



HAL
open science

Le difficile diagnostic du syndrome de Kleine-Levin : illustration autour du cas d'un adolescent

A. Gateau, U. Ferrer Catala, E. Lagrue, I. Arnulf, Frédérique Bonnet-Brilhault

► To cite this version:

A. Gateau, U. Ferrer Catala, E. Lagrue, I. Arnulf, Frédérique Bonnet-Brilhault. Le difficile diagnostic du syndrome de Kleine-Levin : illustration autour du cas d'un adolescent. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 2020, 68, pp.421 - 426. 10.1016/j.neurenf.2020.09.002 . hal-03493044

HAL Id: hal-03493044

<https://hal.science/hal-03493044v1>

Submitted on 15 Dec 2022

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Le difficile diagnostic du syndrome de Kleine-Levin : Illustration autour du cas d'un adolescent

A teenage case study illustrating the difficulties in diagnosing Kleine-Levin syndrome

A. GATEAU¹, U. FERRER CATALA¹, E. LAGRUE²⁻³, I. ARNULF^{4,5}, F. BONNET-
BRILHAULT¹⁻²

¹ Centre Universitaire de Pédopsychiatrie, CHRU de Tours, 2 boulevard tonnelé 37000
Tours, France

²UMR1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours, France.

³ Service de neuropédiatrie et handicaps, CHRU de Tours, 2 boulevard Tonnelé 37000 Tours,
France

⁴ Centre de Référence National Hypersomnies Rares, service des Pathologies du sommeil,
Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, 87 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

⁵ IHU@ICM, Sorbonne Université, Paris, France

Auteur :

Dr Adrien GATEAU

Centre universitaire de pédopsychiatrie, CHRU de Tours, 2 boulevard Tonnelé 37000 Tours,
France

a.gateau@chu-tours.fr

1 Le difficile diagnostic du syndrome de Kleine-Levin :
2 Illustration autour du cas d'un adolescent
3 A teenage case study illustrating the difficulties in
4 diagnosing Kleine-Levin syndrome
5

6 **RESUME**

7 Le syndrome de Kleine-Levin est un trouble neuropsychiatrique appartenant à la catégorie des
8 hypersomnies d'origine centrale. Sa prévalence est estimée à 1 à 5 cas par million d'habitant. Il
9 débute électivement au moment de la puberté (85 % des cas se déclarent au cours de la deuxième
10 décennie). La clinique se caractérise par la survenue d'épisodes d'hypersomnie récurrents d'une
11 durée de quelques jours à plusieurs semaines, associée à des symptômes neurologiques,
12 psychiatriques ou comportementaux. Ce polymorphisme clinique peut être trompeur en présence
13 de symptômes psychiatriques « bruyants » et retarder le diagnostic et le traitement. La cause du
14 syndrome est encore inconnue : des hypothèses auto-immune, inflammatoire ou génétique ont
15 été avancées. La prise en charge consiste à éviter l'alcool, les infections et le manque de
16 sommeil, à utiliser des corticoïdes en crise et du lithium ou du valproate en prévention. Nous
17 présentons le parcours de soins d'un adolescent de 15 ans, qui illustre l'intrication des
18 symptômes neurologiques et psychiatriques et la nécessité de connaître cette sémiologie aux
19 confins de la neuropsychiatrie qui fera éviter des parcours diagnostiques chaotiques.

20

21 Mots clés : Syndrome de Kleine-Levin, trouble neuropsychiatrique, hypersomnies centrales,
22 adolescence, polymorphisme clinique, symptômes psychiatriques et comportementaux

23 **ABSTRACT**

24 Kleine Levin syndrome is a rare (1 to 5 cases per million inhabitants) neuropsychiatric disorder
25 belonging to central hypersomnia. The onset frequently occurs around puberty, including 85% of

1 cases beginning during the second decade. The disorder is characterized by remittent-recurrent
2 episodes (lasting from a few days to several weeks) of hypersomnia associated with
3 neurological, psychiatric and behavioral symptoms. This clinical polymorphism may mimic
4 psychiatric disorders to the point of delaying the diagnosis and treatment. The cause of the
5 syndrome is still poorly understood in spite of autoimmune, inflammatory or genetic
6 hypotheses. The management includes avoiding alcohol intake, infection and sleep deprivation,
7 as well as IV steroids during episodes, and long term prevention using valproate and lithium
8 therapy. We report the case of a 15-year-old teenager who illustrates how psychiatric and
9 neurological symptoms can be mixed and delay diagnosis.

10 Key words: Kleine-Levin syndrome, neuropsychiatric disorder, central hypersomnia, clinical
11 polymorphism, psychiatric or behavioral symptoms

13 INTRODUCTION

14 Après un premier cas décrit en 1862 par Brierre de Boismont, c'est en 1925 qu'un neurologue
15 Allemand, le docteur Willi Kleine décrit une série de 9 patients présentant des épisodes de
16 somnolence répétés associés pour 2 d'entre eux à un appétit excessif. Puis en 1929 Max Levin,
17 un psychiatre New-Yorkais, rapporte le cas d'un jeune homme de 19 ans qui avait présenté des
18 symptômes semblables et en 1936 proposa un syndrome caractérisé par une hypersomnie
19 périodique et une « faim morbide ». C'est en 1942 que le terme de syndrome de Kleine-Levin fut
20 proposé par Macdonald Critchley et H. Lovell Hoffman (1).

