

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome Kleine-Levin

Texte du PNDS

Septembre 2021

Centre de Référence Narcolepsies et Hypersomnies rares



**Membre de la
Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux central BRAIN-TEAM**



Sommaire

| | |
|---|-----------|
| Liste des abréviations | 4 |
| Synthèse à destination du médecin traitant | 5 |
| 1 Introduction..... | 8 |
| 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins | 9 |
| 3 Diagnostic et évaluation initiale..... | 10 |
| 3.1 Objectifs | 10 |
| 3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) | 10 |
| 3.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic | 11 |
| 3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel | 11 |
| 3.4.1 Déroulé de l'hospitalisation de diagnostic | 13 |
| 3.4.1.1 Entretien neurologique et psychiatrique avec et sans la famille | 13 |
| 3.4.1.2 Bilan neuropsychologique | 15 |
| 3.4.1.3 Bilan biologique | 17 |
| 3.4.1.4 Electroencéphalogramme | 17 |
| 3.4.1.5 Imagerie cérébrale | 17 |
| 3.4.1.6 Exploration du sommeil | 18 |
| 3.4.2 Diagnostics différentiels | 18 |
| 3.4.3 Diagnostic final et forme de la maladie | 19 |
| 3.5 Evaluation de la sévérité/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic | 19 |
| 3.5.1 Evaluation de la sévérité | 19 |
| 3.5.2 Recherche de troubles comorbides en période intercritique | 20 |
| 3.6 Recherche de contre-indications au traitement | 21 |
| 3.7 Annonce du diagnostic et information du patient | 21 |
| 3.8 Conseil génétique | 22 |
| 4 Plan de soins..... | 23 |
| 4.1 Objectifs | 23 |
| 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) | 23 |
| 4.3 Plan de soin non médicamenteux | 24 |
| 4.3.1 En crise | 24 |
| 4.3.2 Prévention non médicamenteuse des crises | 25 |
| 4.4 Plan de soin médicamenteux | 25 |
| 4.4.1 En crise | 26 |
| 4.4.1.1 Traitement symptomatique | 26 |
| 4.4.1.2 Traitements de la crise (hors AMM) | 26 |
| 4.4.2 Hors crise : traitement de fond | 27 |
| 4.4.2.1 Abstention thérapeutique | 27 |
| 4.4.2.2 Lithium | 27 |
| 4.4.2.3 Valproate de sodium | 29 |
| 4.4.2.4 Autres | 29 |
| 4.5 Plan de soins des symptômes résiduels entre les épisodes | 29 |
| 4.5.1 Difficultés cognitives | 29 |
| 4.5.2 Somnolence résiduelle | 30 |
| 4.5.3 Apathie persistante | 30 |
| 4.5.4 Ajustement psychologique à la maladie | 30 |
| 4.5.5 Symptômes psychiatriques intercritiques | 30 |
| 4.6 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie | 31 |
| 4.7 Recours aux associations de patients | 31 |
| 5 Suivi..... | 33 |

| | | |
|------------------|--|-----------|
| 5.1 | Objectifs | 33 |
| 5.2 | Professionnels impliqués (et modalités de coordination) | 33 |
| 5.3 | Rythme et contenu des consultations | 33 |
| 5.4 | Examens complémentaires | 34 |
| 5.4.1 | Examen de sommeil | 34 |
| 5.4.2 | TEP scan | 34 |
| 5.5 | Autres | 34 |
| 5.5.1 | Voyages | 34 |
| 5.5.1.1 | Survenue d'une crise à l'étranger | 34 |
| 5.5.1.2 | Suivi du traitement à l'étranger | 35 |
| 5.5.2 | Grossesse et maternité | 35 |
| 5.5.3 | Vaccinations | 35 |
| 5.5.4 | Interventions chirurgicales | 35 |
| 6 | Accompagnement médico-social | 36 |
| 6.1 | Informations à communiquer sur les aides nécessaires à l'accompagnement de la personne atteinte de la maladie rare et des aidants proches | 36 |
| 6.1.1 | Permis de conduire | 36 |
| 6.1.2 | Affection longue durée | 36 |
| 6.1.3 | Adaptation scolaire ou universitaire et projet d'accueil individualisé | 37 |
| 6.1.4 | Adaptation professionnelle | 37 |
| 6.1.4.1 | Choix des métiers | 37 |
| 6.1.4.2 | Arrêt de travail | 37 |
| 6.1.4.3 | Statut de travailleur handicapé | 37 |
| 6.2 | Recommandations particulières à destination des structures sociales et médico-sociales | 38 |
| 6.3 | Recommandations pour le remplissage des dossiers destinés à l'évaluation du handicap ou de la perte d'autonomie de la personne atteinte de la maladie rare | 38 |
| 6.4 | Contacts et autres informations utiles | 38 |
| Annexe 1. | Liste des participants | 40 |
| Annexe 2. | Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients | 41 |
| Annexe 3. | Questionnaire sur le syndrome de Kleine-Levin | 44 |
| Annexe 4. | Questionnaire d'apathie de Starkstein | 67 |
| Annexe 5. | Inventaire de dépersonnalisation/déréalisation et évaluation des perceptions sensorielles | 68 |
| Annexe 6. | Agenda de suivi des épisodes | 70 |
| Annexe 7. | Information/Consentement de collection biologique | 71 |
| Annexe 8. | Résumé du parcours de soins | 73 |
| | Références bibliographiques | 74 |

Liste des abréviations

| | |
|----------|--|
| ADN | Acide désoxyribonucléique |
| ALD | Affection de longue durée |
| AMM | Autorisation de mise sur le marché |
| CCMR | Centre de compétence des maladies rares |
| CHU | Centre hospitalier universitaire |
| CRMR | Centre de références des maladies rares |
| EEG | Électroencéphalogramme |
| FST | Formation de spécialité transversale |
| HAD | Hospitalisation à domicile |
| HAS | Haute autorité de santé |
| HDJ | Hôpital de jour |
| IRM | Imagerie par résonance magnétique |
| KLS | Syndrome de Kleine-Levin |
| LCR | Liquide céphalorachidien |
| PAI | Projet d'accueil individualisé |
| PNDS | Protocole national de diagnostic et de soin |
| RCP | Réunion de concertation pluridisciplinaire |
| SPDT | Soins psychiatriques à la demande d'un tiers |
| TEP scan | Tomoscintigraphie par émission de positons |
| TSH | Thyréostimuline |

Synthèse à destination du médecin traitant

Résumé général

Le syndrome de Kleine-Levin (KLS) est une maladie neuropsychiatrique intermittente rare (environ 3 cas/million) qui touche préférentiellement les adolescents et jeunes adultes. Il est caractérisé par des périodes symptomatiques (“crises” ou “épisodes”) d’une à plusieurs semaines associant une hypersomnie sévère à des troubles cognitifs, comportementaux et psychiatriques. Les épisodes sont séparés par des périodes intercritiques de plusieurs semaines à plusieurs mois avec un retour à la normale. L’évolution est variable, comportant en moyenne une vingtaine d’épisodes, et souvent favorable : la maladie disparaît souvent après la trentaine. Ce pronostic favorable ne doit pas faire oublier que certains patients ont des épisodes très éprouvants (forte déréalisation, parfois troubles graves du comportement avec hyperphagie, hypersexualité, agressivité, délire, idées suicidaires), longs (plus d’un mois) ou très fréquents, qui impactent leur vie scolaire, professionnelle et familiale. De plus, un bon tiers des jeunes présentent, à force de subir des épisodes, des troubles cognitifs légers persistants entre les crises, des troubles du sommeil, de l’anxiété ou des troubles de l’humeur. D’où l’importance de faire le diagnostic et souvent de les traiter.

Présentation clinique

Le tableau classique est celui d’un adolescent jusque-là sans histoire, qui commence brutalement à dormir continuellement (18 heures ou plus par jour), reste dans sa chambre, couché, confus, ralenti, apathique (ne touchant par exemple plus à son téléphone portable) et qui ressent une déréalisation (impression d’être comme dans un rêve). L’épisode dure une ou deux semaines, puis le jeune redevient complètement normal. Il peut s’ajouter pendant la crise, à des degrés variables, une forte anxiété, une tristesse, un comportement désinhibé (mégaphagie, hypersexualité, impolitesse) ou des idées délirantes. Comme le premier épisode est souvent déclenché par une infection ou une prise d’alcool, le médecin pense souvent à une maladie virale ou à la prise de toxiques, réalise une IRM cérébrale (normale), parfois une ponction lombaire (normale) ou alors conseille de voir un psychiatre. C’est la rechute des mêmes symptômes des semaines ou des mois après qui doit faire penser à un KLS. Au moindre doute, il suffit au médecin traitant d’orienter l’adolescent ou l’adolescente vers le centre régional de référence ou de compétence des narcolepsies et hypersomnies rares (généralement un centre de sommeil de CHU).

Diagnostic

Le diagnostic est principalement clinique : description, observation ou film des crises par la famille et élimination des autres diagnostics plus fréquents. Mais il existe des anomalies fréquentes sur l’EEG en crise et sur l’imagerie fonctionnelle cérébrale (PET scan ou scintigraphie) même en période asymptomatique : un hypométabolisme du cortex associatif postérieur ou de l’hippocampe dans 70 % des cas. Les facteurs de prédisposition sont le sexe masculin et les troubles néonataux. La cause est inconnue, mais certains éléments indirects suggèrent qu’il s’agit d’une encéphalopathie inflammatoire récurrente.

Prise en charge générale

- *Explication de la maladie* : connaissances actuelles, association de patients (KLS-France)
- *Réduction des facteurs qui déclenchent les crises* : pas d'alcool, ni de cannabis, sommeil suffisant et régulier, gestes barrières, prévention (vaccination antigrippale saisonnière et anti-Covid-19 et traitement des infections).
- *En cas de crise* : garder le patient à la maison, alité au calme et souvent dans le noir, sous la surveillance de la famille, en veillant à ce qu'il ou elle boive suffisamment et mange un peu. La miction est conservée. Ne jamais conduire de véhicule en crise (risque d'accident). Rapatrier à la maison le patient s'il débute une crise à l'étranger.
- **Hospitalisation** : que si les patients se mettent en danger (délire sévère, idées suicidaires) ou sont agressifs, car l'hospitalisation est difficile à supporter pour eux.

