



HAL
open science

Le syndrome de Kleine-Levin : état des connaissances neuropsychiatriques, revue systématique de la littérature et présentation d'un cas clinique (case report)

Antoine Jourdir

► To cite this version:

Antoine Jourdir. Le syndrome de Kleine-Levin : état des connaissances neuropsychiatriques, revue systématique de la littérature et présentation d'un cas clinique (case report). Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03222278

HAL Id: dumas-03222278

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03222278v1>

Submitted on 10 May 2021

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.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2021

N°

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

JOURDIER Antoine

NE LE 18 Août 1992 A ABBEVILLE (Somme)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1er Avril 2021

LE SYNDROME DE KLEINE-LEVIN :

ETAT DES CONNAISSANCES NEUROPSYCHIATRIQUES,

REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE

ET PRESENTATION D'UN CAS CLINIQUE (CASE REPORT).

PRESIDENT DE JURY : Monsieur le Professeur GUILLIN Olivier

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur NAVARRE Christian

MEMBRES DU JURY : Madame le Professeur GERARDIN Priscille

Monsieur le Professeur MALTETE David

Madame le Docteur CHASTAN Nathalie

Par délibération en date du 3 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

LISTE DES PROFESSEURS DE LA FACULTE, DES MAITRES DE CONFERENCES, ET DES RESPONSABLES DE DISCIPLINES

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>urnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne

Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>sunombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine SAULNIER	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Chervin HASSEL	Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina GUAOUA-ELJADDI	Informatique
Mme Clémence MEAUSSONE	Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS

1. INTRODUCTION

2. MÉTHODE

2.1 Stratégie de recherche

2.2 Sélection des études

3. RESULTATS

3.1. Définition

3.2. Histoire du syndrome

3.3. Epidémiologie

3.4. Différentes formes cliniques

3.5. Symptomatologie

- Symptômes neurologiques
- Symptômes neuropsychiatriques
- Symptômes psychiatriques

3.6. Diagnostic différentiel

- Troubles psychiatriques
- Troubles neurologiques
- Pathologies du sommeil

3.7. Evolution du syndrome, pronostic

3.8. Examens complémentaires

- Électroencéphalogramme
- Polysomnographie
- Analyses biologiques (Sang, LCR)

- Imagerie cérébrale morphologique/anatomique
 - Imagerie cérébrale fonctionnelle
- 3.9. Hypothèses étiopathogéniques du syndrome
- Hypothèses auto-immune et inflammatoire
 - Hypothèse génétique
- 3.10. Prise en charge thérapeutique
- Traitement(s) des épisodes et traitement de fond du SKL
4. RAPPORT DE CAS CLINIQUE (CASE REPORT)
5. DISCUSSION
6. CONCLUSION
7. ANNEXES

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

Angio-TDM des TSA : Angie-tomodensitométrie des troncs supra-aortiques

B-HCG : Human Chorionic Gonadotrophin

BZD : Benzodiazépines

CHSR : Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CMV : Cytomégalovirus

CRP : Protéine C réactive

EBV : Epstein-Barr Virus

ECG : Électrocardiogramme

EEG : Électroencéphalogramme

FDG-PET : FluoroDésoxyGlucose-PositronEmissionTomography

GCS : Glasgow Coma Scale (Echelle de Glasgow)

G-CSF : Granulocyte Colony-Stimulating-Factor

GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating-Factor

HDHD1 : Haloacid Dehalogenase-like Hydroxylase Domain containing 1

HHV6 : Herpèsvirus Humain de type 6

HLA : Human Leukocyte Antigen

HSV (1 et 2) : Herpes Simplex Virus (1 et 2)

ICAM-1 (ou CD54) : InterCellular Adhesion Molecule - 1

ICSD : International Classification of Sleep Disorders

IFN (α, β, γ) : Interférons alpha, bêta, gamma

IL : Interleukines

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

IV-MP : Méthylpredisolone Intraveineuse

LCR : Liquide céphalo-rachidien

NFS : Numération Formule Sanguine

NGF : Nerve Growth Factor

ORL : Oto-Rhino-Laryngologiste

PET-Scan : Scanner (TDM) par Tomographie par Emission de Positons

PL : Ponction Lombaire

SAU : Service d'Accueil des Urgences

SEP : Sclérose En Plaques

SKL : Syndrome de Kleine-Levin

sICAM-1 : Soluble Inter Cellular Adhesion Molecule - 1

SPDTU : Soins Psychiatriques à la Demande d'un Tiers en Urgence

sVCAM1 : Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (biomarker of endothelium dysfunction)

TCA : Temps de Cephaline Activée

TDAH : Trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention

TDM : Tomodensitométrie

TEMP : Tomographie par Emission Monophotonique (Scintigraphie au Tc-99)

TEP : Tomographie par Emission de Positons

TGF (α,β) : Transforming Growth Factor

TNF (α,β) : Facteur de Nécrose Tumorale

TP : Taux de Prothrombine (Temps de Quick)

TSH : Thyroid Stimulating Hormone (Thyréostimuline)

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VHA : Virus de l'Hépatite A

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VPPB : Vertiges paroxystiques positionnels bénins

VS : Vitesse de Sédimentation

VZV : Virus Zona-Varicelle

UNACOR : UNité d'ACcueil et d'ORientation

UNP : Unité de Neurologie Polyvalente

18F-FDG : 18 Fluor - FluoroDésoxyGlucose (utilisé dans la TEP)

1. INTRODUCTION

Le syndrome de Kleine-Levin (SKL) est un trouble rare de type récurrent-rémittent qui touche principalement les adolescents et jeunes adultes.

Il se caractérise par des épisodes soudains et récurrents d'hypersomnie majeure ainsi que des troubles cognitifs et comportementaux, alternant avec des périodes asymptomatiques.

Le diagnostic est presque exclusivement basé sur les symptômes, bien que l'imagerie fonctionnelle du cerveau puisse être utile dans les cas plus difficiles.

Le diagnostic est souvent retardé parce que le trouble est extrêmement rare (1 à 5 par million de personnes), que sa sémiologie emprunte à la fois au domaine de la neurologie et de la psychiatrie, et qu'il reste mal connu des professionnels de santé.

Lorsque les symptômes comportementaux (désinhibition de type frontale, apathie) et/ou psychotiques (hallucinations, délires) sont importants, les patients reçoivent un bilan de bouffée délirante aiguë et si celui-ci revient normal, ils peuvent être envoyés dans des services psychiatriques, où ils peuvent répondre aux critères de dépressions atypiques ou d'épisodes psychotiques aigus et, par conséquent, recevoir des neuroleptiques.

Finalement, la disparition soudaine des symptômes et leur réapparition quelques semaines ou mois plus tard peuvent contribuer à évoquer un diagnostic de SKL lors du suivi.

Les patients peuvent alors être finalement envoyés dans des centres de référence pour cette maladie rare afin d'en obtenir la confirmation et la prise en charge.

En l'absence de marqueurs biologiques spécifiques, le diagnostic reste surtout clinique.

Bien que la triade « classique » associant hypersomnie avec hyperphagie et hypersexualité a initialement été considérée comme les symptômes-clés du syndrome

de Kleine-Levin, les connaissances actuelles neuropsychiatriques nous montrent qu'ils se manifestent ensemble dans seulement 45 % des cas (Arnulf, et al., 2008).

Pendant les épisodes, trois symptômes apparaissent majoritaires : une hypersomnie (avec une fatigue intense), des troubles cognitifs et un sentiment de déréalisation [1 ; 2].

Dans un premier temps, nous réaliserons une revue systématique de la littérature de manière à identifier les principales connaissances actuelles neuropsychiatriques, dans la littérature médicale, sur le syndrome de Kleine-Levin, de manière à savoir l'évoquer en tant que professionnel médical notamment, ou encore de s'intéresser aux pistes thérapeutiques récentes.

Dans un deuxième temps, nous présenterons un rapport de cas clinique (« Case-Report ») d'un patient jeune adulte ayant été orienté en psychiatrie à l'UNACOR du CHSR après un passage aux urgences médicales du CHU de Rouen, devant un tableau de premier épisode délirant aigu et qui déclarait en réalité son premier épisode symptomatique de SKL.

2. METHODE

2.1. Stratégie de recherche

Pour réaliser cette revue de la littérature, les mots-clefs de l'équation de recherche ont été entrés dans les moteurs de recherche des bases de données suivantes : PubMed, SUDOC, Cochrane Library et CISMef.

Cette revue de la littérature avait pour objectif principal de répondre à la question : quel est l'état des connaissances neuropsychiatriques dans la littérature scientifique sur le syndrome de Kleine-Levin en 2020 ?

L'équation de recherche utilisée dans PubMed était limitée aux titres et résumés, ainsi qu'aux langues anglaise et française, pour la période du 01/01/2015 au 31/12/2020 et était donc la suivante :

("Kleine-Levin Syndrome"[mh]) AND (English[lang] OR French[lang]) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "2020/12/31"[PDAT])

Les recherches dans les autres bases ont été adaptées avec utilisation des termes « Kleine-Levin Syndrome » et sélection des critères de langue (français, anglais) et des dates de publication (01/01/2015 au 31/12/2020).

2.2. Sélection des études

Une sélection a été faite, à la lecture des titres et des résumés, selon les critères d'inclusion suivants : études médicales, qualitatives ou quantitatives, observationnelles ou interventionnelles, publiées entre le 01/01/2015 et le 31/12/2020, et portant sur le syndrome de Kleine-Levin (épidémiologie, sémiologie, examens complémentaires, évolution, diagnostic différentiel, hypothèses étiopathogéniques, prise en charge).

Étaient exclus les doublons, les articles rédigés avant 2015 ou dans une autre langue que le français ou l'anglais, les rapports de cas isolés et les études ne portant pas

principalement sur le syndrome de Kleine-Levin (mais qui l'abordaient uniquement comme comorbidité ou diagnostic différentiel).

Ont été identifiés : 53 résultats sur PUBMED; 3 sur Cochrane Library, 20 sur SUDOC, et 5 sur CISMef.

Après procédure de sélection des études (résumée dans le diagramme de flux PRISMA, figure 1), 15 références ont donc finalement été retenues.

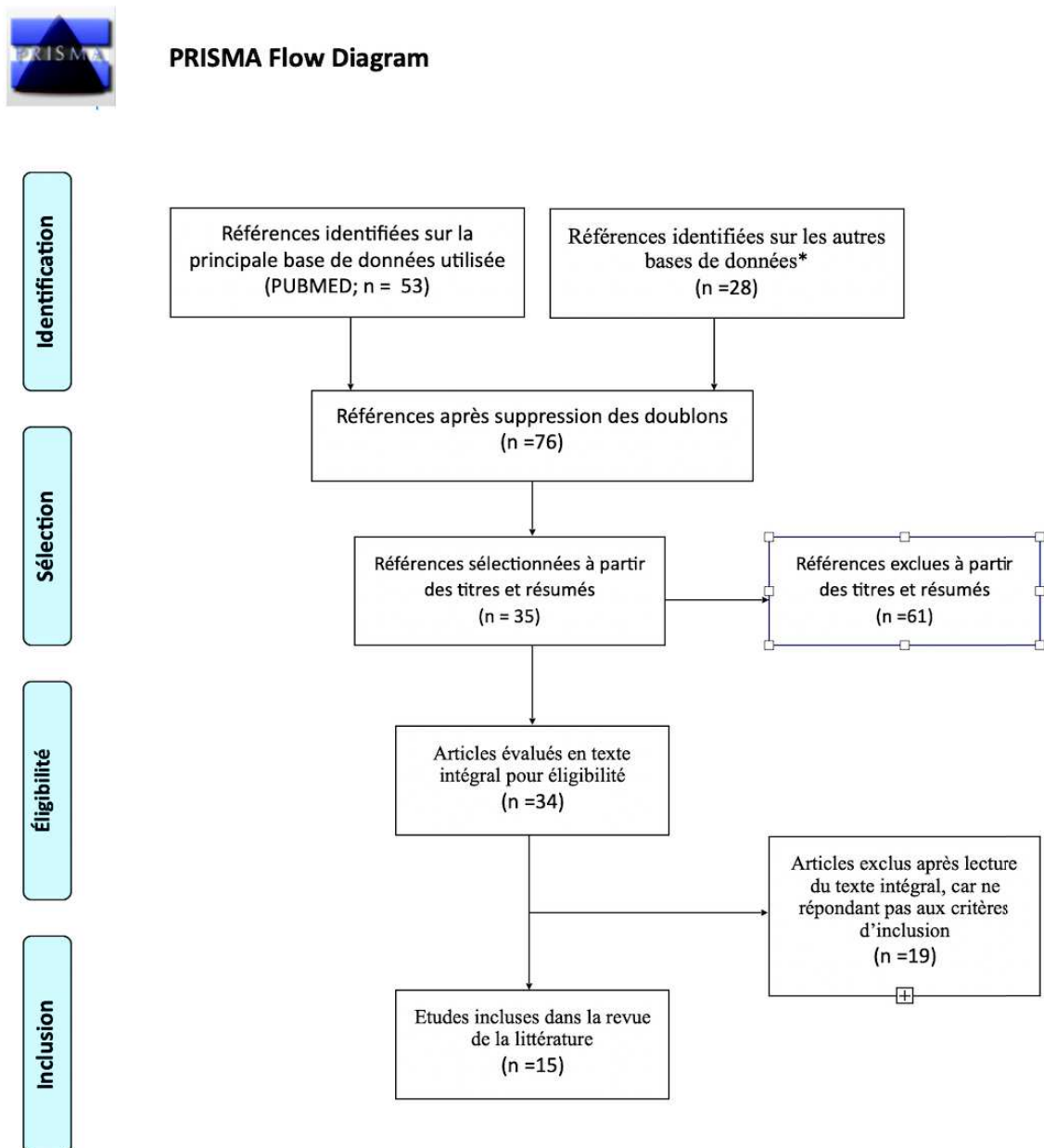


Figure 1, Diagramme de flux de PRISMA.
(*CISMef, Cochrane Library, SUDOC.)

3. RESULTATS

3.1. Définition

Le syndrome de Kleine-Levin est un trouble neuropsychiatrique récurrent rare [1].

La classification internationale des troubles du sommeil (ICSD, 2014) la classe parmi les hypersomnies d'origine centrale, au côté notamment des narcolepsies et de l'hypersomnie idiopathique, dont il se distingue par son aspect intermittent [1 ; 2].

Son diagnostic est clinique, il repose sur au moins 2 épisodes distincts d'hypersomnie sur une année, durant de 2 à 42 jours entrecoupés de longues périodes (semaines ou mois) avec une conscience, une humeur, une cognition et un comportement normaux ; après exclusion de troubles neurologiques, psychiatriques ou de l'usage de substances [1 ; 2].

En plus de l'hypersomnie, on retrouve pendant les épisodes au moins un des symptômes suivants : troubles cognitifs et perceptifs (confusion, sentiment de déréalisation, hallucinations) ; troubles du comportement ; troubles du comportement alimentaire (hyperphagie ou hyporexie) ; désinhibition [1 ; 2].

Le tableau clinique est caractérisé par un polymorphisme, regroupant des symptômes neurologiques « purs », neuro-psychiatriques et psychiatriques « purs » avec l'hypersomnie comme principal symptôme [1].

L'hypersomnie peut se définir comme une envie irrépressible de dormir pendant la journée avec un besoin de sommeil qui excède 10 heures par jour en l'absence de privation de sommeil préalable ou de maladies du sommeil [1].

3.2. Histoire du syndrome

En 1862, le psychiatre français Alexandre Briere de Boismont, s'intéressant aux phénomènes hallucinatoires et aux états de rêves, rapporte pour la première fois la description d'un jeune anglais vivant ce qu'il appelait une « double conscience » [2].

« Je dois à l'obligeance de notre ami le docteur Wilson, médecin de l'hôpital de Middlesex, raconte le docteur Binns, d'avoir pu observer un cas très remarquable de double conscience chez un enfant. »

« Le sujet de cette observation était défiant, timide et modeste ; il mangeait modérément ; dans son état naturel, ses actes dénotaient un caractère honnête et scrupuleux ; mais, lorsque le changement morbide arrivait, il perdait toutes ces qualités. Il dormait beaucoup, ne pouvait qu'être difficilement réveillé, et dès qu'il était levé, il chantait, récitait et improvisait avec beaucoup de feu et d'aplomb. Quand il ne dormait pas, il dévorait. Sortait-il de son lit pour se diriger vers celui d'un autre malade, il s'emparait sans scrupule et ouvertement de tous les aliments qu'il trouvait sous sa main. Malgré sa singulière affection, il était intelligent et habile » [2].

En 1925, le neurologue allemand Willi Kleine décrit neuf jeunes patients souffrant d'épisodes d'hypersomnie profonde, de quelques jours à quelques semaines, alternant avec de longues périodes de vigilance [2]. Chez deux d'entre eux, il retrouvait un appétit excessif.

En 1936, le psychiatre américain Max Levin insiste sur l'association de périodes de forte somnolence avec un besoin morbide, irrépressible, de manger et appelle cette maladie : « periodic somnolence-hungry » [1 ; 2].

Le syndrome de Kleine-Levin prend définitivement son nom en 1962 lorsque MacDonald Critchley et H. Lovell Hoffman décrivent 11 nouveaux cas, des jeunes soldats de la Marine royale britannique ayant combattu lors de la 2^{de} Guerre Mondiale. Ils considèrent alors que la maladie ne touche que des hommes (ils excluent les cas de femmes qu'ils considèrent comme « douteux », même ceux décrits par

Kleine), qu'elle se déclare à l'adolescence et au début de l'âge adulte, et se définit comme associant une hypersomnie récurrente, une compulsion à manger, et une tendance des symptômes à disparaître spontanément [1 ; 2].

Les psychiatres notent que la récurrence et la symptomatologie des épisodes présentent de nombreuses similitudes avec les troubles de l'humeur et que les thymorégulateurs sont parfois efficaces chez ces patients. Notamment, certains patients semblent déprimés pendant les épisodes et sont temporairement hypomaniaques lors de la récupération [1 ; 2].

Dans les années 1970, le SKL nourrit des théories psychanalytiques et psychodynamiques avant d'être considéré comme un trouble d'origine organique, neurologique, notamment grâce aux analyses post-mortem montrant des inflammations sous-corticales (Carpenter, et al., 1982) [1 ; 2].

La recherche s'accélère au début du 21ème siècle avec les publications de cas isolés et de petites cohortes. Ainsi, au début des années 2000 deux séries rétrospectives de 34 patients en Israël (Gadoth, et al., 2001), et de 30 patients européens sont décrites (Dauvilliers, et al., 2002).

Plus récemment, la Fondation Kleine-Levin en Californie (<http://klsfoundation.org/>) est créée à l'initiative d'une famille atteinte par le syndrome, et demande du soutien à l'Université de Stanford pour déployer un programme de recherche.

Une méta-analyse identifie 186 cas de SKL, dont 18 cas secondaires, reportés entre 1962 et 2004 dans la littérature internationale de toute langue (Arnulf, et al., 2005).

Les cas répertoriés sont décrits sur tous les continents (Figure 1). Enfin, la première large cohorte prospective, incluant 108 patients, est décrite en 2008 (Arnulf, et al., 2008) [2].

En France, suite au « plan national maladies rares » en 2005, le centre de référence « Hypersomnie idiopathique, narcolepsie et syndrome de Kleine-Levin » a vu le jour, coordonné par l'unité des troubles du sommeil du centre hospitalier universitaire de Montpellier (Pr. Yves Dauvilliers), associé avec le service de sommeil et

d'explorations fonctionnelles neuropédiatriques de l'hôpital Mère-Enfant à Lyon (Dr Patricia Franco), le service de psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent de l'hôpital Robert Debré à Paris (Dr Michel Lecendreux), le service des pathologies du sommeil de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris (Pr. Isabelle Arnulf) et le service de physiologie et explorations fonctionnelles de l'hôpital Henri Mondor à Créteil (Dr Xavier Drouot) [2].

Un programme hospitalier de recherche clinique multicentrique (promotion Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) a été mis en place en 2007, coordonné par le Pr. Arnulf, pour la création d'une collection biologique (sérum, LCR) et d'une base de données cliniques pour les hypersomnies d'origine centrale, dont le SLK, constituant ainsi l'une des plus grandes cohortes mondiales du syndrome [2].

En l'absence de marqueurs biologiques spécifiques, le diagnostic est exclusivement clinique. Bien que l'hypersomnie avec hyperphagie et hypersexualité furent initialement considérés comme les symptômes-clés du syndrome de Kleine-Levin (Brierre de Boismont, 1862 ; Levin, 1936 ; Critchley, 1962 ; Dauvilliers, et al., 2002 ; Arnulf, et al., 2005), l'expérience montre qu'ils se manifestent ensemble dans seulement 45 % des cas (Arnulf, et al., 2008) [1 ; 2].

Les connaissances neuropsychiatriques de ce syndrome ont considérablement évolué dans cette deuxième décennie du 21^{ème} siècle.

3.3. Epidémiologie

La prévalence du SKL est d'environ 4 cas par million d'habitants en France ; l'expérience du centre de référence français et les rapports de plusieurs études internationales estiment la prévalence mondiale à 1,5 cas par million d'habitants [1 ; 2].

