/- 8.3)	0.025*
Patients habituellement traités par VNI (n, %)	6 (17%)	86 (61%)	< 0.0001*
IMC à la gastrostomie (kg/m ²)	19.7 (+/- 2.7)	19.3 (+/- 3.3)	0.381
Pourcentage de perte de poids (%)	20.4 (+/- 9.9)	25.1 (+/- 11.2)	0.0165*
CVf (%)	60.9 (+/- 28.3)	46.1 (+/- 22.5)	0.07
Délai entre la gastrostomie et le décès (<i>jours</i>)	283 (+/- 225)	204 (+/- 190)	0.037*
Mortalité à 1 mois post-gastrostomie (n, %)	1 (2.3%)	15 (10.7 %)	0.20

Tableau 6 : Caractéristiques des patients selon la méthode d'insertion de gastrostomie réalisée : endoscopique (GPE) ou radiologique (GPR). Les données sont exprimées en n (%) ou moyenne (+/- écart-type). Les effectifs de patients pour lesquels les données étaient disponibles sont les suivants : n = 35 dans le groupe GPE et n = 140 dans le groupe GPR pour l'âge aux premiers symptômes, la proportion des formes bulbaires et spinales, l'âge à la gastrostomie ; n = 25 dans le groupe GPE et n = 94 dans le groupe GPR pour le score ALSFRS-R ; n = 35 dans le groupe GPE et n = 140 dans le groupe GPR pour la proportion de patients utilisateurs habituels de la VNI ; n = 35 dans le groupe GPE et n = 137 dans le groupe GPR pour l'indice de masse corporelle (IMC) à la gastrostomie ; n = 35 dans le groupe GPE et n = 137 dans le groupe GPR pour le pourcentage de poids perdu ; n = 15 dans le groupe GPE et n = 84 dans le groupe GPR pour la capacité vitale forcée (CVf) ; n = 30 dans le groupe GPE et n = 120 dans le groupe de GPR pour le délai entre la pose de gastrostomie et le décès ; n = 35 dans le groupe GPE et n = 140 dans le groupe GPR pour le taux de mortalité à 1 mois de la gastrostomie.

2) Analyses du statut nutritionnel des patients

Au moment de la pose de gastrostomie, l'IMC des patients était en moyenne à 19.4 kg/m² (écart-type 3.2). Les patients avaient perdu en moyenne 24.1% de leur poids de forme (écart type 11.1) et la pente moyenne de perte de poids était de 1.8 kg de poids perdu par mois (écart-type 1.2). Soixante patients (38%) étaient totalement aphagiques (du fait de troubles de la déglutition trop sévères, contre-indiquant la prise alimentaire per os) contre 99 patients (62%) qui poursuivaient une alimentation orale.

Le pourcentage de perte de poids (défini par le nombre de kilogrammes perdus entre le poids de forme et le poids à la gastrostomie, par rapport au poids de forme) et la pente de perte de poids n'avaient pas d'effet significatif sur la survie après gastrostomie.

En revanche, l'IMC calculé au moment de la gastrostomie a montré un effet significatif sur la survie. La médiane de survie estimée était égale à 179 jours lorsque l'IMC pré-gastrostomie était $< 20 \text{ kg/m}^2$ et 261 jours lorsque l'IMC était $\geq 20 \text{ kg/m}^2$ ($p = 0.044$, cf. figure 6A).

La persistance ou non d'une alimentation orale au moment de la gastrostomie influençait également la survie après gastrostomie de façon significative (médiane de survie à 245 et 133 jours respectivement, $p = 0.015$, cf. figure 6B).

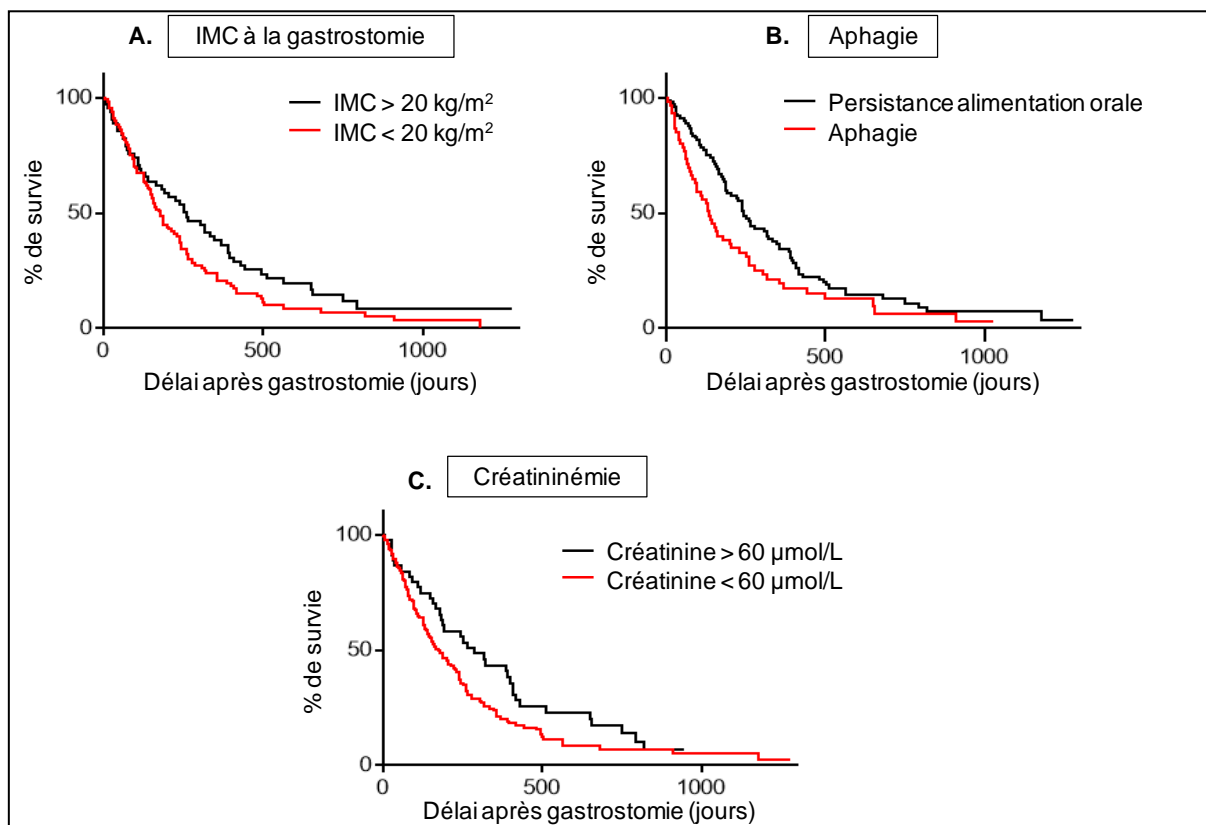


Figure 6: Courbes de survie après gastrostomie selon la méthode de Kaplan-Meier : étude des paramètres nutritionnels. Comparaison par le test du log-rank entre les patients avec un indice de masse corporelle (IMC) pré-gastrostomie $<$ ou $\geq 20 \text{ kg/m}^2$ (A), entre les patients aphasiques ou non au moment de la pose de gastrostomie (B) et entre les patients dont la créatininémie était $<$ ou $\geq 60 \mu\text{mol/L}$ (C).

Les autres paramètres nutritionnels étudiés - quantité d'apports caloriques prescrits à la sortie d'hospitalisation, dépense énergétique de repos (estimée par la formule de Benedict et Harris), différence en valeur absolue entre les apports caloriques prescrits et la dépense énergétique de repos, volume total de l'alimentation passant par la sonde de gastrostomie - n'ont pas montré d'effet sur la survie des patients.

Sur le plan biologique, le seul marqueur nutritionnel associé à un effet significatif sur la survie des patients était la créatininémie : la médiane de survie des patients ayant une créatininémie < 60 µmol/L était estimée à 172 jours contre 286 pour les patients dont la créatininémie était > 60 µmol/L ($p = 0.037$, cf. figure 6C). Les autres marqueurs biologiques étudiés (albuminémie, pré-albuminémie, cholestérolémie, triglycéridémie) n'ont pas démontré d'effet sur la survie post-gastrostomie.

3) Analyses du statut respiratoire des patients

Les principaux paramètres permettant d'évaluer le statut respiratoire sont résumés dans le tableau 8.

Caractéristiques	Valeur	Etendue
Patients habituellement traités par VNI (<i>n</i> , %) (<i>n</i> = 175)	92 (53%)	
CVf (%) (<i>n</i> = 99)	48.3 (+/- 23.8)	10 – 107
Pimax (%) (<i>n</i> = 80)	29.3 (+/- 19.1)	6 – 109
SNIP (%) (<i>n</i> = 71)	29.9 (+/- 16.5)	4 – 76
Temps d'enregistrement de l'oxymétrie nocturne avec SpO2 < 90% (%) (<i>n</i> = 108)	3.2 (+/- 10.5)	0 – 84
SpO2 nocturne moyenne (%) (<i>n</i> = 97)	94.7 (+/- 1.9)	87.8 – 99.5
Encombrement : oui (<i>n</i> , %) (<i>n</i> = 150)	80 (53%)	
Système de désencombrement prescrit chez patients encombrés : oui (<i>n</i> , %) (<i>n</i> = 80)	55 (69%)	
Patients avec antécédent de pneumopathie infectieuse < 1 mois (<i>n</i> , %) (<i>n</i> = 175)	27 (15%)	

Tableau 7 : Caractéristiques évaluant le statut respiratoire de la population étudiée. VNI = ventilation non invasive, CVf = capacité vitale forcée, Pimax = pression inspiratoire maximale, SNIP = « Sniff nasal inspiratory pressure », SpO2 = saturation pulsée en oxygène. Les données sont exprimées en *n* (%) ou en moyenne (+/- écart-type) avec leur étendue.

Les patients chez qui une VNI avait été initiée avant la pose de la gastrostomie (« patients VNI ») ne présentaient pas de différence de survie significative par rapport aux

patients qui n'étaient pas traités par VNI (« patients non VNI ») (médianes de survie respectives à 237 et 156 jours, $p = 0.248$). Ces résultats sont détaillés ci-dessous dans le paragraphe « Analyses de survie des patients en fonction de l'existence d'un traitement habituel par VNI ».

En revanche, la présence d'un encombrement avait un impact négatif significatif sur la survie puisque les patients encombrés survivaient moins longtemps que les patients qui n'étaient pas encombrés (médianes de survie respectives à 149 jours et 259 jours, $p = 0.006$, cf. figure 7).

Par ailleurs, les patients encombrés qui utilisaient un système de désencombrement au domicile (insufflateur-exsufflateur mécanique *et/ou* aspirateur à mucosités, $n = 55$) survivaient plus longtemps que ceux chez qui ces systèmes n'avaient pas été prescrits (médiane de survie respectives à 172 et 111 jours, $p = 0.0263$).

Les patients qui utilisaient un insufflateur-exsufflateur mécanique *et* un aspirateur à mucosités ($n = 23$) présentaient également une survie plus longue que les patients sans aucun système de désencombrement (médianes de survie respectives à 240 et 111 jours, $p = 0.0103$, cf. figure 8).