Traitement médicamenteux

Il est choisi et réévalué régulièrement par le centre de référence/compétence (CRMR/CCMR), sachant que l'abstention thérapeutique est parfois possible. Il repose sur :

- *Traitement en crise*

- Traitement symptomatique : hydroxyzine si anxiété, risperidone ou aripiprazole si idées délirantes, acétazolamide si céphalées et forte déréalisation. On évite les stimulants de l'éveil, peu efficaces et qui augmentent la déréalisation et l'anxiété : il vaut mieux que le patient dorme.
- Soit, si les précédentes crises étaient longues (> 4 semaines), traitement curatif : perfusion de méthylprednisolone 1 gramme/j, 3 jours de suite, sous couverture antiacide (lansoprazole 30 mg) et potassique (chlorure de potassium 600 mg/j). La première perfusion est réalisée à l'hôpital, les autres peuvent être organisées en hospitalisation à domicile.

- *Traitement de fond*

L'abstention est possible. Toutefois au cas par cas, en fonction du handicap, notamment si les crises sont fréquentes (> 3/an), longues (> 1 mois) ou comportent des symptômes psychiatriques importants, on conseille :

- Le lithium à dose curative (lithiémie à la 12^e heure : 0,8 à 1,2 mmol/L) sur 3 à 5 années : bénéfique de plus de 83 % des cas (arrêt des crises dans 37 % des cas, et une réduction de la fréquence et la sévérité dans 46 %). Il nécessite des patients et familles qui adhèrent à la prise en charge, de boire abondamment (de l'eau !), une surveillance régulière de la lithiémie, de la TSH et de la créatininémie, et une réévaluation annuelle de son efficacité. Attention, la maladie n'a aucune parenté avec la bipolarité. Il s'arrête ensuite progressivement après 3 années sans crise.
- contre-indication au lithium ou en vue d'une alternative thérapeutique (ex : crises peu fréquentes, sexe masculin), un essai de valproate 1000 à 1500 mg/j peut être tenté en première intention.

Le CRMR/CCMR communique tous ces éléments de suivi au médecin traitant.

Suivi

Le suivi au CRMR/CCMR est au moins annuel, et comporte :

- Une évaluation neurologique (sommeil, cognition, apathie, bénéfice/risque des traitements)
- Une évaluation psychiatrique (consommations, ajustement à la maladie, symptômes psychiatriques en crise, thymie et anxiété en période intercritique)

- Un bilan cognitif (attention, fonctions exécutives et mémoire verbale)
- Selon la plainte de somnolence résiduelle, un bilan de sommeil intercritique peut être fait.

Les critères d'hospitalisation en urgence en crise incluent :

- Tous les symptômes qui nécessitent une évaluation psychiatrique rapide, pouvant déboucher sur une hospitalisation en psychiatrie (en soins libres ou en soins à la demande d'un tiers [SPDT]) : risque suicidaire, symptômes psychotiques intenses en particuliers productifs (délire)
- Plus rarement, patient qui ne s'alimente plus et ne boit plus

Contacts utiles

- CRMR Narcolepsies et Hypersomnies rares, site constitutif Pitié-Salpêtrière :
Site internet : <http://pitieosalpetriere.aphp.fr/pathologies-sommeil/>
Email réservé aux médecins : isabelle.arnulf@aphp.fr (réservé aux médecins) ;
Email réservé aux patients : secretariat3.psl.sommeil@aphp.fr
- Liste des CRMR et CCMR sur le site internet de la Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux central BRAIN-TEAM : <http://brain-team.fr/les-maladies/narcolpesies-et-hypersomnies-rares/>
- Orphanet : www.orpha.net/
 - Fiche orphanet Syndrome Kleine-Levin : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=33543#:~:text=Le%20syndrome%20de%20Kleine%20Levin,des%20troubles%20cognitifs%20et%20comportementaux.
 - Focus Handicap : https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/SyndromeDeKleineLevin_FR_fr_HAN_ORPHA33543.pdf
 - Article de synthèse : <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/KleineLevin-FRfrPro10326.pdf>
- Association de patients : <https://kls-france.org>

Texte du PNDS

1 Introduction

Epidémiologie

Le syndrome de Kleine-Levin (KLS) est une maladie neuropsychiatrique rare, rémittente et récidivante, qui touche principalement les adolescents. On estime sa prévalence à 3-4 cas par million en France (avec une prévalence plus élevée en Pays de Loire et en Picardie), et son incidence à 20 nouveaux cas par an.¹ Si 95 % des cas sont sporadiques, 5 % des familles comportent un autre cas, plutôt chez les frères et sœurs que chez les descendants.² Les garçons sont un peu plus (66 %) touchés que les filles ; 85 % des cas débutent à l'adolescence. Les jeunes qui ont eu des problèmes néonataux, ou qui portent un polymorphisme du gène TRANK1 sont plus vulnérables à la maladie.³

Symptômes

Le syndrome se caractérise par des épisodes imprévisibles durant une à plusieurs semaines qui comportent de façon constante des symptômes neurologiques (hypersomnie, troubles cognitifs) et neuropsychiatriques (déréalisation et apathie).¹ Certains symptômes psychiatriques (mégaphagie, hypersexualité, anxiété, humeur dépressive, hallucinations et délire) peuvent survenir moins fréquemment au cours des épisodes.⁴ Les patients retrouvent leur état habituel entre les épisodes, au moins lors des premières années de la maladie. L'hypersomnie soudaine, sévère (plus de 16 à 18 heures de sommeil par jour) et les troubles cognitifs (ralentissement psychomoteur, confusion temporelle, logopénie, amnésie partielle), ainsi que l'aspect récurrent aident à différencier le KLS des autres troubles psychiatriques comme la bipolarité ou la dépression, ou des encéphalites autoimmunes. La déréalisation est un sentiment frappant d'irréalité ou de se sentir "comme dans un rêve" : elle est associée en imagerie fonctionnelle à une hypoperfusion du cortex associatif postérieur.⁵ L'apathie est une perte presque totale d'auto-activation : les adolescents cessent d'utiliser leur téléphone portable et n'ont plus d'initiatives spontanées.

Etiologie

La cause du KLS est inconnue. Certains arguments indirects suggèrent qu'il pourrait s'agir d'une encéphalite inflammatoire récurrente (bien que l'IRM, la ponction lombaire et la biologie sanguine soient normales). Chez 70 % des jeunes en intercritique (et 86 % en crise), il existe un hypométabolisme visible individuellement au TEP scan, principalement dans le cortex associatif postérieur ou l'hippocampe, et plus souvent à gauche.⁶ Il peut coexister avec un hypermétabolisme du cortex préfrontal dorsolatéral chez 50 %.⁶

Evolution

Les épisodes d'hypersomnie ont tendance à être moins fréquents avec les années et à disparaître après la trentaine.⁴ Cependant, 28 % des patients ont des épisodes longs (> 30 jours),^{1, 7} et environ 15 % n'ont aucun signe de récupération après plus de 20 ans de maladie.⁷ L'état cognitif et psychiatrique doit être régulièrement contrôlé pendant les périodes asymptomatiques, car 20 à 40 % des patients développent à long terme un déficit cognitif léger ou des troubles anxieux ou de l'humeur.^{8, 9}

Prise en charge

Elle repose sur l'éviction des facteurs favorisant les épisodes (manque de sommeil, infections, alcool, stress), le traitement de fond par lithium (réduction de la fréquence des épisodes)¹⁰ ou le valproate, et en crise les corticoïdes intraveineux pour réduire la durée des épisodes longs¹¹ et le traitement des symptômes graves (anxiolytiques, neuroleptiques).

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint du Syndrome de Kleine-Levin. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint du Syndrome de Kleine-Levin. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<http://pitiasalpetriere.aphp.fr/pathologies-sommeil/>) et sur le site internet de la Filière de Santé Maladies Rares BRAIN-TEAM (www.brain-team.fr).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

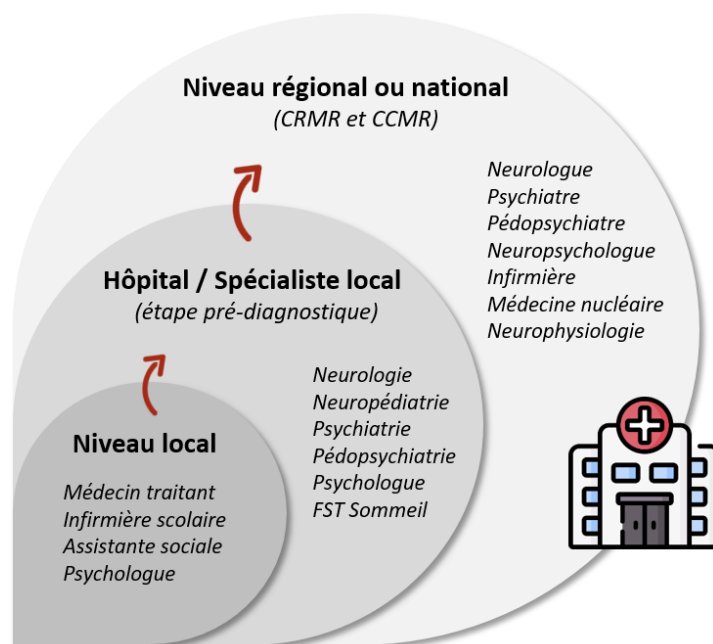
Le diagnostic de KLS repose majoritairement sur un faisceau d'arguments cliniques et évolutifs, recherchés à l'interrogatoire du patient et surtout des accompagnants (parents le plus souvent), ou observés en crise, après avoir éliminé les diagnostics différentiels plus probables. Il convient ensuite d'évaluer la sévérité du syndrome (nombre et durées des épisodes, signes psychiatriques graves notamment) et l'impact de celui-ci sur la qualité de vie du patient. Le diagnostic est annoncé au patient et à son représentant légal s'il est mineur. Une information sur la maladie lui est fournie et une prise en charge adaptée à la sévérité de la maladie est proposée.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic de la maladie relève du neurologue, psychiatre, pédopsychiatre ou neuropédiatre, et spécialiste du sommeil. Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge globale du patient ont lieu dans le CRMR et reposent sur une coopération pluridisciplinaire qui fait intervenir :

- Des médecins de plusieurs disciplines : neurologie, psychiatrie, neuropédiatrie, pédopsychiatrie, FST sommeil, neurophysiologie et médecine nucléaire.
- Des professionnels paramédicaux : infirmière, neuropsychologue, orthophoniste, assistante sociale

Ces professionnels travaillent conjointement avec le médecin généraliste référent, l'infirmière scolaire ou le service de santé universitaire (adaptation scolaire/universitaire), l'assistante sociale, le service hospitalier local ou régional de neurologie, psychiatrie, pédopsychiatrie, ou neuropédiatrie (phase pré-diagnostique, traitement corticoïde IV local, hospitalisation sur le secteur si crise à manifestation psychiatrique dangereuse, telle qu'un délire grave, une crise d'allure maniaque ou un risque suicidaire), l'orthophoniste ou une neuropsychologue (remédiation cognitive), le psychologue (soutien et ajustement), le psychiatre (soutien et ajustement) et l'association de patients (soutien par les pairs, information), pour une prise en charge globale du patient.