Une incidence de 0,3 nouveau cas / million d'habitants / an a ainsi été calculée, avec des prévalences plus importantes en Pays de la Loire et en Picardie [1 ; 2].

Cependant, le trouble a été décrit dans tous les continents et toutes les ethnies, bien que sa prévalence élevée en Israël et sa fréquence plus élevée (14%) chez les patients d'origine juive ashkénaze aux États-Unis (par rapport au recensement national), n'ont pas été retrouvées dans la cohorte française.

Dans 85% des cas, le trouble débute à l'adolescence (âge médian de 15 ans), l'apparition avant 12 ans et après 20 ans étant rare. Il y a une prédominance masculine, avec 66% de garçons et 33% de filles touchés [1].

Des difficultés à la naissance (travail anormalement long, hypoxie, prématurité ou naissance post-terme) ont été rapportées chez 25 % des patients, et 15 % avaient eu un retard développemental à la lecture, à la marche ou à la parole [1 ; 2].

La plupart des cas sont sporadiques. On retrouve cependant dans les séries rétrospectives et prospective 5 à 6 % de cas issus de familles multiplex [1 ; 2].

Des comorbidités génétiques ont été trouvées plus fréquemment chez les patients avec SKL : le syndrome de Klinefelter, la maladie de Willebrand, la polykystose rénale, les troubles du spectre de l'autisme ou encore le retard développemental de cause inconnue (Arnulf, et al., 2008b). Ces données orientent vers une prédisposition génétique à la maladie. En revanche, dans les familles de patients souffrant de SLK, la prédisposition à une autre maladie psychiatrique (particulièrement dépression et trouble bipolaire), neurodégénérative, génétique ou auto-immune n'était pas plus élevée que chez les familles de volontaires sains (Arnulf, et al., 2008b) [2].

3.4. Différentes formes cliniques

Dans le SKL, on retrouve des épisodes récurrents-rémittents.

Ces épisodes commencent brusquement (en quelques heures) dans la moitié des cas et progressivement (en quelques jours) dans l'autre moitié des cas.

Les épisodes durent en moyenne 13 jours et surviennent en moyenne tous les 3 mois [1].

Cependant, le tableau est très variable et peut comprendre des épisodes courts (environ 7 jours) tous les mois chez les jeunes patients ou alors des épisodes prolongés de 6 mois avec principalement de l'apathie et une altération de la cognition.

Un tiers des patients ont au moins un épisode d'une durée supérieure à 30 jours [1].

Par consensus, un épisode dure au minimum 2 jours [2] et, chez la plupart des patients, est monophasique, c'est-à-dire que tous les symptômes de l'épisode sont présents pendant la totalité de l'épisode et une seule phase. De rares patients SKL peuvent présenter des épisodes biphasiques, consistant en une phase d'excitation, de désinhibition et parfois d'insomnie pendant quelques jours, suivie d'une période plus longue d'hypersomnie (ou bien dans l'ordre chronologique inverse). La fréquence et la durée des épisodes sont imprévisibles, bien que les patients présentant des épisodes prolongés au début de la maladie continuent généralement à avoir des épisodes aussi longs et des durées de maladie plus longues [1].

Dans une série de 108 cas aux États-Unis, les patients ont eu en moyenne 19 épisodes d'une durée moyenne de 13 jours et l'intervalle moyen entre les épisodes était de 5,7 mois (fourchette : 0,5-66) [1].

Sur plusieurs années, la fréquence (mais pas la durée) des épisodes diminue souvent et les épisodes comprennent moins d'hypersomnie, ce qui démasque alors d'autres symptômes tels que l'apathie, la déréalisation et une fatigue importante [1].

Dans 89 % des cas, un facteur déclenchant identifiable est retrouvé juste avant le premier épisode : principalement des infections (72 %) telles que la grippe, le rhume ou la gastro-entérite, mais aussi l'ingestion d'alcool (23 %), la privation de sommeil, un stress inhabituel ou encore un traumatisme crânien [1] ; ces mêmes facteurs sont retrouvés, bien que moins fréquemment, dans les épisodes suivants [1]. Certains épisodes peuvent également apparaître autour de la période menstruelle chez la femme, mais celles-ci sont souvent irrégulières chez la femme jeune, ce qui suggère que le lien est faible.

La durée médiane de la maladie est d'environ 8 à 14 ans [1 ; 2] : les épisodes ont tendance à devenir moins fréquents et moins graves avec l'âge, et de nombreux patients sont "guéris" après l'âge 30 ans. Cependant, certains patients (principalement ceux dont l'apparition du SKL est antérieure à 12 ans ou postérieure à 20 ans) peuvent encore avoir des épisodes au-delà de cet âge, et de rares patients peuvent avoir des rechutes tardives, parfois même après 10-15 ans sans épisode [1].

Bien que le SKL soit une maladie rare, il est possible d'observer différentes formes cliniques dans de grandes cohortes. [1 ; 2].

Contrairement aux petites séries historiques, le SKL n'implique pas nécessairement la triade hypersomnie, hyperphagie, hypersexualité (présente chez seulement 45% des patients) ; au contraire, l'association hypersomnie, confusion, apathie, déréalisation, irritabilité est présente chez quasiment 100% des patients [1 ; 2].

Néanmoins, il existe des formes qualifiées aujourd'hui de "bénignes" de SKL : certains patients connaissent des périodes symptomatiques d'une semaine, deux ou trois fois par an ; d'autres peuvent connaître des épisodes de 7 à 10 jours par mois.

D'autres ont des épisodes très prolongés (3 à 6 mois) avec une altération de la cognition, de l'apathie et des hypersomnies de plus de 24 heures. De plus, certains patients peuvent connaître 40 à 80 épisodes sans aucun signe de guérison.

Dans l'ensemble, il conviendrait de remettre en question le concept de SKL en tant que maladie bénigne qui disparaît spontanément.

D'ailleurs, un syndrome de stress post-traumatique secondaire à un ou plusieurs épisodes, est observé chez 10 % des patients, et se manifeste par la présence de symptômes neuropsychiatriques avant l'apparition du syndrome et persiste entre les épisodes [1].

3.5. Symptomatologie détaillée des épisodes de SKL

Selon un consensus médical (classification internationale des troubles du sommeil (ICSD, 2014)), les critères de diagnostic du SKL sont cliniques et comprennent au moins deux épisodes distincts d'une durée de 2 à 42 jours ; se répétant le plus souvent au moins une fois par an ; avec un sommeil, une humeur, un comportement et une cognition se normalisant entre les épisodes ; et sans autre meilleure explication des symptômes [1 ; 2].

Ces épisodes doivent comprendre une hypersomnie grave combinée à au moins un des symptômes suivants : dysfonctionnement cognitif, altération de la perception, troubles alimentaires et/ou comportement désinhibé [1 ; 2].

Certains symptômes sont presque toujours présents, au moins pendant les premières années de la maladie, notamment l'hypersomnie, les troubles cognitifs, la déréalisation, l'apathie et l'irritabilité [1].

Les fréquences des autres symptômes, tels que l'hypersexualité, l'hyperphagie, les hallucinations ou autres éléments délirants, sont plus faibles et varient selon les patients et les épisodes.

Dans la littérature, on retrouve le plus souvent une classification des symptômes en trois catégories (Fig. 2) : les symptômes neurologiques « purs », les symptômes psychiatriques « purs » et les symptômes mixtes neuropsychiatriques.

Symptoms during episodes

Neurological	Neuropsychiatric	Psychiatric
<ul style="list-style-type: none">• Hypersomnia (15-22h/d)• Altered cognition<ul style="list-style-type: none">▪ Mental slowness▪ Confusion▪ Post-episode amnesia• « Meningitis like »<ul style="list-style-type: none">▪ Headache▪ Photophobia▪ Painful hyperacusia	<ul style="list-style-type: none">• Derealisation /altered perception• Apathy• Disinhibition<ul style="list-style-type: none">▪ Megaphagia▪ Hypersexuality• Regressive behavior, puerility	<ul style="list-style-type: none">• Irritability• Depressive or flat mood• Anxiety• Psychotic symptoms<ul style="list-style-type: none">▪ Reference ideas▪ Hallucinations▪ Delusion

Figure 2 : Symptômes typiques durant les épisodes de SKL; presque toujours présents en bleu, occasionnellement présents en noir.

3.5.1. Symptômes neurologiques « purs »

- Hypersomnie :

C'est un symptôme essentiel et obligatoire, au moins pendant les premières années de la maladie, ce qui explique pourquoi la plupart des patients sont diagnostiqués dans des centres du sommeil.

La durée du sommeil pendant les épisodes de SKL est extrêmement prolongée (surtout chez les adolescents) avec une médiane de 18 h/jour.

La plupart des patients sont difficiles à réveiller, se réveillant spontanément pour uriner et manger, mais sont irritables voire agressifs lorsqu'ils sont réveillés ou empêchés de dormir par l'entourage.

D'une hypersomnie franche lors des premiers épisodes, celle-ci évolue vers une fatigue extrême lors des épisodes ultérieurs, en particulier lors d'épisodes prolongés.

La plupart des patients présentent ainsi une importante période de sommeil prolongé toute la nuit et qui se prolonge au-delà de midi le lendemain ; suivie d'une longue sieste non réparatrice l'après-midi. Il peut y avoir une petite fenêtre de clarté et d'éveil vers 18h00 le soir [1 ; 2].

- Troubles cognitifs :

Au cours de ces épisodes, on retrouve très fréquemment une bradypsychie, de la confusion et de l'amnésie.

Les patients cessent de parler spontanément, n'entament pas de conversation et répondent lentement, en général par "oui" ou "non" ou par des plaintes.

Interrogés après l'épisode, les patients déclarent avoir eu des difficultés à comprendre la question ou des craintes de ne pas pouvoir répondre ; en conséquence, ils parlent et communiquent moins.

Cette difficulté de communication est l'une des raisons pour lesquelles les patients ont tendance à garder leur téléphone portable éteint, ne répondant pas aux appels ou, au mieux, sont à peine capables de répondre par de courts messages assez pauvres en contenu dans le fond comme dans la forme.

Certains patients qui débutent un épisode tout en travaillant signalent qu'ils ne comprennent soudainement plus les ordres de leur supérieur hiérarchique, ou qu'ils n'ont plus aucune idée de la manière d'accomplir une tâche ou d'utiliser des outils.

Presque tous les patients deviennent confus dans le temps (ce qui est compréhensible s'ils dorment pendant 21/24 h et se réveillent au milieu de la nuit), et certains sont également confus dans l'espace.

Les patients lisent aussi plus lentement, mais sans alexie, et ont des difficultés à accomplir deux tâches simultanément. Dans un rapport de cas, un patient a comparé sa fonction cognitive à celle d'un téléviseur avec un seul canal pendant les périodes symptomatiques et plusieurs canaux pendant les périodes asymptomatiques.

L'amnésie antérograde est fréquente, les patients ne se souviennent pas ou seulement partiellement de ce qui s'est passé pendant un épisode.

L'examen neurologique est normal au cours d'un épisode : les réflexes ostéo-tendineux sont normaux, on ne retrouve pas de syndrome pyramidal ou extrapyramidal, pas de déficit sensitivomoteur ou autre signe de localisation.

On retrouve cependant quelques cas d'épisodes d'ataxies optiques [1 ; 2].

- Photophobie et hyperacousie douloureuse :

Ces symptômes sont courants; alors que les céphalées et la transpiration sont plus inhabituelles [1].

D'autres signes autonomes sont rares, il s'agit notamment d'une tension artérielle anormalement élevée ou basse, de bradycardie ou de tachycardie, et de respiration ataxique.

Le schéma de la pression artérielle sur 24 heures est aplati, avec une perte de la baisse habituelle pendant la nuit et une augmentation pendant la journée [1 ; 2 ; 14].

On ignore si cette pression artérielle continuellement basse est primaire ou secondaire au grand nombre d'heures passées en position allongée [1 ; 2 ; 14].

3.5.2. *Symptômes psychiatriques « purs »*

- Fluctuations thymiques :

On observe une thymie triste ou un émoussement des affects chez environ la moitié des patients [1]. Cette humeur dépressive peut parfois ne durer qu'une seule journée (notamment lors de la fin d'un épisode), alors qu'à l'inverse on peut retrouver un sentiment d'incurabilité et des idées suicidaires ; heureusement, les tentatives de suicide restent rares [1], probablement en partie parce que leur apathie majeure concomitante est préventive.

Dans de rares cas, un véritable épisode dépressif caractérisé s'installe et dépasse l'épisode de SKL.

Le plus souvent la fin d'un épisode est généralement caractérisée par un profond sentiment de soulagement, de logorrhée, d'exaltation et d'insomnie pendant 1 ou 2 jours.

- Anxiété :

L'anxiété est retrouvée chez 70 % des patients, qui ont peur d'être laissés seuls à la maison (et encore plus à l'hôpital), ou encore de sortir et de voir d'autres personnes.

- Irritabilité :

L'irritabilité est quasi-constante lors des épisodes de SKL [1].

Certains patients peuvent devenir agressifs, surtout lorsqu'on les empêche de se reposer. Des rapports de cas ont décrit un enfant ayant battu sa grand-mère, un patient adulte ayant battu son chien, un autre enfant ayant mordu son père, un adolescent ayant craché au visage de son médecin, un autre a eu un tel accès de colère à l'école que la police a dû évacuer la salle de classe [1], ou encore deux adolescents ont utilisé des couteaux pour menacer leur famille [1].

- Symptômes psychotiques :

Des éléments délirants sont décrits chez un tiers des patients [1 ; 2]. Le délire peut être de mécanisme hallucinatoire : « un serpent près du lit », « un homme dangereux avec un ours dans l'ascenseur de l'hôpital ».

On retrouve également des épisodes délirants de mécanismes multiples (intuitif, interprétatif, imaginatif, hallucinatoire, automatisme mental) de thématiques multiples (persécutive, mystique, fantastique, etc) avec adhésion souvent totale et avec parfois un syndrome d'influence ou bien encore des idées délirantes de référence (28% des patients [1]).

Certains patients prétendent pouvoir deviner l'identité d'un appelant lorsque le téléphone sonne, ou arrêter une horloge par la pensée, ou encore avoir l'impression d'avoir réellement "vécu" un film qu'ils regardent, ou encore avoir le sentiment d'être la cible d'un complot visant à l'empoisonner, se croire messager de Dieu ou encore entendre des voix leur disant de tuer leur père.

Ces épisodes délirants sont généralement de courte durée, de quelques heures à quelques jours seulement, et s'arrêtent spontanément.

Dans une étude française, 21 % des patients avaient été admis dans un hôpital psychiatrique avant ou après le diagnostic définitif de SKL [1], parce que le diagnostic n'avait pas encore été posé ou que les symptômes psychiatriques (principalement l'agressivité et les délires) étaient suffisamment dérangeants ou dangereux pour les patients ou leur famille pour qu'ils soient placés dans un service psychiatrique ou tout

simplement parce que ces symptômes psychiatriques étaient au premier plan ; comme nous le verrons dans notre rapport de cas.

3.5.3. Symptômes « mixtes » neuropsychiatriques

- Apathie :

C'est le symptôme neuropsychiatrique le plus évident du SKL, et il touche tous les patients [1].

Contrairement à leurs habitudes, les jeunes patients arrêtent soudainement d'utiliser leur téléphone portable, de jouer à des jeux vidéo, de regarder des émissions à la télévision, d'utiliser les réseaux sociaux, de voir leurs amis, de prendre soin de leur apparence physique, de prendre des douches, d'engager une conversation, de fumer, etc.

Au lieu de cela, on retrouve une clinophilie : ils restent dans leur chambre, allongés dans leur lit avec les rideaux et les volets fermés.

Lorsqu'ils sont observés à l'hôpital pendant un épisode, ils ont l'air épuisés, endormis ou gardent les yeux fermés, totalement indifférents à l'entretien médical.

En effet, l'entretien avec la famille est beaucoup plus instructif que l'entretien et l'examen du patient.

Le score d'apathie, mesuré par l'échelle d'apathie de Starkstein (SAS), est de 32/40 en moyenne, ce qui indique une perte presque complète de l'auto-activation [1 ; 2]. Les scores de la Lille Apathy Rating Scale (LARS) montrent des changements dans les dimensions "curiosité intellectuelle", "émotion" et "initiation à l'action" du comportement qui contribuent à cet état d'apathie.

L'apathie peut être considérée comme un résultat comportemental reflétant la défaillance du système de traitement du cerveau qui génère et contrôle les comportements volontaires orientés vers un objectif [1].

Elle peut s'associer à un syndrome amotivationnel, à de l'aboulie voire à de l'apragmatisme.

Ce système a été modélisé comme un ensemble de processus cognitifs et affectifs/motivationnels en interaction, comprenant la prise de décision, la planification, l'initiation, l'exécution, l'évaluation de l'action et la sensibilité à la récompense.

Ainsi, l'apathie peut ne pas résulter d'un seul mécanisme, mais plutôt de l'altération d'un ou de plusieurs des processus nécessaires pour générer une action volontaire.

- Déréalisation :

Ce symptôme touche plus de 9 patients sur 10 et est décrit comme le sentiment troublant d'être dans un rêve ("vous n'êtes pas sûr que ce soit réel") ou dans une bulle, en observant la scène d'un point de vue distant, ou comme une déconnexion corps-esprit (Dépersonnalisation).

Nous verrons plus loin que la déréalisation dans le SKL est fortement liée à l'hypoactivité de la jonction temporo-pariétale droite, une zone impliquée dans l'association intermodale entre les informations somatosensorielles, auditives et visuelles [1].

- Désinhibition :

À l'autre extrémité du spectre des motivations, certains patients atteints du SKL sont clairement désinhibés pendant les épisodes, et leurs comportements les plus manifestement anormaux sont l'hyperphagie et l'hypersexualité.

Les deux tiers des patients mangent plus en général et parfois de manière compulsive, avec plus de sucreries que d'habitude pendant une partie (mais pas la totalité) de leurs épisodes.

L'hyperphagie est différente de la boulimie, sans vomissement volontaire ni tentative de contrôle du poids. Au lieu de cela, les patients perdent leurs inhibitions vis-à-vis de la nourriture, au point de parfois voler des sucreries dans les sacs de leur entourage ou de manger tous les aliments qu'ils voient. D'autres patients peuvent manger un peu moins car ils dorment la plupart du temps et, lorsqu'ils sont appelés à la table familiale, mangent mécaniquement (dans ce cas, l'apathie est prédominante).

L'hypersexualité est plus fréquente chez les garçons que chez les filles (58 % contre 35 % respectivement), avec des masturbations plus fréquentes ("au point de saigner", selon un rapport de cas), avec plus d'exigences envers leurs partenaires et des comportements sexuels inappropriés, notamment s'exposer ou se toucher, se masturber en présence de parents ou de cliniciens, préférer des jurons, toucher les seins de l'infirmière ou d'autres patientes et/ou faire des propositions inappropriées.

Les comportements répétitifs (stéréotypés) sont également fréquents. Environ un tiers des patients chantent, tapent dans les mains ou claquent des doigts, ou écoutent la même musique ou regardent la même vidéo en boucle.

Certains patients manifestent des comportements régressifs tels que sauter tout le temps, parler avec une voix de bébé ou retourner dormir dans le lit de leur mère [1].

3.6 Diagnostic différentiel

Comme le SKL est exceptionnellement rare, plusieurs diagnostics plus courants sont généralement évoqués en premier.

Lorsqu'ils sont vus aux urgences lors d'un premier épisode, la plupart des patients bénéficient d'un examen clinique et d'un bilan standard devant un syndrome confusionnel et/ou devant une rupture brutale de l'état psychique par rapport à l'état antérieur, à savoir :

- un ECG ;
- une biologie standard : NFS, ionogramme, urée, créatinine, phosphore, calcium, bilan hépatique complet, TP, TCA, CRP, TSH, alcoolémie, recherche de toxiques sanguines et urinaires, dosage plasmatique des traitements habituels +/- BHCG ;
- une imagerie cérébrale (au mieux une IRM, sinon une TDM) pour exclure les tumeurs, les traumatismes et les maladies inflammatoires du cerveau, la sclérose en plaques ou les accidents vasculaires cérébraux ;
- un EEG pour exclure une crise partielle.

En plus de ces examens de base, le bilan devrait inclure : l'ammoniémie pour l'encéphalopathie hyperammonémique; les dosages plasmatiques de carnitine, de folates, de B12, de pyruvate et de lactates; la recherche d'éventuelles endocrinopathies et maladies auto-immunes ; et les tests pour la porphyrie intermittente et la maladie de Lyme [1 ; 2].

Une ponction lombaire (surtout en cas de fièvre) est généralement conseillée pour exclure une encéphalite (surtout une encéphalite herpétique).

Tous ces tests sont généralement normaux dans le SKL.

Parmi ces examens, l'EEG est le plus utile, car il peut retrouver un ralentissement de fond localisé ou généralisé dans 70% des cas s'il est effectué pendant un épisode [1 ; 2].