21 De nos jours le syndrome de Kleine-Levin se définit comme un trouble neuropsychiatrique
22 récurrent appartenant à la classe des hypersomnies d'origine centrale (2). La prévalence est
23 estimée de 1 à 5 cas par million (1). Le trouble affecte pour 2/3 des garçons et pour 1/3 des filles,
24 à la période de l'adolescence avec une médiane au diagnostic de 15 ans (3). Le syndrome se
25 caractérise cliniquement par des accès périodiques et rémittents d'hypersomnie d'une durée de 2
26 jours à quelques semaines associés à des troubles cognitifs (confusion, ralentissement
27 psychomoteur, déréalisation), comportementaux (apathie massive avec retrait, ou au contraire
28 désinhibition verbale, alimentaire et sexuelle), psychologiques (émoussement, tristesse, anxiété,
29 parfois délire) et végétatifs (photophobie, céphalées, hyperacousie) (4). Certains symptômes sont

1 majoritairement représentés mais le polymorphisme du tableau clinique est de mise avec
2 notamment des aspects trompeurs pouvant mimer un trouble psychiatrique. Il peut en résulter
3 des parcours de soins émaillés par de multiples orientations diagnostiques erronées et une longue
4 période de latence jusqu'au diagnostic final. La cause du trouble reste encore inconnue à ce jour
5 (5). On retrouve dans 60 à 90% des cas un facteur précipitant les épisodes : épisode infectieux
6 (70%) (6), privation de sommeil, prise d'alcool, traumatisme crânien (3). Entre les épisodes, les
7 patients reviennent à un état normal tant sur le plan du sommeil que neurologique ou
8 psychiatrique, mais plus de 15% des jeunes gardent des troubles cognitifs légers (7), et 20%
9 développent des troubles psychiatriques variés (surtout des dépressions) entre les épisodes (8).
10 L'évolution est imprévisible mais typiquement de bon pronostic, car on observe un espacement
11 des crises. Cependant, 15% des patients présentent encore des épisodes actifs après 20 ans
12 d'évolution (4), et 1/3 des jeunes présentent des épisodes prolongés de plus d'un mois qui
13 impactent leur vie quotidienne (9). Les options thérapeutiques existent mais sont parfois d'une
14 efficacité partielle. Elles reposent sur des règles hygiéno-diététiques associées à une
15 pharmacothérapie pendant les crises ou préventive. L'administration intraveineuse de
16 corticoïdes réduit la durée des longs épisodes (10) et les thymorégulateurs notamment le lithium
17 réduit la fréquence et la durée des rechutes dans les cas où elles sont fréquentes (17).

18 Nous allons dans un premier temps remettre en lumière le syndrome de Kleine-Levin par une
19 brève revue de la littérature. Puis nous présenterons le cas d'un adolescent âgé de 14 ans et demi
20 au moment de l'apparition des premiers symptômes et pour qui le diagnostic a pu être posé 9
21 mois plus tard, après une longue période marquée par la multiplicité des hospitalisations,
22 examens complémentaires et orientations diagnostiques plongeant le patient et sa famille dans
23 une longue errance de soins.

24

25 ETAT DE LA LITTERATURE

26 1. Définition

27 Le syndrome de Kleine-Levin (SKL) est un trouble neuropsychiatrique récurrent rare. La
28 classification internationale des troubles du sommeil le classe parmi les hypersomnies d'origine
29 centrale, au côté notamment des narcolepsies et de l'hypersomnie idiopathique, dont il se

1 distingue par son aspect intermittent (8). Son diagnostic est clinique : il repose sur la survenue
2 d'épisodes d'hypersomnie récurrents, associés à des altérations cognitives et des troubles du
3 comportement, avec un retour à un état basal entre chaque épisode (des atteintes des fonctions
4 attentionnelles et mnésiques et du raisonnement non-verbal peuvent être retrouvées hors période
5 de crise, notamment après une longue évolution du trouble (7)).

6 La dernière version de la classification internationale des troubles du sommeil (ICSD 2014) (11)
7 définit le trouble par :

- 8 ▪ Au moins 2 épisodes distincts d'hypersomnie sur une année, durant de 2 à 42 jours
- 9 ▪ Entrecoupé de longues périodes (semaines ou mois) avec une conscience, une
10 humeur, des cognitions et un comportement normaux
- 11 ▪ Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un trouble neurologique,
12 psychiatrique ou l'usage de substances
- 13 ▪ En plus de l'hypersomnie, les patients expérimentent pendant les épisodes au moins
14 un des symptômes suivants : *Troubles cognitifs et perceptifs* (confusion, sentiment de
15 déréalisation, hallucinations) ; *Troubles du comportement* ; *Troubles du*
16 *comportement alimentaire* (hyperphagie ou hyporexie) ; *Désinhibition*.