3.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic

Le cas le plus classique de découverte du KLS est celui d'un adolescent ou d'une adolescente jusque-là sans histoire, qui, au lendemain d'une soirée arrosée ou d'une infection banale ne se lève pas et dort continuellement (18 heures ou plus par jour), plusieurs jours de suite. On tente de le réveiller, mais il semble hagard, ralenti, lent à répondre aux questions. Si on l'emmène chez le médecin ou aux urgences, peu de signes sont visibles, en dehors de ce ralentissement psychomoteur massif et cet épuisement qui contraste avec la personnalité habituelle du jeune.

Le diagnostic est souvent retardé, car le trouble est extrêmement rare (environ 3 cas/million), sa sémiologie emprunte aux domaines de la neurologie et de la psychiatrie, et parce que des troubles plus fréquents sont d'abord suspectés aux urgences. Par conséquent, en cas de fièvre, de confusion ou d'EEG ralenti, les patients sont plutôt adressés dans le service de neurologie, où ils bénéficient d'une ponction lombaire et d'une IRM cérébrale et reçoivent souvent un traitement de première intention pour suspicion d'encéphalite infectieuse ou auto-immune, avant que ce diagnostic ne soit écarté. Lorsque les symptômes comportementaux (par exemple, désinhibition ou apathie) ou psychotiques (hallucinations, délires) sont prédominants, le médecin recherche une consommation d'alcool, de drogues et de substances, et en cas de résultat négatif, adresse le patient dans le service de psychiatrie où il peut répondre à certains critères de dépression atypique ou d'épisode psychotique aigu, et recevoir des neuroleptiques. Finalement, la disparition soudaine des symptômes au bout d'une à deux semaines, et leur réapparition quelques semaines à quelques mois plus tard permettent d'évoquer un diagnostic de KLS lors du suivi : les patients sont alors adressés aux CRMR ou CCMR pour confirmation et prise en charge.

Beaucoup de familles évoquent aussi le diagnostic en consultant Internet, en croisant les termes « hypersomnie » et « déréalisation » ou en recherchant « hypersomnie intermittente ». La diffusion de spots télévisuels ou d'articles de vulgarisation sur le KLS incite aussi des familles à consulter leur médecin généraliste ou un spécialiste.

En épisode, le jeune reste dans sa chambre, couché (souvent dans l'obscurité), confus, ralenti, lent à parler et à répondre, épuisé et très apathique : il ne touche plus à son téléphone portable - signe très sensible -, ne va plus sur les réseaux sociaux, va difficilement à la douche. Si on l'interroge, il rapporte une déréalisation (impression d'être "comme dans un rêve", d'irréalité autour de lui, de vision, audition, sensation, goût, odorat, sensation de la température ou la douleur souvent altérés) comme le symptôme le plus désagréable. Il peut s'ajouter pendant la crise, à des degrés variables, une forte anxiété, une tristesse, un comportement désinhibé (mégaphagie, hypersexualité, impolitesse, qui sont moins sensibles mais plus spécifiques), ou des idées délirantes. Physiquement, il y a parfois des céphalées, une hyperacousie douloureuse, une photophobie, une hypotension orthostatique. Les parents notent un regard « vide », peu focalisé et un visage sans expression.

Au moindre doute, il suffit au médecin référent d'orienter l'adolescent(e) vers le CRMR/CCMR des narcolepsies et hypersomnies rares (généralement un centre de sommeil de CHU).

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

La confirmation du diagnostic est réalisée dans les CRMR « narcolepsies et hypersomnies rares » qui suivent de grandes cohortes de patients (principalement Paris/Hôpital Salpêtrière, N= 280), Paris/hôpital Robert Debré (N = 20), Montpellier (N = 35) et Lyon, N = 20), le KLS faisant partie des hypersomnies rares intermittentes. On conseille à l'association de patients, aux CCMR et

autres CRMR d'orienter le patient au moins une fois au CRMR, ce qui permet d'optimiser le diagnostic, de mieux déterminer la sévérité du KLS et la stratégie thérapeutique, et a permis jusqu'ici de constituer une collection de données cliniques, biologiques (ADN, sérum, LCR), radiologiques, thérapeutiques et évolutives homogène sur de grandes séries, unique au monde.

Le diagnostic nécessite au minimum une hospitalisation de jour et parfois un à trois jours, suivant les examens à réaliser. Il a généralement lieu en période asymptomatique, ce qui a l'avantage de permettre un interrogatoire complet du patient (plus difficile en crise, car il dort profondément, ou est anxieux, mal à l'aise, épuisé ou opposant) et de sa famille, et de réaliser sans opposition du patient et avec son consentement le bilan paraclinique (biologie, TEP scan, polysomnographies, évaluation cognitive). Les parents qui ont filmé le jeune en crise apportent ces films lors de l'hospitalisation, ce qui est très utile au diagnostic.

En période asymptomatique, localement, les CCMR expérimentés (ex : > 20 patients avec KLS suivis) établissent souvent un pré-bilan diagnostique du KLS en réalisant l'entretien clinique, une IRM encéphalique, une biologie centrée sur l'immunité (anticorps antineuronaux, immunoglobulines) et, selon l'orientation, un bilan neuropsychologique initial (détaillé plus loin pour harmonisation) et un bilan polysomnographique de 48 h (nuit, tests itératifs de latence d'endormissement, puis polysomnographie longue, généralement nuit 2 et journée continue). Le TEP scan FDG hors crise peut aussi être réalisé localement si les médecins de médecine nucléaire ont l'habitude d'identifier les hypométabolismes et hypermétabolismes propres au KLS. Dans ce cas, ces éléments recueillis hors crise seront fournis au centre expert et ne seront pas refaits lors de la visite au centre expert.

Il peut être intéressant de revoir le patient en crise : s'il tolère cette venue à l'hôpital, si la première consultation n'est pas assez informative, en cas d'atypie ou s'il manque un tiers observateur (parents, frère/sœur, conjoint) qui puisse rapporter le déroulé des crises.

En crise, à l'échelon local/régional, le patient est observé (et, si possible) par le médecin du centre, et sont souvent réalisés un EEG, une biologie comportant ionogramme (avec glycémie, calcémie), bilan hépatique et rénal, ammoniémie, recherche de toxiques, bilan inflammatoire (NFS, CRP), TSH, et les anticorps antineuronaux, et une ponction lombaire si le mode d'entrée aigu fait suspecter une méningoencéphalite. Certains centres de sommeil sont plus confiants dans leur diagnostic s'ils enregistrent le sommeil en crise : on rappelle que dans ce cas, pour que les examens soient valides, il faut privilégier un enregistrement continu en repos couché continu sur 24 h à 48 h d'affilée, réalisé en tout début de crise, et dont on attend un excès de sommeil de plus de 11h/24h.^{12, 13} La réalisation d'une polysomnographie isolée, ou suivie de tests itératifs d'endormissement n'a pas de valeur diagnostique en crise (patient qui dort entre les tests...). En milieu ou fin de crise, on peut observer une clinophilie sans excès de sommeil.

Les critères diagnostiques internationaux récents du KLS sont indiqués en tableau 1.

Tableau 1 : Critères diagnostiques du syndrome de Kleine-Levin (ICSD-3-R)

Les critères A à E doivent être tous remplis :

- A. Le patient présente au moins deux épisodes récurrents de somnolence ou de durée de sommeil excessive, chacun persistant pendant deux jours à plusieurs semaines.
- B. Les épisodes se répètent habituellement plus d'une fois par an et au moins une fois tous les 18 mois.
- C. Le patient présente un sommeil, une vigilance, des fonctions cognitives, une humeur et un comportement normaux entre les épisodes, au moins pendant les premières années du syndrome.

D. Le patient doit présenter au moins l'une des caractéristiques suivantes pendant les épisodes :

1. Dysfonctionnement cognitif.
2. Déréalisation.
3. Apathie majeure (comportement motivé sévèrement réduit).
4. Comportement désinhibé (tel que l'hypersexualité ou l'hyperphagie).

E. L'hypersomnolence et les symptômes associés ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble du sommeil, un autre trouble médical, neurologique ou mental (en particulier le trouble bipolaire), ou l'utilisation de drogues ou de médicaments.

3.4.1 Déroulé de l'hospitalisation de diagnostic

3.4.1.1 Entretien neurologique et psychiatrique avec et sans la famille

C'est la majeure partie du temps passé, en particulier pour recueillir les données d'anamnèse et, le point le plus important, pour établir le diagnostic. Nous utilisons aussi couramment le questionnaire KLS que nous avons mis au point en 2004 à Stanford⁷ y compris en Français (Annexe 3) et le plan de bilan médical initial suivant :

1. Antécédents personnels : néonataux et développementaux (apporter le carnet de santé), puis médicaux et traitements actuels
Antécédents familiaux : y compris un arbre généalogique
2. Mode de vie
3. Anamnèse

A. Description des épisodes

Modalités des épisodes

Début, facteurs déclenchants (alcool, infection, stress, manque de sommeil, cannabis, règles, traumatisme, autre) et contexte du premier épisode et des suivants, fréquence et durée des crises (agenda souvent tenu par les parents), début et fin brutales ou progressives, évolution de la durée et de l'intensité des crises, et de l'espace intercritique avec le temps.