3.6.1. Pathologies neurologiques

Les épisodes récurrents de somnolence peuvent être secondaires à une atteinte du système nerveux central. Les tumeurs dans le troisième ventricule (telles que les kystes colloïdaux, les astrocytomes pédonculés ou, dans certains cas, les

craniopharyngiomes) peuvent produire une obstruction intermittente du flux ventriculaire, entraînant une hypertension intracrânienne avec des céphalées, des vomissements, de vagues troubles sensoriels et une baisse paroxystique de la vigilance.

L'encéphalite, l'encéphalopathie hyperammonémique, la sclérose en plaques, le traumatisme crânien, la porphyrie, la maladie de Lyme, la migraine basilaire sévère et l'épilepsie du lobe temporal imitent moins fréquemment les symptômes du SKL.

Les comportements anormaux vis-à-vis de la nourriture, la persévérance verbale, le repli sur soi et les comportements désinhibés sont évocateurs du syndrome du lobe frontal (comme dans la démence fronto-temporale) tandis que l'association de la mégaphagie et de l'hypersexualité peut évoquer le syndrome de Klüver-Bucy. Les symptômes sont cependant continus et non intermittents dans ces deux troubles [1 ; 2 ; 14].

3.6.2. Pathologies psychiatriques

Des épisodes récurrents d'asthénie et/ou d'hypersomnie sont très souvent retrouvés dans les troubles psychiatriques tels que les épisodes dépressifs caractérisés, le trouble bipolaire, ou encore le trouble somatoforme.

La désinhibition peut également être importante chez certains adolescents souffrant de TDAH.

Les symptômes psychotiques d'apparition récente sont évocateurs d'épisode délirant aigu ou bouffée délirante aiguë et par conséquent, beaucoup de ces patients sont envoyés dans des services psychiatriques avant qu'un diagnostic de SKL ne soit évoqué comme nous le verrons dans notre rapport de cas.

Les principales différences entre les SKL avec symptômes psychotiques et les troubles psychotiques (manie délirante, mélancolie délirante, trouble délirant persistant,

schizophrénie) sont, dans le premier cas : apparition et disparition soudaines des éléments délirants; absence d'adhésion à long terme aux idées délirantes; présence de symptômes associés (principalement hypersomnie, apathie, confusion, amnésie) ; arrêt brutal des symptômes psychotiques à la fin de l'épisode ; et réapparition des symptômes après un ou plusieurs mois sans événement psychotique.

La différence entre le SKL avec fluctuations de l'humeur et le trouble dépressif est la façon dont les symptômes vont et viennent soudainement chez un patient auparavant asymptomatique, et son association avec des symptômes cognitifs et comportementaux. Un adolescent qui dort plus de 20 heures par jour n'oriente pas principalement notre diagnostic vers un épisode dépressif caractérisé, même dans les cas graves.

De plus, un EEG anormal avec des ondes lentes pendant l'éveil est évocateur d'un SKL.

En outre, si la somnolence associée aux troubles de l'humeur fluctue, elle suit généralement un schéma en "accordéon" ou saisonnier, avec des périodes d'insomnie alternant avec des périodes de clinophilie, alors que, dans le cas du SKL, l'insomnie est plutôt brève (2-3 jours) et n'est observée qu'au début ou à la fin des épisodes [1 ; 14].

3.6.3. Pathologies du sommeil

La somnolence excessive peut être due à l'abus de drogues ou autres substances (BZD), à l'apnée obstructive du sommeil, à la narcolepsie, à l'hypersomnie idiopathique ou à un sommeil insuffisant.

Le SKL se différencie de la Maladie de Gélineau (ou Narcolepsie-Cataplexie), autre étiologie d'hypersomnie d'origine centrale par l'aspect paroxystique des symptômes dans la seconde pathologie (endormissement brutal, chute brutale du tonus musculaire) contrairement au caractère récurrent-rémittent de la symptomatologie d'un épisode de SKL.

Autre différence : la maladie Gélineau dure toute la vie du patient et est due à l'absence ou le non-fonctionnement des neurones à orexine/hypocrétine de l'hypothalamus latéral. Ceci diminue les taux d'hypocrétine-1 dans le liquide céphalorachidien. Ce qui n'est pas le cas dans le SKL.

Dans ces troubles du sommeil, cependant, la somnolence excessive se produit tous les jours et n'est généralement pas récurrente ou périodique [1 ; 14].

3.7. Evolution du syndrome, pronostic

Le SKL est défini par des épisodes séquentiels, la restitution complète du sommeil, de l'humeur, de la cognition et du comportement entre les épisodes constituant des périodes asymptomatiques, pendant lesquelles les patients ont, en moyenne, des scores similaires à ceux des témoins pour le sommeil, l'apathie, la déréalisation, le comportement alimentaire, l'anxiété et l'humeur [1 ; 3].

Cette évolution récurrente-rémittente est évidente au cours des premières années de la maladie, bien que certains symptômes puissent devenir chroniques chez un nombre limité de patients, mais généralement à une intensité moindre que pendant les épisodes.

La durée médiane de la maladie est de 8 à 14 ans. Elle tend à être plus longue chez les hommes, chez les patients avec désinhibition sexuelle, et quand la maladie débute après l'âge de 20 ans.

La maladie est souvent de bon pronostic : les épisodes deviennent, au fil du temps, moins fréquents et moins intenses chez la plupart des patients. Le syndrome disparaît classiquement autour de 30-35 ans. Pendant les périodes asymptomatiques, 20 à 30% des patients ont de légères difficultés d'attention ou de mémoire [1 ; 3 ; 4].

Des troubles psychiatriques émergent ou persistent en dehors des épisodes chez une minorité de patient troubles cognitifs et troubles l'humeur persistants ont été retrouvés dans la littérature chez les patients atteints de SKL [3 ; 4].

3.7.1. Cognition

Pendant les périodes asymptomatiques, on pense que la cognition n'est pas affectée [1 ; 2]. Les adolescents retournent à l'école et terminent les cours qu'ils ont manqués. Cependant, bien que des tests cognitifs aient rarement été effectués dans les 168 cas publiés entre 1925 et 2004, des rapports de cas ont décrit une déficience cognitive persistante et un déclin scolaire dès le début de la maladie chez huit patients [1].

En plus de ces huit cas, quatre patients suédois ont présenté des troubles résiduels de la mémoire à court terme lors de tests formels en l'absence de plaintes spontanées qui, dans un cas, ont persisté pendant six ans après l'épisode [1]. Les auteurs ont établi un lien entre ces tests cognitifs anormaux et une hypoperfusion résiduelle du lobe temporal entre les épisodes.

Ces résultats suggèrent que les troubles cognitifs pendant les périodes asymptomatiques peuvent être plus fréquents que ce qui ressort des entretiens avec les patients, et peuvent se manifester principalement par lors de tests.

Une étude systématique de l'état cognitif a été menée chez 122 patients atteints de SKL pendant des périodes asymptomatiques, et les résultats ont été comparés à ceux de témoins sains [3]. Par rapport aux 42 témoins, les 122 patients atteints de SKL présentaient un quotient d'intelligence non verbale, une vitesse de traitement de l'information et une attention moindres, ainsi que des stratégies de récupération verbale réduites dans la mémoire épisodique.

Une fréquence d'épisodes plus élevée, une durée d'épisode plus courte, un temps plus court depuis le dernier épisode, un sommeil plus profond et une mégaphagie pendant les épisodes étaient des facteurs statistiquement significatifs d'une altération prolongée de la mémoire.

Les capacités visuo-constructives et la mémoire non verbale étaient intactes.

L'évaluation neurocognitive comprenant de multiples tests a été réalisée de nouveau à 2 ans (après un dernier épisode) chez 44 patients, 37 % des patients atteints de SKL avaient toujours une mémoire épisodique verbale altérée.

Les fonctions exécutives, la capacité de visuo-construction et la mémoire non verbale étaient intactes.

Cependant, comme l'attention, la mémoire épisodique et la vitesse de traitement étaient affectées, les auteurs ont suggéré que les patients réduisent leur charge de travail à l'école (en abandonnant, par exemple, les matières mineures), s'arrêtent régulièrement pour faire leurs devoirs et bénéficient d'un délai supplémentaire pour passer un examen.

La remédiation cognitive a également été conseillée sur une base individuelle, bien que son bénéfice n'ait pas encore été formellement prouvé [3].

3.7.2. Humeur et santé mentale

Dans une étude réalisée en 2018, 115 patients atteints de SKL ont bénéficié d'entretiens psychiatriques au moment du diagnostic et chaque année pendant 1 à 10 ans, ce qui a permis de diagnostiquer des troubles psychiatriques comorbides anciens et actuels [4].

Parmi les 115 patients (65,2 % d'hommes et âgés de $16,1 \pm 4,8$ ans au moment de l'apparition du SKL), 19 (16,5 %) avaient des antécédents de troubles psychiatriques avant l'apparition du SKL, qui ont persisté par la suite chez 10 d'entre eux.

Vingt-cinq (21 %) patients ont développé un nouveau trouble psychiatrique comorbide 1 à 6 ans après l'apparition du SKL, au cours des périodes "asymptomatiques", notamment des troubles de l'humeur (n = 14 ; épisodes dépressifs caractérisés, n = 8 ; troubles dépressifs récurrents, n = 2 ; trouble bipolaire de type I, n = 1 ; trouble bipolaire de type II, n = 1 ; trouble d'adaptation avec humeur dépressive, n = 1 ; et

3.8. Examens complémentaires

3.8.1. Electroencéphalogramme

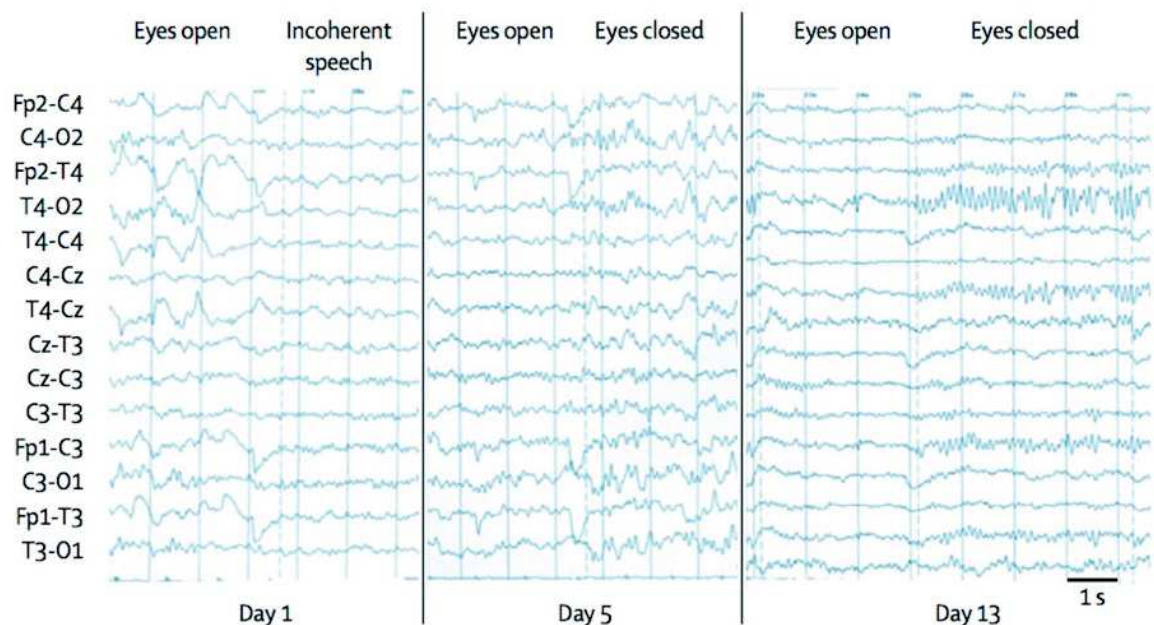
Bien que la plupart des examens complémentaires soient normaux chez les patients souffrant de SKL, des ondes lentes non-spécifiques, localisées en région fronto-temporale, ou diffuses, peuvent être vues en EEG pendant un épisode [1 ; 2].

Ce ralentissement concerne jusqu'à 70 % des patients au cours d'un épisode [1 ; 2].

Les patients présentent à l'éveil pendant l'épisode soit un ralentissement du rythme alpha de base (comparé à leur rythme en dehors de l'épisode), soit des ondes lentes delta ou thêta, isolées ou diffuses généralement temporales ou temporo-frontales [1 ; 2].

On peut également retrouver des salves paroxystiques de 0,5-2,0 secondes d'ondes à 5-7 Hz synchrones, généralisées, de tension modérée à élevée, sans activité de type épileptique.

Les zones atteintes peuvent varier entre le début et la fin de l'épisode [1 ; 2 ; 14].



Sur la Figure 4 ci-dessus, l'enregistrement EEG d'un patient au début d'un épisode montre des ondes lentes diffuses préférentiellement dans l'hémisphère droit et dans les lobes temporaux et frontaux. Cinq jours plus tard, l'activité est un peu plus rapide avec la réapparition d'ondes de fréquences mixtes alpha et thêta dans l'hémisphère gauche seulement, 13 jours plus tard, une fois les symptômes disparus, un rythme alpha rapide et normal à 8 Hz était visible dans les deux hémisphères [2].

3.8.2. Polysomnographie

Bien que le KLS soit classé dans les pathologies du sommeil (hypersomnies d'origine centrale), les résultats des études de PSG sont souvent difficiles à interpréter et sont très dépendants du type d'enregistrement (une nuit ou 24h), de la période d'enregistrement (début ou fin d'un épisode) et de la durée de la maladie (plus ou moins proche des tout premiers épisodes). [2].

La polysomnographie sur 24 heures montre un temps de sommeil total prolongé (12-14 h), jusqu'à 18 h ou plus dans certains rapports [1 ; 2].

L'efficacité du sommeil est réduite, avec des réveils fréquents, un excès des stades N1 et N2, une diminution du sommeil N3 pendant la première moitié et une diminution du sommeil à mouvements oculaires rapides (REM) pendant la deuxième moitié des épisodes [1 ; 2].

Dans une méta-analyse de cas individuels publiés, la durée totale moyenne du sommeil était de 445 \pm 122 min [sommeil à mouvements oculaires non rapides (NREM), N1, 6 % ; N2, 56 % ; N3, 19 % ; sommeil paradoxal, 19 %] la nuit chez 40 patients alors que, chez 15 patients suivis sur 24 h, la durée totale du sommeil était de 740 min [1].

Dans une série de 14 patients israéliens, l'efficacité du sommeil a diminué avec des réveils fréquents et un excès de stades N1 et N2. La durée du sommeil nocturne est passée d'une moyenne de 384 minutes en période asymptomatique à une moyenne de 568 minutes en période symptomatique [1].

Lors de la PSG nocturne chez 17 enfants, le pourcentage de sommeil lent nocturne a diminué pendant la première moitié des épisodes, tandis que le sommeil paradoxal a diminué pendant la seconde moitié [1].

Les résultats des tests itératifs de latence d'endormissement dépendent de la volonté du sujet de se conformer à la procédure, et peuvent être normaux ou anormaux, montrant de courtes latences (moins de 5 minutes) pendant les épisodes mais des latences normales entre les épisodes . Chez 21% des patients, on retrouve un schéma pseudo-narcoleptique avec des endormissements en sommeil paradoxal pendant et entre les épisodes [1 ; 2].

Avec l'évolution de la maladie, les patients peuvent ne pas dormir continuellement mais rester clinophiles, dans leur lit, les yeux fermés [1 ; 2].

3.8.3. Biologie

Aucun marqueur biologique sérique n'a été identifié de façon spécifique dans le SKL [2]. La biologie du sérum est normale pendant ou entre les épisodes, notamment les marqueurs d'inflammation (Vitesse de Sédimentation, Protéine C Réactive) et la NFS (pas d'élévation des leucocytes) [2].

L'étude "Serum cytokine levels in Kleine–Levin syndrome" de 2015 avait pour objectif de déterminer les niveaux de cytokines sériques chez les patients atteints de KLS pendant et entre les épisodes [5].

Cinquante-deux patients atteints de SKL ont été inclus dans l'étude, les échantillons de sang étaient prélevés pendant et entre les épisodes.

Les échantillons de sang ont été recueillis aux États-Unis, en France et à Taïwan dans un cadre clinique. Le traitement des échantillons a été effectué au Stanford Center for Sleep Sciences and Medicine [5].

Aucun changement dans les niveaux de cytokines sériques (CD40 ligand, ENA78, Eotaxine, FGF β , G-CSF, GM-CSF, Gro-alpha, HGF, ICAM1, IFN α , IFN β , IFN γ , IL10, IL12p70, IL12p40, IL13, IL15, IL17, IL-17F, IL1A, IL1B, IL1Ra, IL2, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IP10, Leptine, LIF, M-CSF, MCP-1, MCP-3, MIG, MIP-1A, MIP-1B, NGF, PAI-1, PDGFBB, Resistine, SCF, sFAS ligand, TGF α , TGF β , TNF α , TNF β , Trail, sVCAM1, VEGF) n'a été retrouvé pendant les épisodes de SKL par rapport à ceux observés entre les épisodes [5].

Dans une petite cohorte de patients asymptomatiques atteints de SKL, l'âge et le sexe correspondaient à ceux des témoins sains (n = 8/groupe) dont les échantillons de sang ont tous été collectés et traités le même jour ; les patients asymptomatiques atteints de SKL avaient des taux de cytokines sVCAM1 sériques significativement plus élevés que les témoins sains (p = 0.023) [5].

Des concentrations élevées de sICAM-1, de sVCAM-1 et de Sélectine E ont déjà été signalées chez des patients obèses, hypertendus et diabétiques. La constatation de concentrations élevées de sVCAM-1 pourrait donc être liée à un IMC plus élevé dans le groupe de patients, même s'il n'y avait pas dans cette étude de corrélation significative entre les niveaux de sVCAM-1 et l'IMC [5].

Un taux sérique élevé des sVCAM-1 a également été constaté dans des cas de septicémie et d'autres maladies inflammatoires, de sorte que le taux élevé de sVCAM-1 chez les patients atteints de SKL par rapport aux témoins sains pourrait être le signe d'une inflammation de faible intensité, même si les patients n'ont plus d'épisode [5].

En conclusion, les données de cette étude de 2015 suggèrent que les épisodes de SKL ne sont pas accompagnés d'une réaction immunitaire systémique anormale.

Autrement dit, la signature de cytokines que nous avons trouvée lors des épisodes de SKL ne suggère pas la présence d'une infection ou inflammation systémique.

Cela n'exclut pas la possibilité que des infections puissent déclencher des épisodes, mais suggère plutôt que le maintien d'un épisode de SKL pendant plusieurs semaines n'est pas déterminé par des facteurs inflammatoires circulants [5].

On ne retrouve pas dans le SKL de sécrétion oligoclonale d'anticorps (comme dans la SEP, autre maladie neurologique récurrente-rémittente) dans le LCR [1].

Les taux d'hypocrétine 1 dans le LCR restent dans les limites de la normale bien que parfois légèrement diminués (mais pas absents, comme dans la narcolepsie de type 1) avec une normalisation complète pendant les périodes asymptomatiques [6 ; 7]; des données n'expliquant pas le degré d'hypersomnie observé pendant les épisodes.

En outre, lorsque le LCR a été analysé pour les monoamines chez des patients SKL pendant les épisodes [8], on a constaté des niveaux normaux ou légèrement réduits de dopamine et des métabolites dérivés de la sérotonine ne retrouvant donc pas d'association significative entre les épisodes de SKL et les taux de monoamines, dopamine et sérotonine (et ses dérivés) dans le LCR [8].

3.8.4. Imagerie cérébrale morphologique

Les différentes études dans la littérature concernant les imageries cérébrales morphologiques (TDM, IRM) chez les patients atteints de SKL ne retrouvaient pas de lien avec des anomalies anatomiques (morphologiques) cérébrales particulières ou encore moins, spécifiques [1 ; 2 ; 9].

Dans une étude cas-témoins, des mesures de la substance grise et de la substance blanche obtenues par morphométrie avec l'IRM 3 Tesla étaient similaires chez 20 témoins et 20 patients atteints de SKL [1].

3.8.5. Imagerie cérébrale fonctionnelle

Une revue de la littérature intitulée « Neuroimaging in the Kleine-Levin Syndrome » publiée en 2018 avait pour objectif de passer en revue la littérature la plus récente sur la neuroimagerie dans le syndrome de Kleine-Levin.

Les auteurs ont recherché à savoir si les dysfonctionnements fronto-temporaux et thalamiques étaient des marqueurs du SKL, et si les recherches récentes indiquaient d'autres réseaux cérébraux qui permettraient d'expliquer la symptomatologie voire l'étiologie du SKL [9].

Les auteurs ont étudié 12 articles publiés entre 2013 et 2018.

La plupart des études font état d'anomalies liées à la perfusion cérébrale, au métabolisme du glucose ou aux réponses dépendantes du niveau d'oxygène dans le sang dans les zones fronto-temporales et/ou le thalamus.

Les études font également état de dysfonctionnements de la jonction temporo-pariétale et du réseau oculomoteur.

Les auteurs de cette étude ont analysé ces résultats sur la base de recherches récentes sur les réseaux thalamo-corticaux et les voies de la substance blanche du tronc cérébral.