En revanche, il n'existait pas de différence de survie significative entre les

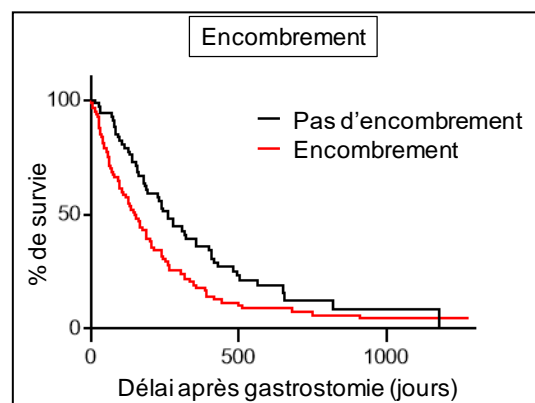


Figure 7 : Courbes de survie après gastrostomie selon la méthode de Kaplan-Meier : étude de l'encombrement. Comparaison par le test du log-rank entre les patients encombrés et non encombrés.

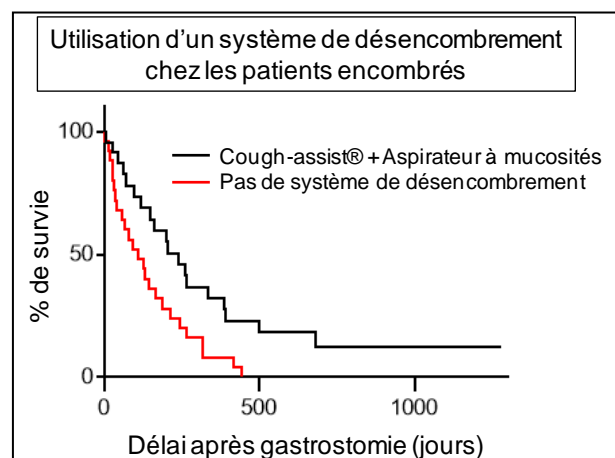


Figure 8 : Courbes de survie après gastrostomie selon la méthode de Kaplan-Meier chez les patients encombrés : étude de l'utilisation des systèmes de désencombrement. Comparaison par le test du log-rank entre les patients encombrés utilisant un ou non un système de désencombrement à domicile (associant insufflateur-exsufflateur mécanique et aspirateur à mucosités).

patients utilisant seulement un insufflateur-exsufflateur mécanique (n = 26) et les patients n'ayant pas de système de désencombrement au domicile ($p = 0.175$). De la même façon, il n'y avait pas de différence de survie significative entre les patients utilisant seulement un aspirateur à mucosités (n = 6) et les patients ne possédant pas de système de désencombrement à domicile ($p = 0.467$).

Il n'y avait pas de différence significative de survie entre les patients encombrés utilisant un système de désencombrement et les patients non encombrés (médianes de survie respectives à 172 et 259 jours, $p = 0.0985$).

Enfin, il est à noter que certains des patients qui n'étaient pas encombrés possédaient tout de même un système de désencombrement au domicile (35 patients, soit 50%), mais cela n'avait pas d'influence significative sur la survie dans ce sous-groupe (médiane de survie estimée à 357 jours contre 180 chez les patients encombrés sans système de désencombrement, $p = 0.0875$).

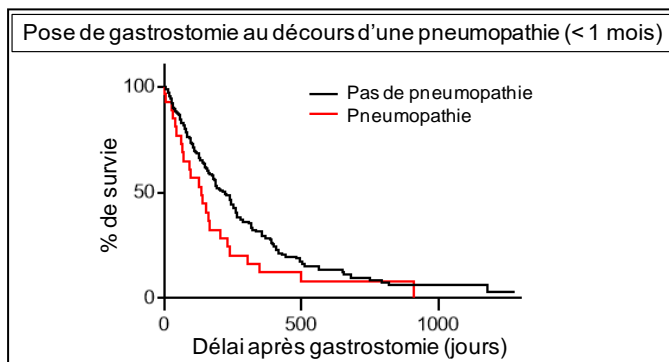


Figure 9 : Courbe de survie après gastrostomie selon la méthode de Kaplan-Meier : pose de gastrostomie au décours d'une pneumopathie infectieuse. Comparaison par le test du log-rank entre les patients avec antécédent de pneumopathie survenue dans le mois précédant la pose de gastrostomie et les patients sans antécédents récents (< 1 mois) de pneumopathie infectieuse.

Un autre facteur jouant un rôle sur la survie était la survenue d'une pneumopathie infectieuse dans le mois précédant la pose de la gastrostomie : en effet, les patients chez qui la gastrostomie avait été mise en place au décours (délai < 1 mois) d'une pneumopathie survivaient moins longtemps après la pose de gastrostomie (133 jours) que

les patients qui n'avaient pas eu de pneumopathie (220 jours, $p = 0.0463$, cf. figure 9). En revanche, un antécédent de pneumopathie survenue plus d'un mois avant la pose de gastrostomie n'avait pas d'impact significatif sur la survie ($p = 0.4047$).

Sur le plan paraclinique, un des paramètres jouant sur la survie post-gastrostomie était la saturation en oxygène (SpO₂) nocturne mesurée dans les 48h précédant la pose de gastrostomie : en effet, les patients qui avaient une SpO₂ < 90% plus de 5% du temps de l'enregistrement avait une médiane de survie plus faible que ceux dont la SpO₂ était < 90% moins de 5% du temps de l'enregistrement (117 jours contre 215, $p = 0.0385$, cf. figure 10A). De plus, les patients qui avaient une SpO₂ moyenne < 93% vivaient également moins longtemps que ceux dont la SpO₂ moyenne était $\geq 93\%$ (75 contre 187 jours, $p = 0.0062$, cf. figure 10B).

La valeur de la pression artérielle en oxygène (PaO₂) avait également un effet significatif sur la survie : les patients avec une PaO₂ < 85 mmHg survivaient moins longtemps que les patients avec une PaO₂ ≥ 85 mmHg (médianes de survie respectives à 131 jours et 251 jours, $p = 0.0167$, cf. figure 10C). En revanche, il n'y avait de différence significative sur la survie selon la PaCO₂, ni selon le taux de bicarbonates.

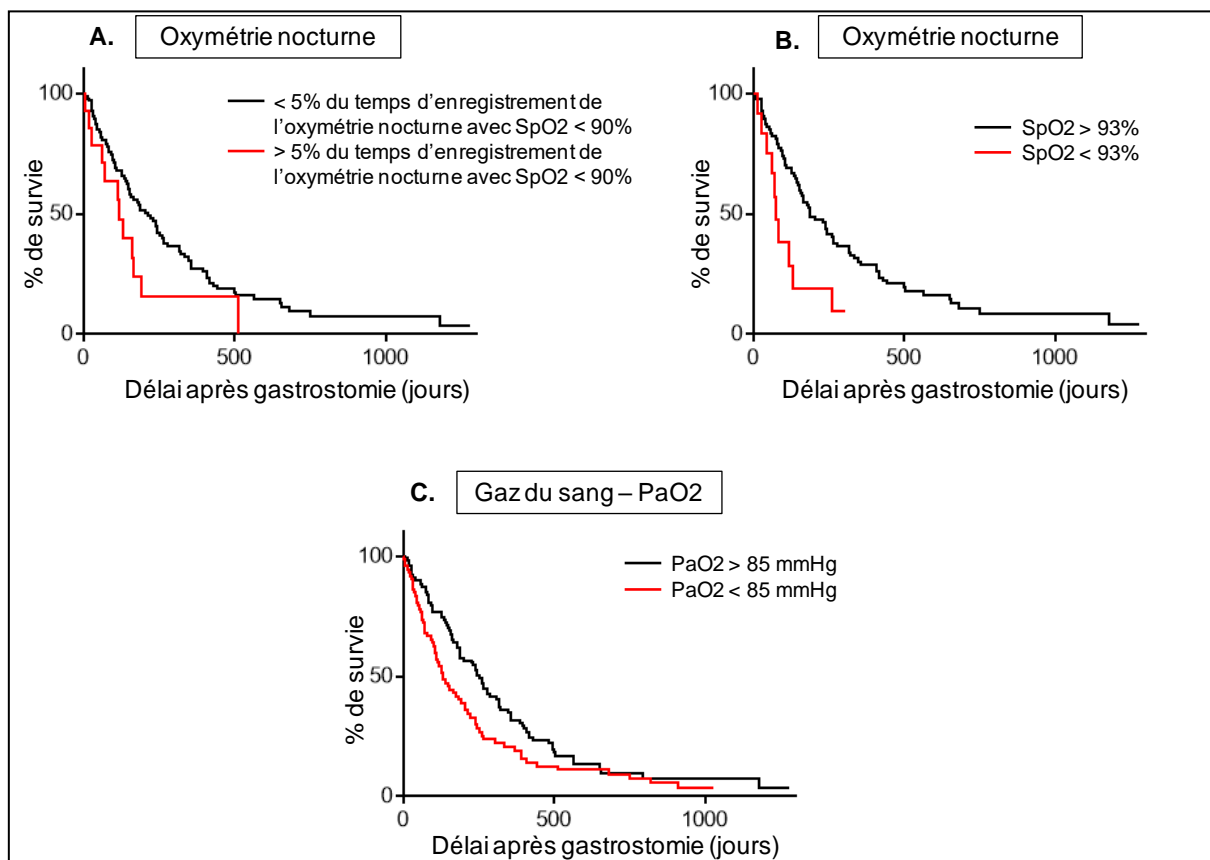


Figure 10 : Courbes de survie après gastrostomie selon la méthode de Kaplan-Meier : étude de l'oxymétrie nocturne et des gaz du sang artériels. Comparaison par le test du log-rank entre les patients présentant < ou $\geq 5\%$ du temps d'enregistrement de l'oxymétrie nocturne avec une SpO₂ < 90% (A), entre les patients présentant une moyenne de SpO₂ nocturne < ou $\geq 93\%$ (B), entre les patients avec une PaO₂ artérielle < ou ≥ 85 mmHg (C).

Enfin, les paramètres des EFR incluant la CVf, la PImax et la SNIP n'ont pas montré d'effet significatif sur la survie. De la même façon, il n'y avait pas de différence de survie significative entre les patients hypochlorémiques et les patients normochlorémiques.

B. Recherche de corrélation entre le délai de survenue du décès après gastrostomie et les principaux paramètres cliniques et biologiques

Nous avons recherché des corrélations entre le délai de survenue du décès après gastrostomie et les facteurs pronostiques analysés, en utilisant un test des rangs de Spearman.

Les facteurs corrélés de manière significative avec le délai de survenue du décès post-gastrostomie sont montrés dans le tableau ci-dessous (tableau 8).

Facteur pronostique	r_s	p	IC95%
Age aux 1ers symptômes	-0.2738	0.0007*	-0.4198 à -0.1141
Abondance de l'encombrement	-0.2118	0.016*	-0.3755 à -0.0352
Oxymétrie nocturne : temps pendant lequel SpO2 < 90%	-0.2798	0.007*	-0.4622 à -0.0746
Albuminémie	0.2041	0.0199*	0.02791 à 0.3679
Pré-albuminémie	0.2406	0.0114*	0.0503 à 0.414
Cholestérolémie	0.4924	0.0106*	0.1179 à 0.7443
PaO2	0.161	0.0498*	-0.0046 à 0.318

Tableau 8 : Corrélations entre les différents facteurs pronostiques étudiés et le délai de survie du décès post-gastrostomie par l'utilisation du test des rangs de Spearman. Coefficients de corrélation des rangs de Spearman (r_s), valeurs de p et intervalle de confiance à 95% (IC95%) pour les facteurs corrélés de manière significative avec le délai de survenue du décès. Un coefficient de corrélation $r_s > 0$ traduit une corrélation positive entre le facteur étudié et le délai de survenue du décès, un coefficient de corrélation $r_s < 0$ traduit une corrélation inverse.