Symptomatologie en crise

1. *Hypersomnie* : durée de sommeil en crise (le jour et la nuit), difficulté à réveiller le patient, activité onirique intense (rêves plus réels que la réalité ?), hallucinations hypnagogiques, paralysie du sommeil. Il peut y avoir une vigilance un peu meilleure en fin de journée et en fin d'épisode. En fin de crise, certains ont une à deux nuits d'insomnie.
2. *Troubles cognitifs* : désorientation temporelle, spatiale, amnésie (partielle, complète), lenteur à répondre, lenteur à comprendre, logopénie, n'initie pas la conversation, répond en monosyllabe, ne peut se concentrer, et plus rarement ataxie optique.
3. *Apathie* : on évalue les initiatives et le comportement spontané du patient en crise. Le jeune va-t-il se laver seul, spontanément, utilise-t-il son smartphone (le recharge-t-il, le regarde-t-il, répond-il aux SMS, aux appels vocaux, va-t-il sur les réseaux sociaux ?), fait-il des jeux vidéo, du sport, voit-il ses amis, sa famille, regarde-t-il la TV, écoute-t-il de la musique ? On évalue le contraste entre les périodes normales et les crises, pour toutes les activités qu'aime habituellement faire le patient (ex : passion pour le football, la musique, les jeux). On s'aide volontiers du score d'apathie de Starkstein sur 42 (en Annexe 4)¹⁴, que l'on demande au jeune

de remplir avec sa famille, en évaluant ses comportements en crise et hors crise. La majorité des jeunes ont des scores en crise supérieurs à 30/42 (perte d'autoactivation psychique) qui se normalisent (< 15/42) hors crise. En général, on les appelle pour manger, ils mangent rapidement et vont vite se recoucher. Ils peuvent sauter des repas. Ce symptôme est continu en crise. En fin de crise, il peut exister une discrète élation (rattrapage du temps perdu et un peu de logorrhée).

4. *Déréalisation* : on recherche le ressenti spontané, les phrases qu'a prononcées le patient à son entourage à ce sujet pendant une crise (« tout est bizarre autour de moi », « j'ai l'impression d'être dans un rêve », « est-ce que je suis mort ou vivant ? »), ce qu'il a pu essayer pour tester la réalité (casser un objet pour voir s'il se casse vraiment), s'il a ressenti l'impression d'être "dans un rêve", d'irréalité autour de lui, voire de dépersonnalisation (sentiment de vivre les événements d'un point de vue extérieur à lui-même). Ces éléments sont en bonne partie inscrits dans le questionnaire KLS, mais on peut aussi utiliser l'inventaire de déréalisation de Cox et Wilson (Annexe 5)¹⁵. On évalue ensuite rétrospectivement toutes les perceptions, une par une : la vision est-elle normale (sinon floue, ou avec perte de la 3D, comme à travers du verre) ; l'audition, les voix paraissent-elles lointaines ; les perceptions sensitives fines sont-elles altérées (par exemple ne pas sentir un trombone dans la main), la température de la douche est-elle bien perçue en crise, une piqûre à l'aiguille a-t-elle été bien sentie, le goût des aliments est-il normal ?

En plus de ces quatre symptômes, qui sont indispensables au diagnostic et doivent avoir été présents au moins lors de deux épisodes, on recherche des symptômes moins constants :

5. *Comportement désinhibé* : on identifie lors d'au moins une des crises, chez 66 % des patients, soit une mégaphagie (gloutonnerie, adolescent qui réclame impoliment par exemple du sucré, ou du McDo® en excès, ou qui fait des fixations sur une seule nourriture, telle que les Kinder Bueno ou le jus d'orange, impolitesse et rapidité dans la façon de manger, jeunes qui vont chiper dans les placards ou dans les assiettes des autres), soit une hypersexualité (désinhibition sexuelle qui conduit un adolescent normalement pudique par exemple à se masturber devant leur mère ou le médecin, ou sur la plage en famille, à toucher les fesses des infirmières, à faire des avances sexuelles inappropriées, à utiliser un langage vulgaire, à exiger plus de sexe de son partenaire), soit une impolitesse (propos inappropriés en société tels que « Elle est grosse la dame » dans la salle d'attente, insultes ou moqueries vis-à-vis du personnel soignant). Un comportement régressif peut aussi être observé avec un puérilisme : adolescent qui retourne dormir dans le lit des parents ou redevient très câlin, ou adolescente qui ressort ses poupées, par exemple.
6. *Troubles anxieux ou de l'humeur* : certains jeunes sont très anxieux en crise, refusant d'être laissés seuls à l'hôpital, demandant d'être rassurés, ou émettant la crainte de toujours rester dans cet état insupportable. La déréalisation est particulièrement anxiogène.
7. *Signes psychotiques* : au minimum, certains patients peuvent rapporter de brèves hallucinations flottantes ou des idées de référence (dehors, ils ont l'impression que les autres les regardent, se rendent compte de leur mal-être ou sont franchement hostiles). Au maximum, certains présentent un tableau de bouffée délirante aiguë, avec des interprétations délirantes à thématique persécutive voir mégalomaniaque (sentiment d'être surveillés, par exemple).
8. *Signes physiques* : céphalées (holo-crâniennes), photophobie, hyperacousie douloureuse, plus rarement instabilité à la marche (probablement liée à l'hypotension orthostatique), douleurs musculaires ou ataxie optique.

B. Sémiologie intercritique

Il est important de vérifier que tous les symptômes disparaissent bien en période intercritique.

1. *Sommeil* : évaluation des heures et durée habituelles de sommeil, de la somnolence diurne (en plus du score de somnolence d'Epworth¹⁶), du chronotype¹⁷ et des symptômes d'orientation somnologique : nycturie, ronflement, jambes sans repos, cauchemars, ivresse de sommeil, hallucinations, paralysies du sommeil, parasomnie, cataplexie, etc... On veillera aussi à déterminer si le patient est long dormeur et sensible à la privation de sommeil, et ce qui peut déclencher des épisodes.

2. *Cognition* : recueil de la plainte, notes scolaires ou universitaires, fonctionnement au travail. Ce point important d'interrogatoire sera complété par le bilan neuropsychologique

3. *Apathie* : entretien, présence d'une plainte ressentie par le patient ou rapportée par l'entourage, et score hors crise sur l'échelle d'apathie de Starktein

4. *Fonctionnement psychiatrique* : l'entretien prolongé avec le psychiatre, seul et avec l'entourage durant lequel sont recueillis :

- a. Les antécédents familiaux psychiatriques
- b. Les antécédents pédopsychiatriques et psychiatriques personnels
- c. Les consommations : alcool, cannabis, tabac, autres toxiques
- d. Les symptômes psychiatriques en crise
- e. L'ajustement à la maladie et le fonctionnement social
- f. La présence de troubles résiduels thymiques, anxieux ou autre dans l'axe 1
- g. Parfois, la présence d'éléments de personnalité

C. Examen clinique et neurologique, ECG

Le médecin vérifie qu'il est normal. On regarde par principe s'il y a de l'acné, des tremblements, des anomalies à l'ECG (en prévision du traitement par lithium). On mesure le poids et la taille ainsi que les constantes vitales (pouls, pression artérielle, température, SaO₂).

3.4.1.2 Bilan neuropsychologique

Le bilan neuropsychologique est un test important à effectuer. Il y a en effet des anomalies cognitives chez 20 à 30 % des patients, même en l'absence de plainte.⁸ Le tableau 2 indique les tests réalisés en routine chez les adolescents et adultes de 16 ans et plus à la visite initiale, en période asymptomatique au CRMR de Paris-Hôpital Pitié-Salpêtrière.

Tableau 2 : Tests neuropsychologiques utilisés lors de la prise en charge des adolescents et adultes présentant un syndrome de Kleine-Levin (16 ans et plus)

| Tests neuropsychologiques | Fonctions cognitives évaluées |
|---|--|
| Mini Mental State Examination (MMSE) | Efficience cognitive globale |
| Epreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI 16) de Grober & Buske | Mémoire épisodique verbale* (récupération) |
| Test des Portes | Mémoire épisodique visuelle |

| | |
|--|--|
| Mémoire des Chiffres (MEM-IV) : - Empan endroit - Empan envers | Mémoire à court terme Mémoire de travail |
| Test d'additions successives (Paced Auditory Serial Audition- PASAT) | Mémoire de travail et attention soutenue |
| Test d'Attention Concentrée (D2) | Attention soutenue visuelle |
| Trail Making Test partie A (TMT A) | Attention spatiale, rapidité psychomotrice, balayage visuel |
| Trail Making Test partie B (TMT B) | Fonctions exécutives (flexibilité mentale réactive, reconnaissance de lettres et de chiffres, balayage visuel) |
| Stroop | Attention sélective, maintien attentionnel et inhibition des processus automatiques |
| Fluences verbales (littérales et catégorielles) | Fonctions exécutives (génération de mots, flexibilité mentale spontanée, processus stratégiques de recherche en mémoire) |

Le Tableau 3 indique les tests réalisés chez les patients de moins de 16 ans.