17 Le tableau clinique est caractérisé par un polymorphisme, regroupant des symptômes
18 neurologiques, comportementaux et psychiatriques avec l'hypersomnie comme symptôme
19 central. L'hypersomnie peut se définir comme une envie irrépressible de dormir pendant la
20 journée avec un besoin de sommeil qui excède 10 heures par jour en l'absence de privation de
21 sommeil préalable ou de maladies du sommeil.

22

23 a) Les symptômes neurologiques

24 L'hypersomnie est le symptôme clé du trouble et de ce fait est invariablement présente, au moins
25 au début du syndrome. Le temps de sommeil est massivement allongé, allant de 15h à 21h avec
26 une médiane de 18h par jour. Elle peut parfois prendre la forme d'une fatigue extrême avec un
27 besoin de rester au lit, généralement avec l'évolution des crises (12). En fin de crise on observe
28 une fois sur deux une brève insomnie.

1 Elle est très souvent accompagnée par une altération de la perception du réel avec un sentiment
2 de déréalisation (impression d'être dans un rêve, perceptions visuelles, auditives, douloureuses
3 ou tactiles anormales). Cette déréalisation, initialement mentionnée dans 24% de 93
4 observations individuelles (13), est en fait quasi-constante, pourvu que l'on pose la question
5 systématiquement (14).

6 S'y ajoutent des troubles cognitifs, avec au premier plan un ralentissement idéique (lenteur à
7 répondre, aphasie logopénique, difficulté à comprendre), des troubles mnésiques et un syndrome
8 confusionnel.

9 b) Troubles du comportement

10 L'apathie est massive et confine à la perte d'auto-activation psychique : la majorité des
11 adolescents délaissent leur téléphone et les réseaux sociaux, ne se douchent plus, restent allongés
12 en retrait dans leur chambre ou au salon. Les parents doivent les appeler pour manger, ils
13 mangent alors vite (et peu dans la moitié des cas, avec perte de poids, (15)) et retournent,
14 épuisés, se coucher.

15 Inversement, on peut observer à certains moments de l'épisode, ou lors des premiers épisodes,
16 des comportements désinhibés d'aspect frontal : sur le plan alimentaire, une prise alimentaire
17 goulue et brutale, nommée mégaphagie, chez environ la moitié des patients (10,12, 13). La
18 désinhibition sexuelle est le symptôme causant la plus grande gêne sociale, à l'origine parfois de
19 conséquences sur le plan médico-légal (12). Elle est présente environ une fois sur 2 (13,16,17) et
20 affecte plus particulièrement les hommes : 50% vs 29% (18). Sinon, les jeunes peuvent être
21 simplement impolis.

22 c) Symptômes psychiatriques

23 L'irritabilité est fréquemment retrouvée dans 65% (14) à 90% des cas (13). L'humeur dépressive
24 est également souvent présente avec une prédominance féminine (19) et comporte de rares idées
25 suicidaires. Un émoussement thymique est possible. L'anxiété est fréquente, majorée par la
26 déréalisation. Plus rares sont les symptômes psychotiques : hallucinations simples et brèves
27 (visuelles, comme par exemple la vision d'animaux féroces), idées de référence mais parfois
28 aussi idées délirantes mimant un épisode psychotique aigu (idées paranoïdes) (8,14).

1 Il est très important que les parents filment l'adolescent en crise, en particulier quand ils
2 observent des troubles du comportement : ces données seront très utiles au clinicien lorsqu'il le
3 verra souvent en période asymptomatique.

4

5

6

7

8

9 2. Diagnostic différentiel

10

11 a) Troubles psychiatriques

12 Comme décrit ci-dessus certains symptômes confondants peuvent faire évoquer des troubles
13 psychiatriques entraînant une mauvaise orientation diagnostique. C'est le cas par exemple des
14 idées délirantes et des phénomènes hallucinatoires que l'on peut observer dans les troubles
15 délirants et des altérations du sommeil dans les troubles dépressifs. La distinction pourra alors se
16 faire sur le caractère brutal d'apparition et de fin des symptômes, l'association à d'autres signes
17 inhabituels (hypersomnie massive principalement mais aussi confusion, amnésie) et le caractère
18 récurrent des épisodes. Le trouble bipolaire peut également être confondu et se trouve
19 fréquemment associé avec le SKL. En plus des points de distinction décrits précédemment, les
20 patients avec un SKL n'ont habituellement pas de symptômes psychiatriques entre les épisodes
21 et n'ont pas d'histoire familiale de trouble de l'humeur (20). De plus, des anomalies fréquentes
22 (dans 70% des cas) retrouvées sur le tracé électroencéphalographique permettront d'éliminer
23 définitivement un trouble psychiatrique (4).

24

25 b) Troubles neurologiques et métaboliques

26 Devant les troubles massifs du comportement d'apparition brutale il est fréquent que les patients
27 soient dans un premier temps évalués dans une unité d'urgence médicale. La normalité des

1 imageries cérébrales morphologiques et du bilan biologique (incluant le dosage des toxiques et
2 l'analyse du liquide céphalo-rachidien) permettront d'éliminer des causes tumorales,
3 traumatiques, infectieuses, toxiques ainsi que les désordres hydro-électrolytiques et métaboliques
4 (9).