L'hypothèse d'une implication fronto-temporale et thalamique dans le SKL a pu être confirmée, et des résultats supplémentaires concernant la jonction temporo-pariétale et le système oculomoteur suggèrent une implication plus large au niveau de différents réseaux cérébraux; implication qui pourrait être étudiée dans un futur proche par des imagerie à haute-résolution et multimodales [9].

- Cortex Fronto-Temporal :

Trois méthodes de neuroimagerie différentes (TEMP, FDG-PET, IRMf) montrent des anomalies fonctionnelles dans les régions fronto-temporales, et parfois aussi dans les régions pariétales, qui sont persistantes pendant les épisodes asymptomatiques, ce qui suggère une implication du langage principalement, mais aussi des réseaux exécutifs et de saillance, dans le SKL [9].

Cette conclusion est étayée par les déficiences signalées de la mémoire verbale, tant épisodique que de travail [3] et par les symptômes cliniques des troubles de la parole et de la lecture [1].

- Thalamus :

Le dysfonctionnement du thalamus (sous la forme de réponses BOLD accrues (IRMf), d'une hypoperfusion et d'un hypermétabolisme du glucose) reste une hypothèse principale dans l'étiologie du SKL.

La neuro-imagerie fonctionnelle montre une implication du thalamus dans les phases asymptomatiques du SKL avec un dysfonctionnement aggravé pendant les épisodes symptomatiques [9].

- Striatum :

Les résultats de la neuroimagerie du striatum pourraient être liés aux symptômes comportementaux du SKL ; cependant, aucune preuve scientifique de la relation entre un comportement de SKL et un dysfonctionnement du striatum n'a encore été rapportée. En outre, le dysfonctionnement fronto-temporal peut également contribuer aux symptômes comportementaux du SKL (et donc pas nécessairement le striatum) [9].

- Jonction Temporo-Pariétale :

Une découverte significative de l'étude de Kas et al (2014) est l'hypoperfusion de la jonction temporo-pariétale lors d'épisodes symptomatiques, en corrélation avec des expériences de dépersonnalisation et de déréalisation.

La jonction temporo-pariétale, comme l'expliquent les auteurs, est liée à la capacité de « se percevoir ».

Il est intéressant de noter que des études de lésions et de neuroimagerie ainsi que des études utilisant des manipulations expérimentales ont associé à plusieurs reprises la jonction temporo-pariétale à des expériences dites "hors du corps" : on retrouve ici l'un des symptômes majeurs du SKL : la déréalisation (+/- dépersonnalisation). [1 ; 2 ; 9].

La neuroimagerie fonctionnelle dans le SKL a mis en évidence l'implication des réseaux fronto-temporaux, thalamo-corticaux et du tronc cérébral.

Cependant, une analyse structurelle et fonctionnelle plus détaillée de la communication entre le thalamus et les structures corticales et sous-corticales qui régulent l'éveil-sommeil semble primordiale [9].

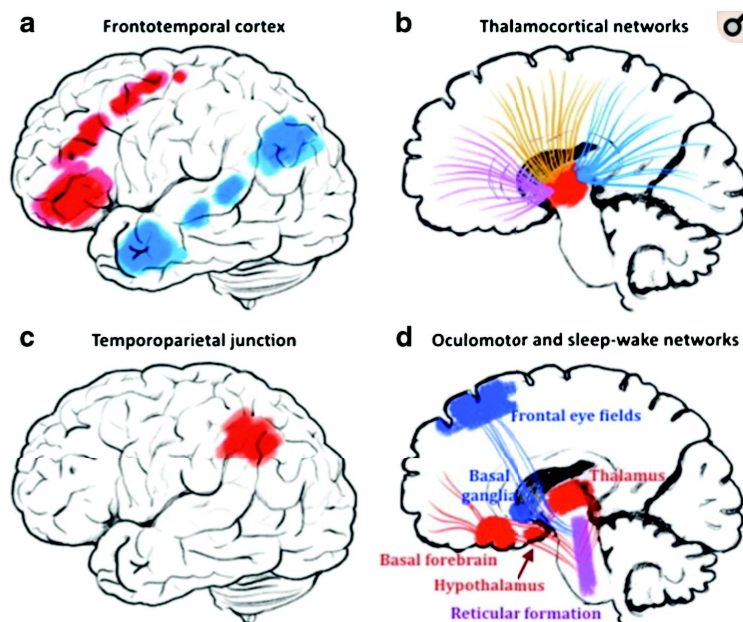


Figure 5 : Aperçu schématique des régions et des réseaux cérébraux impliqués dans le SKL selon de récentes études de neuroimagerie.

- a. Régions fronto-temporales avec hypoperfusion et hypermétabolisme du glucose observés dans le SKL.
- b. Réseaux thalamo-corticaux avec dysfonctionnement signalé dans les études TEMP, TEP et IRMf.
- c. Jonction temporo-pariétale où l'hypoperfusion cérébrale est liée à des expériences de dépersonnalisation et de déréalisation dans le SKL.
- d. Réseau oculomoteur et Réseau sommeil-éveil. Les études de connectivité fonctionnelle et de perfusion montrent une fonction déviante dans le réseau oculomoteur (bleu) qui implique des noyaux dans la formation réticulaire du tronc cérébral (violet) chevauchant partiellement le réseau veille-sommeil (rouge). On retrouve également le dysfonctionnement thalamique [9].

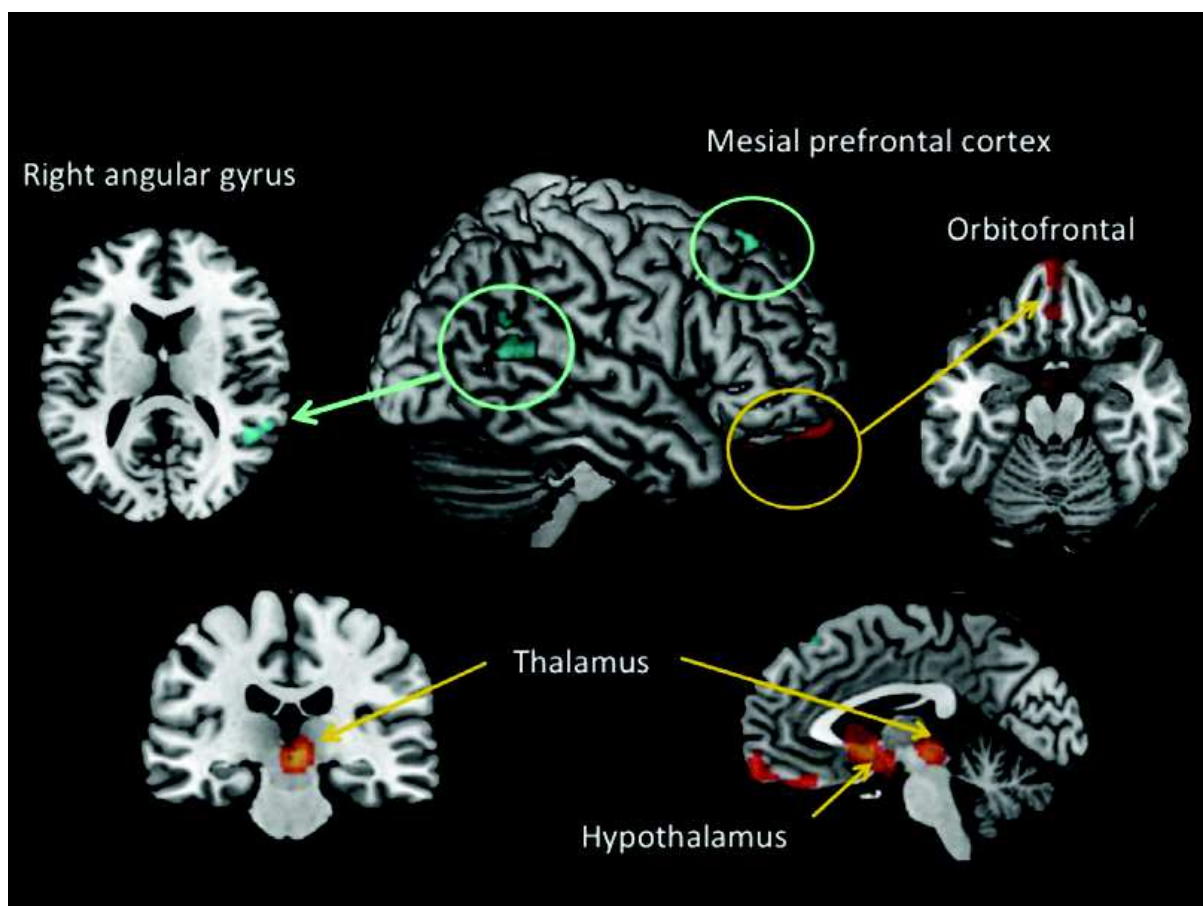


Figure 6 : Scintigraphie de perfusion cérébrale chez 41 patients atteints du SKL en période symptomatiques (bleu-vert, n = 11) par rapport à des asymptomatiques (rouge, n = 15).

A noter le déficit persistant du thalamus, de l'hypothalamus et du cortex orbito-frontal pendant les périodes asymptomatiques.

Pendant un épisode, on retrouve une hypoperfusion de la jonction temporo-pariétale droite (TPJ) qui s'étend au gyrus angulaire et au cortex préfrontal médian. En outre, il existe de fortes corrélations entre l'hypoperfusion de la TPJ et la durée de l'épisode et les scores de déréalisation.

3.9. Mécanismes étiopathogéniques

3.9.1. Hypothèses auto-immune et inflammatoire

Une base auto-immune de la maladie est suggérée cliniquement par son apparition pendant l'adolescence, souvent en conjonction avec une infection, un traumatisme crânien et/ou l'ingestion d'alcool (qui augmente la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique qui peut, à son tour, favoriser le passage d'anticorps), et un aspect récurrent-rémittent [1].

Cependant, les taux de cytokines sériques sont normaux chez les patients atteints de SKL y compris pendant les phases symptomatiques. Cela n'exclut pas la possibilité que des infections puissent déclencher des épisodes, mais suggère plutôt que le maintien d'un épisode de SKL pendant plusieurs semaines n'est pas déterminé par des facteurs inflammatoires circulants [1 ; 5]. Enfin et surtout, les bienfaits du lithium (qui a des propriétés anti-inflammatoires) et des stéroïdes intraveineux dans le SKL constituent de nouveaux arguments favorisant une origine inflammatoire de la maladie.

3.9.2. Hypothèse génétique

Il n'y a pas d'augmentation de la fréquence des maladies psychiatriques (en particulier la dépression et les troubles bipolaires), neurodégénératives, génétiques ou auto-immunes chez les parents au premier degré des patients atteints de SKL par rapport aux sujets témoins [10].

Cependant, si le risque familial est faible (1 % pour les parents au premier degré), 4 à 5 % des cas ont un autre membre de la famille affecté, ce qui suggère un risque 800 à 4000 fois plus élevé chez les parents au premier degré [10].

À ce jour, on compte 19 familles multiplex comptant deux à six membres atteints et quatre paires de jumeaux monozygotes [11].

Les caractéristiques cliniques et biologiques des SKL familiaux et sporadiques ont été comparées dans deux échantillons de patients atteints de SKL, provenant respectivement des États-Unis et de France (n = 260), par le biais d'entretiens cliniques et du génotypage HLA [11].

Une famille multiplex est une famille qui comprend deux ou plusieurs parents affectés au premier ou au deuxième degré (cas familiaux) et 21 patients étaient issus de 10 familles de ce type (frères et sœurs : n = 12, dont deux paires de jumeaux monozygotes ; parents-enfants : n = 4 ; cousins : n = 2 ; et oncle-neveu : n = 3).

239 patients atteints de SKL sporadique ont été identifiés, ce qui donne des taux de 4 % dans les familles multiplex et de 8 % dans les cas familiaux.

Ces deux types de groupes familiaux ne différaient pas en termes de troubles auto-immuns, neurologiques ou psychiatriques, et l'âge, le rapport hommes-femmes, l'ethnicité, le typage HLA, le caryotype, l'évolution de la maladie, la fréquence et la durée des épisodes de SKL ne différaient pas non plus entre les groupes.

Les épisodes étaient moins fréquents dans les cas de SKL familiaux que dans les cas de SKL sporadiques.

On a également constaté une distribution HLA-DQB1 similaire dans les cas familiaux par rapport aux cas sporadiques.

Ainsi, cette étude a montré que le SKL familial est principalement présent dans la même génération et qu'il est cliniquement similaire au SKL sporadique, mais légèrement moins grave [11].

Le séquençage de l'exome dans les cas familiaux n'a donné aucun gène spécifique. Des études d'association à l'échelle du génome portant sur plus de 400 patients ont suggéré qu'un polymorphisme du gène TRANK1 est légèrement plus fréquent chez les patients affectés que chez les témoins.

Cependant, il n'y avait pas d'autres différences de phénotypes cliniques entre les patients n'ayant pas de copie du gène ou en ayant une ou deux. Le caryotype a été réalisé chez 112 patients en France [11], et était normal chez tous les patients sauf chez un qui avait un SKL sporadique, avec une duplication de 1,61 Mo à Xp22.31 (contenant quatre gènes : HDHD1, STS, VCX et PNPLA4) héritée de sa mère par ailleurs normale, associée à un léger retard de développement.

Dans l'ensemble, il est encore nécessaire d'effectuer davantage d'études sur la répllication génétique dans le SKL [11].

3.10. Prise en charge du SKL

Actuellement, la gestion des épisodes est basée sur un consensus d'experts et comprend principalement l'abstention de traitements (sauf pour anxiété et délires) et une surveillance renforcée à domicile.

Les stimulants peuvent réduire l'hypersomnie mais pas les autres symptômes (et peuvent même les aggraver); bien qu'il semble exister des bénéfices avec les stéroïdes intraveineux pour réduire la durée des épisodes pendant les épisodes prolongés (>30

jours), et avec les sels de lithium pour réduire la fréquence des épisodes chez les patients ayant des épisodes fréquents (>4/an) [1 ; 12 ; 13].

Les patients et les familles doivent pouvoir bénéficier d'une psychothérapie de soutien, de réassurance, de règles d'hygiène simples et d'une prise en charge à domicile (en ambulatoire).

Pendant les épisodes, il est recommandé de laisser les patients dormir à la maison dans un environnement familial sous la surveillance de leur famille plutôt que de les hospitaliser.

Cette approche réduit l'anxiété liée à la méconnaissance et le risque de comportements publics gênants, et est également plus sûre pour les patients. Il est important d'expliquer à la famille que les tentatives de réveil ou de stimulation du patient sont inutiles et douloureuses émotionnellement tant pour le patient que pour la famille [1].

La conduite automobile doit être strictement interdite pendant les épisodes, car la somnolence, les comportements automatiques et les altérations de la perception peuvent augmenter le risque d'accident de la route.

Pendant un épisode, la famille doit également veiller régulièrement à ce que le patient boive et mange suffisamment (en cas d'apports réduits) ou raisonnablement (en cas d'hyperphagie), qu'il urine au moins une fois par jour et n'ait pas d'idées noires voire d'idées de suicide.

Entre les épisodes, les patients doivent respecter un horaire régulier de veille et de sommeil, éviter l'ingestion d'alcool et le contact, autant que possible, avec d'autres personnes susceptibles de transmettre des maladies infectieuses [1].

3.10.1. Thérapeutique(s) durant les épisodes de SKL

Pendant les épisodes, les psychostimulants (amantadine, modafinil, méthylphénidate) ou encore la clarithromycine peuvent améliorer la vigilance, mais ces médicaments n'ont aucun effet sur l'apathie, la déréalisation et la confusion, comme l'ont rapporté 20 % des patients et 40 % des médecins et peuvent au contraire augmenter l'irritabilité et l'agressivité des patients [14].

Les symptômes psychotiques sont parfois prolongés et importants, la rispéridone semble être plus utile que d'autres neuroleptiques dans les séries rétrospectives et transversales; en cas d'anxiété importante, les benzodiazépines pourront être utilisées à court terme [14].

Seuls les stéroïdes intraveineux auraient un effet significatif notamment sur la durée de l'épisode (en cours) de SKL [12].

L'étude « IV steroids during long episodes of Kleine-Levin syndrome » de 2018 a comme objectif principal de comparer rétrospectivement les bénéfices (arrêt de l'épisode) et les risques de la méthylprédnisolone IV (IV-MP) par rapport à l'abstention pendant les épisodes prolongés du syndrome de Kleine-Levin (SKL) [12].

Un total de 26 patients atteints de KLS a reçu 1 g / j IV-MP pendant 3 jours pendant 1 à 6 épisodes chacun (totalisant 43 séances IV-MP).

Le changement de la durée de l'épisode avec IV-MP (par rapport à la durée de l'épisode précédent) a été comparé à la durée du changement entre 2 épisodes consécutifs chez 48 patients non traités appariés pour l'âge, le sexe, l'âge au début du KLS, le nombre d'épisodes et la durée de la maladie (plus traités que les patients non traités avaient de longs épisodes) [12].

Onze patients (42,3%) ont eu un épisode plus court d'au moins 1 semaine que le précédent lorsqu'ils recevaient un traitement IV-MP, tandis que les épisodes plus courts étaient significativement moins fréquents (10,4%) dans le groupe non traité.

Ce bénéfice était plus marqué (65,5% de répondeurs, 12 jours de moins dans un épisode vs 0 jour chez les patients non traités) lorsque IV-MP était perfusé avant le 10^e jour de l'épisode. Des effets indésirables légers et transitoires (insomnie, douleurs musculaires, nervosité / agitation, mais pas de virage maniaque) ont été rapportés par 61,3% des patients. Aucun profil de répondeur spécifique n'a été identifié [12].

Dans cette étude ouverte, la MP précoce (suivant le protocole pour les rechutes de sclérose en plaques) avait un bon rapport bénéfice / risque pendant les épisodes de KLS chez les patients présentant des épisodes longs (la moitié des patients ayant un arrêt précoce des épisodes) [12].

Le bénéfice partiel des corticoïdes pendant les épisodes suggère que le KLS peut avoir une racine inflammatoire, bien qu'aucune immunoglobuline, cytokines ou cellules immunitaires anormales n'aient encore été identifiées [12].

Cette première étude rétrospective fournit des preuves de classe IV que les stéroïdes IV réduisent la durée des épisodes.

Il devrait inciter des études randomisées contrôlées par placebo du traitement intraveineux et oral de corticoïdes du KLS chez les adultes et les enfants pubertaires [12].

Table 2 Episode duration in patients with Kleine-Levin syndrome who were or were not treated with IV-MP

	Treated	Untreated	p Value ^a
First IV-MP			
Patients, n	26	48	
Pulse therapy, n	26	0	
Duration of baseline episode, d	29 (15 to 56.3)	13.5 (10 to 15.2)	0.0002
Duration of next episode, d	20.5 (11.8 to 48)	14 (9 to 18.3)	0.01
Episode duration change, d	-3 (-15.5 to 9.8)	0 (0 to 3.25)	0.33
>6 d reduction	11 (42.3)	5 (10.4)	0.002
Shorter episode	15 (57.7)	10 (20.8)	0.001
All IV-MP sessions			
Patients, n	26	48	
Pulse therapy, n	43 ^b	0	
Duration of baseline episode, d	30 (21 to 90)	13.5 (10 to 15.2)	<0.0001
Duration of next episode, d	18 (12 to 48)	14 (9 to 18.3)	0.003
Episode duration change, d	-11 (-56 to 6)	0 (0 to 3.3)	0.003
>6 d reduction	24 (55.8)	5 (10.4)	<0.0001
Shorter episode	29 (67.4)	10 (20.8)	<0.0001
IV-MP performed within the first 10 d of an episode			
Patients, n	19	38 ^c	
Pulse therapy, n	29	0	
Duration of baseline episode, d	30 (20 to 90)	13.5 (10 to 15)	<0.0001
Duration of next episode, d	17 (10 to 21)	14 (8.3 to 17.8)	0.23
Episode shortening, d	-12 (-68 to -3)	0 (-0.8 to 2)	0.0002
>6 d reduction	19 (65.5)	4 (10.5)	<0.0001
Shorter episode	22 (75.9)	10 (26.3)	<0.0001

Abbreviation: IV-MP = IV methylprednisolone.

Data are median (1st to 3rd quartile) or n (%) unless otherwise indicated.

^a Comparisons using χ^2 for categories and Wilcoxon test for continuous measures.

^b Fifteen patients received 1 IV-MP, 6 patients received 2 IV-MPs, 2 patients received 3 IV-MPs, 1 patient received 4 IV-MPs, and 1 received 6 IV-MPs.

^c Only data from the 38 patients matched for age, sex, and disease course with these 19 treated patients were kept as comparators.

Figure 7 : Durée des épisodes chez des patients atteints de SKL traités et non traités par IV-MP.

3.10.2. Traitement de fond du SKL

Lorsque les épisodes sont fréquents, invalidants ou prolongés, des médicaments préventifs peuvent être envisagés, en particulier les sels de lithium [13].

Dans une étude contrôlée ouverte, prospective et à grande échelle « Lithium therapy in Kleine-Levin syndrome: An open-label, controlled study in 130 patients », de 2015, les auteurs avaient comme objectif de comparer les avantages et les risques de la thérapie au lithium par rapport à l'abstention/autres traitements dans le SKL [13].