Ainsi, le décès survenait d'autant plus rapidement que l'âge aux premiers symptômes était avancé ($p = 0.0007$). De même, il existait une corrélation négative entre le délai de survenue du décès et l'importance de l'encombrement ($p = 0.016$) ainsi que le temps d'enregistrement nocturne pendant lequel la SpO2 était inférieure à 90% ($p = 0.007$). A l'inverse, le délai de survenue du décès corrélait positivement avec l'albuminémie ($p = 0.0199$), la pré-albuminémie ($p = 0.0114$), la cholestérolémie ($p = 0.0106$) et la PaO2 ($p = 0.0498$).

C. Analyse multivariée selon le modèle de Cox

Afin d'identifier des facteurs prédictifs de la survie après gastrostomie, nous avons réalisé une analyse multivariée selon le modèle de régression de Cox. Pour choisir les covariables à inclure dans le modèle, nous nous sommes basés sur nos résultats précédents. Nous avons également inclus d'autres facteurs connus comme pouvant affecter la survie, ou susceptible de l'affecter dans notre expérience clinique. Ainsi, les variables qui ont été incluses dans le modèle sont les suivantes : âge aux premiers symptômes, site de début, méthode d'insertion de la gastrostomie, IMC et présence ou non d'un traitement habituel par VNI. L'analyse a montré que le risque de décès était significativement affecté par l'âge aux premiers symptômes ($p < 0.001$), la méthode d'insertion de gastrostomie choisie (GPE ou GPR, $p = 0.033$) et l'IMC ($p = 0.02$, cf. tableau 9). Le risque de décès n'était pas affecté par le site de début ($p = 0.465$) ni par l'utilisation habituelle d'une VNI ($p = 0.667$).

Facteur pronostique	Rapport de risque	<i>p</i>	IC95%
Age aux 1ers symptômes	1.039	$< 0.001^*$	1.017 – 1.062
Site de début (spinal vs. bulbaire)	1.193	0.465	0.743 – 1.916
Type de gastrostomie : GPR vs. GPE	1.868	0.033^*	1.051 – 3.319
IMC ≥ 20 kg/m ² vs. IMC < 20 kg/m ²	0.582	0.02^*	0 – 0.917
Traitement par VNI	0.905	0.667	0.576 – 1.423

Tableau 9 : Analyse multivariée de la survie après gastrostomie selon le modèle de régression de Cox.
GPE = gastrostomie par voie endoscopique, GPR = gastrostomie par voie radiologique, IMC = indice de masse corporelle, VNI = ventilation non invasive.

II. ANALYSES DE SURVIE DES PATIENTS EN FONCTION DE L'EXISTENCE D'UN TRAITEMENT HABITUEL PAR VNI

Pour rappel, notre cohorte présentait 92 patients (53%) utilisateurs habituels d'une VNI et leur médiane de survie n'était pas différente de celle des patients non traités par VNI. Les caractéristiques de ces 2 groupes de patients sont représentées dans le tableau 10.

Il est intéressant de noter que certaines caractéristiques étaient différentes entre ces 2 groupes. Ainsi, la SLA avait débuté de façon plus précoce chez les patients VNI (60 ans contre 67 ans, $p < 0.0001$), parmi lesquels il y avait également moins de formes de début bulbaire (50% contre 72%, $p = 0.003$). Le délai entre les premiers symptômes et la pose de

gastrostomie était également plus long dans le groupe des patients sous VNI (38.6 mois contre 27.7, $p < 0.0001$). La CVf était la même dans les 2 groupes (48.2% contre 48.5%, $p = 0.96$).

Caractéristiques	Patients sous VNI (n = 92)	Patients non VNI (n = 83)	p
Age aux 1ers symptômes (années)	60.04 (+/- 10.6)	66.8 (+/- 12.1)	< 0.0001*
Forme de début : bulbaire / spinale (n)	46 (50%) / 46 (50%)	60 (72%) / 23 (28%)	0.003*
Délai entre les 1ers symptômes et la pose de gastrostomie (mois)	38.6 (+/- 32)	27.7 (+/- 27.4)	< 0.0001*
ALSFRS-R (/48)	24.2 (+/- 8.3)	30.2 (+/- 7.3)	< 0.0001*
Score bulbaire ALSFRS-R (/12)	6.2 (+/- 2.3)	5.2 (+/- 2.1)	0.008*
Score respiratoire ALSFRS-R (/12)	7 (+/- 3.6)	11 (+/- 1.15)	< 0.0001*
GPR/GPE (n, %)	86 (93%) / 6 (7%)	54 (65%) / 29 (35%)	< 0.0001*
Durée d'utilisation de la VNI : < 8h/j (n, %)	50 (54%)	-	-
entre 8 et 16h/j (n, %)	26 (28%)	-	-
> 16h/j (n, %)	16 (17%)	-	-
Encombrement : oui (n, %)	42 (53%)	38 (54%)	0.83
Système de désencombrement au domicile : oui (n, %)	70 (76%)	35 (42%)	< 0.0001*
Insufflation-exsufflation mécanique : oui (n, %)	67 (73%)	27 (33%)	< 0.0001*
Aspirateur à mucosités : oui (n, %)	29 (32%)	20 (24%)	0.27
CVf (%)	48.2 (+/- 23)	48.5 (+/- 26)	0.96
IMC à la gastrostomie (kg/m ²)	19.3 (+/- 3.3)	19.5 (+/- 3.1)	0.58
PaO2 (mmHg)	90 (+/- 19)	93.5 (+/- 21.5)	0.28
PaCO2 (mmHg)	42.5 (+/- 5.5)	41.5 (+/- 5)	0.007*
Délai entre la gastrostomie et le décès (jours)	216 (+/- 177)	224 (+/- 221)	0.67
Mortalité à 1 mois post-gastrostomie (n, %)	7 (7.6%)	9 (10.8%)	0.46

Tableau 10 : Caractéristiques des patients habituellement traités par VNI (« patients VNI ») et les patients non traités par VNI (« patients non VNI »). Les données sont exprimées en n (%) ou moyenne (+/- écart-type). Les effectifs de patients pour lesquels les données étaient disponibles sont les suivants : n = 92 dans le groupe VNI et n = 83 dans le groupe non VNI pour l'âge aux premiers symptômes, la proportion des formes bulbaires et spinales, l'âge à la gastrostomie, le délai entre les premiers symptômes et la pose de gastrostomie, la méthode d'insertion de la gastrostomie ; n = 56 dans le groupe VNI et n = 63 dans le groupe non VNI pour le score ALSFRS-R ; n = 80 dans le groupe VNI et n = 70 dans le groupe non VNI pour la présence ou non d'un encombrement ; n = 92 dans le groupe VNI et n = 83 dans le groupe non VNI pour l'utilisation ou non d'un système de désencombrement au domicile ; n = 66 dans le groupe VNI et n = 33 dans le groupe non VNI pour la capacité vitale forcée (CVf) ; n = 90 dans le groupe VNI et n = 82 dans le groupe non VNI pour l'indice de masse corporelle (IMC) à la gastrostomie ; n = 92 dans le groupe VNI et n = 82 dans le groupe non VNI pour la PaO2 et la PaCO2 ; n = 76 dans le groupe VNI et n = 74 dans le groupe de non VNI pour le délai entre la pose de gastrostomie et le décès ; n = 92 dans le groupe VNI et n = 83 dans le groupe non VNI pour le taux de mortalité à 1 mois de la gastrostomie.

A. Analyses des patients utilisateurs habituels de la VNI

Les analyses de survie selon la méthode de Kaplan-Meier et le test du log-rank n'ont pas montré d'effet significatif du sexe, du site de début ou du score ALSFRS-R sur la survie post-gastrostomie dans le sous-groupe des patients VNI.

Dans cette sous-population de patients, il existait une tendance à une survie plus courte lorsque la voie d'abord de la gastrostomie était radiologique puisque la médiane de survie était estimée à 225 jours (contre 551 jours pour la voie endoscopique) mais qui n'atteignait pas le seuil de significativité ($p = 0.0761$).

De la même façon, nous n'avons pas retrouvé de différence significative de survie post-gastrostomie en fonction de l'âge des premiers symptômes ($<$ ou ≥ 65 ans) chez les patients utilisateurs habituels de la VNI (médianes de survie respectives à 245 et 163 jours, $p = 0.3883$).

Il existait cependant, dans ce sous-groupe de patients, une corrélation négative entre l'âge aux premiers symptômes et le délai de survenue du décès post-gastrostomie ($r_s = -0.2408$, $p = 0.0361$, IC95% [-0.4477 – 0.00948]).

1) Facteurs pronostiques en rapport avec la fonction respiratoire

La valeur de la CVf ou un antécédent de pneumopathie infectieuse dans le mois précédant n'étaient pas des facteurs pronostiques significatifs de survie après gastrostomie chez les patients VNI.

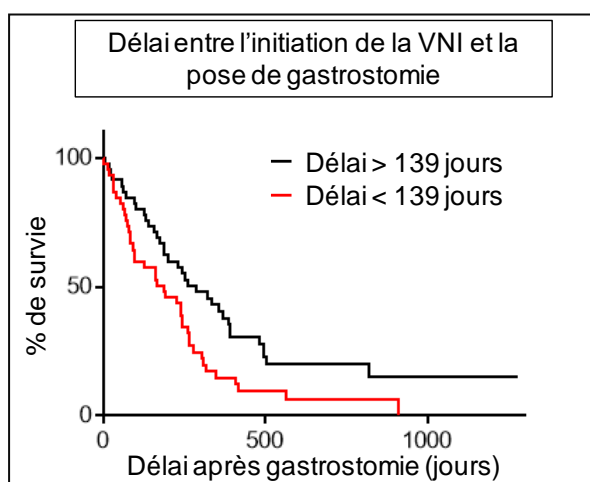


Figure 11 : Courbe de survie après gastrostomie selon la méthode de Kaplan-Meier : étude chez les patients VNI selon le délai entre l'initiation de la gastrostomie et la pose de gastrostomie. Comparaison par le test du log-rank entre les patients dont l'initiation de la VNI était $<$ ou \geq à 139 jours avant la pose de gastrostomie.

Le délai entre la mise en route de la VNI et la pose de gastrostomie (médiane = 139 jours, étendue : 1 - 1965 jours) avait en revanche un impact significatif sur la survie. Les patients traités par VNI depuis plus de 139 jours présentaient ainsi une médiane de survie plus élevée (286 jours) que ceux dont la VNI avait été introduite de manière plus récente (médiane de survie à 186 jours, $p = 0.0114$, cf figure 11).

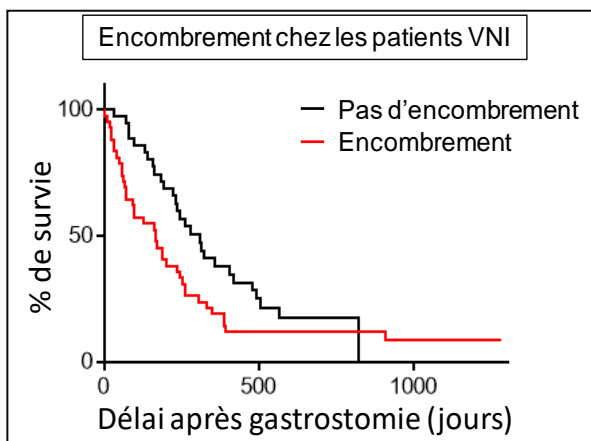


Figure 12 : Courbes de survie après gastrostomie selon la méthode de Kaplan-Meier : étude de l'encombrement chez les patients VNI. Comparaison par le test du log-rank entre les patients encombrés et non encombrés.