5 Par la suite la place centrale de l'hypersomnie dans le tableau Clinique pourra faire évoquer des
6 diagnostics comme la narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique mais le caractère récurrent ou
7 périodique de la symptomatologie ne sont pas en faveur de ces hypothèses (4).

8 Enfin la réalisation d'un électroencéphalogramme pourra écarter l'existence d'une épilepsie
9 notamment de localisation temporale (9).

10

11

12 3. Examens complémentaires

13 Aucun examen complémentaire n'est indispensable pour le diagnostic mais ils peuvent être
14 parfois très utiles du fait de la grande diversité des tableaux cliniques et la nécessité d'éliminer
15 des diagnostics différentiels. L'imagerie cérébrale morphologique est normale.

16

17 a) Explorations neurophysiologiques

18

19 Dans 70% des cas l'électro-encéphalogramme (EEG) est modifié avec soit un ralentissement de
20 l'activité électrique cérébrale de fond, soit des bouffées lentes frontale et/ou temporales en veille
21 et quelques activités aiguës non spécifiques (3,4,12). La polysomnographie seule est peu
22 informative pour le diagnostic. Elle montre souvent un allongement du temps total de sommeil
23 (5) et des réveils fréquents en stade N2 (21).

24

25 b) Imagerie fonctionnelle

26 Les études portant sur les particularités en neuro-imagerie du SKL pointent l'intérêt d'utiliser
27 l'imagerie fonctionnelle et notamment la scintigraphie cérébrale (SPECT), la tomographie en

1 émission de positon au fluorodéoxyglucose (TEP-FDG) et l'IRM fonctionnelle (cette dernière
2 uniquement en recherche).

3 Les résultats des études utilisant le SPECT mettent en évidence au premier plan une réduction de
4 la perfusion des lobes temporaux et dans une moindre mesure du thalamus, de la jonction
5 temporo-pariétale et du cortex orbitofrontal pendant les épisodes. Les résultats diffèrent en
6 période asymptomatique et tendent à montrer une hypoperfusion persistante dans le thalamus,
7 l'hypothalamus, le noyau caudé, le cortex préfrontal mésial et les aires associatives du cortex
8 postérieur, cortex cingulaire antérieur (22,23). Le degré de déréalisation en crise corrèle
9 fortement à l'atteinte de la jonction temporopariétale, suggérant un lien direct.

10 Les résultats avec le TEP-FDG sont moins nombreux et plus hétérogènes. Tandis que certaines
11 études relèvent un hypométabolisme dans les régions thalamiques pendant les épisodes avec une
12 normalisation en phase asymptomatique, d'autres ont retrouvé des zones d'hypermétabolisme
13 frontales qui persistaient en inter-épisode, traduisant peut-être une compensation des déficits
14 (24).

15

16 4. Prise en charge thérapeutique

17 a) Règles hygiéno-diététiques

18 Lors des phases de crise il est recommandé, dans la mesure du possible, de maintenir le patient
19 au domicile sous surveillance étroite de la famille. Les paramètres principaux à surveiller
20 étant l'apport alimentaire et le risque d'un passage à l'acte suicidaire. La conduite est interdite du
21 fait des risques d'accident liés à l'altération cognitive et à l'hypersomnie.

22 En dehors des crises l'accent est porté sur la limitation de tout facteur déclenchant potentiel : une
23 bonne régulation des cycles de sommeil ainsi qu'une éviction de toute consommation d'alcool et
24 de tout contagé infectieux (4).

25

26 b) Thérapeutiques médicamenteuses

27 A ce jour aucune prise en charge médicamenteuse n'a été validée contre placebo, mais
28 uniquement par comparaison en ouvert avec l'abstention thérapeutique dans de grands groupes :

1 les modalités de traitement doivent donc être validées au cas par cas auprès du centre de
2 référence national, qui suit plus de 300 cas.

3

4

5 En prévention, les thymorégulateurs : Le lithium est le traitement qui a montré l'efficacité la
6 plus probante en prévention des rechutes (4). Dans une étude comparant 71 patients sous lithium
7 à 39 patients sans traitement, Leu-Semenescu et al. ont montré une diminution de la fréquence,
8 du nombre et de la durée des épisodes ainsi que du retentissement fonctionnel dans le groupe
9 traité (25) : un tiers des patients n'ont plus du tout d'épisode, et 50 % en ont moins. Le valproate
10 de sodium a aussi été utilisé mais avec une faible efficacité (4,13,14).

11 Pendant les épisodes

12 Les stimulants de l'éveil, tels que l'amantadine, le modafinil et le méthylphénidate peuvent
13 apporter un bénéfice dans 20% des cas sur la dimension de l'éveil mais n'agissent pas sur les
14 dimensions de la confusion, de l'apathie et de l'altération de la perception et peuvent même
15 majorer les symptômes d'agressivité et d'irritabilité (4). On utilise des traitements
16 symptomatiques pour l'anxiété (Atarax), la déréalisation (Diamox) et surtout des
17 antipsychotiques en cas de délire (4).