Ainsi, dans une cohorte de SKL suivie dans un seul centre, 130 patients ont pris régulièrement du carbonate de lithium LP (dose médiane 1 000 mg/jour ; n = 71 ; 40 patients), du valproate (n = 5), la pilule contraceptive (n = 5) ou aucun traitement (n = 49). Les caractéristiques de la maladie (fréquence, moyenne et durée maximale des épisodes, temps d'incapacité par an) ont été comparées avant et après le suivi dans les groupes lithium vs abstention.

Les résultats ont été les suivants : le temps entre l'apparition du SKL et le début du traitement était de 69 ± 92 mois. Les patients ont été suivis pendant une période moyenne de $21,5 \pm 17,8$ mois.

Avant le traitement, les 71 patients traités au lithium avaient tendance à avoir une plus grande fréquence d'épisodes par an ($3,8 \pm 2,9$ vs $2,9 \pm 2,6$) et avaient une période d'incapacité plus longue (57 ± 51 vs 37 ± 35 jours) que les patients non traités. La durée moyenne (-8 ± 20 vs 2 ± 13 jours) et la plus longue (-18 ± 35 vs -5 ± 13) des épisodes, le temps passé en incapacité (-37 ± 65 jours vs -10 ± 38), ainsi que la fréquence des épisodes par an ($-2,6 \pm 2,9$ vs $1,3 \pm 2,78$) ont diminué de manière significative chez les patients traités par rapport aux patients non traités.

Table 2 Clinical outcomes in patients with Kleine-Levin syndrome who were treated or not treated with lithium

	Patients treated with lithium		Patients not treated with lithium (no treatment, n = 49; other treatment, n = 10)	
	Before treatment	After treatment	Entry into study	Follow-up
No. of patients	71	71	59	59
Duration of observation, mo	54.5 ± 70.5	22.4 ± 16.7 ^a	77.1 ± 102	20.4 ± 19.2 ^a
Total no. of episodes within the observation period	13.2 ± 11	2.7 ± 5.1 ^a	16.8 ± 43.4	3.2 ± 3.6 ^a
Episodes frequency per year	3.8 ± 2.9	1.3 ± 1.8 ^a	3.4 ± 3.3	1.7 ± 1.4 ^a
After/before within-subject difference	NA	-2.6 ± 3.0 (n = 67)	NA	-1.9 ± 3.2 (n = 49)
Mean episode duration, d	17.3 ± 16.8	10 ± 12.3 ^{a,b}	14.2 ± 17.9	16.9 ± 15.3
After/before within-subject difference, d	NA	-7.6 ± 20.1 ^a (n = 67)	NA	+5 ± 15.8 (n = 55)
Longest episode duration, d	36.8 ± 40	17.7 ± 29.4 ^a	25.8 ± 30.1	18 ± 18.3 ^a
After/before within-subject difference, d	NA	-18.1 ± 35 ^b (n = 66)	NA	-4.6 ± 12.4 (n = 49)
Time incapacitated, d/y	57.1 ± 50.5	21.1 ± 49.4 ^a	44.4 ± 68.5	37.9 ± 77.3
After/before within-subject difference, d/y	NA	-36.9 ± 64.9 ^c (n = 66)	NA	-7.9 ± 95 (n = 48)
Patients with no more episodes, n (%)	NA	26 (36.6) ^a	1 (1.6)	2 (3.4)

Abbreviation: n = number of complete pairs; NA = not applicable.

^ap < 0.05 for a difference between patients treated and not treated with lithium.

^bp < 0.05 for a within-patients difference.

^cp = 0.07 for a between-group difference.

Figure 8 : Résultats cliniques chez les patients atteints de SKL traités et non traités par lithium.

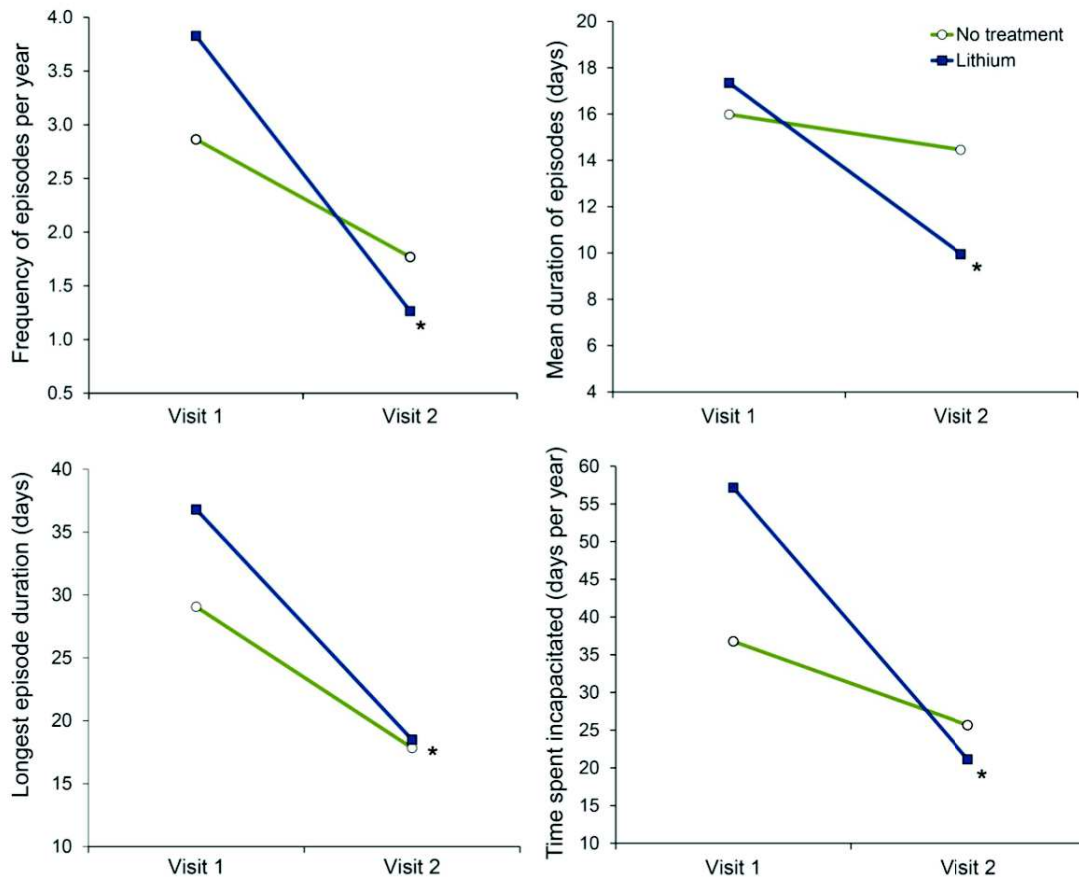


Figure 9 : L'effet de la thérapie au lithium (carrés et lignes bleues, n=71 patients) versus l'abstention de traitement (cercles et lignes vertes, n=49 patients) sur la fréquence, la moyenne et la durée la plus longue des épisodes de syndrome de Kleine-Levin, ainsi que sur le temps d'incapacité, est montré ci-dessus.

Les astérisques indiquent des avantages significatifs pour les patients eux-mêmes, lorsqu'ils sont comparés entre les groupes.

Lorsque les taux sériques de lithium étaient maintenus dans une fourchette de 0,8 à 1,2 mmol/L (mesurés 12 heures après la prise du médicament), les épisodes étaient complètement interrompus chez 35 % des patients, et étaient moins fréquents ou moins intenses chez 45 % des patients supplémentaires, avec une rechute immédiate dans les 2 jours suivant l'arrêt du lithium [13].`

Cependant, les risques potentiels de la thérapie au lithium sont les insuffisances thyroïdiennes et rénales, d'où l'importance d'une hydratation adéquate et d'une surveillance régulière des niveaux de lithium sérique, d'hormone thyroïdienne et de créatinine [1 ; 13].

Le lithium peut être diminué après quelques années de bénéfice complet ou après l'âge de 30 ans [1 ; 13].

Les stabilisateurs d'humeur antiépileptiques (tels que le valproate) sont moins efficaces que le lithium [13].

Les antidépresseurs semblent également n'avoir aucun effet préventif sur l'apparition d'un nouvel épisode chez ces patients SKL [1].

Les effets secondaires (signalés par 50 % des patients) étaient légers et classiques avec le lithium (tremblements, diarrhée et hypothyroïdie subclinique).

Dans cette vaste étude prospective, ouverte et contrôlée, le rapport bénéfice/risque de la thérapie au lithium est supérieur à celui de l'abstention, ce qui confirme l'idée que le lithium a des effets anti-inflammatoires et neuroprotecteurs.

Cette étude fournit des preuves de classe IV que pour les patients atteints de SKL, le lithium diminue la fréquence et la durée des épisodes de SKL [13].

Les auteurs de l'étude publiée dans une revue Cochrane de 2016, « Pharmacological Treatment for Kleine-Levin Syndrome » avaient pour but d'identifier et d'évaluer des essais contrôlés randomisés étudiant l'efficacité d'un traitement pharmacologique pour le syndrome de Kleine-Levin.

Ces derniers n'ont pas pu trouver dans la littérature d'essai contrôlé randomisé. Nous manquons aujourd'hui encore donc d'éléments probants de bonne qualité dans ce domaine.

Il est nécessaire d'effectuer des essais thérapeutiques en double-aveugle contrôlés par placebo de traitements pharmacologiques pour le syndrome de Kleine-Levin [15].

4. RAPPORT DE CAS CLINIQUE (« Case-Report »)

Nous allons ici rapporter un cas clinique pour illustrer cette revue systématique de la littérature d'un épisode de SKL chez un patient, jeune adulte de 18 ans. (2018).

Premier épisode

Le premier jour, le patient de 18 ans se présente, accompagné de sa famille, au Service d'Accueil des Urgences du CHU Charles Nicolle de Rouen.

Il est adressé par son médecin traitant pour asthénie diurne intense, flou visuel et sensations vertigineuses depuis deux jours et sans facteur déclenchant.

En ce qui concerne son mode de vie, le patient vit chez sa mère, a un frère, est en couple, sans enfant. Il travaille en métallerie. Décès du père dans l'enfance du patient (cause sans lien à priori avec l'étude de cas clinique).

Dans ses antécédents médicaux, on note une épilepsie généralisée idiopathique dans l'enfance avec une dernière crise à l'âge de 10 ans, anciennement traitée par MICROPAKINE entre ses 8 et ses 11 ans (Valproate de Sodium). On ne note pas d'allergie médicamenteuse connue.

Le patient ne prend actuellement pas de traitement, ne fume pas, ne prend pas de toxiques et ne présente pas de trouble de l'usage en alcool (consommations d'alcool occasionnelles). Son entourage confirme ses dires. On ne retrouve pas d'antécédents psychiatriques, ni personnels ni familiaux.

Dans l'anamnèse, on retrouve une fatigue intense avec hypersomnie et des sensations vertigineuses sans perte de connaissance. Le patient rapporte la sensation d'être « ailleurs » et de ne pas « être dans son corps » quand il prépare son petit déjeuner; de même il explique avoir des « absences » au travail depuis deux jours avec l'impression

« de faire les choses de manière mécanique ». Des troubles attentionnels sont également décrits par le patient.

Sur le plan somatique, les constantes sont normales : température à 37,5°C ; Pression Artérielle à 111/77 mmHg; Fréquence cardiaque à 77 battements par minute; SpO2 à 99% en air ambiant; glycémie capillaire :1,01 g/L.

L'interne des urgences détaille l'examen clinique : Patient conscient, bonne hémodynamique, Apyrétique. Les pupilles sont isocores et réactives, il n'y pas de vertige à l'examen, pas de trouble visuel, pas de dysarthrie, pas de nystagmus, Romberg négatif, Fukuda négatif. Notion d'acouphènes bilatéraux, examen otoscopique normal. Abdomen souple dépressible et indolore, pas de trouble du transit, pas de signe fonctionnel urinaire.

Il conclue à une symptomatologies atypique et demande une biologie ainsi qu'un avis neurologique devant la symptomatologie et l'antécédent d'épilepsie.

La biologie standard revient normale, l'électrocardiogramme également. Pas d'alcool, pas de toxiques (Sang, urines).

L'interne de neurologie ne retrouve pas d'argument pour une étiologie neurologique et prescrit une consultation avec un neurologue et un électroencéphalogramme en ambulatoire sans urgence.

L'interne des urgences décide donc en accord avec le médecin des urgences un retour à domicile du patient avec sa famille avec comme conclusion : symptomatologie atypique; vertiges brefs aux changements de positions évoquant un vertiges paroxystiques périphériques bénins; consultation neurologique et électroencéphalogramme en externe de principe devant les antécédents.

Le deuxième jour, le patient consulte de nouveau au SAU pour asthénie intense, vertiges et flou visuel depuis 3 à 4 jours.

Il rapporte que son asthénie et ses vertiges se majorent et qu'il a la « sensation qu'il va faire un malaise et s'écrouler ». Il n'est pas retrouvé de notions de chute, de traumatisme crânien ou de perte de connaissance.

Sur le plan somatique, les constantes sont normales : température à 36,4°C ; Pression Artérielle à 115/66 mmHg; Fréquence cardiaque à 70 battements par minute; SpO2 à 98% en air ambiant; glycémie capillaire : 0,98 g/L.

Un urgentiste pratique un nouvel examen clinique :

Patient en bon état général, pas de fièvre, normotendu, normocarde, marche sans problème. Les bruits du coeur sont réguliers, on ne retrouve pas de souffle, ni de signes d'insuffisance cardiaque droite ou gauche, les pouls périphériques sont bien perçus et symétriques, murmure vésiculaire bilatéral et symétrique sans bruit surajouté, pas de nausée ou de vomissement, pas de trouble du transit, pas de signe fonctionnel urinaire. Les bruits hydro-aériques sont bien présents et l'abdomen est souple, dépressible et indolore. Sur le plan neurologique les pupilles sont isocores, réactives; il n'y a ni céphalées, nystagmus, déficit sensitivo-moteur des membres supérieurs ou inférieurs; le Romberg et le Fukuda sont négatifs; on retrouve en revanche des vertiges rotatoires déclenchés aux changements de positions.

L'urgentiste conclue à des vertiges paroxystiques périphériques bénins et décide un retour à domicile avec traitement symptomatique anti-vertigineux par TANGANIL (Acétylleucine) et prescrit une consultation ORL post-urgence.

Le troisième jour, le patient se présente de nouveau au SAU accompagné de sa famille, pour persistance de vertiges, somnolence permanente et hallucinations visuelles. Sa famille rapporte « qu'il ne peut rester seul à la maison » et « qu'il tient à peine debout. ».

Les constantes sont correctes : température à 37,2°C; pression artérielle à 116/65 mmHg; fréquence cardiaque à 68 battements par minute; SpO2 99% en air ambiant; glycémie capillaire : 0,91 g/L.

L'urgentiste réalise alors un examen clinique : Pas de signes fonctionnels, bruits du coeur réguliers, pas de souffle, pas d'insuffisance cardiaque, mollets souples et indolores, pouls périphériques perçus. Pas de toux, pas d'expectoration, pas de détresse respiratoire. Pas de nausée, pas de vomissement, pas de trouble du transit, abdomen souple dépressible indolore, pas de signe fonctionnel urinaire. Patient conscient, orienté, paires crâniennes normales, opposant au reste de l'examen.

Après une biologie standard normale, des toxiques sanguins et urinaires négatifs, un électrocardiogramme normal et un scanner (TDM) cérébral sans injection ne retrouvant pas d'anomalie; l'urgentiste conclue à « sensation de malaises plutôt que de vertiges », et décide d'un retour à domicile avec les mêmes consignes que précédemment.

Le quatrième jour, on ne retrouve pas de consultation du patient avant celle de l'UNACOR au cinquième jour.

Le cinquième jour, le patient de 18 ans est amené le soir, à l'UNACOR du CHSR, accompagné de sa famille proche (très inquiète) pour rupture brutale avec l'état antérieur depuis une semaine avec apparition d'éléments délirants.

Une courte anamnèse est reprise à l'arrivée du patient : apparition de troubles du comportements et confusionnels avec propos incohérents et hypersomnie. Ses trois passages au SAU n'ont rien retrouvé de particulier sur le plan somatique : notamment un électrocardiogramme normal, une biologie standard normale, un scanner cérébral sans injection sans particularité notable ainsi qu'une recherche d'alcool et d'autres toxiques (sanguins et urinaires) négatifs. Il n'y a pas eu d'avis psychiatrique demandé au SAU; d'où la consultation à l'UNACOR le soir de ce cinquième jour.

A l'entretien psychiatrique d'arrivée à l'UNACOR avec l'interne de psychiatrie; le patient a une présentation négligée et une bizarrerie du contact : celui-ci étant parfois facile, désinhibé, familier voire vulgaire et sexualisé; et parfois réticent, persécuté avec une irritabilité manifeste. Il est confus, désorienté dans le temps et dans l'espace. Il rapporte un syndrome de déréalisation / dépersonnalisation et une fatigue diurne intense malgré une hypersomnie (environ 18h sur 24h) inhabituelle.

Le discours est le plus souvent au cours de l'entretien diffluent, désorganisé, peu cohérent, inadapté et familier. On retrouve un relâchement des associations, une fuite des idées, un temps de latence important entre les questions posées et les réponses du patient; on retrouve également de multiples barrages avec soliloque, attitudes d'écoute, regard fuyant ou « dans le vide ».

On retrouve une dissociation idéo-affective, un apragmatisme et un ralentissement psycho-moteur.

On ne retrouve pas d'idées de suicide ni d'éléments mélancoliques. On ne retrouve pas d'antécédent d'épisode maniaque, hypomaniaque ou dépressif.

En ce qui concerne les fonctions instinctuelles, le patient présente une hyporexie, une hypersomnie (environ 18h sur 24h) et une hypersexualité (sujet spontanément abordé à de multiples reprises durant l'entretien) avec augmentation importante de libido ces derniers jours.

Le patient manifeste une anxiété à l'évocation de ses idées délirantes.

Le délire retrouvé est d'allure paranoïde :

- mécanismes multiples : imaginatif, hallucinatoire (cénesthésique, visuel, auditif), automatisme mental avec syndrome d'influence à type de pensées xénopathiques et de voix intra-psychiques lui indiquant de faire des doigts d'honneur.
- thèmes multiples : persécution, sexualité, hypochondrie, fantastique, mégalomanie avec idées de référence : « pense avoir des vers qui lui dévorent le cerveau »; « tente de faire bouger l'infirmier par télékinésie lors de l'entretien ».
- apparition récente, assez brutale (une semaine).
- d'évolution rapidement progressive.
- désorganisé.
- non systématisé.
- adhésion totale.
- pas de congruence entre le délire et la thymie (discordance).

Malgré son anosognosie, le patient est en demande de soins et accepte une hospitalisation en soins psychiatriques libres sur l'UNACOR au CHSR. La famille est informée que la situation étant complexe, le jugement du patient étant altéré; celle-ci peut être recontactée pour un changement de mode d'hospitalisation.

Le patient est installé en chambre individuelle. La mise en pyjama et l'installation en chambre ne posent pas de problème particulier. Un traitement par LOXAPAC / VALIUM soit loxapine et diazepam per os à visées antiproductive et anxiolytique est prescrit. Le patient s'endort rapidement et est réévalué dès le lendemain matin après un bilan biologique, un nouvel électrocardiogramme et une recherche de toxiques.

Le sixième jour, le patient est vu en chambre en fin de matinée par le psychiatre de garde (dimanche matin).

Il constate un contact assez réticent, peu d'accroche et un regard « dans le vide », une latence importante des réponses lors des sollicitations ainsi que des barrages. Sont également retrouvés une désorientation temporo-spatiale, des réponses peu cohérentes, inadaptées et des attitudes d'écoute.

On constate également une désinhibition comportementale dans le service : le patient se promène en sous-vêtements dans le service, et présente une glischroïdie (tendance à l'adhésivité aux personnes et aux objets) et a un comportement sexualisé se touchant régulièrement le sexe ou encore essayant de toucher la poitrines d'autres patientes; sont également retrouvés une ambitendance (mouvements exécutés à moitié en raison d'une hésitation, n'atteignant pas le but visé lorsqu'on attend une action volontaire) et des mouvements stéréotypés. Le patient tape sur le bureau pour tenter de « communiquer ». L'anxiété, l'irritabilité et le syndrome confusionnel du patient l'amènent parfois à un état d'agitation psychomotrice rapidement canalisable. On retrouve un automatisme mental se manifestant par des voix intra-psychiques insultantes et hostiles et par un syndrome d'influence avec des pensées xénopathiques et des voix intra-psychiques le poussant à faire des doigts d'honneur.

Une anxiété est associée. L'hypersomnie est toujours présente. Le patient rapporte une hypersexualité avec une augmentation de libido et des rapports sexuels avec sa compagne depuis un peu plus d'une semaine. L'hyporexie n'est pas constatée dans le service : « il mange et dort » la plupart du temps.