Dans le sous-groupe des patients habituellement traités par VNI, l'existence d'un encombrement était également un facteur pronostique péjoratif de la survie après gastrostomie : les patients encombrés avaient ainsi une médiane de survie estimée à 166 jours contre 310 pour les patients non encombrés ($p = 0.035$, cf. figure 12).

Chez les patients traités par VNI en routine, il existait également une corrélation négative entre le délai de survenue du décès après gastrostomie et l'importance de l'encombrement (quantifié de la manière suivante : 0 = absent, 1 = minime, 2 = modéré, 3 = marqué), le décès survenant d'autant plus rapidement que le patient était encombré ($r_s = -0.3064$, $p = 0.0123$, IC95% [-0.516 – 0.06229]).

Les patients sous VNI encombrés et possédant un système de désencombrement au domicile (insufflateur-exsufflateur mécanique *et/ou* aspirateur à mucosités, $n = 33$) avaient une médiane de survie plus élevée que les patients encombrés sous VNI n'utilisant pas de système de désencombrement au domicile ($n = 9$, médianes de survie respectives à 187 et 31 jours, $p = 0.0003$).

De la même façon, les patients utilisateurs d'une VNI et encombrés utilisant à la fois un insufflateur-exsufflateur mécanique *et* un aspirateur à mucosités au domicile ($n = 13$) présentaient une survie significativement plus longue que les patients ne possédant pas de système de désencombrement au domicile (médianes de survie respectives à 264 et 31 jours, $p = 0.0003$, cf. figure 13A).

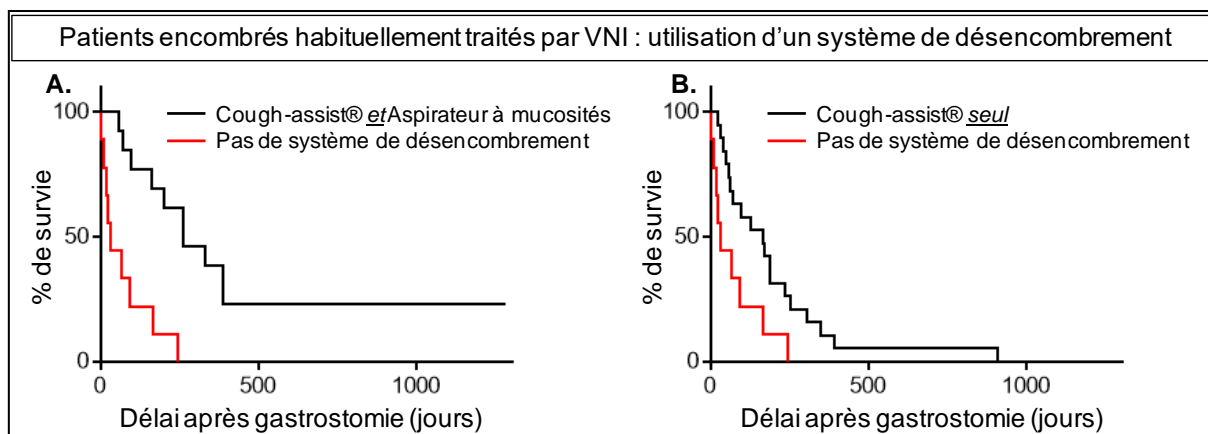


Figure 13 : Courbes de survie après gastrostomie selon la méthode de Kaplan-Meier chez les patients VNI et encombrés : étude de l'utilisation des systèmes de désencombrement. Comparaison par le test du log-rank entre les patients VNI encombrés n'utilisant pas de système de désencombrement au domicile et les patients utilisant un Cough-assist® et un aspirateur à mucosités (A), ou ceux utilisant un Cough-assist® seul (B).

Les patients sous VNI encombrés utilisant un insufflateur-exsufflateur mécanique seul (n = 19) présentaient eux aussi une médiane de survie plus élevée (estimée à 165 jours) que les patients sans système de désencombrement (p = 0.0165, cf. figure 13B).

Seul 1 patient utilisait uniquement un aspirateur à mucosités comme système de désencombrement sans insufflateur-exsufflateur mécanique associé.

Par ailleurs, nous avons étudié le degré de dépendance à la ventilation en définissant 3 groupes de patients au sein du sous-groupe VNI en fonction du nombre d'heures d'utilisation de la VNI par jour : durée < 8h/jour, durée entre 8 et 16h/jour et durée > 16h/jour.

Le délai moyen de survenue du décès après gastrostomie était significativement plus court chez les patients utilisant la VNI plus de 16h par jour par rapport à ceux utilisant la VNI moins de 8h par jour. Ce délai était respectivement de 151 jours (étendue 2 - 503 jours) et de 254 jours (étendue 18 – 909 jours, p

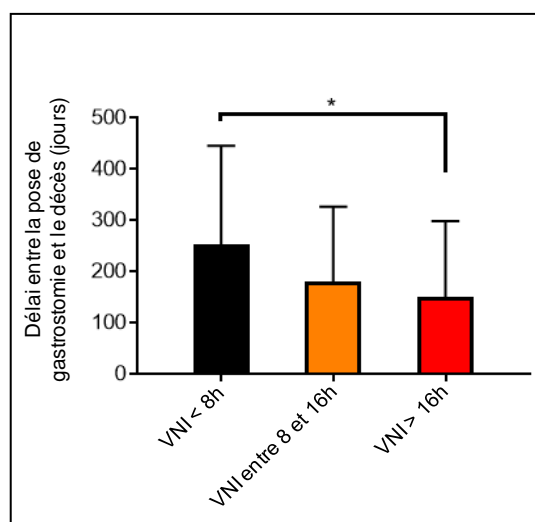


Figure 14 : Délai de survenue (en jours) du décès après pose de gastrostomie chez les patients VNI selon leur degré de dépendance à la VNI : comparaison entre les patients utilisant la VNI < 8h/j (n = 42), les patients utilisant la VNI entre 8 et 16h/jour (n = 20) et les patients utilisant la VNI > 16h/jour (n = 14). Les comparaisons ont été réalisées grâce à un test U de Mann-Whitney. Les barres représentent les moyennes +/- les écart-types. * : p < 0.05

= 0.0342, cf. figure 14).

De surcroît, le taux de mortalité à 1 mois de la gastrostomie était également statistiquement différent en fonction de la durée d'utilisation de la VNI : dans le groupe VNI < 8h, 2 patients (4%) étaient décédés dans le mois suivant la pose de gastrostomie alors qu'ils étaient 4 (25%) dans le groupe VNI > 16h ($p = 0.027$)

Enfin, chez les patients traités par VNI en routine, il existait une corrélation négative entre le délai de survenue du décès après gastrostomie et le degré de dépendance à la VNI, le délai survenant d'autant plus rapidement que la dépendance à la VNI avant la pose de la gastrostomie était importante ($r_s = -0.2682$, $p = 0.0191$, IC95% [-0.4708 – 0.0376]).

2) Facteurs pronostiques en rapport avec le statut nutritionnel

Chez les patients utilisateurs habituels d'une VNI, l'IMC avait un effet significatif sur la survie après gastrostomie : les patients ayant un IMC < 20 kg/m² avaient une médiane de survie évaluée à 187 jours contre 315 chez les patients avec un IMC ≥ 20 kg/m² ($p = 0.0327$).

3) Analyse multivariée selon le modèle de Cox

Nous avons réalisé une analyse multivariée selon le modèle de Cox afin d'identifier des facteurs prédictifs de la survie après gastrostomie dans le sous-groupe des patients habituellement traités par VNI. Les covariables qui ont été incluses dans le modèle sont les suivantes : durée d'utilisation de la VNI < ou > 8h, l'importance de l'encombrement (« absent ou minime » versus « modéré ou marqué ») et l'IMC < ou ≥ 20 kg/m². Les résultats sont représentés dans le tableau 11.

Ainsi, la présence d'un encombrement modéré ou marqué augmentait significativement le risque de décès chez les patients traités par VNI ($p = 0.028$) alors que ce risque n'était pas affecté par l'IMC ($p = 0.16$). Il existait par ailleurs une tendance à l'augmentation du risque de décès (x 1.8) chez les patients dépendants à la VNI > 8h mais qui n'atteignait pas le seuil de significativité ($p = 0.09$).

Facteur pronostique	Rapport de risque	p	IC95%
IMC \geq 20 kg/m ² vs. IMC < 20 kg/m ²	0.615	0.16	0.312 – 1.211
Encombrement « modéré ou sévère » vs. « absent ou minime »	2.113	0.028*	1.0860 – 4.111
Durée d'utilisation de la VNI > 8h vs. < 8h	1.779	0.09	0.915 – 3.460

Tableau 11 : Analyse multivariée de la survie après gastrostomie chez les patients habituellement traités par VNI selon le modèle de régression de Cox.

L'ajout dans le modèle des variables « âge aux premiers symptômes », « site de début », « méthode d'insertion de la gastrostomie » et « délai entre l'initiation de la VNI et la gastrostomie » ne permettait pas d'obtenir un modèle significatif et seul l'encombrement était là encore associé au risque de décès post-gastrostomie.

B. Analyses des patients non utilisateurs de la VNI

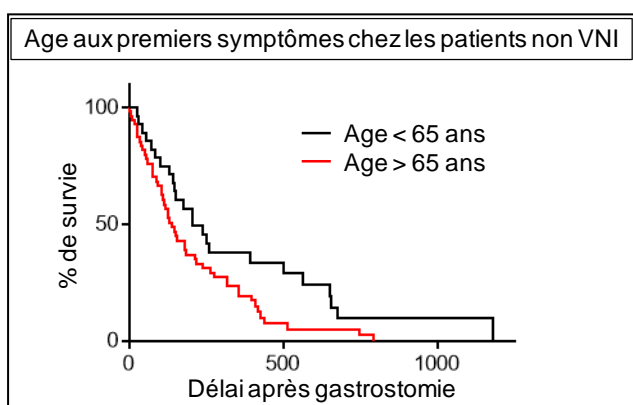


Figure 15 : Courbes de survie après gastrostomie selon la méthode de Kaplan-Meier : étude de l'âge aux premiers symptômes chez les patients non VNI. Comparaison par le test du log-rank entre les patients < ou \geq 65 ans aux premiers symptômes.

Les analyses de survie selon la méthode de Kaplan-Meier et le test du log-rank ont permis de montrer l'effet significatif de l'âge aux premiers symptômes sur la survie après gastrostomie : les patients dont la maladie avait débuté avant l'âge de 65 ans avaient en effet une médiane de survie supérieure à celle des patients ayant débuté la maladie après 65 ans (médianes de survie respectives à 206 et 139 jours, $p = 0.0301$, cf. figure 15).

En revanche, il n'y avait pas d'effet sur la survie post-gastrostomie du sexe, du site de début, du score l'ALSFRS-R ou de la méthode d'insertion de la gastrostomie (GPE ou GPR).