18 Les anti-inflammatoires stéroïdiens : L'administration de corticoïdes par voie parentérale semble
19 à ce jour, la meilleure option thérapeutique pendant la crise, notamment lorsqu'elle est
20 prolongée. Léotard et al. ont comparé la réponse thérapeutique de 26 patients recevant des
21 injections IV de methylprednisolone 1g/j durant 3 jours pendant les épisodes, comparativement à
22 48 patients non traités. Ils ont observé un délai moyen d'arrêt des symptômes de 7 jours chez
23 40% des patients et jusqu'à 60% lorsque le traitement était administré dans les 10 premiers jours.
24 Cette option thérapeutique est recommandée chez les patients à risque de faire des longs
25 épisodes (> 30 jours) (10).

26

27 5. Evolution

1 Les épisodes tendent habituellement à s'espacer et les symptômes diminuent en intensité avant
2 de s'arrêter spontanément. La médiane d'évolution du trouble est d'environ 14 ans. Les facteurs
3 prédictifs d'un allongement de la durée du trouble sont ; le sexe masculin, le début avant 12 ans
4 ou après 20 ans et l'existence d'une desinhibition sexuelle. Dans de rares cas une rechute peut
5 s'observer même après une période de 10 à 15 ans libres de tous symptômes (4,9).

6

7 RAPPORT DE CAS

8 Le cas suivant illustre la difficulté à poser le diagnostic de SKL, du fait de la diversité et de
9 l'évolution des symptômes d'une part et de la multiplicité des filières de soins, sources de
10 confusion diagnostique, d'autre part. Nous présentons le cas d'un jeune adolescent souffrant d'un
11 SKL qui a présenté au total 7 épisodes sur 9 mois avant qu'un diagnostic définitif ne soit posé.
12 Nous mettrons en relief les éléments sémiologiques au cours des épisodes et les multiples
13 évaluations spécialisées et bilans complémentaires qui ont été réalisés.

14

15 1. Description clinique des épisodes

16

17 T est un adolescent âgé de 14 ans et 5 mois au début des troubles. Il habite avec ses parents et sa
18 sœur ainée âgée de 18 ans. Il est scolarisé en 3e générale et on ne retrouve pas d'antécédents
19 familiaux ou personnels notables.

20 1^{er} épisode. T présente début janvier, une asthénie intense et brutale accompagnée d'une aboulie
21 et d'un sentiment d'irréel, cédant spontanément au bout de 3 jours. Il n'est pas retrouvé
22 d'événement déclenchant notamment infectieux. Un avis auprès du médecin traitant conclut à un
23 état grippal. A noter que pendant ces 3 jours il n'y a pas de retentissement fonctionnel et qu'au
24 décours il récupère l'intégrité de son état basal.

25 2^e épisode. Un mois après, il présente des symptômes similaires, cette fois-ci plus marqués et
26 associés à un état confusionnel avec notamment une désorientation temporelle et une amnésie
27 rétrograde. T est adressé aux urgences où un bilan biologique relève comme seule particularité
28 une hyperleucocytose : il ressort le jour même avec l'hypothèse diagnostique d'une infection

1 virale. La durée de l'épisode s'allonge pour atteindre une dizaine de jours. Il existe une altération
2 significative du fonctionnement global, empêchant toutes activités scolaires, familiales ou
3 sociales. Un deuxième avis auprès d'un autre pédiatre est sollicité par la famille et le médecin
4 traitant qui a appuyé l'hypothèse d'une origine infectieuse.

5 Lors de ces 2 premières crises l'entourage ne relève pas d'augmentation excessive du temps de
6 sommeil mais T passe une grande partie de son temps sur le canapé dans le salon et a des
7 difficultés à maintenir les yeux ouverts. De plus il ne réalise que très partiellement toutes les
8 activités comme se laver ou encore se nourrir, comme si l'énergie à dépenser était trop coûteuse
9 et qu'il devait économiser chaque mouvement. A noter qu'à partir du deuxième épisode le
10 retentissement fonctionnel des épisodes limitera nettement toutes activités scolaires et sociales.

11 3^e épisode. Presque 2 mois plus tard, survient un nouvel épisode, débutant par une asthénie
12 brutale et intense, cette fois-ci accompagnée d'une hypersomnie franche (~22 h/jour) avec une
13 activité onirique intense (« rêves plus réels que la réalité »). Au cours de cet épisode apparaissent
14 également des compulsions alimentaires dirigées vers les aliments riches en lipides et en glucides
15 et une symptomatologie anxieuse importante, notamment sur la dimension de la séparation avec
16 ses figures d'attachement. T exprime la peur de ne jamais revoir ses parents, sa sœur et le besoin
17 d'être continuellement à leur contact, même lorsqu'ils sont dans une pièce adjacente (avec une
18 critique partielle). T est admis dans une unité de pédiatrie générale sur son secteur, dans laquelle
19 est réalisé un bilan clinique et paraclinique, à la recherche notamment de processus expansif
20 intra-cranien, de signes d'encéphalite d'origine infectieuse ou auto-immune et de maladies
21 métaboliques (TDM cérébrale normal, EEG per-crise modifié, bilan biologique normal, tableau
22 1) puis transféré dans une unité de neuropédiatrie. On voit apparaître à ce moment un aspect
23 biphasique du sommeil : hypersomnie en début de crise et insomnie les 3 derniers jours. Au total
24 la crise dure 10 jours.