Tableau 3 : Tests neuropsychologiques utilisés lors de la prise en charge des KLS enfants/jeunes adolescents (moins de 16 ans)

| Tests neuropsychologiques | Fonctions cognitives évaluées |
|---|--|
| CMS mémoire épisodique verbale | Mémoire épisodique verbale |
| CMS mémoire épisodique visuelle | Mémoire épisodique visuelle |
| Mémoire des Chiffres (WISC-IV) - Empan endroit - Empan envers | Mémoire à court terme Mémoire de travail |
| D2-révisé | Attention soutenue visuelle |
| NEPSY-II Attention auditive et réponses associées | Attention soutenue auditive |
| Figure de Rey ou NEPSY-II Copie de figure ou Horloge NEPSY-II | Fonctions exécutives (planification) |
| NEPSY-II Inhibition | Fonctions exécutives (processus d'inhibitions) |
| Stroop | Attention sélective, maintien attentionnel et inhibition des processus automatiques |
| NEPSY-II Production de mots (littérales et catégorielles) | Fonctions exécutives (génération de mots, flexibilité mentale spontanée, processus stratégiques de recherche en mémoire) |
| Trail Making Test partie A version enfant (TMT A) | Attention spatiale, rapidité psychomotrice, balayage visuel |

| | |
|---|--|
| Trail Making Test partie B version enfant (TMT B) | Fonctions exécutives (flexibilité mentale réactive, reconnaissance de lettres et de chiffres, balayage visuel) |
|---|--|

3.4.1.3 Bilan biologique

Le bilan biologique permet de :

- Collecter l'ADN, le sérum, les cellules et, selon l'orientation, le LCR après ponction lombaire (le patient ou son responsable signe le consentement de collection en annexe 7)
- Rechercher les diagnostics différentiels selon l'orientation médicale : bilan métabolique (lactate, pyruvate, ammoniémie, acides organiques urinaires) et immunitaire (ex NMDA, AQP4, FAN, immunoglobuline, qui évolue avec les connaissances sur les encéphalopathies auto-immunes ou métaboliques)
- Rechercher les contre-indications aux traitements : numération formule sanguine, hormonémie thyroïdienne, ionogramme, créatinine, transaminases, ferritinémie.

3.4.1.4 Electroencéphalogramme

L'EEG peut être réalisé, souvent plus facilement qu'un TEP scan, dans l'hôpital local au moment de la crise : il permet de rechercher un diagnostic différentiel d'épilepsie et de rechercher en crise la présence (jusqu'à 70 % des patients), d'ondes lentes en veille, en bouffées, localisées ou généralisées ou d'un ralentissement du rythme alpha de base.¹²

3.4.1.5 Imagerie cérébrale

- **IRM cérébrale** : elle est généralement déjà faite à l'étape pré-diagnostique (recherche d'hydrocéphalie ou de lésion du diencéphale en diagnostic différentiel). Il n'existe pas de marqueur spécifique du KLS.
- **TEP scan au FDG (scanner à émission de positon au fluorodéoxyglucose)** : si plusieurs études de groupes de patients avec KLS ont été faites dans un but physiopathologique, leurs résultats n'ont que peu d'intérêt face à un cas individuel que le radiologue de médecine nucléaire va devoir interpréter.^{5, 18, 19} Dans ces cas individuels, en période asymptomatique, il identifie chez 70 % des patients (surtout les jeunes, à moins de 2 ans du début du KLS ou qui ont de nombreux épisodes) une atteinte légère à sévère du cortex associatif postérieur (jonction temporo occipitale et extension autour, 62 %) ou méso-temporale (hippocampes, 44 %), avec une asymétrie (hypométabolisme gauche > droite) et un hypermétabolisme du cortex préfrontal dorsolatéral (50 % des patients) systématiquement associé à l'atteinte hypométabolique postérieure.⁶ En période critique, si le patient accepte l'examen sans bouger, on identifie les mêmes atteintes, auxquelles s'ajoutent parfois le cortex préfrontal mésial, orbitofrontal, les striata, thalami et l'hypothalamus.¹⁹ Ce TEP scan au FDG a donc en intercritique une sensibilité de 70 %, et sa spécificité n'est pas connue, mais différente du profil observé dans la dépression, la bipolarité, l'hypersomnie idiopathique ou la narcolepsie.⁶ La scintigraphie cérébrale avec d'autres marqueurs radiopharmaceutiques (type ECDT ou HMPAO) peut aussi être utilisée, mais on connaît moins bien sa sensibilité individuelle.²⁰

3.4.1.6 Exploration du sommeil

En période critique :

Idéalement, au début de l'épisode, on peut réaliser un enregistrement vidéo-polysomnographique prolongé sur 24 à 72h. Il n'y a pas d'intérêt en crise à réaliser une polysomnographie de nuit seulement ou suivie de tests itératifs d'endormissement. Localement, le médecin du sommeil peut, s'il a un doute sur le diagnostic de KLS, réaliser une actimétrie prolongée pendant et en dehors des épisodes. Il devrait identifier des périodes de plusieurs jours avec inactivité prolongée chaque jour, normalisée hors crise, sans changement de la phase.²¹

En période intercritique :

Nous conseillons un bilan vidéo-polysomnographique de 48h classique, comportant une nuit 1, des tests itératifs d'endormissement puis un enregistrement prolongé sur 18-24h (nuit 2 suivie de deux siestes matin et après-midi illimitées, interrompues en J2 à 16h) : ceci permet de repérer une somnolence ou un excès de sommeil résiduel, mais aussi d'identifier si le patient est long dormeur, ce qui rendra la privation de sommeil (facteur de risque de crise) plus fréquente.

3.4.2 Diagnostics différentiels

A l'issue de ces longs entretiens et tests, le centre expert va, selon le terrain, les antécédents familiaux et personnels, la sémiologie, son caractère intermittent ou non (ce qui élimine le diagnostic de KLS), la présence de symptômes et signes résiduels, éliminer un diagnostic différentiel du KLS, dont principalement, comme indiqué en tableau 4, une pathologie intrinsèque du sommeil, une autre pathologie neurologique, un trouble psychiatrique, médical ou lié à l'usage de substances ou de médicaments.

Tableau 4 : Principaux diagnostics différentiels du syndrome de Kleine-Levin

| Groupe de pathologies | Exemples |
|-----------------------------------|--|
| Pathologie intrinsèque du sommeil | <ul style="list-style-type: none"> · Hypersomnie idiopathique avec fluctuation des durées de sommeil · Hypersomnie post virale |
| Trouble neurologique | <ul style="list-style-type: none"> · Migraines avec aura · Épilepsie · Encéphalite auto-immune · Encéphalopathie métabolique · Hypertension intracrânienne diencephalique intermittente · Sclérose en plaque · Endométriose cérébrale |
| Trouble psychiatrique | <ul style="list-style-type: none"> · Bipolarité · Dépression récurrente · Trouble factice · Trouble conversif · Trouble lié à l'usage de l'alcool ou de substances · Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité |
| Trouble médical | <ul style="list-style-type: none"> · Maladie métabolique · Syndrome prémenstruel · Parasitose · Etc... |

3.4.3 Diagnostic final et forme de la maladie

Le diagnostic de KLS, en l'absence de marqueur spécifique, est probabiliste et repose sur un faisceau d'arguments d'anamnèse, de clinique médicale, d'imagerie fonctionnelle ou d'EEG et d'enregistrements du sommeil. On peut ainsi classer les cas selon qu'ils représentent des :

- *Formes typiques* : âge de début < 25 ans, épisodes courts et répétés comportant les 4 symptômes majeurs, présence plus rare mais plus spécifique en crise de mégaphagie ou d'hypersexualité, restitution complète de l'état de santé entre les crises, facteurs déclenchants initiaux habituels (infection, alcool, manque de sommeil, traumatisme), PET scan au FDG anormal dans les zones indiquées plus haut, en crise ou en période intercritique.
- *Formes atypiques* : âge de début < 10 ans ou > 25 ans, épisodes constamment longs de plus d'un mois, restitution incomplète de l'état entre les crises (parfois difficile à différencier d'une comorbidité), pas de facteur déclenchant aux premières crises.
- *Forme associée aux règles (ancienne hypersomnie menstruelle)²²* : la présence en période périmenstruelle de symptômes d'hypersomnie, de confusion ou ralentissement mental, d'apathie et de déréalisation, parfois avec symptômes plus psychiatriques, constitue une hypersomnie menstruelle récurrente qui est maintenant considérée comme une forme de KLS.²³ En effet, d'une part certaines femmes avec KLS typique peuvent avoir de temps en temps (mais pas constamment) des crises autour des règles, et d'autre part l'hypersomnie menstruelle comporte les mêmes symptômes (déréalisation, apathie) que le KLS. Elle se distingue du syndrome prémenstruel fréquent chez la femme par sa gravité (le sommeil dépasse 15h/j), la présence de francs troubles cognitifs et psychiatriques et de déréalisation.
- *Forme associée à une autre maladie* : cette forme dite "secondaire" est suspectée quand il existe une maladie génétique ou neuro-développementale préexistante au début du KLS (par exemple, troubles du spectre de l'autisme, retard mental).¹²

L'ensemble des éléments diagnostiques est discuté en réunion médicale et psychologique pluridisciplinaire et ensuite reporté au patient et à sa famille (voir chapitre d'annonce diagnostique). Le diagnostic posé est inscrit dans BaMaRa (Base des maladies rares, une base de soins) par le CRMR après remplissage des âges de début et de diagnostic, les modalités du diagnostic et du niveau de certitude de celui-ci. Si le malade y consent, ces données anonymisées sont exportées dans la BNDMR (Banque nationale des maladies rares, une base de recherche).

3.5 Evaluation de la sévérité/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic

Les « drapeaux verts » (🟢) désignent les formes "bénignes" et les « drapeaux rouges » (🔴) désignent la gravité vis-à-vis de la crise ou du pronostic.

3.5.1 Evaluation de la sévérité

L'évaluation de la sévérité est réalisée en hospitalisation initiale et de suivi.

1. Selon les caractéristiques de durée et de fréquence des crises

Les crises durent en moyenne 10 jours (■). Cependant, les crises longues (> 1 mois) sont plus invalidantes et témoignent souvent d'une forme de moins bon pronostic (■) (voir ci-dessous). Les patients présentent en moyenne de 1 à 4 crises par an en début de maladie (■). Les crises très fréquentes (par exemple 7-15 j en crise tous les mois) sont très invalidantes (■), mais leur pronostic est plutôt meilleur à long terme.