Chez les patients non VNI, le décès survenait d'autant plus rapidement que l'âge aux premiers symptômes était avancé ($r_s = -0.2628$, $p = 0.0237$, IC95% [-0.04689 – -0.02967]). A

l'inverse, il existait une corrélation positive entre le délai de survenue du décès et le score ALSFRS-R ($r_s = 0.3011$, $p = 0.0205$, IC95% [0.0411 – 0.523]).

Enfin, il faut noter que parmi ces patients non VNI, 27 (33%) ont finalement été ventilés après la gastrostomie, avec un délai moyen de 125 jours (écart-type 172) entre la pose de gastrostomie et la mise en place de la VNI.

La médiane de survie post-gastrostomie des patients qui ont finalement été traités par VNI était de 239 jours contre 146 pour les patients n'ayant jamais été traités par VNI, cette différence n'étant cependant pas statistiquement significative ($p = 0.42$).

1) Facteurs pronostiques en rapport avec la fonction respiratoire

L'encombrement, qui apparaissait comme facteur pronostique significatif de la survie après gastrostomie chez les patients traités habituellement par VNI, n'avait pas d'impact significatif sur la survie chez les patients non traités par VNI (médianes de survies à 133 et 181 jours, $p = 0.061$). De même, la CVf et un antécédent de pneumopathie infectieuse dans le mois précédant n'étaient pas des facteurs pronostiques de survie après gastrostomie chez les patients non VNI.

2) Facteurs pronostiques en rapport avec le statut nutritionnel

Dans le sous-groupe de patients non traités par VNI, il n'y avait pas d'effet significatif sur la survie de l'IMC ($p = 0.4833$).

3) Analyse multivariée selon le modèle de Cox

Les covariables incluses dans le modèle de régression de Cox dans le sous-groupe des patients non ventilés ont été l'âge aux premiers symptômes (seul paramètre ayant un impact significatif sur la survie en analyse de survie univariée) et l'IMC (facteur pronostic classique). Seul l'âge aux premiers symptômes a montré un effet statistiquement significatif sur le risque de décès (rapport de risque 1.03, $p = 0.025$, IC95% [1.004 – 1.057]).

L'ajout dans le modèle de la variable « méthode d'insertion de la gastrostomie » ne permettait plus d'obtenir un modèle significatif ($p = 0.08$) et ne changeait pas la conclusion du modèle (seul l'âge aux premiers symptômes avait un effet sur le risque de décès).

III. COMPLICATIONS DE LA GASTROSTOMIE

La survenue d'épisodes de diarrhées ainsi que des douleurs abdominales transitoires étaient rapportés de façon quasi constante dans les jours suivants le début de la réalimentation.

Un ileus paralytique est survenu chez un patient (0.6%). L'évolution a été favorable après traitement médical.

Une désinsertion de la sonde de gastrostomie est survenue chez 6 patients (3.4 %). La gastrostomie avait été posée par voie radiologique chez 5 de ces 6 patients.

La pose de gastrostomie par voie endoscopique s'est compliquée chez un patient (0.6%) d'une incarceration de la collerette de la sonde dans la paroi abdominale ayant nécessité une intervention chirurgicale.

La pose de gastrostomie (GPE) s'est compliquée chez un patient (0.6%) d'un abcès épigastrique rétro-péritonéal, dont l'évolution a été favorable sous antibiothérapie adaptée.

Une complication hémorragique est survenue chez un patient (0.6%) ayant eu un pose de gastrostomie par voie radiologique et a nécessité une embolisation de l'artère mammaire interne en urgence. L'évolution a été favorable après cette prise en charge.

IV. CAUSES DE DECES

Sur les 175 patients de notre cohorte, 149 patients (85.1%) étaient décédés à la date du 15 juillet 2018 qui a marqué la date limite de suivi de l'étude.

Un patient (0.6 %) avait été trachéotomisé et 25 patients (14.3%) étaient toujours suivis ou avaient été perdus de vue. Les principales causes de décès sont présentées dans le tableau 12.

Causes de décès	Valeur
Cause inconnue	57 (38.3%)
Insuffisance respiratoire	77 (51.7%)
Mort subite	13 (8.7%)
Autres causes	2 (1.3%)

Tableau 12 : Causes de décès des patients

Sur les 77 patients décédés dans un contexte d'insuffisance respiratoire, celle-ci était survenue dans le cadre d'une pneumopathie infectieuse chez 16 patients (ce nombre étant possiblement sous-estimé du fait du manque d'information spécifique à la cause du décès en cas d'insuffisance respiratoire).

DISCUSSION

La gastrostomie est la méthode de référence de suppléance de la fonction nutritionnelle chez les patients atteints de SLA présentant une dénutrition et/ou des troubles de la déglutition sévères empêchant des apports alimentaires suffisants et nécessaires. La question de son indication est fréquemment soulevée au cours de la prise en charge des patients SLA. Ce geste n'étant pas anodin et parfois difficilement accepté du fait, au moins en partie, de son caractère invasif, il paraît nécessaire de le proposer au moment où il est le moins à risque chez des patients déjà fragilisés par l'évolution de leur maladie. De plus, l'identification d'une population de patients pouvant en bénéficier de façon la plus optimale possible rend nécessaire l'étude des facteurs pronostiques influençant la survie après une telle procédure.

I. SURVIE APRES GASTROSTOMIE CHEZ LES PATIENTS SLA

La médiane de survie post-gastrostomie et le taux de mortalité à 1 mois retrouvés chez nos patients sont comparables à ceux retrouvés dans la plupart des études précédemment rapportées (cf. tableau 4). Cependant, ils diffèrent significativement de ceux de l'étude Progas⁶² (qui constitue à notre connaissance l'étude prospective portant sur la survie après gastrostomie ayant inclus la plus grosse cohorte de patients), puisque cette étude rapportait une médiane de survie estimée à 325 jours et un taux de mortalité à 1 mois de la gastrostomie évalué à 3.6%. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que les patients de notre étude ont été gastrostomisés à un stade plus avancé de la maladie que ceux de l'étude Progas : en effet, nos patients présentaient un IMC moyen plus bas (19.4 contre 23.3 kg/m²), une perte de poids plus importante (en moyenne de 24.1% contre 8.6%), une CV plus basse (48.3% contre 62% de la valeur théorique) et étaient également plus souvent sous VNI (53 contre 25%).

II. FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA SURVIE APRES GASTROSTOMIE

L'analyse des données recueillies chez l'ensemble des patients de notre étude (qu'ils soient ou non utilisateurs réguliers d'une VNI) a permis d'identifier plusieurs facteurs influençant la survie après la gastrostomie.

En analyse univariée, les facteurs associés à une survie plus courte étaient l'âge aux premiers symptômes > 65 ans, un délai entre les premiers symptômes et la pose de gastrostomie < 24 mois, un score bulbaire de l'ALSFRS-R > 8, la voie d'abord radiologique de la gastrostomie, un IMC < 20 kg/m², une aphagie, une créatininémie < 60 µmol/L, la présence d'un encombrement, un antécédent de pneumopathie infectieuse dans le mois précédent l'insertion de la sonde de gastrostomie, une SpO₂ < 90% pendant plus de 5% du temps d'enregistrement de l'oxymétrie nocturne et une PaO₂ < 85 mmHg.

Le délai de survenue du décès était d'autant plus court que l'âge aux premiers symptômes était avancé, que l'encombrement était important et que le pourcentage de temps d'enregistrement de l'oxymétrie nocturne pendant lequel la SpO₂ était < à 90% était élevé. A l'inverse, le délai de survenue du décès était d'autant plus long que l'albuminémie, la pré-albuminémie et la cholestérolémie étaient élevées.

L'analyse multivariée a permis d'identifier que le risque de décès était significativement affecté par 3 paramètres l'âge aux premiers symptômes, la méthode d'insertion de la gastrostomie et l'IMC.

A. Facteurs pronostiques en rapport avec les caractéristiques générales

1) Age d'apparition de la maladie

Un des facteurs retrouvés dans notre étude comme ayant un effet pronostique sur la survie est donc l'âge auquel sont apparus les premiers symptômes, un âge plus élevé étant associé à une diminution de la survie après gastrostomie, au même titre qu'il est aussi un facteur de mauvais pronostic sur la survie globale des patients SLA²⁸. Ce résultat est

concordant avec ceux déjà rapportés dans la littérature⁶¹⁻⁶³ et est retrouvé aussi bien chez les patients ventilés que chez les patients non ventilés.

2) Délai entre les premiers symptômes et la pose de gastrostomie

De la même façon qu'un délai court entre le début des symptômes et le diagnostic de SLA a été rapporté comme facteur pronostic péjoratif de la survie²⁸, notre étude montre que les patients avec un délai entre le début des symptômes et la pose de gastrostomie de moins de 24 mois (et qui représentent probablement les patients présentant une évolution plus rapide la maladie) survivaient moins longtemps que les patients chez lesquels ce délai était \geq 24 mois.

3) Sous-score bulbaire de l'ALSFRS-R

Un score bulbaire de l'ALSFRS-R \geq 8, reflétant l'absence d'atteinte fonctionnelle majeure de la sphère bulbaire, est également un facteur péjoratif de la survie après gastrostomie. Nos résultats suggèrent donc qu'une *perte de poids non liée à une dysphagie* est potentiellement de plus mauvais pronostic qu'une même *perte de poids liée à des troubles de la déglutition* (par carence d'apports énergétiques).

Plusieurs études cherchant à expliquer la survenue d'une perte de poids chez les patients SLA en l'absence de toute dysphagie ont montré l'existence d'un hypermétabolisme^{22,78,79} qui constitue lui-même un facteur de mauvais pronostic sur la survie des patients atteints de SLA²³. Il n'y avait pas de différence significative de la DER entre les 2 sous-groupes de patients dans notre étude, mais il est possible que, comme cela a déjà été suggéré⁸⁰, la formule de Harris et Benedict utilisée ici ne soit pas optimale pour estimer la DER chez les patients atteints de SLA. D'autre part, 86% (n = 18) des patients présentant un score bulbaire \geq 8 étaient des utilisateurs habituels de la VNI, l'initiation de cette dernière entraînant une diminution de la DER⁸¹, ce qui aurait pu masquer l'existence d'un hypermétabolisme dans ce sous-groupe de patient.

Une autre hypothèse évoquée pour expliquer la perte de poids non liée à une dysphagie est l'existence d'un travail accru des muscles respiratoires accessoires du fait de l'atteinte diaphragmatique⁸². Il n'y avait pas de différence significative de la CVf, de la proportion du nombre de patients ventilés ou du degré de dépendance à la VNI entre les 2 sous-groupes de patients (score bulbaire < ou ≥ 8) mais il aurait toutefois été nécessaire de disposer de données supplémentaires comme la mesure de la pression trans-diaphragmatique (non réalisée en routine) afin d'explorer plus précisément l'importance de l'atteinte diaphragmatique.

4) Méthode d'insertion de la gastrostomie

Un autre facteur pronostique retrouvé dans notre étude est la méthode d'insertion de la gastrostomie. En effet, les patients ayant une pose de gastrostomie par voie endoscopique avaient une durée de survie plus longue que celle des patients ayant eu une gastrostomie par voie radiologique. Ce résultat est cette fois-ci discordant avec les résultats rapportés dans la littérature comparant les 2 méthodes (Cf. Introduction, Paragraphe III.B. 2).