Une anamnèse avec la famille est reprise par le médecin de garde : Un tel épisode avec confusion, hypersomnie et désorientation temporo-spatiale aurait eu lieu (mais de moindre intensité) lorsque le patient avait 15 ans et dans les suites d'une rhinopharyngite.

Les troubles actuels sont apparus il y a une semaine avec des vertiges, une asthénie intense, une désorientation spatiale et des troubles attentionnels et mnésiques : ne retrouve plus ses clefs, etc... et épisodes d'amnésie.

Des troubles du comportement sont alors apparus au travail avec des stéréotypies, une ambitendance, une dyspraxie et des épisodes de déréalisation.

Une hypersomnie (16 à 18h sur 24h) et une hyporexie sont également rapidement apparues.

Trois consultations au SAU du CHU sur trois jours ont eu lieu :

- la première consultation a conclu à une symptomatologie atypique de VPPB devant un examen clinique normale, un électrocardiogramme normal et une biologie normale; l'avis neurologique ne retrouvait rien de particulier et préconisait une consultation neurologique et un électroencéphalogramme en ambulatoire;
- lors de la deuxième consultation au SAU, devant une majoration de l'intensité des symptômes, notamment de l'hypersomnie, après examen clinique normal, la conclusion est la suivante: vertiges paroxystiques périphériques bénins, retour à domicile avec traitement symptomatique anti-vertigineux par TANGANIL (Acétylleucine) et prescription d'une consultation ORL post-urgence.
- la troisième consultation, le troisième jour, le patient se présente de nouveau au SAU accompagné de sa famille, pour persistance de vertiges, somnolence permanente et hallucinations visuelles. Sa famille rapporte « qu'il ne peut rester seul à la maison » et « qu'il tient à peine debout. ». Il présente depuis ce jour des hallucinations visuelles (flammes, femmes), une désinhibition comportementale et une franche vulgarité. Après une biologie standard normale, des toxiques sanguins et urinaires négatifs, un électrocardiogramme normal et un scanner (TDM) cérébral sans injection ne retrouvant pas d'anomalie; le médecin urgentiste conclue à « sensation de malaises plutôt que

de vertiges », et décide d'un retour à domicile avec les mêmes consignes que précédemment.

L'aggravation de la symptomatologie entre le troisième et le cinquième jours : majoration du syndrome confusionnel, labilité émotionnelle, se déshabille devant sa tante, familiarités, vulgarités, etc... a mené la famille à conduire le patient à l'UNACOR. La famille précise de nouveau que le patient ne consomme pas de toxiques et que l'alcool reste très occasionnel. On ne retrouve pas d'épisode similaire dans la famille.

A l'examen somatique du premier jour à l'UNACOR, les constantes sont normales; pression artérielle 11/7 mmHg; pouls 81 battements par minute; température 36,3°C; fréquence respiratoire à 16 par minute; glycémie capillaire à 0,98 G/L, l'oxymétrie de pouls en air ambiant est de 98%; on retrouve un syndrome confusionnel avec désorientation temporo-spatiale, un GCS à 12/15 (E = 3; V = 4; M = 5). On ne retrouve pas de trouble du transit, de signe fonctionnel urinaire. L'abdomen est souple dépressible et indolore. Les réflexes ostéo-tendineux sont retrouvés sans anomalie, il n'ya pas de signe de Babinski. L'examen des paires crâniennes et des réflexes du tronc est sans anomalie. Les pupilles sont symétriques, isocores, isoréactives. On ne retrouve pas de syndrome méningé (nuque souple, pas de céphalée, manoeuvres de Kernig et Brudzinski sans anomalie, pas de nausée, pas de vomissement). On ne retrouve pas non plus de signe d'hypertension intra-crânienne. Les toxiques sanguins et urinaires sont négatifs. L'électrocardiogramme est sans anomalie; de même que la biologie (on ne retrouve notamment pas de signe inflammatoire biologique).

Devant cet « épisode délirant de mécanisme hallucinatoire, de thèmes multiples (persécutif, érotomane), l'absence de critique ou de conscience des troubles » et devant l'état « d'agitation psychomotrice et d'impossibilité à donner un avis éclairé quant à son hospitalisation », il est décidé par le psychiatre de garde, en accord avec la

famille (dont l'un des membres s'est porté tiers de cette hospitalisation sans consentement) un changement de mode d'hospitalisation : le patient de 18 ans est alors hospitalisé en SPDTU à partir du dimanche midi pour stabilisation des fonctions instinctuelles, pour traitement per os à visées anxiolytique et antiproductive (VALIUM / LOXAPAC) par loxapine et diazepam, pour surveillance somatique (notamment des constantes), pour réévaluation régulière de l'évolution clinique. Une demande d'IRM Cérébrale et une demande d'EEG sont faites dès ce jour. (Notamment devant les éléments atypiques de ce tableau de premier épisode délirant).

Le septième jour, sur le plan somatique, la vigilance est bonne, le GCS est à 14, la pression partielle est à 120/70 mmHg, le pouls à 77 battements par minute, la température à 37°C, la fréquence respiratoire à 18 mouvements par minute, la glycémie capillaire est 0,72 g/L et l'oxymétrie de pouls est à 99 en air ambiant. Le patient est évalué par l'un des médecins psychiatres de l'UNACOR : le patient est irritable, réticent à l'entretien; le médecin retrouve des voix intra psychiques avec syndrome d'influence, l'hypersomnie (environ 18h sur 24h) des hallucinations visuelles (ombres de femmes, flammes), un comportement hypersexualisé. Le patient présente toujours un syndrome confusionnel, une asthénie majeure, des stéréotypies comportementales, une désinhibition comportementale avec hypersexualité, une déréalisation et il présente également des vertiges et des céphalées diffuses.

Le psychiatre de l'UNACOR rédige le certificat médical de 24h : « Patient présentant des hallucinations et une désinhibition comportementale avec rupture brutale avec l'état antérieur depuis environ une semaine. Le patient est réticent à l'entretien. J'atteste de la nécessité de maintien d'hospitalisation complète sous contrainte ».

Devant ce tableau atypique, le psychiatre décide également de transférer le patient au SAU du CHU pour évaluation neurologique, IRM Cérébrale et EEG. (Il rédige un certificat médical de situation allant dans ce sens et précise la nécessité du maintien de la présence d'un soignant du CHSR aux côtés du patient, du fait du mode d'hospitalisation du patient : SPDTU).

Le patient est de retour à l'UNACOR dans la soirée; il a bénéficié aux urgences d'une TDM Cérébrale sans injection avec comme conclusion : pas d'argument à l'imagerie pour expliquer la symptomatologie. L'IRM et l'EEG n'ont pas été réalisés devant l'absence de critère d'urgence selon le compte-rendu des urgences. La conclusion du passage au SAU est donc : « hallucinations sur probable bouffée délirante aiguë sans cause organique retrouvée ».

Il est donc décidé le soir à l'UNACOR d'attendre une date disponible d'IRM Cérébrale et d'EEG (demande faite la veille, informatiquement). L'anxiolyse par loxapine et diazepam est également suspendue devant une majoration de l'hypersomnie (quasi-constante).

Le huitième jour, le patient est vu en chambre. L'entretien est quasiment impossible, la symptomatologie psychiatrique n'est pas évaluable. Persistent une hypersomnie quasi-constante entrecoupée de périodes de confusion, d'apathie, d'apraxie, de désinhibition comportementale avec hypersexualité, déréalisation et stéréotypies buccales à type de mâchonnements.

Le radiologue du CHU contacte l'UNACOR dans la journée pour nous signaler qu'il y avait une possible opacité au niveau du tronc basilaire et qu'une nouvelle imagerie devait être réalisée.

Après échange téléphonique avec le neurologue du CHU, il est décidé un transfert du patient en Unité de Neurologie Polyvalente.

Le psychiatre établit le certificat de levée de l'hospitalisation sans consentement, en accord avec la famille; la famille est prévenue du transfert du patient dans le service de neurologie.

A l'arrivée dans l'UNP, le neurologue décrit une confusion avec comportement inhabituel; des épisodes itératifs de perte de contact associés à des insultes ou des masturbations et avec amnésie rétrograde complète des faits.

Le patient présente des céphalées frontales mais pas de photophonopobie. Le neurologue note par ailleurs un doute sur un éventuel thrombus ou une éventuelle dissection du tronc basilaire; l'angio-TDM des TSA et du Polygone de Willis est réalisée en urgence le jour-même et permet d'exclure une atteinte du tronc basilaire. Le neurologue évoque alors trois étiologies : une crise partielle complexe; un état de mal non convulsivant; et une encéphalopathie inflammatoire ou tumorale.

Une IRM cérébrale; une biologie comportant notamment VS, CRP, TSH, Albumine; et un EEG sont demandés.

La biologie revient normale. L'IRM Cérébrale (acquisition axiale diffusion, FLAIR, coronales T2, sagittales T1) ne retrouve aucune anomalie.

Durant son hospitalisation en UNP, l'interne de psychiatrie de liaison du CHU, passe dans le service de neurologie pour réévaluer le patient. Celui ci est calme, orienté et adapté en entretien. Il critique bien les éléments délirants et la désinhibition comportementale et revient régulièrement sur cette sensation de déréalisation ressentie durant l'épisode, de même que sur l'amnésie post-épisode. Le patient ne présente plus d'éléments délirants qui ont été spontanément résolutifs sans antipsychotique; la thymie est neutre, l'hypersomnie a régressé, la patient ne présente pas d'idéations suicidaires. Le patient a la sensation d'être quasiment revenu à son état de base. Le psychiatre de liaison retrouve un épisode similaire vers les 15 ans du patient à la suite d'une virose rhino-pharyngée ayant duré trois jours, et de bien moindre intensité. L'hypothèse d'un second épisode SKL est donc évoquée.

La biologie est normale et ne retrouve en particulier pas de syndrome inflammatoire biologique. (CRP < 5).

Le bilan métabolique (lactate, pyruvate, carnitine) et le bilan infectieux sont tous deux négatifs. (VIH, VHA, VHB, VHC, CMV, EBV, HSV, Syphilis).

La recherche de maladie de Wilson est négative (dosage Cuivre sang et urine). La recherche de toxiques sanguins et urinaires est négative.

Un bilan d'auto-immunité (sur sérum) avec recherche d'auto-anticorps anti-système nerveux central et auto-anticorps anti-onco-neuronaux revient négatif.

AUTOIMMUNITE
- Tél. 04 78 86 30 68(36 30 68)
- Laboratoire Tél. 04 78 86 66 86 (N° Interne HCL : 366686) - D
366681) - Dr. F. Coutant Tél. 04 78 86 10 48 (N° Interne HCL

Résultats

Autoanticorps anti-système nerveux central
Autoanticorps anti-onco-neuronaux

Sur sérum. Technique par dot (Ravo/Ingen ou Euroimmun). Il est possible de faire les cliniques le nécessitent

anti-Hu	Négatif
anti-Yo	Négatif
anti-Ri	Négatif
anti-CV2	Négatif
anti-amphiphysine	Négatif
anti-Ma2	Négatif
anti-SOX1	Négatif
anti-GAD65 (SERUM)	Négatif
anti-Tr	Négatif
anti-Zic4	Négatif
anti-Titine	Négatif

anti-LG11 (SERUM)	Négatif
anti-CASPR2 (SERUM)	Négatif

La ponction lombaire retrouve une hyperprotéinorachie (mais sur PL traumatique) à 0.96; des leucocytes < 2/mm³; des hématies à 19000/mm³ (PL traumatique); un indice Gamma à 0.66; une absence de bandes oligoclonales sur le LCR. La bactériologie du LCR est négative.

La virologie (CMV, EBV, HHV6, HSV 1 et 2, VZV, Adénovirus et Entérovirus) du LCR est négative.

A l'examen cytopathologique, on retrouve un LCR hématique (PL traumatique); et une absence d'éléments atypiques. Les anticorps sur LCR reviendront par la suite négatifs également.

Neuropile et onconeuronaux (LCR)	Négatif
<i>Test Cell Based Assay réalisé par le centre de référence sur Cellules HEK293 sur-exprimant les récepteurs ou antigènes cibles suivants:</i>	
anti-rNMDA (NR1+NR2b) (LCR)	Négatif
anticorps anti-GFAP (LCR)	Négatif
anti-IGLON5 (LCR)	Négatif
anti-AK5 (LCR)	Négatif
anti-LGI1 (LCR)	Négatif
anti-CASPR2 (LCR)	Négatif
anti-mGLUR5 (LCR)	Négatif
anti-AMPAr (LCR)	Négatif
anti-rGABAa (LCR)	Négatif
anti-rGABAb (LCR)	Négatif
anti-rGLYCINE (LCR)	Négatif
anti-DPPX (LCR)	Négatif

L'EEG était normal (mais réalisé après la régression des symptômes).

L'évolution en neurologie (moins d'une semaine) a été rapide et les symptômes ont complètement et spontanément régressé au cours de l'hospitalisation.

La normalité des examens neurologiques; la régression des symptômes psychiatriques sans antipsychotique; associées à une hypersomnie, des troubles cognitifs, une déréalisation, des éléments délirants; et la présence d'un épisode similaire dans les antécédents ont permis de poser le diagnostic de SKL.

Devant la faible fréquence des épisodes, il est décidé une abstention thérapeutique. (Lithium).

Le patient peut donc rentrer à domicile, après cet épisode de deux semaines, avec comme indication : une bonne hygiène de vie; et une orientation vers un suivi ambulatoire en neurophysiologie (consultation « sommeil »).

Deuxième épisode

Quelques mois plus tard, le patient consulte au SAU du CHU pour un nouvel épisode d'hypersomnie (>16h/24h) avec confusion, désorientation temporo-spatiale, irritabilité, déréalisation, agressivité, opposition aux soins.

Le patient est apyrétique. L'examen clinique est normal. La biologie est normale, pas de syndrome inflammatoire. Le patient est alors hospitalisé en UNP pour nouvel épisode de SKL. Dès le premier jour, est introduit un traitement par MANTADIX (Amantadine) 100 mg (matin et midi).

Tous les examens suivants sont normaux : lactate, pyruvate, carnitine, folates, B12, TSH, ammoniémie, cuprémie, cuivre urinaire, cortisolémie, prolactine. L'EEG (réalisé après régression des symptômes) est normal.

On retrouve une régression rapide de la symptomatologie au cours de l'hospitalisation sous MANTADIX (à arrêter une semaine après la sortie d'hospitalisation).

En accord avec le patient, un traitement de fond par Lithium (TERALITHE LP 400mg 1 le soir) est introduit avec pour objectif la diminution de la fréquence de survenue des épisodes.

Il est décidé après régression complète de la symptomatologie, en moins de 7 jours, un retour à domicile avec du TERALITHE LP 400mg, 1 comprimé le soir et contrôles biologiques réguliers (lithémie efficace : 0.8 - 1.2), un PET-Scan est programmé un mois plus tard de même qu'une consultation « sommeil » en neurophysiologie.

La tomographie par émission de positons au 18F-FDG est réalisée 12 jours après le retour à domicile du patient.

Celle-ci ne retrouve aucune anomalie.

TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS AU 18F-FDG

Pratiquée le 02/10/2018

Indication

Patient présentant une suspicion de syndrome de Kleine - Levin. Recherche d'hypoperfusion notamment tempore, frontale ou diencéphalique.

Technique et informations dosimétriques

Glycémie à jeun avant injection du FDG : 4.10 mmol/L
Injection I.V. de 149.18 MBq à 09:10 de 18F-FDG (coude-droit,coude-droit) après 48 minutes de repos.
Acquisition de la TEP cerveau 34 minutes après l'injection du traceur (1 pas de 15.0 minutes) sur GE 710 (TEP2).
Tomodensitométrie hélicoidale (CTDivoi : 1.23 mGy ; DLP : 22.48 mGy.cm) pour correction d'atténuation et repérage anatomique.
Recalage avec l'IRM du 1er août 2018.

Résultats

Sur l'analyse visuelle :

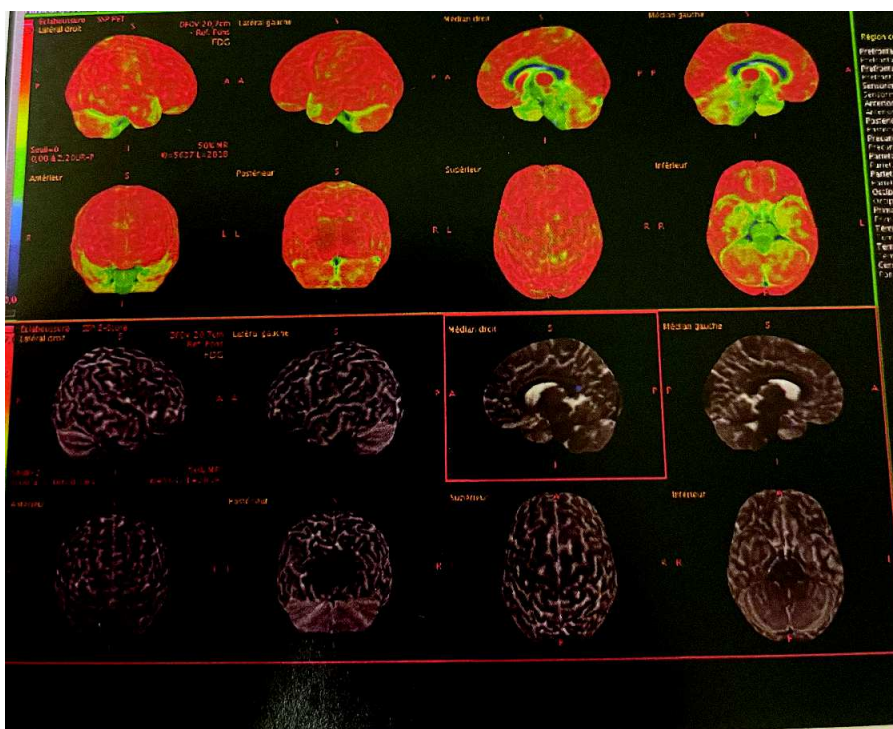
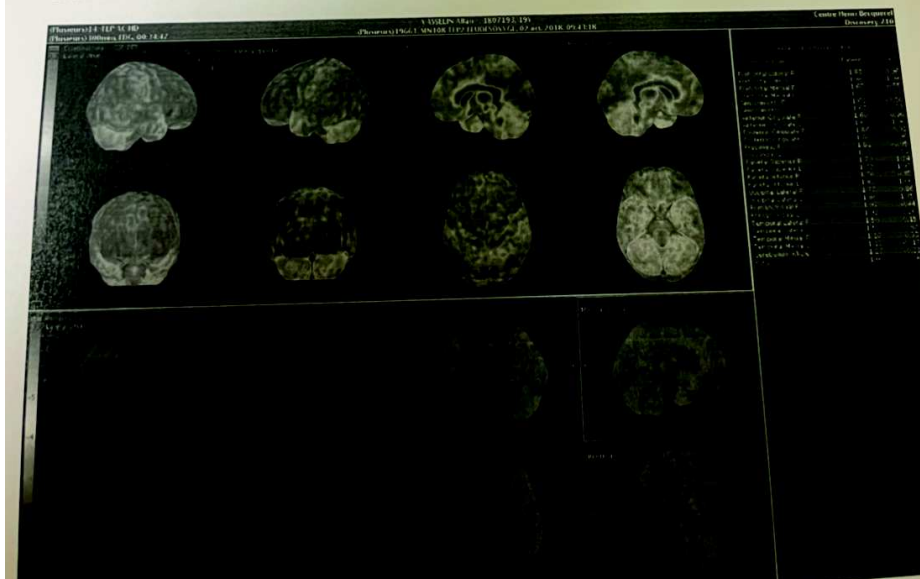
Absence d'hypoperfusion sur l'ensemble du parenchyme cérébral notamment des lobes temporaux, des thalamii, des lobes frontaux et de l'hypothalamus.

Sur l'analyse comparative à une base de données de patients appariés à l'âge :

Absence d'hypoperfusion significative.

Conclusion

Examen TEP TDM a considérer comme normale.



Le patient est alors orienté en consultation « sommeil »; et est actuellement sous trois comprimés par jour de TERALITHE LP 400mg. (avec lithémie efficace : 0.8 - 1.2).

Le patient est stable, à la dernière consultation de juin 2019, il n'a pas fait de nouvel épisode de SKL.

Le médecin du service de neurophysiologie de Rouen l'a adressé au Centre de Maladies Rares de l'Hôpital Pitié Salpêtrière dans le service spécialisé du Professeur I. ARNULF.

5. DISCUSSION

Dans cette revue de la littérature, illustrée par un cas clinique, nous avons répondu à la question suivante : quel est l'état des connaissances neuropsychiatriques dans la littérature scientifique sur le syndrome de Kleine-Levin en 2020 ?

Le diagnostic de SKL reste avant tout clinique. Seul l'EEG peut révéler un ralentissement diffus dans 70% des cas. (Dans les examens dits « de routine »).

Le SKL est une maladie orpheline, une hypersomnie récurrente-rémittente d'origine centrale qui touche l'adulte jeune.

Les symptômes principaux sont : l'hypersomnie, les troubles cognitifs, la déréalisation, l'apathie et l'irritabilité. (parfois délire au premier plan).