2. Selon les symptômes présents pendant les épisodes

Les crises avec les 4 symptômes majeurs (hypersomnie, ralentissement cognitif, apathie et déréalisation) sont classiques et de moindre sévérité (■). La sévérité d'une crise est marquée s'il existe un risque de mise en danger important, voire vital pour le patient ou pour les autres. Ceci inclut :

- des symptômes de désinhibition alimentaire (risque de prise de poids massive, de fausse route) ou sexuelle (risque médicolégal) (■)
- des idées suicidaires : bien que l'apathie empêche souvent le passage à l'acte, certains jeunes en crise sont à haut risque de suicide et doivent être protégés, quitte à demander une hospitalisation sous contrainte (■).
- et des idées délirantes sévères : si certains jeunes racontent seulement "quelques bêtises" en crise, d'autres peuvent avoir des idées délirantes envahissantes, continues et non critiquées, avec une participation émotionnelle marquée (angoisse) et risque d'auto- ou d'hétéro-agressivité. Il faut souvent les hospitaliser (■).

3. Selon les facteurs déclenchants

L'existence de facteurs déclenchants systématiques (ex : infection, prise d'alcool, manque de sommeil, stress, règles) est un élément positif, car il permet alors que le patient réduise la fréquence des crises avec une meilleure hygiène de vie (■).

4. La présence d'anomalies en TEP scan intercritique

Elle a un rôle diagnostique et elle est associée, de façon transversale, à une forme plus récente, plus jeune et à plus nombreuses crises dans l'année précédente.⁶

3.5.2 Recherche de troubles comorbides en période intercritique

L'évolution par poussées puis rémission complète est évidente durant les premières années de la maladie, mais certains symptômes peuvent devenir chroniques chez un nombre restreint de patients, à une intensité heureusement bien moindre que durant les épisodes. Ils comportent :

- Des troubles cognitifs légers

Ainsi, 37 % des patients atteints de KLS ont une mémoire verbale épisodique altérée au rappel immédiat, mais pas au rappel différé, ce qui indique une difficulté dans la récupération des informations immédiatement après l'encodage (traduisant une altération du réseau cognitif frontal ou sous-cortico-frontal plutôt qu'un défaut hippocampique)■. Les fonctions exécutives, les capacités visuo-constructives et la mémoire non-verbale sont intactes.⁸

- Des troubles psychiatriques

Jusqu'à 21 % des patients développent des troubles psychiatriques comorbides après quelques années de maladie, les troubles de l'humeur étaient prédominants, suivis par les troubles anxieux

(■). Les filles, les patients qui ont subi de longues crises et ceux présentant des symptômes psychiatriques marqués en crise sont plus vulnérables à développer cette famille de comorbidités.⁹

- Une somnolence ou une apathie au long cours

Ces points sont à surveiller lors du suivi, car ils peuvent individuellement poser problème, même si leur fréquence n'est pas encore évaluée ■. Les patients avec KLS dorment plus et mieux la nuit que les sujets sains, se couchent plus tôt et sont plus du matin, et ils sont en moyenne moins somnolents en journée.¹

- La présence d'anomalies en TEP scan intercritique

Elle a un rôle diagnostique, mais elle n'est pas associée, de façon transversale, à plus d'anomalies cliniques intercritiques. En particulier, l'atteinte des hippocampes n'est pas associée à de moindres performances cognitives hors crise, et l'atteinte du cortex associatif postérieur n'est pas associée à la persistance de troubles neuropsychiatriques hors crise.⁶

3.6 Recherche de contre-indications au traitement

Avant de prescrire du lithium, le médecin recherche les contre-indications à ce traitement :

- Dysthyroïdie non contrôlée : hormonémie thyroïdienne : T4, TSH
- Insuffisance rénale : créatininémie
- Arythmie cardiaque : antécédents personnels et familiaux, ECG

Il s'assure que le patient et sa famille adhèrent à ce plan thérapeutique, et qu'il n'y a pas de risque de surdosage. Une contraception efficace est recommandée chez les patientes, afin d'éviter les grossesses sous lithium.

Pour le valproate, les transaminases hépatiques doivent être normales. Pour les jeunes femmes en âge de procréer, le valproate est un traitement de deuxième voire troisième intention après échec du lithium et de la lamotrigine, et nécessite l'absence de grossesse, une contraception efficace et investie, et un contrat de soins, selon la réglementation, en raison du risque mutagène sur un embryon.

La lamotrigine est parfois utilisée en cas d'échec des deux précédents, ou en appoint. Le risque à surveiller est surtout cutané.

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic est réalisée par le médecin expert du centre (généralement neurologue) au cours d'un temps particulier dans une pièce au calme, en présence du patient et de ses parents s'il s'agit d'un mineur. Cette annonce est faite après une synthèse des différents résultats des entretiens et tests en hospitalisation. Elle peut associer les différents membres de l'équipe pluridisciplinaire, notamment les psychologues.

Elle comprend la confirmation et l'explication du diagnostic ainsi que son évolution. Les symptômes en crise et en intercrise sont expliqués ainsi que la conduite à tenir face à chacun.

En fonction de la sévérité, on propose une planification du suivi et du traitement.

L'annonce du diagnostic de KLS peut-être un soulagement (en particulier quand une schizophrénie a été annoncée avant dans le cadre de l'errance diagnostique) mais aussi un certain traumatisme

psychologique dont la prise en compte fait partie intégrante de stratégie de soin globale, pouvant justifier l'intervention d'un psychologue clinicien ou d'un médecin psychiatre.

Des informations concernant les perspectives de recherche et l'importance de participer aux cohortes maladies rares sont données.

Il est recommandé d'informer le médecin traitant du patient via au minimum un compte-rendu qui lui sera adressé (et de l'associer à l'annonce du diagnostic en fonction de ses disponibilités).

La présentation de l'association de patients qui essaie d'apporter le plus de soutien possible aux personnes nouvellement diagnostiquées et aux familles est faite à cette occasion (remise du flyer ou de l'adresse internet).

Au cours de cette annonce, il est remis différents documents :

- Certificat médical avec et sans diagnostic (nécessaires pour justifier un projet d'accueil individualisé). La formulation sans diagnostic comporte généralement la mention que *“La personne présente une maladie orpheline neurologique qui se manifeste par des épisodes d'une à plusieurs semaines pendant lesquels le patient doit garder la chambre et ne peut travailler. Merci de votre bienveillance pour les absences et de l'aider à rattraper les cours manqués”*.
- De la documentation scientifique sur la maladie rédigée en langue française (nous remettons généralement l'article d'Orphanet avec une mise à jour plus récente comme actuellement celle publiée en 2019 dans la Lettre du Neurologue).
- Ordonnance pour un traitement des symptômes en crise si nécessaire
- Ordonnance pour un traitement de fond (et sa biologie de suivi) si nécessaire
- Feuille explicative des mesures à adopter en crise
- Carnet de suivi des crises
- Documents psycho-sociaux (voir partie 6)

3.8 Conseil génétique

Les maladies rares étant souvent héritables, les connaissances sur la transmission du KLS sont expliquées lors de l'annonce diagnostique :

- Il existe quelques cas familiaux (environ 5 % des cas)²
- Dans les cas familiaux, la deuxième personne atteinte est généralement de la même génération (frère ou sœur), alors que la transmission à la descendance est < 0.5 % (donc il y a 99,5 % chance de ne jamais transmettre le KLS)²
- Les formes familiales sont plutôt moins graves que les formes sporadiques²
- Il n'existe pas de mutation génétique identifiée causant le KLS, même dans les familles multiplex³
- L'association du gène TRANK1 à des difficultés de naissance (présentes chez 30 % des KLS) a facilité la maladie dans la génération née avant 1995. Depuis, l'association de TRANK1 au KLS a disparu (probablement avec les progrès de la néonatalogie).³

4 Plan de soins

4.1 Objectifs

Le plan de soins a pour objectif de réduire la fréquence, la durée, la sévérité des épisodes, les troubles comorbides intercritiques ; de faciliter la scolarisation, le travail, la vie sociale et familiale ; et finalement d'améliorer la qualité de vie des personnes affectées par le KLS.

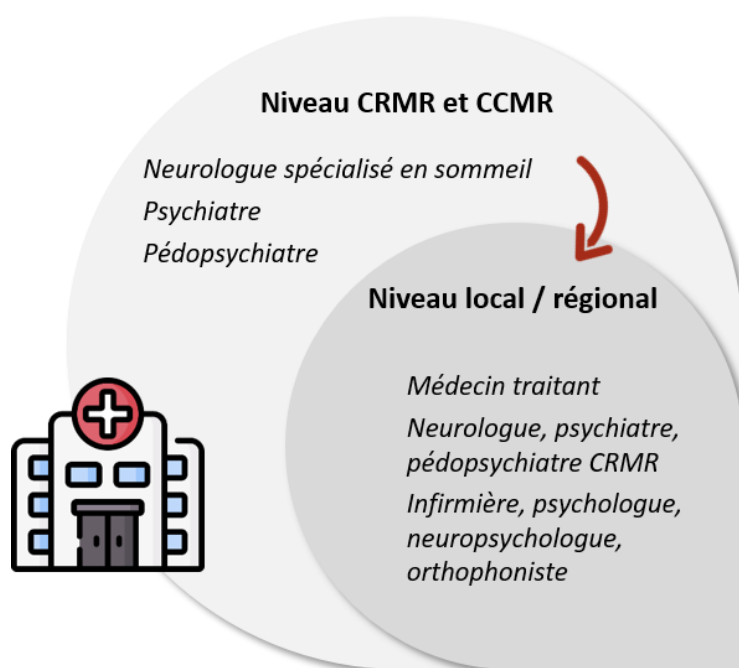
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La mise en place d'un traitement médicamenteux relève du neurologue, psychiatre, pédopsychiatre, pédiatre ou neuropédiatre, spécialiste du sommeil dans le CRMR, ou éventuellement dans le CCMR (après demande d'avis au CRMR).

Les professionnels impliqués sont les personnels :

- Médicaux :
 - Neurologue, psychiatre, pédopsychiatre, pédiatre ou neuropédiatre (tous spécialistes du sommeil) du CRMR et du CCMR,
 - Médecin généraliste référent,
 - Parfois pédiatre, neurologue, neuropédiatre, psychiatre, pédopsychiatre,
 - Médecin scolaire ou médecin du travail,
 - Et tout autre spécialiste impliqué dans la prise en charge de la maladie.
- Paramédicaux
 - Infirmière,
 - Psychologue,
 - Neuropsychologue et orthophoniste
- Assistante sociale

Le spécialiste du CRMR assure la coordination des différents professionnels impliqués, en lien avec le patient et sa famille.