25 4^e épisode. Moins de 2 semaines plus tard une nouvelle crise survient, entraînant un passage aux
26 urgences avec nouvelle admission dans une unité pédiatrique. Les symptômes sont identiques au
27 dernier épisode. Un nouveau bilan clinique et paraclinique est réalisé (Tableau 1). La crise dure
28 8 jours et à ce stade toujours aucun diagnostic ne peut être clairement identifié.

29 5^e épisode. Dans le même mois, 10 jours après, un nouvel épisode se déclare, toujours par une
30 hypersomnie inaugurale. Une fois encore T est hospitalisé et de multiples examens

1 complémentaires sont réalisés. Les mêmes symptômes sont présents avec comme élément
2 nouveau l'apparition d'idées délirantes, de mécanisme intuitif et de thématiques
3 mégalomaniaques et mystiques. T peut rapporter qu'il est relié à Dieu, qu'il peut contrôler et
4 deviner ce que les personnes vont faire ou dire, dans la réalité comme dans les films. Il peut par
5 ailleurs critiquer spontanément ces idées pendant la crise. Il n'existe pas de syndrome dissociatif,
6 d'élévation de l'humeur ni d'accélération du discours ou de la pensée. Une évaluation
7 pédopsychiatrique est demandée et conclut à la présence de symptômes psychiatriques
8 aspécifiques non compatibles avec un trouble mental caractérisé. L'épisode dure 1 mois.

9 6^e épisode. La 6^e crise survient 15 jours après, entraînant une nouvelle hospitalisation. Un
10 entretien pédopsychiatrique est de nouveau sollicité. Lors de cet épisode, T peut exprimer des
11 velléités de passage à l'acte auto-agressif (noyade) davantage pour tester son sentiment
12 d'irréalité que l'expression de réelles pensées suicidaires. Devant la présence de symptômes
13 thymiques associés à des idées mégalomaniaques, un diagnostic de trouble bipolaire atypique est
14 évoqué. L'épisode dure 3 semaines.

15 7^e épisode. Il se déclenche 1 mois après et dure également 3 semaines. T n'est pas hospitalisé au
16 cours de cet épisode. Les symptômes sont semblables au dernier épisode mais avec une tendance
17 à l'atténuation.

18 Au fil des épisodes il est constaté une amélioration de la capacité de T à identifier et critiquer ses
19 symptômes et un mode d'apparition et de régression plus progressif de la symptomatologie.
20 Entre chaque crise un retour complet à l'état basal était constaté.

21

22 Le diagnostic de SKL est évoqué lors d'une réunion de concertation médicale par un praticien
23 senior ayant déjà été confronté au trouble (notamment sur la question de l'association entre
24 hypersomnie et symptômes psychiatriques atypiques). Ce questionnement amène à des
25 recherches plus poussées (article descriptif du syndrome sur Orphanet) appuyant cette hypothèse
26 diagnostique.

1 Le patient est ensuite adressé, selon le plan « Maladies Rares », au centre de référence national
2 du syndrome de Kleine Levin¹, où il est examiné hors épisode par une neurologue, une
3 psychiatre et une neuropsychologue expérimentées. Il y bénéficie d'un TEP-FDG et d'une
4 conservation de l'ADN à but de recherche. Le diagnostic de SKL est confirmé, de même que
5 l'absence de symptômes résiduels cognitifs et psychiatriques sur cette période asymptomatique.
6 Le traitement préconisé est le lithium en prévention des crises et la corticothérapie parentérale en
7 bolus en cas d'épisode persistant et sévère ainsi que des règles hygiéno-diététiques (éviction de
8 l'alcool, bonne hygiène de sommeil, traitement précoce des infections, mise à jour des
9 vaccinations).

10

11 2. Examens complémentaires

12 Au total : 9 bilans biologiques dont 3 analyses du LCR, 6 EEG, 1 IRM cérébrale, 1 TDM
13 cérébrale, 1 échographie abdominale, des biopsies digestives, 1 radiographie standard rachis et
14 poumons et 1 TDM-FDG ont été réalisés pendant ces 9 mois avant de pouvoir poser le diagnostic
15 de SKL.

16 Les bilans biologiques, les examens d'imagerie cérébrale morphologique, l'échographie et les
17 radiographies standards n'ont pas relevé d'anomalies spécifiques.

18 5 EEG ont été réalisés en période de crise et 1 en période asymptomatique. Les EEG de crise ont
19 retrouvé un ralentissement du rythme de fond et un ralentissement des ondes thêta dans les
20 régions temporales droites. L'EEG en phase asymptomatique était strictement normal.

21 Le TDM-FDG a mis en évidence un hypométabolisme temporo-occipital gauche évocateur d'un
22 SKL comme décrit dans la littérature.