Les diagnostics différentiels principaux sont les pathologies du sommeil (Narcolepsie notamment), les pathologies psychiatriques et les pathologies neurologiques.

Le SKL est le plus souvent de bon pronostic avec dans la plupart des cas une régression complète des épisodes vers l'âge de 30 ans; peuvent parfois persister des troubles cognitifs ou des troubles psychiatriques.

Les avancées en neuroimagerie fonctionnelle permettent de mieux identifier les principales zones concernées : thalamus, hypothalamus, cortex préfrontal, temporal jonction temporo-pariétale.

Bien que la cause du SKL ne soit pas connue, une origine multifactorielle semble la plus probable : facteurs génétiques, environnementaux (infections, mode de vie).

Une hypothèse inflammatoire est à envisager notamment du fait des traitements qui semblent efficaces (avec un faible niveau de preuve certes) : corticoïdes durant les épisodes et lithium (activité anti-inflammatoire) entre les épisodes. (Bien qu'aucun marqueur de l'inflammation ne soit susceptible à ce jour d'expliquer ce syndrome).

Les points forts de cette étude sont l'originalité du sujet choisi et le respect de la méthodologie du diagramme de flux PRISMA.

Les limites de cette étude sont la rareté du syndrome, le faible niveau de preuve des études thérapeutiques et le fait que le diagnostic du SKL reste avant tout clinique (ou basé sur un faisceau d'arguments).

6. CONCLUSION

Le SKL reste une énigme fascinante en neuropsychiatrie.

Elle suggère que les zones corticales associatives, entre autres, sont touchées de façon intermittente.

Les progrès dans le domaine de la génétique ont été lents, principalement parce que le nombre d'échantillons d'ADN est limité.

Les travaux de ces dernières années ont permis d'affiner les connaissances épidémiologiques et symptomatologiques de cette pathologie.

Les avancées en neuroimagerie fonctionnelle ont permis de mieux comprendre, notamment par les structures atteintes, les symptômes du SKL.

D'autre part, le SKL mérite d'être connu des praticiens, en psychiatrie, en neurologie, comme dans d'autres spécialités; non pas du fait de son incidence et de sa prévalence; bien qu'il soit la deuxième cause d'hypersomnie d'origine centrale après la narcolepsie; mais aussi et surtout parce qu'une meilleure connaissance de celui-ci pourrait permettre d'éviter de diagnostiquer à tort une pathologie « purement » psychiatrique comme l'illustre le cas clinique étudié.

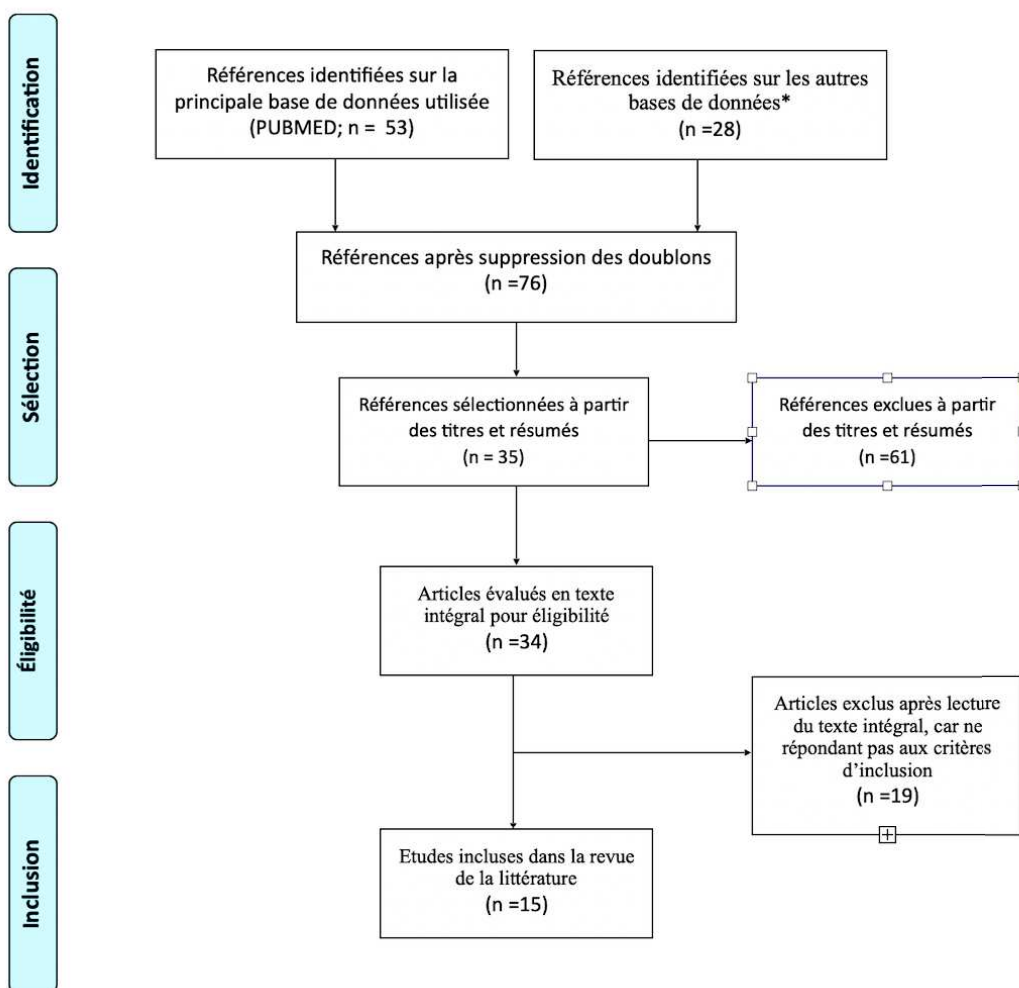
La cause de ce syndrome restant inconnue, les prochaines études pourraient s'orienter vers la recherche d'une hypothèse causale inflammatoire : en témoignent notamment l'efficacité du traitement symptomatique par corticoïdes et celle du traitement de fond par Lithium (ayant une activité anti-inflammatoire et neuro-protectrice aujourd'hui bien connue).

Au vu des niveaux de preuve des études actuelles en terme de traitements, il reste néanmoins nécessaire d'effectuer des essais thérapeutiques en double-aveugle contrôlés par placebo de traitements pharmacologiques pour le syndrome de Kleine-Levin [15].

7. ANNEXES

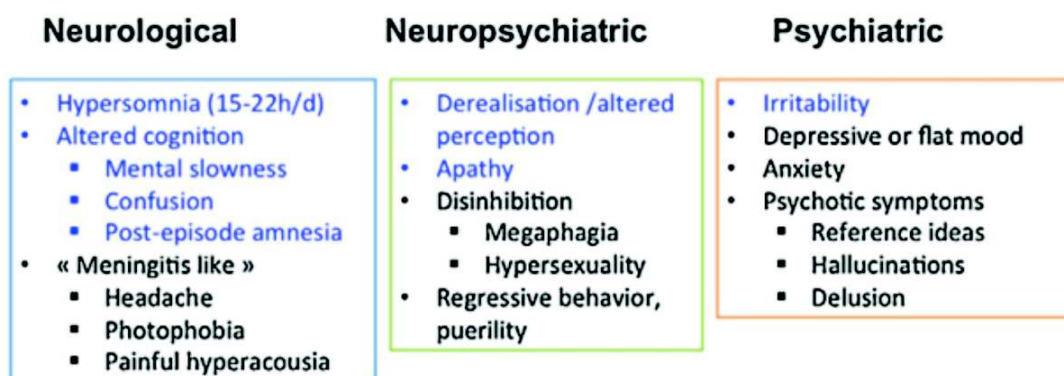


PRISMA Flow Diagram

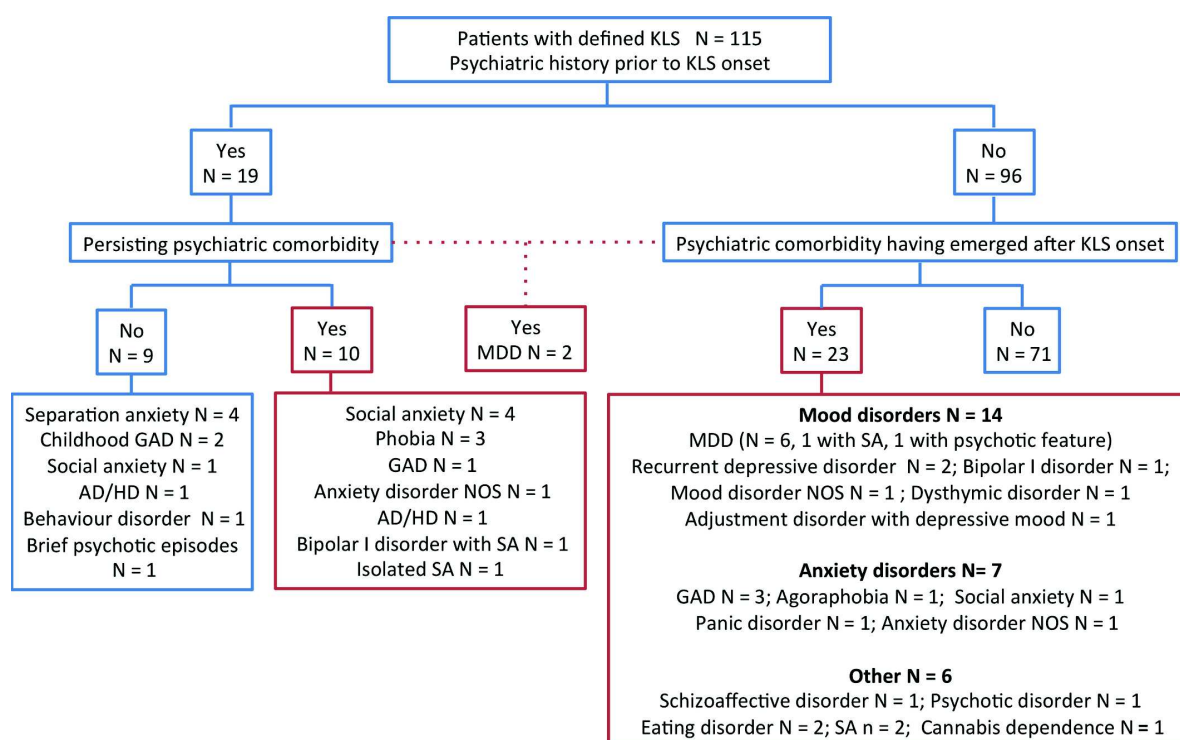


Annexe 1, Diagramme de flux de PRISMA.
(*CISMeF, Cochrane Library, SUDOC.)

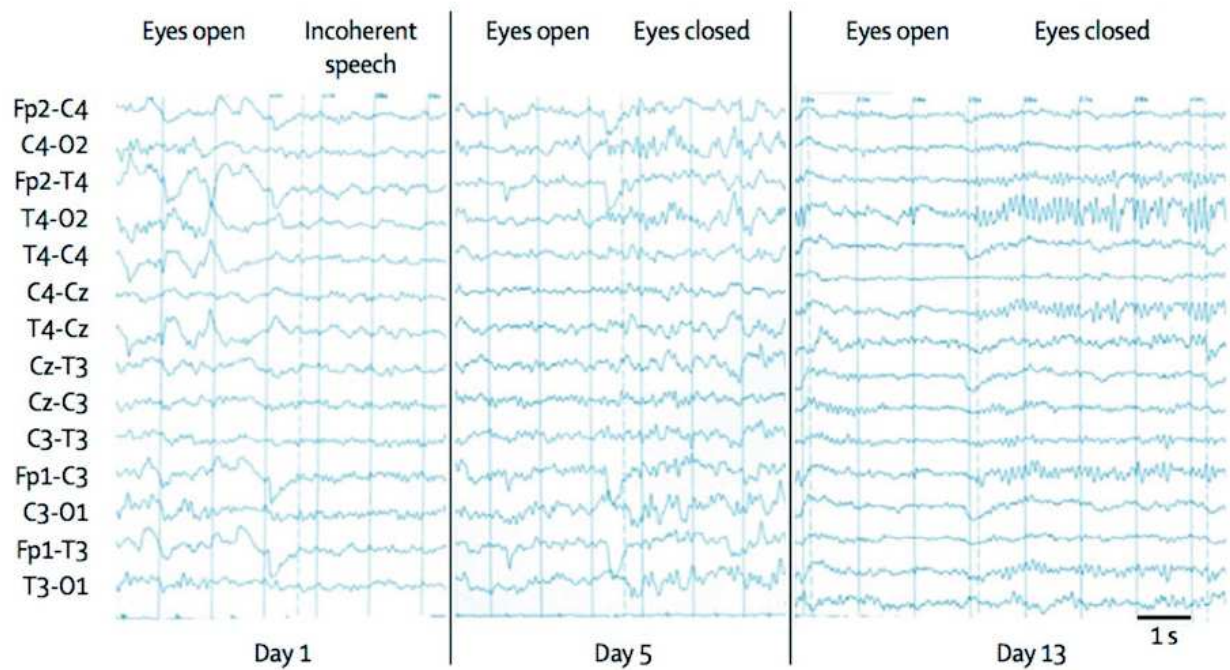
Symptoms during episodes



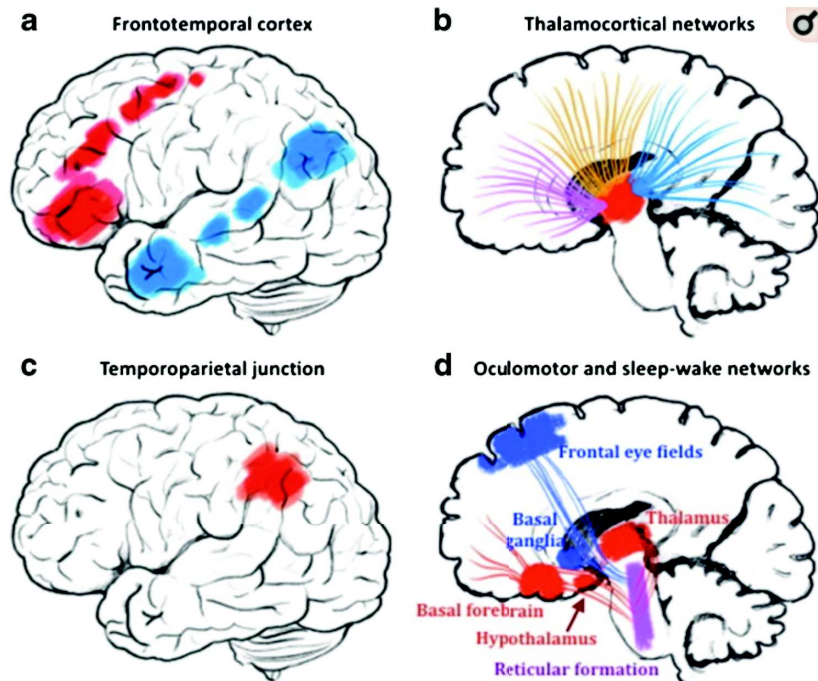
Annexe 2 : Symptômes typiques durant les épisodes de SKL; presque toujours présents en bleu, occasionnellement présents en noir [1].



Annexe 3 : Organigramme des troubles psychiatriques survenus avant et après l'apparition du SKL. Les troubles qui ont persisté (n = 10) ou qui sont apparus (n = 23) après l'apparition du SKL se trouvent dans les rectangles rouges. Notons que deux patients (lignes rouges en pointillés) ont eu un trouble psychiatrique avant le SKL et ont également développé un trouble psychiatrique différent après l'apparition du SKL ; ils ont été inclus dans les 25 patients éventuels ayant un trouble psychiatrique émergent. AD/HD : trouble de déficit de l'attention/hyperactivité ; GAD : trouble d'anxiété généralisée ; MDD : épisode dépressif caractérisé ; NOS : non spécifié ; SA : tentative de suicide [4].

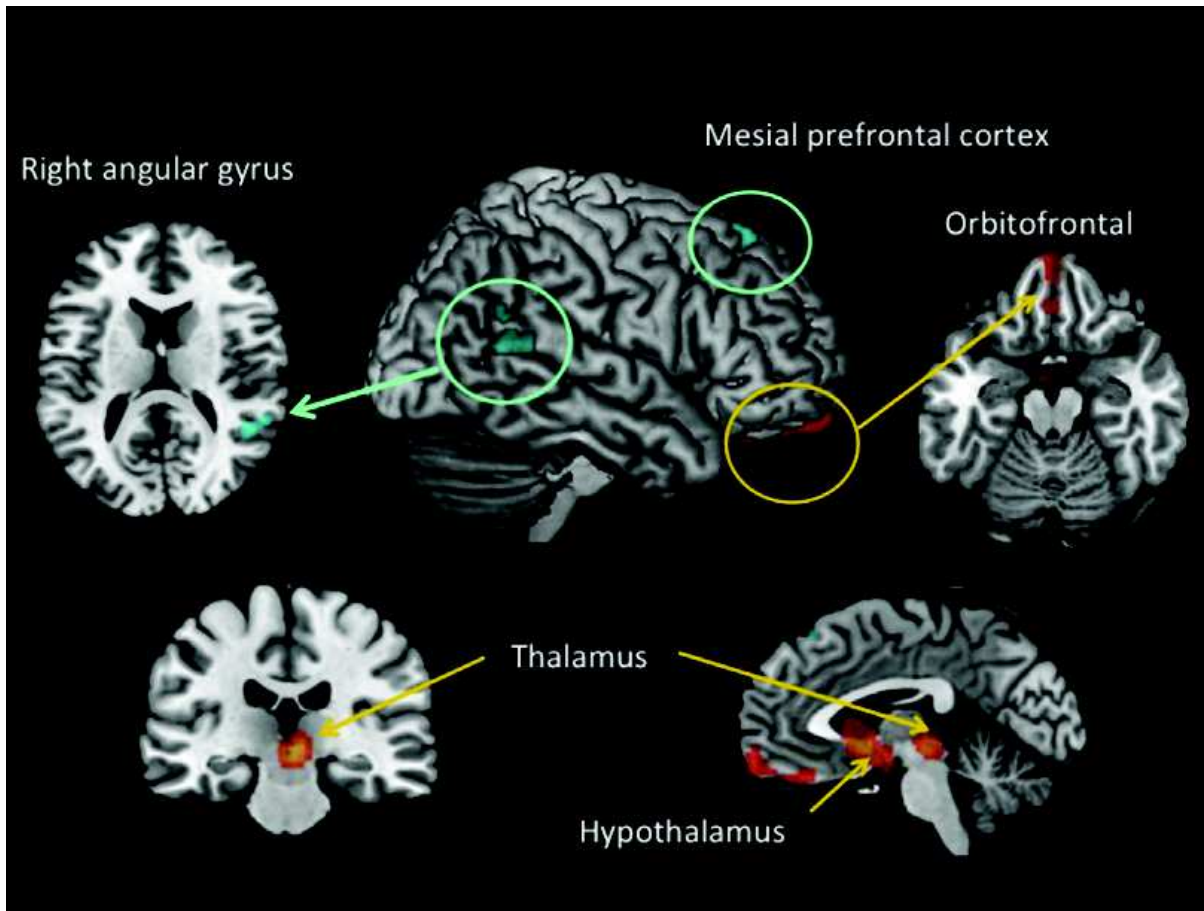


Annexe 4 : enregistrement EEG d'un patient au début d'un épisode montre des ondes lentes diffuses préférentiellement dans l'hémisphère droit et dans les lobes temporaux et frontaux. Cinq jours plus tard, l'activité est un peu plus rapide avec la réapparition d'ondes de fréquences mixtes alpha et thêta dans l'hémisphère gauche seulement, 13 jours plus tard, une fois les symptômes disparus, un rythme alpha rapide et normal à 8 Hz était visible dans les deux hémisphères [2].



Annexe 5 : Aperçu schématique des régions et des réseaux cérébraux impliqués dans le SKL selon de récentes études de neuroimagerie.

- a. Régions fronto-temporales avec hypoperfusion et hypermétabolisme du glucose observés dans le SKL.
- b. Réseaux thalamo-corticaux avec dysfonctionnement signalé dans les études TEMP, TEP et IRMf.
- c. Jonction temporo-pariétale où l'hypoperfusion cérébrale est liée à des expériences de dépersonnalisation et de déréalisation dans le SKL.
- d. Réseau oculomoteur et Réseau sommeil-éveil. Les études de connectivité fonctionnelle et de perfusion montrent une fonction déviante dans le réseau oculomoteur (bleu) qui implique des noyaux dans la formation réticulaire du tronc cérébral (violet) chevauchant partiellement le réseau veille-sommeil (rouge). On retrouve également le dysfonctionnement thalamique [9].



Annexe 6 : Scintigraphie de perfusion cérébrale chez 41 patients atteints du SKL en période symptomatiques (bleu-vert, n = 11) par rapport à des asymptomatiques (rouge, n = 15).

A noter le déficit persistant du thalamus, de l'hypothalamus et du cortex orbito-frontal pendant les périodes asymptomatiques.

Pendant un épisode, on retrouve une hypoperfusion de la jonction temporo-pariétale droite (TPJ) qui s'étend au gyrus angulaire et au cortex préfrontal médian. En outre, il existe de fortes corrélations entre l'hypoperfusion de la TPJ et la durée de l'épisode et les scores de déréalisation [1].