Une des raisons expliquant cette différence de survie pourrait résider dans la différence existant, pour certains paramètres, entre le groupe de patients « GPR » et le groupe de patients « GPE » : en effet, dans notre étude, les patients chez qui la voie radiologique a été retenue comme méthode d'insertion ont été gastrostomisés à un stade plus avancé de la maladie : score ALSFRS plus bas, pourcentage de patients ventilés plus élevé et perte de poids plus importante. A l'inverse, les patients des groupes « GPR » et « GPE » de l'étude ProGas⁶² étaient comparables sur ces 3 points. Cependant, dans notre étude, l'influence de la voie d'abord persistait tout de même après ajustement par l'âge, l'IMC et l'utilisation ou non d'une VNI, ce qui peut faire discuter un impact négatif propre de la voie d'abord radiologique. Notre étude ne permet pas de répondre spécifiquement à cette question, mais, par exemple, l'existence de douleurs post-opératoires plus importantes (comme déjà rapportées en cas de l'insertion d'une sonde de gastrostomie par voie radiologique⁵⁸) ou d'une distension abdominale plus marquée (conséquence de l'insufflation

gastrique), pourrait avoir un effet négatif sur les capacités ventilatoires du patient et influencer négativement sur la survie.

B. Facteurs pronostiques en rapport avec le statut nutritionnel

Notre étude montre également que l'état nutritionnel des patients SLA au moment de la pose de la gastrostomie influence la survie post-gastrostomie.

1) Indice de masse corporelle

En effet, l'IMC en dessous d'un certain seuil ($< 20 \text{ kg/m}^2$ dans notre étude) constitue un facteur pronostique péjoratif sur la survie, comme cela avait déjà été rapporté^{51,63,74,76}. L'existence d'une aphagie semble également être un facteur de mauvais pronostic comme cela a déjà été décrit dans la littérature⁶⁵.

2) Paramètres biologiques

Un autre facteur retrouvé dans notre étude est la diminution de la créatininémie $< 60 \mu\text{mol/L}$, qui n'est probablement qu'un autre marqueur reflétant la dénutrition chez nos patients. La diminution de la créatininémie dans les 6 premiers mois suivants le diagnostic de SLA a d'ailleurs déjà été rapportée comme facteur associé à une durée d'évolution plus courte des patients SLA⁸³.

De la même façon, le délai de survenue du décès était d'autant plus long que le taux de pré-albuminémie et d'albuminémie, marqueurs connus de l'état nutritionnel, étaient élevés.

Enfin, notre étude a permis de montrer que le décès survenait d'autant plus rapidement que le taux de cholestérol total était faible. Ces résultats sont cohérents avec ceux d'une étude⁸⁴ qui avait montré que la diminution du taux de cholestérol retrouvée après gastrostomie chez les patients atteints de SLA était associée à une diminution de la survie.

3) Gastrostomie et statut nutritionnel

Tous ces résultats corroborent l'idée qu'en effet, la question de la gastrostomie se doit d'être discutée le plus précocement possible avec le patient et son entourage, afin qu'au moment où la décision de réaliser ce geste est prise, son état nutritionnel ne soit pas trop sévèrement altéré.

Nous avons également cherché à évaluer, dans notre étude, si l'apport calorique reçu à la sortie d'hospitalisation pouvait avoir un rôle pronostique sur la survie post-gastrostomie. En effet, un petit essai randomisé contrôlé a montré un potentiel bénéfique sur la survie chez les patients recevant une alimentation hypercalorique après gastrostomie⁸⁵. Nous n'avons pas retrouvé d'effet pronostique d'une alimentation « hypercalorique », définie comme une alimentation dont la valeur énergétique était supérieure aux besoins énergétiques estimés des patients. Cependant, nous avons utilisé dans notre étude les apports caloriques prescrits à la sortie de l'hospitalisation. Or, ceux-ci pourraient différer des apports caloriques réellement administrés au patient dans les semaines suivant la pose de la gastrostomie, puisqu'ils sont habituellement réévalués en fonction de l'évolution du poids et de la tolérance (visite régulière d'un diététicien au domicile et réévaluation trimestrielle au centre SLA).

C. Facteurs pronostiques en rapport avec l'état respiratoire

1) Encombrement et utilisation des systèmes de désencombrement

Un des principaux atouts de notre étude est d'avoir étudié la présence d'un encombrement - au moment de l'hospitalisation pour mise en place de la gastrostomie - comme facteur pronostique de survie après la gastrostomie. Si ce facteur est connu pour avoir un impact négatif sur la survie chez les patients ventilés et un effet négatif sur la tolérance de la VNI³³, il n'avait, à notre connaissance, jamais été analysé dans les études de survie post-gastrostomie chez les patients SLA. Or, l'encombrement se révèle avoir un impact négatif significatif sur la survie des patients puisque les patients présentant un encombrement survivait moins longtemps que les patients sans encombrement au cours de la période de pose de la gastrostomie.

Notre travail souligne également l'intérêt majeur des systèmes de désencombrement au domicile en montrant que l'utilisation de ces systèmes a un effet bénéfique sur la survie post-gastrostomie chez les patients encombrés.

Il est intéressant de noter que seule l'utilisation combinée d'un insufflateur-exsufflateur mécanique et d'un aspirateur à mucosités semble avoir un effet bénéfique sur la survie dans la population globale étudiée (patients ventilés et non-ventilés), à l'inverse de l'utilisation seule d'un insufflateur-exsufflateur mécanique qui n'avait pas d'impact significatif sur la survie.

Cette observation pose la question de l'usage réel de l'insufflateur-exsufflateur mécanique prescrit, au domicile des patients. En effet, il est possible que l'absence d'effet positif de l'insufflateur-exsufflateur mécanique seul puisse être liée à sa technique de réalisation parfois difficile, comme cela a déjà été rapporté notamment chez les patients présentant une forme bulbaire⁸⁶, ou encore à un mésusage (manque de formation des patients, de leur entourage ou du kinésithérapeute au domicile). Ainsi, l'appareil peut être prescrit au patient (données récoltées dans cette étude), mais cela ne préjuge pas forcément d'une observance thérapeutique optimale. Une autre explication possible est celle d'une action synergique de l'insufflateur-exsufflateur (permettant de mobiliser les sécrétions jusqu'à l'oropharynx) et de l'aspirateur à mucosités (utilisé en aspiration buccale et pharyngée).

Nous n'avons pas non plus mis en évidence d'effet significatif de l'utilisation au domicile d'un aspirateur à mucosités seul, mais il convient de mentionner le faible effectif des patients concernés.

Par ailleurs, une des limites de notre travail est de ne pas avoir pu étudier l'effet des autres traitements visant à lutter contre l'encombrement (traitements pharmacologiques, radiothérapie, kinésithérapie respiratoire).

2) Antécédent de pneumopathie infectieuse

Un autre facteur pronostique péjoratif de la survie post-gastrostomie qui n'avait encore jamais été rapporté est sa réalisation moins d'un mois après la survenue d'une pneumopathie infectieuse. Nos résultats suggèrent ainsi que la pose de la gastrostomie devrait être envisagée à distance (> 1 mois) du dernier épisode pulmonaire infectieux afin de prolonger la survie chez les patients SLA.

3) Utilisation ou non d'un traitement par VNI

De façon étonnante mais concordante avec les données de la littérature^{56,61,63}, le traitement par VNI chez les patients SLA ne paraît pas avoir d'effet pronostique sur la survie après gastrostomie. Ceci suggère que la gastrostomie peut donc effectivement être proposée chez les patients ventilés. Ces résultats sont discutés de manière plus approfondie dans les paragraphes suivants.

III. FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA SURVIE CHEZ LES PATIENTS SOUS VENTILATION NON INVASIVE

Un autre point fort de notre étude est d'avoir analysé un nombre conséquent de patients qui étaient traités par VNI préalablement à la gastrostomie, soit 92 patients (représentant 53% de notre cohorte). Si plusieurs études ont analysé les effets de la VNI lorsqu'elle était utilisée pendant le geste d'insertion de la sonde de gastrostomie, seule une étude⁷³ a, à notre connaissance, analysé l'influence de la durée d'utilisation de la VNI sur la survie post-gastrostomie.

En analyse univariée, les facteurs associés à une survie plus courte chez les patients utilisateurs habituels de la VNI étaient les suivants : délai court entre la mise en place de la VNI et la pose de gastrostomie (< 139 jours), présence d'un encombrement et IMC < 20 kg/m².

Une dépendance importante à la VNI (durée d'utilisation > 16h/jour) était associée à un délai moyen de survenue du décès post-gastrostomie significativement plus rapide qu'en l'absence de dépendance ventilatoire (durée d'utilisation < 8h/jour). Le taux de mortalité précoce (à 1 mois) était également significativement plus important en cas de dépendance ventilatoire (25% chez les utilisateurs > 16h/jour).

L'analyse multivariée a permis de montrer que la présence d'un encombrement important ou sévère multipliait par 2 le risque de décès après gastrostomie. Nous avons également retrouvé une tendance à l'augmentation du risque de décès post-gastrostomie en cas de dépendance à la VNI (utilisation > 8h/jour) mais celle-ci n'atteignait pas le seuil de significativité.

Enfin, nous avons également observé une corrélation inverse entre le délai de survenue du décès et l'âge aux premiers symptômes, l'importance de l'encombrement et le degré de dépendance à la VNI.

A. Facteurs pronostiques en rapport avec les caractéristiques générales chez les patients traités par VNI

1) Délai entre l'initiation de la VNI et la pose de gastrostomie

Les patients traités par VNI chez qui le délai entre l'initiation de la VNI et la pose de gastrostomie était plus court présentaient une survie plus courte. Cette différence est, là encore, probablement en rapport avec une évolution plus rapide de la maladie.

2) Technique d'insertion de la gastrostomie

Nous avons également analysé, dans la sous-population des patients SLA utilisateurs habituels de la VNI, le rôle pronostique de la méthode d'insertion de la gastrostomie.

Chez cette sous-population de patients, il existait une tendance à une survie plus courte avec la voie d'abord radiologique, mais cette différence n'atteignait pas le seuil de

significativité. La voie d'abord radiologique a été utilisée chez la plupart des patients utilisateurs de la VNI, la voie endoscopique n'ayant été retenue que chez 7% d'entre eux (n = 6), effectif possiblement insuffisant pour mettre en évidence un éventuel effet de la voie d'abord sur la survie.

En revanche, il est intéressant de noter que nous n'avons pas mis en évidence d'effet pronostique sur la survie de la méthode d'insertion de la gastrostomie dans le sous-groupe des patients non ventilés alors que, dans cette sous-population, la voie radiologique avait été choisie dans 65% des cas (n = 54) et la voie endoscopique dans 35% (n = 29). Ceci pourrait donc suggérer que l'augmentation du risque de décès observé avec la voie radiologique (x 1.9) dans la population étudiée dans son ensemble est, tout de même, principalement en rapport avec une augmentation du risque dans la sous-population des patients traités par VNI : par exemple, via un impact négatif sur les capacités ventilatoires des douleurs post-opératoires ou de la distension abdominale souvent observées, dans notre expérience, après GPR. Un effectif plus élevé de patients ventilés et gastrostomisés par voie endoscopique nous aurait peut-être permis de confirmer cette hypothèse.

B. Facteurs pronostiques en rapport avec l'état respiratoire chez les patients traités par VNI

1) Degré de dépendance à la VNI

Notre étude est la première à ce jour à montrer que la durée quotidienne d'utilisation de la VNI influe sur le délai de survenue du décès post-gastrostomie dans la SLA.