23

24 3. Prise en charge thérapeutique

25 Avant le diagnostic posé, T n'a bénéficié que d'un traitement anxiolytique de la crise par
26 hydroxyzine. Dès le diagnostic établi, un traitement de fond par lithium (400 mg LP, 3
27 comprimés le soir, lithiémie : 0.88 mmol/l) a été initié et associé à un traitement de crise

¹ Centre de Référence National Hypersomnies Rares, service des Pathologies du sommeil, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, 87 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris

1 comprenant de l'hydroxyzine si anxiété et une cure de corticothérapie parentérale pendant 3
2 jours en cas d'épisode prolongé.

3 A la prise en charge pharmacothérapeutique s'ajoutent les règles hygiéno-diététiques : éviction
4 de l'alcool pendant 3 ans, traitement précoce de tout épisode infectieux, bonne hygiène de
5 sommeil, calendrier vaccinal notamment antigrippal à jour.

6

7 4. Evolution

8 L'évolution sur le plan clinique a été marquée par une stabilisation après l'instauration du
9 lithium. A ce jour, soit environ 1 an et demi après la mise en place du traitement, T a présenté
10 une nouvelle crise et il a pu réintégrer sa scolarité et poursuivre ses activités habituelles.

11 Le bilan neurocognitif d'évolution pointe néanmoins certaines fragilités sur le plan des fonctions
12 attentionnelles (faiblesses en attention soutenue et divisée) et de la vitesse de traitement avec un
13 retentissement fonctionnel modéré. Il n'y a par contre pas de séquelles sur le plan du sommeil et
14 des troubles psychiatriques.

15 Conclusion

16 Le SKL est un trouble neuropsychiatrique rare dont le diagnostic est peu aisé et nécessite
17 souvent l'appui de centres spécialisés. Pour autant la longue période de latence avant le
18 diagnostic final et les confusions diagnostiques pourraient être évitées ou du moins réduites par
19 une connaissance plus approfondie de la sémiologie du trouble. Les symptômes psychiatriques
20 tels que des idées délirantes peuvent parfois être au premier plan masquant la réalité clinique et
21 l'hypersomnie, considérée comme symptôme pivot, peut parfois prendre la forme atténuée d'une
22 asthénie intense plus difficile à repérer. La présence de symptômes inhabituels dans les
23 présentations psychiatriques comme le sentiment d'altération de la réalité ou les troubles
24 cognitifs doivent alerter le clinicien sur une origine neurologique et peuvent permettre de
25 démêler des tableaux cliniques complexes et hétérogènes. On note que le patient n'avait pas
26 d'hypersexualité et n'a présenté qu'une fois une mégaphagie.

27 L'analyse clinique peut être complétée par des examens complémentaires notamment dans les
28 formes atypiques ou atténuées et pour éliminer des diagnostics différentiels. L'EEG est utile car
29 modifié dans 70 % des cas avec des anomalies lentes (non épileptiques) localisées ou diffuses,

1 comme ici. L'imagerie fonctionnelle peut être utilisée en première intention et permet de
2 visualiser des perturbations dans les régions temporales internes et à la jonction
3 temporopariétale, évocatrices du diagnostic. La prise en charge thérapeutique associe une
4 pharmacothérapie et des mesures hygiéno-diététiques. Les traitements médicamenteux pouvant
5 être utilisés pour le traitement des épisodes prolongés et en préventif, sont respectivement la
6 corticothérapie parentérale et le lithium.

7 Cette présentation clinique illustre également l'intérêt et la place des équipes de psychiatrie de
8 liaison et des centres référents impliqués dans la détection des maladies rares à expression
9 psychiatrique ².

10

11 Bibliographie

12

- 13 1. Gadoth N, Oksenberg A. Kleine–Levin syndrome; An update and mini-review. *Brain Dev.* sept
14 2017;39(8):665-71.
- 15 2. Sateia MJ. International classification of sleep disorders. *Chest.* 2014;146(5):1387–1394.
- 16 3. AlShareef SM, Smith RM, BaHammam AS. Kleine-Levin syndrome: clues to aetiology. *Sleep Breath*
17 *Schlaf Atm.* 2018;22(3):613-23.
- 18 4. Arnulf I, Groos E, Dodet P. Kleine-Levin syndrome: A neuropsychiatric disorder. *Rev Neurol (Paris).*
19 avr 2018;174(4):216-27.
- 20 5. Pérez-Carbonell L, Leschziner G. Clinical update on central hypersomnias. *J Thorac Dis.* janv
21 2018;10(Suppl 1):S112-23.
- 22 6. Marčić M, Marčić L, Titlić M. A Case of Kleine-Levin Syndrome: Diagnostic and Therapeutic
23 Challenge. :5 2016.
- 24 7. Ugucioni G, Lavault S, Chaumereuil C, Golmard J-L, Gagnon J-F, Arnulf I. Long-term cognitive
25 impairment in kleine-levin syndrome. *Sleep.* 2016;39(2):429–438.
- 26 8. Groos E, Chaumereuil C, Flamand M, Brion A, Bourdin H, Slimani V, et al. Emerging psychiatric
27 disorders in Kleine-Levin syndrome. *J Sleep Res.* oct 2018;27(5):e12690.

² Centre Coordonnateur : Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent. APHP.Sorbonne Université, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière. 47-83 boulevard de l'Hôpital. 75013 PARIS.