Table 2 Episode duration in patients with Kleine-Levin syndrome who were or were not treated with IV-MP

	Treated	Untreated	p Value ^a
First IV-MP			
Patients, n	26	48	
Pulse therapy, n	26	0	
Duration of baseline episode, d	29 (15 to 56.3)	13.5 (10 to 15.2)	0.0002
Duration of next episode, d	20.5 (11.8 to 48)	14 (9 to 18.3)	0.01
Episode duration change, d	-3 (-15.5 to 9.8)	0 (0 to 3.25)	0.33
>6 d reduction	11 (42.3)	5 (10.4)	0.002
Shorter episode	15 (57.7)	10 (20.8)	0.001
All IV-MP sessions			
Patients, n	26	48	
Pulse therapy, n	43 ^b	0	
Duration of baseline episode, d	30 (21 to 90)	13.5 (10 to 15.2)	<0.0001
Duration of next episode, d	18 (12 to 48)	14 (9 to 18.3)	0.003
Episode duration change, d	-11 (-56 to 6)	0 (0 to 3.3)	0.003
>6 d reduction	24 (55.8)	5 (10.4)	<0.0001
Shorter episode	29 (67.4)	10 (20.8)	<0.0001
IV-MP performed within the first 10 d of an episode			
Patients, n	19	38 ^c	
Pulse therapy, n	29	0	
Duration of baseline episode, d	30 (20 to 90)	13.5 (10 to 15)	<0.0001
Duration of next episode, d	17 (10 to 21)	14 (8.3 to 17.8)	0.23
Episode shortening, d	-12 (-68 to -3)	0 (-0.8 to 2)	0.0002
>6 d reduction	19 (65.5)	4 (10.5)	<0.0001
Shorter episode	22 (75.9)	10 (26.3)	<0.0001

Abbreviation: IV-MP = IV methylprednisolone.
 Data are median (1st to 3rd quartile) or n (%) unless otherwise indicated.
^a Comparisons using χ^2 for categories and Wilcoxon test for continuous measures.
^b Fifteen patients received 1 IV-MP, 6 patients received 2 IV-MPs, 2 patients received 3 IV-MPs, 1 patient received 4 IV-MPs, and 1 received 6 IV-MPs.
^c Only data from the 38 patients matched for age, sex, and disease course with these 19 treated patients were kept as comparators.

Annexe 7 : Durée des épisodes chez des patients atteints de SKL traités et non traités par IV-MP [13].

Table 2 Clinical outcomes in patients with Kleine-Levin syndrome who were treated or not treated with lithium

	Patients treated with lithium		Patients not treated with lithium (no treatment, n = 49; other treatment, n = 10)	
	Before treatment	After treatment	Entry into study	Follow-up
No. of patients	71	71	59	59
Duration of observation, mo	54.5 ± 70.5	22.4 ± 16.7 ^a	77.1 ± 102	20.4 ± 19.2 ^a
Total no. of episodes within the observation period	13.2 ± 11	2.7 ± 5.1 ^a	16.8 ± 43.4	3.2 ± 3.6 ^a
Episodes frequency per year	3.8 ± 2.9	1.3 ± 1.8 ^a	3.4 ± 3.3	1.7 ± 1.4 ^a
After/before within-subject difference	NA	-2.6 ± 3.0 (n = 67)	NA	-1.9 ± 3.2 (n = 49)
Mean episode duration, d	17.3 ± 16.8	10 ± 12.3 ^{a,b}	14.2 ± 17.9	16.9 ± 15.3
After/before within-subject difference, d	NA	-7.6 ± 20.1 ^a (n = 67)	NA	+5 ± 15.8 (n = 55)
Longest episode duration, d	36.8 ± 40	17.7 ± 29.4 ^a	25.8 ± 30.1	18 ± 18.3 ^a
After/before within-subject difference, d	NA	-18.1 ± 35 ^b (n = 66)	NA	-4.6 ± 12.4 (n = 49)
Time incapacitated, d/y	57.1 ± 50.5	21.1 ± 49.4 ^a	44.4 ± 68.5	37.9 ± 77.3
After/before within-subject difference, d/y	NA	-36.9 ± 64.9 ^c (n = 66)	NA	-7.9 ± 95 (n = 48)
Patients with no more episodes, n (%)	NA	26 (36.6) ^a	1 (1.6)	2 (3.4)

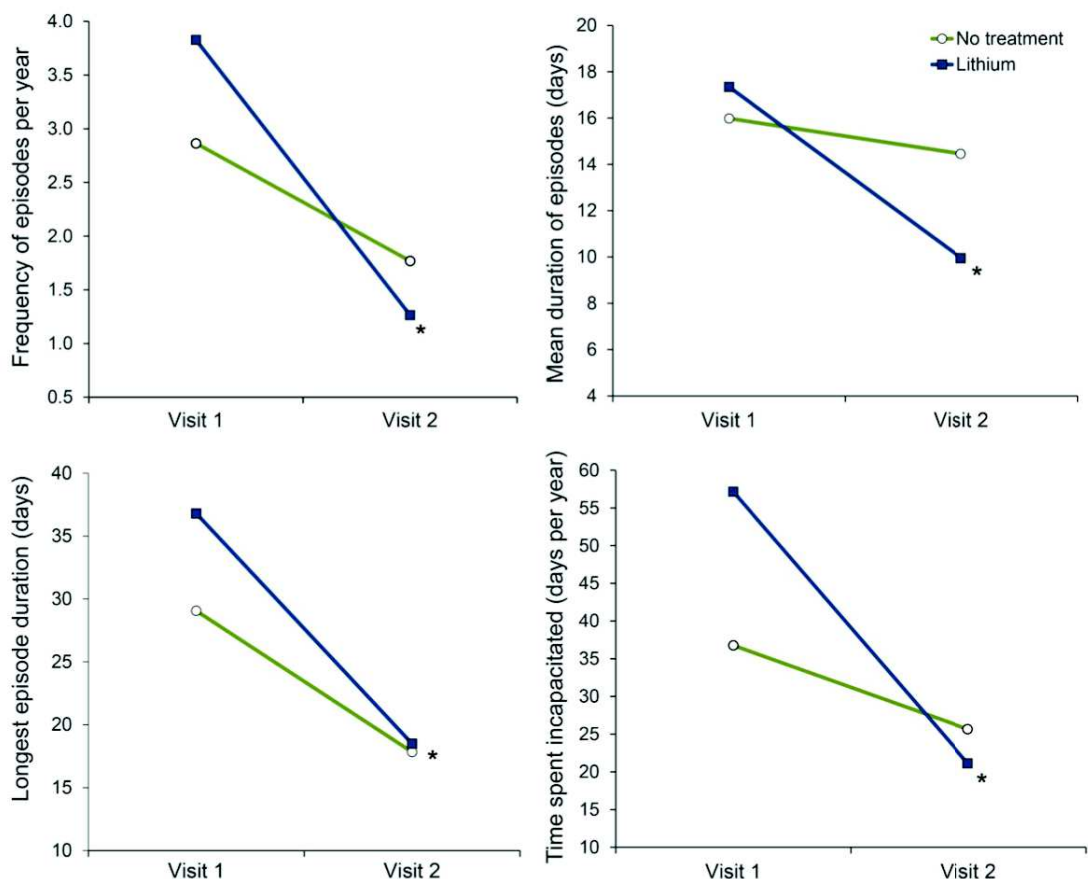
Abbreviation: n = number of complete pairs; NA = not applicable.

^ap < 0.05 for a difference between patients treated and not treated with lithium.

^bp < 0.05 for a within-patients difference.

^cp = 0.07 for a between-group difference.

Annexe 8 : Résultats cliniques chez les patients atteints de SKL traités et non traités par lithium [14].



Annexe 9 : L'effet de la thérapie au lithium (carrés et lignes bleues, n=71 patients) versus l'abstention de traitement (cercles et lignes vertes, n=49 patients) sur la fréquence, la moyenne et la durée la plus longue des épisodes de syndrome de Kleine-Levin, ainsi que sur le temps d'incapacité, est montré ci-dessus.

Les astérisques indiquent des avantages significatifs pour les patients eux-mêmes, lorsqu'ils sont comparés entre les groupes [14].

AUTOIMMUNITE
 - Tél. 04 78 86 30 68(36 30 68)
 - Laboratoire Tél. 04 78 86 66 86 (N° Interne HCL : 366686) - D
 366681) - Dr. F. Coutant Tél. 04 78 86 10 48 (N° Interne HCL

Résultats

Autoanticorps anti-système nerveux central
Autoanticorps anti-onco-neuronaux

Sur sérum. Technique par dot (Ravo/Ingen ou Euroimmun). Il est possible de faire la cliniques le nécessitent

anti-Hu	Négatif
anti-Yo	Négatif
anti-Ri	Négatif
anti-CV2	Négatif
anti-amphiphysine	Négatif
anti-Ma2	Négatif
anti-SOX1	Négatif
anti-GAD65 (SERUM)	Négatif
anti-Tr	Négatif
anti-Zic4	Négatif
anti-Titine	Négatif

anti-LGI1 (SERUM)	Négatif
anti-CASPR2 (SERUM)	Négatif

Annexe 10 : Bilan d'auto-immunité Sérum.

Sans anomalie.

Neuropile et onconeuronaux (LCR) Négatif

Test Cell Based Assay réalisé par le centre de référence sur Cellules HEK293 sur-exprimant les récepteurs ou antigènes cibles suivants:

anti-rNMDA (NR1+NR2b) (LCR)	Négatif
anticorps anti-GFAP (LCR)	Négatif
anti-IGLON5 (LCR)	Négatif
anti-AK5 (LCR)	Négatif
anti-LGI1 (LCR)	Négatif
anti-CASPR2 (LCR)	Négatif
anti-mGLUR5 (LCR)	Négatif
anti-AMPAr (LCR)	Négatif
anti-rGABAa (LCR)	Négatif
anti-rGABAb (LCR)	Négatif
anti-rGLYCINE (LCR)	Négatif
anti-DPPX (LCR)	Négatif

Annexe 11 : Recherche d'anticorps sur LCR : négative.

TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS AU 18F-FDG
Pratiquée le 02/10/2018

Indication

Patient présentant une suspicion de syndrome de Kleine - Levin. Recherche d'hypoperfusion notamment tempore, frontale ou diencephalique.

Technique et informations dosimétriques

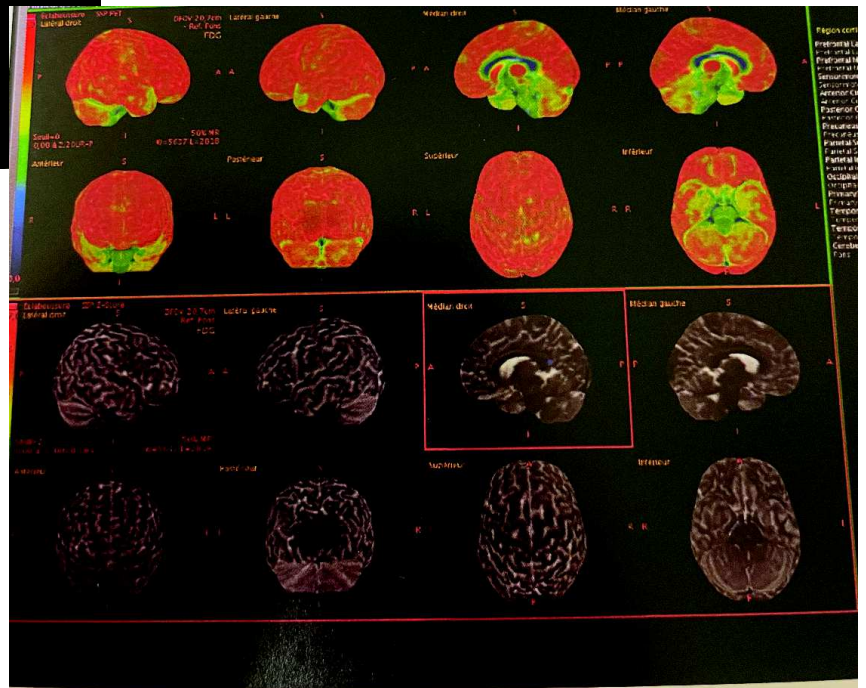
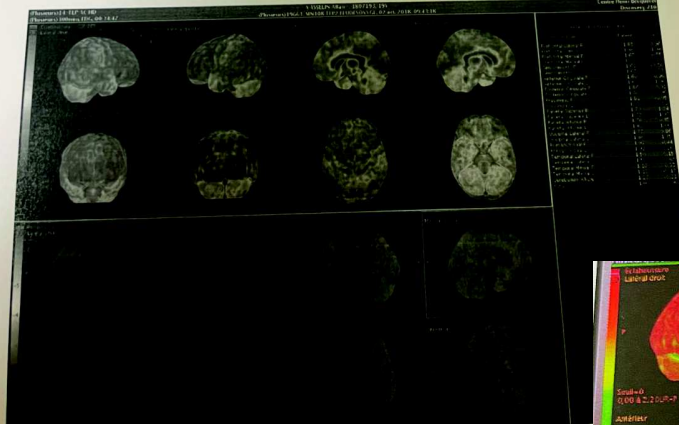
Glycémie à jeun avant injection du FDG : 4,10 mmol/L.
Injection I.V. de 149,18 MBq à 09:10 de 18F-FDG (coude-droit, coude-droit) après 48 minutes de repos.
Acquisition de la TEP cerveau 34 minutes après l'injection du traceur (1 pas de 15,0 minutes) sur GE 710 (TEP2).
Tomodensitométrie hélicoidale (CTDivol : 1,23 mGy ; DLP : 22,48 mGy.cm) pour correction d'atténuation et repérage anatomique.
Recalage avec l'IRM du 1er août 2018.

Résultats

Sur l'analyse visuelle :
Absence d'hypoperfusion sur l'ensemble du parenchyme cérébral notamment des lobes temporaux, des thalamii, des lobes frontaux et de l'hypothalamus.
Sur l'analyse comparative à une base de données de patients appariés à l'âge :
Absence d'hypoperfusion significative.

Conclusion

Examen TEP TDM a considérer comme normale.



Annexe 12 :

TEP-TDM; La tomographie par émission de positons au 18F-FDG est réalisée 12 jours après le retour à domicile du patient.

Celle-ci ne retrouve aucune anomalie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arnulf I, Groos E, Dodet P. Kleine-Levin syndrome: A neuropsychiatric disorder. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Apr;174(4):216-227. doi: 10.1016/j.neurol.2018.03.005. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29606318.
2. Sophie Lavault. Syndrome de Kleine-Levin : complications à long terme et mécanismes des troubles cognitifs, de l'apathie et de la déréalisation. *Neurosciences [q-bio.NC]*. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015.
3. Uguccioni G, Lavault S, Chaumereuil C, Golmard JL, Gagnon JF, Arnulf I. Long-Term Cognitive Impairment in Kleine-Levin Syndrome. *Sleep*. 2016 Feb 1;39(2):429-38. doi: 10.5665/sleep.5458. PMID: 26414895; PMCID: PMC4712402.
4. Groos E, Chaumereuil C, Flamand M, Brion A, Bourdin H, Slimani V, Lecendreux M, Arnulf I. Emerging psychiatric disorders in Kleine-Levin syndrome. *J Sleep Res*. 2018 Oct;27(5):e12690. doi: 10.1111/jsr.12690. Epub 2018 Apr 14. PMID: 29655261.
5. Kornum BR, Rico T, Lin L, Huang YS, Arnulf I, Jennum P, Mignot E. Serum cytokine levels in Kleine-Levin syndrome. *Sleep Med*. 2015 Aug;16(8):961-5. doi: 10.1016/j.sleep.2015.02.540. Epub 2015 May 15. PMID: 26116465.
6. Wang JY, Han F, Dong SX, Li J, An P, Zhang XZ, Chang Y, Zhao L, Zhang XL, Liu YN, Yan H, Li QH, Hu Y, Lv CJ, Gao ZC, Strohl KP. Cerebrospinal Fluid Orexin A Levels and Autonomic Function in Kleine-Levin Syndrome. *Sleep*. 2016 Apr 1;39(4):855-60. doi: 10.5665/sleep.5642. PMID: 26943469; PMCID: PMC4791619.
7. Lopez R, Barateau L, Chenini S, Dauvilliers Y. Preliminary results on CSF biomarkers for hypothalamic dysfunction in Kleine-Levin syndrome. *Sleep Med*. 2015 Jan;16(1):194-6. doi: 10.1016/j.sleep.2014.07.022. Epub 2014 Oct 22. PMID: 25454350.
8. Maranci JB, Roze E, Benoist JF, Mochel F, Rigal O, Arnulf I. Dopamine and serotonin levels in cerebrospinal fluid during episodes of Kleine-Levin syndrome. *Sleep Med*. 2017 Aug;36:184-185. doi: 10.1016/j.sleep.2017.05.001. Epub 2017 May 27. PMID: 28629702.
9. Engström M, Latini F, Landtblom AM. Neuroimaging in the Kleine-Levin Syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Jul 21;18(9):58. doi: 10.1007/s11910-018-0866-y. PMID: 30030664; PMCID: PMC6061192.

10. Lavault S, Golmard JL, Groos E, Brion A, Dauvilliers Y, Lecendreux M, Franco P, Arnulf I. Kleine-Levin syndrome in 120 patients: differential diagnosis and long episodes. *Ann Neurol*. 2015 Mar;77(3):529-40. doi: 10.1002/ana.24350. Epub 2015 Feb 4. PMID: 25559212.
11. Quang Tuan Remy Nguyen, MD, Elisabeth Groos, MD, Laurène Leclair-Visonneau, MD, Christelle Monaca-Charley, MD, PhD, Tom Rico, BS, Neal Farber, PhD, Emmanuel Mignot, MD, PhD, Isabelle Arnulf, MD, PhD, Familial Kleine-Levin Syndrome: A Specific Entity?, *Sleep*, Volume 39, Issue 8, 1 August 2016, Pages 1535–1542.
12. Léotard A, Groos E, Chaumereuil C, Peter-Derex L, Rossetti AO, Leu-Semenescu S, Arnulf I. IV steroids during long episodes of Kleine-Levin syndrome. *Neurology*. 2018 Apr 24;90(17):e1488-e1492. doi: 10.1212/WNL.0000000000005349. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29572278.
13. Leu-Semenescu S, Le Corvec T, Groos E, Lavault S, Golmard JL, Arnulf I. Lithium therapy in Kleine-Levin syndrome: An open-label, controlled study in 130 patients. *Neurology*. 2015 Nov 10;85(19):1655-62. doi: 10.1212/WNL.0000000000002104. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26453648.
14. Trotti LM, Arnulf I. Idiopathic Hypersomnia and Other Hypersomnia Syndromes. *Neurotherapeutics*. 2020 Sep 8. doi: 10.1007/s13311-020-00919-1. Epub ahead of print. PMID: 32901432.
15. De Oliveira MM, Conti C, Prado GF. Pharmacological treatment for Kleine-Levin syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 6;2016(5):CD006685. doi: 10.1002/14651858.CD006685.pub4. PMID: 27153153; PMCID: PMC7386458.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Le Syndrome de Kleine-Levin est un trouble neuropsychiatrique rare (1 personne sur 500000) de cause inconnue touchant principalement l'adolescent ou l'adulte jeune avec une prédominance masculine; caractérisé par des épisodes récurrents, d'une dizaine de jours, comportant une hypersomnie (d'origine centrale), des troubles cognitifs (apathie, confusion) et comportementaux (irritabilité) et une déréalisation. Historiquement connu pour la triade hypersomnie, hyperphagie, hypersexualité, les études récentes ont montré que l'association des ces trois symptômes n'était présente que dans 45% des cas.

Le diagnostic est clinique. L'EEG retrouve un ralentissement diffus durant les épisodes dans 70% des cas.

Dans 72% des cas, le premier épisode est déclenché par une infection.

Les causes possibles évoquées sont génétiques, inflammatoires, auto-immunes.

La neuroimagerie fonctionnelle montre fréquemment une hypoperfusion ou un hypométabolisme principalement au niveau du thalamus, de l'hypothalamus et des régions associatives temporales et frontales. On retrouve un hypométabolisme marqué à la jonction temporo-pariétale durant les épisodes, associé à l'intensité de la déréalisation, et qui peut persister en période asymptomatique.

La maladie est le plus souvent de bon pronostic régressant totalement vers 30 ans.

On conseillera un sommeil régulier, l'absence de prise d'alcool et éviter l'exposition aux infections.

Les corticoïdes IV réduisent la durée des épisodes alors qu'un traitement de fond par lithium réduit surtout la fréquence des épisodes.

Les symptômes psychiatriques peuvent parfois être au premier plan : délire, hallucinations, idées de référence, anxiété, dépression; d'où la nécessité, notamment pour les psychiatres, de ne pas méconnaître ce syndrome.

Mots-clés : Syndrome de Kleine-Levin; Hypersomnie; Troubles cognitifs; Apathie; Irritabilité; Dérealisation; Symptômes neuropsychiatriques; Imagerie fonctionnelle; Corticoïdes; Lithium.