En effet, le délai de survenue du décès après gastrostomie était significativement plus court chez les patients dont la durée d'utilisation de la VNI était supérieure à 16h/jour par rapport aux patients dont la durée d'utilisation était inférieure à 8h/jour. De plus, le délai de survenue du décès était également inversement corrélé à la durée d'utilisation de la VNI (décès d'autant plus rapide que la dépendance à la VNI était importante). Ainsi, si le fait d'être ou non sous VNI ne semble pas avoir d'impact sur la survie, ce n'est pas le cas du degré de dépendance à la VNI (en termes de nombre d'heures d'utilisation de la VNI par

jour) qui a un impact négatif sur le délai de survenue du décès et également sur le taux de décès à 30 jours.

Ce résultat est en contradiction avec la seule étude ayant cherché à analyser ce paramètre : en effet, Park et collaborateurs⁷³ ont rapporté l'absence de différence de survie après la pose d'une GPR entre 9 patients utilisant la VNI 24h/24 et 16 patients utilisant la VNI de façon intermittente (nombre d'heures d'utilisation par jour non rapporté). Le seuil élevé retenu pour caractériser la dépendance à la ventilation (« 24h/24 » ou « inférieur à 24h/24 ») et le petit nombre de patients peuvent expliquer cette discordance avec nos résultats.

Il faut cependant noter que l'analyse multivariée de notre étude n'a pas permis d'objectiver une augmentation significative du risque de décès en cas de durée d'utilisation de la VNI > 8h/jour. Il est toutefois possible que le seuil choisi (durée d'utilisation de la VNI < 8h) n'ait pas été optimal. Un seuil de < 12h / jour aurait peut-être permis de confirmer l'existence d'une augmentation du risque de décès liée à au degré de dépendance à la VNI, comme cela est suggéré par nos autres résultats.

2) Encombrement et utilisation des systèmes de désencombrement chez les patients ventilés

Chez les patients habituellement traités par VNI, l'encombrement est associé de manière significative à une augmentation du risque de décès après pose de gastrostomie.

De plus, l'utilisation d'un système de désencombrement au domicile apparaît là aussi comme un facteur pronostique bénéfique chez les patients utilisateurs réguliers d'une VNI et encombrés. Contrairement à ce qui est retrouvé chez les patients encombrés étudiés dans notre population globale (patients ventilés et non-ventilés), il existe un effet bénéfique net sur la survie de l'utilisation de l'insufflateur-exsufflateur mécanique *seul* comme système de désencombrement chez les patients traités par VNI. Il est probable que le suivi régulier dont bénéficient ces patients au sein d'un service de pneumologie permette de renforcer

l'éducation du patient et de son entourage à ce système de désencombrement et permette ainsi une meilleure observance thérapeutique.

IV. FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA SURVIE CHEZ LES PATIENTS NON VENTILES

En comparaison avec les patients utilisateurs habituels d'une VNI, nous n'avons pas observé de différence de survie chez les patients non utilisateurs d'une VNI au moment de la gastrostomie. Il est important de noter que ces patients non ventilés présentaient plusieurs caractéristiques classiquement associées à un pronostic plus péjoratif : sur-représentation des formes bulbaires, âge d'apparition de la SLA plus avancé. Le délai entre les premiers symptômes et la pose de la gastrostomie était moindre dans ce sous groupe, pouvant traduire une vitesse évolutive plus importante de la maladie.

Les facteurs pronostiques de la survie retrouvés chez les patients non ventilés n'étaient pas les mêmes que ceux retrouvés chez les patients VNI : un âge avancé à l'apparition des premiers symptômes et un score ALSFRS-R faible au moment de la gastrostomie avaient un impact négatif sur la survie. Il faut également souligner l'absence d'effet de l'encombrement alors même que la proportion de patients encombrés était similaire entre les patients VNI et les patients non VNI. L'analyse multivariée, chez les patients non VNI, n'a finalement retrouvé qu'un seul facteur augmentant significativement le risque de décès : l'âge aux premiers symptômes, mais avec une augmentation faible du risque de décès (risque multiplié par 1.03 pour chaque année d'âge supplémentaire).

Il faut noter que cette population de patients non utilisateurs réguliers de la VNI *au moment de la pose de la gastrostomie*, rassemble des patients hétérogènes sur le plan évolutif puisque parmi eux, certains (33%) ont finalement été traités par VNI après la gastrostomie alors que les deux tiers restants n'ont jamais été ventilés. Parmi ces derniers, une grande partie n'a probablement jamais été ventilée dans une logique de limitation de soins, ce qui pourrait expliquer que le délai moyen de survenue du décès soit plus précoce chez les patients qui *n'ont jamais été ventilés* par rapport au délai moyen de survenue du

décès chez les patients qui ont été *ventilés après la gastrostomie* (même si la différence n'était pas statistiquement significative).

Cette hétérogénéité évolutive sur le plan respiratoire des patients non utilisateurs de la VNI au moment de la gastrostomie, pourrait ainsi en partie expliquer l'absence de différence de survie retrouvée entre les patients VNI et les patients non VNI après la gastrostomie.

V. LIMITES DE L'ETUDE

Notre étude est une étude rétrospective, ce qui nous a permis de collecter des données au sein d'une importante population non sélectionnée, représentative des patients atteints de SLA habituellement pris en charge au sein du centre de la Pitié-Salpêtrière. Elle présente cependant les limites inhérentes aux études rétrospectives, en particulier, un nombre important de données manquantes pour certains paramètres (mesure de la CV par exemple). Ces données manquantes ont pour effet de réduire la taille et la puissance de l'étude.

Une autre limite de cette étude est l'absence de données suffisantes concernant l'état cognitif des patients, qui pourrait également avoir un rôle pronostique sur la survie.

CONCLUSION

Ce travail a permis de déterminer les facteurs pronostiques de la survie après la pose de gastrostomie chez des patients SLA suivis au sein du centre de référence de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Si certains de ces facteurs (notamment l'âge à l'apparition de la SLA et l'indice de masse corporelle au moment de la pose de gastrostomie) avaient déjà été rapportés dans la littérature, d'autres n'avaient, à notre connaissance, jamais été décrits auparavant.

Notre étude corrobore ainsi le fait que la question de la gastrostomie au cours de la prise en charge des patients SLA se doit d'être évoquée le plus précocement possible avec le patient et son entourage, afin d'éviter que l'état nutritionnel du patient ne soit trop altéré au moment de la gastrostomie (idéalement, avant que l'IMC ne soit inférieur à 20 kg/m²).

De plus, la pose de gastrostomie devrait être réalisée à distance d'un épisode de pneumopathie infectieuse, dont la survenue dans le mois précédent l'insertion de la sonde de gastrostomie a montré un effet négatif sur la survie après gastrostomie.

Un autre facteur pronostique péjoratif sur la survie est la présence d'un encombrement oro-pharyngé et/ou bronchique, notamment chez les patients chez qui une VNI a été mise en place avant la pose de la gastrostomie. Lorsque l'indication d'une gastrostomie est discutée chez ces patients, la prescription d'un système de désencombrement au domicile devrait être systématique puisque son utilisation, à laquelle il est nécessaire que les patients et leurs proches soient formés, paraît avoir un effet pronostic bénéfique sur la survie.

Enfin, notre étude est la première à démontrer que la durée d'utilisation quotidienne de la VNI chez les patients ventilés influe sur le délai de survenue du décès post-gastrostomie et qu'une dépendance ventilatoire supérieure à 16 heures par jour est associée à une mortalité précoce accrue. Nos résultats indiquent ainsi que, lorsque la question de l'indication d'une gastrostomie est soulevée chez un patient atteint de SLA ventilé, l'existence d'un encombrement et le degré de dépendance à la ventilation doivent être pris en compte.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Charcot, J.-M. & Joffroy, A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lésions de la substance grise et des faisceaux antérolatéraux de la moelle épinière. *Arch. Physiol. Norm. Pathol.* **2**, 744–760 (1869).
2. Couratier, P. *et al.* Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A review of literature. *Rev. Neurol. (Paris)* **172**, 37–45 (2016).
3. Al-Chalabi, A. & Hardiman, O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat. Rev. Neurol.* **9**, 617–628 (2013).
4. Rosen, D. R. *et al.* Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* **362**, 59–62 (1993).
5. Renton, A. E. *et al.* A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* **72**, 257–268 (2011).
6. DeJesus-Hernandez, M. *et al.* Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* **72**, 245–256 (2011).
7. Millecamps, S. *et al.* Phenotype difference between ALS patients with expanded repeats in C9ORF72 and patients with mutations in other ALS-related genes. *J. Med. Genet.* **49**, 258–263 (2012).
8. Millecamps, S. *et al.* SOD1, ANG, VAPB, TARDBP, and FUS mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis: genotype-phenotype correlations. *J. Med. Genet.* **47**, 554–560 (2010).
9. Van Es, M. A. *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Lond. Engl.* **390**, 2084–2098 (2017).
10. McCombe, P. A. & Henderson, R. D. Effects of gender in amyotrophic lateral sclerosis. *Genet. Med.* **7**, 557–570 (2010).
11. Shoesmith, C. L., Findlater, K., Rowe, A. & Strong, M. J. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **78**, 629–631 (2007).
12. Brooks, B. R. 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.* **124 Suppl**, 96–107 (1994).
13. Brooks, B. R., Miller, R. G., Swash, M., Munsat, T. L. & 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**, 293–299 (2000).
14. de Carvalho, M. *et al.* Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* **119**, 497–503 (2008).
 15. Geevasinga, N. *et al.* Awaji criteria improves the diagnostic sensitivity in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review using individual patient data. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* **127**, 2684–2691 (2016).
 16. Cedarbaum, J. M. *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**, 13–21 (1999).
 17. Desport, J. C. *et al.* Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology* **53**, 1059–1059 (1999).
 18. Desport, J. C. *et al.* Nutritional assessment and survival in ALS patients. *Amyotroph. Lateral Scler. Mot. Neuron Disord. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **1**, 91–96 (2000).
 19. Kasarskis, E. J., Berryman, S., Vanderleest, J. G., Schneider, A. R. & McClain, C. J. Nutritional status of patients with amyotrophic lateral sclerosis: relation to the proximity of death. *Am. J. Clin. Nutr.* **63**, 130–137 (1996).
 20. Dupuis, L., Pradat, P.-F., Ludolph, A. C. & Loeffler, J.-P. Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* **10**, 75–82 (2011).
 21. Desport, J. C. *et al.* Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am. J. Clin. Nutr.* **74**, 328–334 (2001).
 22. Vaisman, N. *et al.* Do patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) have increased energy needs? *J. Neurol. Sci.* **279**, 26–29 (2009).
 23. Jésus, P. *et al.* Hypermetabolism is a deleterious prognostic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur. J. Neurol.* **25**, 97–104 (2018).
 24. Greenwood, D. I. Nutrition Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Nutr. Clin. Pract.* **28**, 392–399 (2013).
 25. Marin, B. *et al.* Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **82**, 628–634 (2011).
 26. Paganoni, S., Deng, J., Jaffa, M., Cudkowicz, M. E. & Wills, A.-M. Body mass index, not dyslipidemia, is an independent predictor of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* **44**, 20–24 (2011).