- 1 9. Arnulf I, Rico TJ, Mignot E. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-
2 Levin syndrome. *Lancet Neurol.* 2012;11(10):918–928.
- 3 10. Léotard A, Groos E, Chaumereuil C, Peter-Derex L, Rossetti AO, Leu-Semenescu S, et al. IV steroids
4 during long episodes of Kleine-Levin syndrome. *Neurology.* 24 avr 2018;90(17):e1488-92.
- 5 11. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: diagnostic
6 and coding manual. 3rd ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- 7 12. Arnulf I, Lecendreux M, Franco P, Dauvilliers Y. Le syndrome de Kleine-Levin. *Rev Neurol (Paris).*
8 août 2008;164(8-9):658-68.
- 9 13. Arnulf I, Zeitzer JM, File J, Farber N, Mignot E. Kleine–Levin syndrome: a systematic review of 186
10 cases in the literature. *Brain.* 2005;128(12):2763–2776.
- 11 14. Arnulf I, Lin L, Gadoth N, File J, Lecendreux M, Franco P, et al. Kleine–Levin syndrome: a systematic
12 study of 108 patients. *Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc.* 2008;63(4):482–493.
- 13 15. Wang JY, Han F, Dong SX, Li J, An P, Zhang XZ, et al. Cerebrospinal Fluid Orexin A Levels and
14 Autonomic Function in Kleine-Levin Syndrome. *Sleep.* 1 avr 2016;39(4):855-60.
- 15 16. Dauvilliers Y, Mayer G, Lecendreux M, Neidhart E, Peraita-Adrados R, Sonka K, et al. Kleine-Levin
16 syndrome: an autoimmune hypothesis based on clinical and genetic analyses. *Neurology.*
17 2002;59(11):1739–1745.
- 18 17. Lavault S, Golmard J-L, Groos E, Brion A, Dauvilliers Y, Lecendreux M, et al. K leine–L evin syndrome
19 in 120 patients: Differential diagnosis and long episodes. *Ann Neurol.* 2015;77(3):529–540.
- 20 18. Billiard M, Jaussent I, Dauvilliers Y, Besset A. Recurrent hypersomnia: a review of 339 cases. *Sleep*
21 *Med Rev.* 2011;15(4):247–257.
- 22 19. Arnulf I, Rico TJ, Mignot E. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-
23 Levin syndrome. *Lancet Neurol.* 2012;11(10):918–928.
- 24 20. Geoffroy PA, Arnulf I, Etain B, Henry C. K leine–L evin syndrome and bipolar disorder: a differential
25 diagnosis of recurrent and resistant depression. *Bipolar Disord.* 2013;15(8):899–902.
- 26 21. Gadoth N, Kesler A, Vainstein G, Peled R, Lavie P. Clinical and polysomnographic characteristics of
27 34 patients with Kleine–Levin syndrome. *J Sleep Res.* 2001;10(4):337–341.
- 28 22. Kas A, Lavault S, Habert M-O, Arnulf I. Feeling unreal: a functional imaging study in patients with
29 Kleine-Levin syndrome. *Brain J Neurol.* juill 2014;137(Pt 7):2077-87.
- 30 23. Huang Y-S, Guilleminault C, Kao P-F, Liu F-Y. SPECT Findings in the Kleine-Levin Syndrome. *Sleep.*
31 août 2005;28(8):955-60.
- 32 24. Dauvilliers Y, Bayard S, Lopez R, Comte F, Zanca M, Peigneux P. Widespread hypermetabolism in
33 symptomatic and asymptomatic episodes in Kleine-Levin syndrome. *PLoS One.* 2014;9(4):e93813.

1 25. Leu-Semenescu S, Le Corvec T, Groos E, Lavault S, Golmard J-L, Arnulf I. Lithium therapy in Kleine-
2 Levin syndrome: An open-label, controlled study in 130 patients. *Neurology*. 10 nov
3 2015;85(19):1655-62.

4

5

Tableau 1 : Parcours de soins

	1 ^{er} épisode	2 ^e épisode	Inter-épisode	3 ^e épisode	4 ^e épisode
Durée	-3 jours	-10 jours		-10 jours	-8 jours
Parcours de soins	-Consultation Médecin traitant	- Urgences pédiatriques	-Consultation pédiatrique	-Hospitalisation En Pédiatrie générale	-Urgences pédiatriques -hospitalisation en neuropédiatrie et en pédiatrie générale
Examen		-Bilan biologique		-Bilan biologique -TDM cérébrale -EEG	-Bilan biologique -Analyse LCR -EEG -IRM cérébrale
Diagnostic		- Infection virale	-Cause infectieuse		

	5 ^e épisode	6 ^e épisode	Inter-épisode	7 ^e épisode	Diagnostic final
Durée	-1 mois	-3 semaines		-3 semaines	
Parcours de soins	-Hospitalisation en Neuropédiatrie	-Hospitalisation en neuropédiatrie			-Adressage au centre de référence national des hypersomnies rares
Examen	-Radiographies rachis entier et pulmonaires -Echographie abdominale -EEG	-Biopsies digestives	-EEG		-TEP-FDG -Conservation de l'ADN
Diagnostic		-Trouble bipolaire			-Syndrome de Kleine-Levin