4.3 Plan de soin non médicamenteux

4.3.1 En crise

Au cours d'une crise, s'il n'y a pas de signe de gravité, il est recommandé que le patient reste à la maison dans un environnement familial sans être dérangé et en présence de quelqu'un qu'il connaît pour le surveiller. Ceci réduit l'angoisse face à la nouveauté et tous les symptômes d'irritabilité, de déréalisation voire de désinhibition que l'on voit en hospitalisation ou lorsque le diagnostic n'est pas fait.

Nécessité d'un "plan de crise" : nous conseillons de rapatrier à la maison les patients qui débutent un épisode à l'étranger (prendre une assurance rapatriement et s'assurer que le patient voyage ou fait ses études à l'étranger avec des personnes qui sont au courant de la maladie et des symptômes). Si un enfant débute la crise à l'école, il faut simplement prévenir les parents de venir le récupérer.

Boisson, nourriture et médicaments : Il est nécessaire de s'assurer que la personne mange un minimum et surtout boive (en particulier si elle est sous lithium), et qu'elle continue à prendre tous ses traitements habituels (attention en particulier à la contraception interrompue en crise – risque de grossesse non désirée, en particulier si désinhibition sexuelle, privilégier un implant contraceptif ou un stérilet si personne ne peut donner la pilule).

Milieu scolaire et professionnel : Dans la plupart des cas, les patients sont dans l'incapacité de réaliser leurs devoirs ou d'aller travailler. Il convient de fournir soit un arrêt de travail soit une justification d'absence pour les enfants scolarisés. Attention, un patient apathique et confus ne va pas spontanément appeler son médecin référent ni demander d'arrêt de travail (d'où un risque de licenciement) : sa famille doit le faire pour lui.

Au cours de la crise et en rapport avec un projet d'accueil individualisé, les patients en cours de formation doivent pouvoir après récupérer leurs devoirs facilement et obtenir la possibilité de repasser leurs examens s'ils étaient en crise au moment de ceux-ci.

Conduite : Il y a une interdiction absolue de conduire un véhicule ou une moto/scooter en crise (même si les symptômes sont atténués) en raison des troubles cognitifs, visuels, de l'éveil et du jugement.

Critères d'hospitalisation en crise (en neurologie ou en psychiatrie selon les symptômes) :

- Certains symptômes nécessitent une évaluation psychiatrique rapide pouvant déboucher sur une hospitalisation en psychiatrie (en soins libres ou en SPDT) : risque suicidaires, symptômes psychotiques intenses en particulier productifs (délire)
- Troubles du comportement avec désinhibition et déambulation (les patients peuvent être retrouvés par la police ou la gendarmerie)
- Épisode maniaque
- Refus de s'alimenter ou de boire

La famille ou le patient reportent sur le carnet de crise les facteurs déclenchants, les symptômes et les dates de l'épisode.

4.3.2 Prévention non médicamenteuse des crises

- Éviter les facteurs déclenchants mis en évidence lors des premières crises. Ainsi, il est recommandé de respecter un horaire régulier de veille et de sommeil pour éviter la privation de sommeil, d'éviter la prise d'alcool, de cannabis et d'autres drogues, de réduire le risque les infections et le contact avec des personnes susceptibles d'être infectieuses (gestes barrières). Il est conseillé de réaliser le vaccin annuel contre la grippe et anti-covid. Nous n'avons pas observé de rechutes de KLS après les vaccins, mais beaucoup après les infections, en particulier grippales.
- En cas d'infection, la prise rapide d'antibiotique pour la traiter ou éviter une surinfection est proposée.
- De plus, il est conseillé chez les femmes souffrant de KLS associé aux menstruations de prendre un traitement œstro-progestatif, bien que nous n'ayons pas constaté de bénéfice évident sur les patientes avec KLS classique (sauf pour la prévention d'une grossesse non désirée avec une désinhibition sexuelle sévère).
- On évitera l'orientation vers les métiers militaires, le KLS faisant partie des contre-indications à ces métiers en particulier en raison du risque de crise en opérations extérieures. On évitera l'orientation vers les métiers où le stress, des horaires décalés, une forte fatigue physique ou psychique pourraient être facteurs de crises, chez les patients chez lesquels ce sont des facteurs déclenchants de crise.

4.4 Plan de soin médicamenteux

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

- la prescription de la spécialité est possible¹, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.

Dans ce cas :

- le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
- la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;
- la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
- l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée².

¹ Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

² Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation³.

4.4.1 En crise

4.4.1.1 Traitement symptomatique

Ces traitements ne sont à utiliser que si les symptômes sont mal tolérés ou dangereux. Nous déconseillons cependant l'usage de stimulants de l'éveil en crise (ex : modafinil, methylphenidate, pitolisant) car ils sont généralement insuffisamment éveillants et peuvent majorer les autres symptômes non sommeil.

1. Traitement des symptômes psychiatriques :
 - Anxiété : bromazépam, hydroxyzine, dans l'AMM
 - Troubles psychotiques : risperidone, aripiprazole, olanzapine, dans l'AMM.¹²
2. Traitement de la déréalisation et des céphalées : nous avons une expérience assez bonne de l'acétazolamide (hors AMM).

4.4.1.2 Traitements de la crise (hors AMM)

Il n'y a pas d'étude randomisée contre placebo, uniquement des synthèses d'expérience sur séries de cas, comparées parfois à l'abstention.

- *Amantadine* :

Cet antiviral légèrement stimulant a été rapporté comme aidant dans une enquête auprès des patients Américains,⁷ mais son efficacité ne semble pas aussi évidente dans nos séries de patients. Nous avons l'usage d'essayer une fois à une crise et de ne pas insister en l'absence de bénéfice.

- *Corticoïdes intraveineux*

Notre expérience initiale a été décrite, selon une série de cas.¹¹

Indication : crises précédentes prolongées (plus de 4 semaines)

Début : le plus proche du début de la crise

Protocole :

- Numération formule sanguine, ionogramme, vérifier l'absence d'infection urinaire, prétraiter par ivermectine si voyage tropical avant
- Méthylprednisolone 1 g/j, en courte perfusion intraveineuse sur une heure, 3 jours de suites (en 3 HDJ ou en hospitalisation de 3j) dans une poche de 250 cc de sérum salé.
- Protection gastrique : Lansoprazole 30 mg/j pendant 3 j
- Supplémentation potassique : Potassium 600 mg/j pendant 3 j.

Effets secondaires : parfois insomnie, si la perfusion est faite plus tard que la matinée. Nous n'avons jamais observé de "virage" maniaque chez les patients avec KLS (26 patients perfusés entre 1 et 6 fois)

Bénéfice observé : sortie de crise entre 1 et 4 jours après, dans seulement 40 % des cas si les bolus sont faits après J10, 60 % si faits avant J10 de la crise. Si cela n'a pas été efficace la première fois, on ne le retente pas.

- *Corticoïdes oraux* :

³ Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

Dans les crises plus courtes (< 21 jours) nous avons l'expérience d'atténuation des symptômes grâce à une courte corticothérapie orale : type prednisolone 60 mg pendant 2 jours puis 40 mg pendant 2 jours puis 20 mg pendant 2 jours puis arrêt. Il s'agit plutôt d'un appoint exceptionnel si le patient a un impératif personnel important (mariage, examen), sinon il vaut mieux souvent dormir en crise.

4.4.2 Hors crise : traitement de fond

4.4.2.1 Abstention thérapeutique

C'est un choix possible, en particulier quand la maladie semble légère, peu fréquente (par exemple une crise de 7 jours par an), tolérable, ou en voie de rémission (durées intercritiques qui s'allongent). On peut aussi décider d'observer l'évolution spontanée de la maladie sur 6 ou 12 mois au début de celle-ci. On peut aussi décider une abstention après échec du lithium et du valproate.

4.4.2.2 Lithium

Bien que ce soit le traitement le mieux établi dans le KLS, son bénéfice n'a été montré que dans une étude cas contrôlée d'une série de patients, il n'y a pas d'étude randomisée contre placebo, et il est prescrit hors de son AMM.

1. Indications

Il faut :

- une certitude du diagnostic
- mais aussi une gravité particulière du syndrome : crises fréquentes (ex > 3/an), ou longue (ex : 1 crise d'un mois) ou avec impact psychiatrique important (ex crise avec signes psychotiques ou troubles majeurs du comportement).
- On conseille au centre local de demander l'avis thérapeutique des CRMR, après avoir vu le malade ou sur dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

2. Bénéfice attendu

On attend un bénéfice du lithium bien conduit et pris autour chez 80 % des patients : 37 % arrêt des crises, 46 % réduction de leur durée ou de leur sévérité. Un peu moins de 20 % des patients ne sont pas répondeurs : on arrête alors le traitement après un essai de 6 à 12 mois.

3. Contre-indications

- épilepsie concomitante
- incertitude sur la gestion des médicaments et dosages (personne peu observante, risque de surdosage, adolescent pas sérieux etc...)
- insuffisance rénale
- ECG anormal
- Hypothyroïdie clinique, non contrôlée

=> Tout ceci a été vérifié lors de l'HDJ initiale

4. Quand le débiter ?

Pas forcément en crise ! Car l'observance est mal assurée et sa prise n'arrêtera pas la crise en cours. Il vaut mieux attendre d'en être sorti ou d'être vers la fin quand la fin de crise est très progressive.

5. Modalités d'instauration

- Carbonate de Lithium LP 400 mg 1 comprimé le soir pour 2 soirs (sauf en cas de poids <50 kg : faire une lithiémie 7 jours après 1 cp)

- Puis Carbonate de Lithium LP 400 mg 2 comprimés le soir

- Puis après 7 jours : faire lithiémie (le matin, 12h après la prise, pas spécialement à jeun ; le biologiste doit faxer les résultats au prescripteur, ou la famille s'en charge via un e-mail) qui permettra d'adapter le dosage selon le résultat :

- Lithiémie entre 0,8 et 1,2 mmol/L : c'est parfait, garder la dose
- Lithiémie entre 0,5 et 0,8 mmol/L : augmenter d'un demi-comprimé
- Lithiémie < 0,5 mmol/L : augmenter d'un comprimé (le maximum est de 5 comprimés)

Le médecin explique cette progression aux parents, au médecin référent et sur l'ordonnance, car beaucoup de famille gèrent très bien la progression initiale.