27. Lyall, R. A., Donaldson, N., Polkey, M. I., Leigh, P. N. & Moxham, J. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J. Neurol.* **124**, 2000–2013 (2001).
28. Chiò, A. *et al.* Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **10**, 310–323 (2009).
29. Lacomblez, L., Bensimon, G., Leigh, P. N., Guillet, P. & Meininger, V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet* **347**, 1425 (1996).
30. Takei, K., Tsuda, K., Takahashi, F. & Palumbo, J. Post-hoc analysis of open-label extension period of study MCI186-19 in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **18**, 64–70 (2017).
31. Bourke, S. C. *et al.* Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* **5**, 140–147 (2006).
32. Berlowitz, D. J. *et al.* Identifying who will benefit from non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease in a clinical cohort. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **87**, 280–286 (2016).
33. Vandenberghe, N. *et al.* Absence of Airway Secretion Accumulation Predicts Tolerance of Noninvasive Ventilation in Subjects With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Respir. Care* **58**, 1424–1432 (2013).
34. Voltz, R. Assisted nutrition: a difficult decision in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* **14**, 671–672 (2015).
35. Scott, A. G. & Austin, H. E. Nasogastric feeding in the management of severe dysphagia in motor neurone disease. *Palliat. Med.* **8**, 45–49 (1994).
36. Rio, A. *et al.* Nutritional factors associated with survival following enteral tube feeding in patients with motor neurone disease: Complications following gastrostomy insertion. *J. Hum. Nutr. Diet.* **23**, 408–415 (2010).
37. Abdelnour-Mallet, M. *et al.* Safety of home parenteral nutrition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a French national survey. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **12**, 178–184 (2011).
38. Jokelainen, M. Amyotrophic lateral sclerosis in Finland. II: Clinical characteristics. *Acta Neurol. Scand.* **56**, 194–204 (1977).
39. Banfi, P. *et al.* Use of Noninvasive Ventilation During Feeding Tube Placement. *Respir. Care* **62**, 1474–1484 (2017).

40. Heffernan, C. *et al.* Nutritional management in MND/ALS patients: an evidence based review. *Amyotroph. Lateral Scler. Mot. Neuron Disord. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **5**, 72–83 (2004).
41. Mazzini, L. *et al.* Percutaneous endoscopic gastrostomy and enteral nutrition in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* **242**, 695–698 (1995).
42. Chiò, A. *et al.* Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology* **59**, 99–103 (2002).
43. Burkhardt, C., Neuwirth, C., Sommacal, A., Andersen, P. M. & Weber, M. Is survival improved by the use of NIV and PEG in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)? A post-mortem study of 80 ALS patients. *PLOS ONE* **12**, e0177555 (2017).
44. Spataro, R., Ficano, L., Piccoli, F. & La Bella, V. Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: effect on survival. *J. Neurol. Sci.* **304**, 44–48 (2011).
45. Strong, M. J., Rowe, A. & Rankin, R. N. Percutaneous gastrojejunostomy in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **169**, 128–132 (1999).
46. Mathus-Vliegen, L. M., Louwense, L. S., Merkus, M. P., Tytgat, G. N. & Vianney de Jong, J. M. Percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis and impaired pulmonary function. *Gastrointest. Endosc.* **40**, 463–469 (1994).
47. Katzberg, H. D. & Benatar, M. Enteral tube feeding for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD004030 (2011). doi:10.1002/14651858.CD004030.pub3
48. Forbes, R. B., Colville, S., Swingler, R. J. & 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.* **251**, 813–817 (2004).
49. Trail, M., Nelson, N. D., Van, J. N., Appel, S. H. & Lai, E. C. A study comparing patients with amyotrophic lateral sclerosis and their caregivers on measures of quality of life, depression, and their attitudes toward treatment options. *J. Neurol. Sci.* **209**, 79–85 (2003).
50. Miller, R. G. *et al.* Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology* **52**, 1311–1323 (1999).
51. Bokuda, K. *et al.* Predictive factors for prognosis following unsedated percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS patients: Post-PEG Prognosis in ALS. *Muscle Nerve* **54**, 277–283 (2016).

52. Thornton, F. J. *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis: enteral nutrition provision--endoscopic or radiologic gastrostomy? *Radiology* **224**, 713–717 (2002).
53. Kasarskis, E. J. *et al.* A retrospective study of percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS patients during the BDNF and CNTF trials. *J. Neurol. Sci.* **169**, 118–125 (1999).
54. Andersen, P. M. *et al.* EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* **19**, (2012).
55. Boitano, L. J., Jordan, T. & Benditt, J. O. Noninvasive ventilation allows gastrostomy tube placement in patients with advanced ALS. *Neurology* **56**, 413–414 (2001).
56. Gregory, S., Siderowf, A., Golaszewski, A. L. & McCluskey, L. Gastrostomy insertion in ALS patients with low vital capacity: respiratory support and survival. *Neurology* **58**, 485–487 (2002).
57. Shaw, A. S. *et al.* Survival of patients with ALS following institution of enteral feeding is related to pre-procedure oximetry: a retrospective review of 98 patients in a single centre. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **7**, 16–21 (2006).
58. Desport, J.-C. *et al.* Complications and survival following radiologically and endoscopically-guided gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler.* **6**, 88–93 (2005).
59. Chiò, A. *et al.* Percutaneous radiological gastrostomy: a safe and effective method of nutritional tube placement in advanced ALS. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **75**, 645–647 (2004).
60. Dorst, J. *et al.* Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective observational study. *J. Neurol.* **262**, 849–858 (2015).
61. Pena, M. J. *et al.* What is the relevance of percutaneous endoscopic gastrostomy on the survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis? *Amyotroph. Lateral Scler.* **13**, 550–554 (2012).
62. ProGas Study Group. Gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ProGas): a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* **14**, 702–709 (2015).
63. Fasano, A. *et al.* Percutaneous endoscopic gastrostomy, body weight loss and survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based registry study. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **18**, 233–242 (2017).
64. Blondet, A. *et al.* Radiologic versus endoscopic placement of percutaneous gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: multivariate analysis of tolerance, efficacy, and survival. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* **21**, 527–533 (2010).

65. Nagashima, K. *et al.* An analysis of prognostic factors after percutaneous endoscopic gastrostomy placement in Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **376**, 202–205 (2017).
66. Chavada, G. *et al.* Evaluation of two different methods for per-oral gastrostomy tube placement in patients with motor neuron disease (MND): PIG versus PEG procedures. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **11**, 531–536 (2010).
67. Allen, J. A. *et al.* Gastrostomy tube placement by endoscopy versus radiologic methods in patients with ALS: A retrospective study of complications and outcome. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **14**, 308–314 (2013).
68. Yang, B. & Shi, X. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus fluoroscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) sufferers with nutritional impairment: A meta-analysis of current studies. *Oncotarget* **8**, (2017).
69. Rio, A. *et al.* Comparison of two percutaneous radiological gastrostomy tubes in the nutritional management of ALS patients. *Amyotroph. Lateral Scler. Mot. Neuron Disord. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **6**, 177–181 (2005).
70. Park, J. H. & Kang, S.-W. Percutaneous radiologic gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis on noninvasive ventilation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **90**, 1026–1029 (2009).
71. Sancho, J. *et al.* Noninvasive respiratory muscle aids during PEG placement in ALS patients with severe ventilatory impairment. *J. Neurol. Sci.* **297**, 55–59 (2010).
72. Czell, D., Bauer, M., Binek, J., Schoch, O. D. & Weber, M. Outcome of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Tube Insertion in Respiratory Impaired Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients Under Non-Invasive Ventilation. *Respir. Care* (2012). doi:10.4187/respcare.02024
73. Sarfaty, M. *et al.* Outcome of percutaneous endoscopic gastrostomy insertion in patients with amyotrophic lateral sclerosis in relation to respiratory dysfunction. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **14**, 528–532 (2013).
74. Nunes, G., Santos, C. A., Grunho, M. & Fonseca, J. Enteral feeding through endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Nutr. Hosp.* **33**, 561 (2016).
75. Strijbos, D., Hofstede, J., Keszthelyi, D., Masclee, A. A. M. & Gilissen, L. P. L. Percutaneous endoscopic gastrostomy under conscious sedation in patients with amyotrophic lateral sclerosis is safe: an observational study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **29**, 1303–1308 (2017).
76. 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* **53**, 1123–1125 (1999).

77. Stambler, N., Charatan, M. & Cedarbaum, J. M. Prognostic indicators of survival in ALS. ALS CNTF Treatment Study Group. *Neurology* **50**, 66–72 (1998).
78. Bouteloup, C. *et al.* Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. *J. Neurol.* **256**, 1236–1242 (2009).
79. Desport, J.-C., Torny, F., Lacoste, M., Preux, P.-M. & Couratier, P. Hypermetabolism in ALS: correlations with clinical and paraclinical parameters. *Neurodegener. Dis.* **2**, 202–207 (2005).
80. Kasarskis, E. J. *et al.* Estimating daily energy expenditure in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Am. J. Clin. Nutr.* **99**, 792–803 (2014).
81. Georges, M., Morélot-Panzini, C., Similowski, T. & Gonzalez-Bermejo, J. Noninvasive ventilation reduces energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Pulm. Med.* **14**, 17 (2014).
82. Körner, S. *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.* **13**, (2013).
83. Patin, F. *et al.* Biological follow-up in amyotrophic lateral sclerosis: decrease in creatinine levels and increase in ferritin levels predict poor prognosis. *Eur. J. Neurol.* **22**, 1385–1390 (2015).
84. Blasco, H. *et al.* A decrease in blood cholesterol after gastrostomy could impact survival in ALS. *Eur. J. Clin. Nutr.* (2017). doi:10.1038/ejcn.2017.54
85. Wills, A.-M. *et al.* Hypercaloric enteral nutrition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Lond. Engl.* **383**, 2065–2072 (2014).
86. Niedermeyer, S., Murn, M. & Choi, P. J. Respiratory Failure in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Chest* (2018). doi:10.1016/j.chest.2018.06.035

Facteurs pronostiques de la survie après gastrostomie chez les patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)

L'alimentation entérale par gastrostomie est souvent utilisée dans la prise en charge des patients SLA. L'objectif de cette étude était d'analyser les facteurs pronostiques de la survie après pose de gastrostomie chez ces patients.

Les données de 175 patients SLA hospitalisés pour la pose d'une gastrostomie par voie endoscopique ou radiologique ont été rétrospectivement collectées. Nous avons analysé l'effet sur la survie des paramètres recueillis par la méthode de Kaplan-Meier et recherché des facteurs prédictifs par une analyse multivariée selon le modèle de Cox.

En analyse univariée, l'âge aux 1^{ers} symptômes > 65 ans, la voie d'abord radiologique, un indice de masse corporelle (IMC) < 20 kg/m², la présence d'un encombrement et un antécédent de pneumopathie dans le mois précédent la pose de gastrostomie étaient associés à une survie moindre. L'utilisation d'un système de désencombrement (aspirateur à mucosités et/ou insufflateur-exsufflateur mécanique) était associée à une meilleure survie chez les patients encombrés. En analyse multivariée, le risque de décès était affecté par l'âge aux 1^{ers} symptômes, la voie d'abord et l'IMC. Chez les patients traités par ventilation non invasive (VNI, n=92), le délai de survenue du décès corrélait négativement avec l'âge aux 1^{ers} symptômes, l'abondance de l'encombrement et le degré de dépendance à la VNI.

La gastrostomie devrait être discutée précocement dans la prise en charge des patients SLA, afin d'éviter sa pose chez des patients sévèrement dénutris. Elle devrait être réalisée à distance d'un épisode de pneumopathie et s'accompagner de la prescription systématique d'un système de désencombrement chez les patients encombrés.

Mots clés : Sclérose latérale amyotrophique, gastrostomie, survie, facteurs pronostiques, ventilation non invasive

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06**