- Redoser la lithiémie une semaine après, et même adaptation de nombre de comprimés

- Une fois la lithiémie-cible atteinte, doser 2 semaines de suite, 1/fois par semaine : si on obtient une lithiémie stable entre 0,8 et 1,2 mmol/L, on espace les dosages sanguins à 1/mois pendant 3 mois puis 1 tous les 3 mois. Sinon on continue jusqu'à dosage stable

- Habituellement, les jeunes prennent entre 2 et 4 cp (800 à 1600 mg/j), les adultes entre 3 et 5 comprimés.

6. Contrôle biologique des effets secondaires

- TSH chaque mois pendant 3 mois puis tous les 3 mois. Si la TSH augmente entre 4 et 10 UI/L : hypothyroïdie biologique, si pas de symptômes ni prise de poids, simple surveillance. Si la TSH >10 UI/L, faire anticorps antithyroïdiens et demander un avis endocrinologique. Généralement, l'endocrinologue ajoute un peu de L Thyroxine (25 mg/j). Ce problème est rencontré surtout chez les femmes.

- Créatininémie chaque mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois, si anormale : arrêt lithium, faire hyper-hydratation

7. Contrôle clinique des effets secondaires

- Prise de poids (rarissime dans notre expérience, bien moindre qu'avec le valproate)

- Un besoin de boire plus, surtout la nuit (c'est un sel), et d'uriner plus : mettre une bouteille d'eau à côté du lit

- Tremblement d'attitude des mains : rare, parfois visible, rarement gênant

- Accentuation de l'acné : rare, parfois un problème chez les garçons : traitement local par dermatologue ou doxycycline 100 mg en cures d'un mois (hors période estivale car photosensibilisant). On sera prudent avec **l'isotrétinoïne** qui a été associé à des risques psychiatriques.

- Plus rare : réduction de l'impulsivité, "fatigue" peut être parfois ressentie comme un problème. Pas d'autre changement du caractère

- Prévenir de boire plus si été ou sport, sinon le produit va être trop concentré dans le sang => risque de surdosage avec confusion, convulsions, tremblement.

8. Pendant combien de temps traiter ?

- Ré-évaluation de la situation clinique après 6 mois (se donner du temps) :

- Si plus de crise ou franche réduction : continuer, sinon, arrêter

- Attention si crise : doser la lithiémie (il n'est pas rare que le patient l'ait oublié 2-3 soirs et que cela déclenche une crise quasi immédiatement)
- Et ainsi de suite par paliers de 6 mois.
- Il n'est pas rare d'observer sous traitement des "crisettes" ou mini-épisode (une demi-journée ou une journée fatigué, déréalisé et puis cela passe, un peu comme des crises partielles qui ne se généraliseraient pas) : c'est un indice pour ne pas arrêter le lithium.
- On garde 3 ans sans crise, plus si les jeunes souhaitent finir leurs études et avoir leur premier emploi.
- Arrêt progressif.

4.4.2.3 Valproate de sodium

Il peut être proposé en première ligne chez les hommes, le lithium devenant une deuxième ligne si échec. La dose varie entre 1000 et 1500 mg en monoprise, de façon à obtenir une concentration plasmatique entre 50 et 100 mg/L. Avant la première prise, les transaminases hépatiques doivent être normales. Pour les jeunes femmes en âge de procréer, le valproate est un traitement de deuxième intention après échec du lithium, et nécessite l'absence de grossesse (beta HCG), une contraception efficace et investie, et un contrat de soins, selon la réglementation, en raison du risque mutagène sur un embryon.

4.4.2.4 Autres

La lamotrigine a parfois été utilisée en cas d'échec des deux précédents, ou en appoint au lithium (de 25 à 200 mg/j), sans succès évident. Le risque à surveiller est surtout cutané. L'intérêt est surtout thymorégulateur s'il persiste des épisodes dépressifs entre les crises. La carbamazépine a souvent été donnée, mais sans succès clair et au prix de plus d'effets secondaires (vertiges, somnolence) que les produits ci-dessus. Nous pratiquons parfois des thérapies combinées.

4.5 Plan de soins des symptômes résiduels entre les épisodes

Si la restauration, entre les épisodes, d'une vigilance, d'un fonctionnement cognitif et d'un comportement normal est un critère diagnostique et constitue la règle, l'expérience clinique a montré la persistance possible de symptômes inter-critiques.

4.5.1 Difficultés cognitives

Des difficultés attentionnelles (attention soutenue, attention divisée) peuvent persister, dont les répercussions sur les capacités d'apprentissage de ces patients, souvent jeunes et en période d'études ou de formation, peuvent être gênantes. Ces troubles cognitifs doivent être évalués par un bilan neuropsychologique. Si des déficits cognitifs sont mis en évidence et qu'une prise en charge est nécessaire, on propose :

- En première intention : des séances de remédiation cognitive, réalisées par une orthophoniste ou une neuropsychologue.
- En cas de déficit attentionnel ayant un impact marqué sur les apprentissages, un traitement par Méthylphénidate peut être indiqué (souvent proposé après prise en charge par remédiation cognitive). On prescrit généralement une forme à libération prolongée de méthylphénidate mieux tolérée et active plus longtemps sur la journée. Les posologies varient de 18-20 à 54-60 mg/jour, en une prise le matin, ordinairement suffisantes. Cette prescription nécessite d'avoir soigneusement éliminé une contre-indication éventuelle,

notamment cardio-vasculaire. S'il s'agit d'une patiente en période d'activité génitale, on s'assurera du recours à une contraception efficace. Le méthylphénidate peut être initié dans le CCMR, qui a l'habitude de ce produit.

4.5.2 Somnolence résiduelle

Une somnolence résiduelle peut s'observer. On conseille déjà de la différencier de l'apathie, et de l'objectiver par des tests de sommeil (idéalement le bilan de 48h intercritique mentionné plus haut). Tous les stimulants utilisés dans d'autres hypersomnies centrales peuvent être alors proposés (modafinil, méthylphénidate, oxybate de sodium, pitolisant) par le CRMR ou le CCMR.

4.5.3 Apathie persistante

On peut l'identifier chez quelques patients après la fin des épisodes : manque de motivation, indifférence affective, défaut d'initiative. Il convient de rechercher et traiter un éventuel épisode dépressif sous-jacent, mais l'apathie résiduelle peut s'observer en dehors d'un trouble de l'humeur. Cette apathie est difficile à prendre en charge. Dans quelques cas, lorsque l'apathie est intense et entrave le fonctionnement du sujet de façon majeure, un traitement par Pramipexole peut se discuter, dont l'éventuelle prescription sera faite par un neurologue.

4.5.4 Ajustement psychologique à la maladie

Sur le plan psychologique, les périodes entre les crises peuvent donner lieu à des difficultés d'acceptation de la pathologie ou du traitement et à des réactions anxieuses (anticipation anxieuse d'une nouvelle crise). Le KLS survient volontiers chez un adolescent et peut rendre plus complexe le processus psychologique de cette période de la vie. La survenue d'une pathologie à l'adolescence vient gêner ou entraver le processus d'autonomisation ; d'autre part, elle peut être perçue comme stigmatisante vis-à-vis des pairs, pairs dont l'importance est capitale chez les adolescents.

Un **suivi psychologique** peut être indiqué, notamment dans les situations où les capacités d'adaptation du sujet à la pathologie sont dépassées.

4.5.5 Symptômes psychiatriques intercritiques

Dans une proportion non négligeable de cas (environ 20 % des cas), les patients présentent entre les épisodes une symptomatologie psychiatrique, voire d'authentiques troubles psychiatriques : il s'agit surtout :

- de troubles anxieux (trouble panique avec ou sans agoraphobie, anxiété généralisée ou phobie sociale)
- ou de troubles dépressifs ;
- plus rarement, des troubles du comportement alimentaire (de type boulimique ou hyperphagie boulimique) peuvent être présents entre les épisodes.

De façon notable, on a constaté que les symptômes psychiatriques présents entre les épisodes en inter critique pouvaient prolonger une symptomatologie psychiatrique présente au cours des épisodes.

Lorsqu'une symptomatologie psychotique (idées délirantes, hallucinations, désorganisation) persiste après la fin d'une crise, situation très rare mais observée chez quelques patients, un

traitement psychotrope associant généralement le lithium à un antipsychotique (Risperidone ou Aripiprazole le plus souvent) à doses efficaces est indiqué ainsi qu'un suivi psychiatrique régulier.

4.6 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique du patient comprend des activités (sensibilisation, information, apprentissage et accompagnement psychosocial) destinées à avoir une **meilleure acceptation et gestion de la maladie** du côté des patients et des familles, mais aussi une meilleure diffusion pour une meilleure coordination des informations concernant les différents intervenants (médicaux et non médicaux) dans la prise en charge des patients et ce sur tout le territoire français.

Les ateliers (sous forme individuelle, de groupe et dématérialisés pour certains, en raison d'une part de la distance d'habitation et des périodes épidémiques) seront développés sur les thématiques suivantes :

- **Gestion d'une crise** : comment se comporter face à certains symptômes ? Quel est le rôle des parents et des autres aidants ? Comment faire quand son enfant quitte le domicile familial pour ses études et se retrouve seul pour gérer une crise ? Quelle est la place des corticoïdes et comment les organiser localement ? Quelle est la place des autres traitements symptomatiques ? Quelles sont mes ressources en cas de questions urgentes au cours d'une crise ? Comment faire pour éviter une crise ?
- **Connaissances générales sur la maladie** : évolution de la maladie ? Surveillance des complications à long terme, connaissances actuelles de la physiopathologie ? traitement de fond et des crises ? Symptômes résiduels entre les crises et prise en charge par remédiation cognitive et suivi psychologique.
- **Appropriation du traitement de fond** : le lithium : instauration sur les premières semaines, comment régler le dosage, suivi et risque à long terme ?
- **Problématiques socio-professionnelles** : retentissement du KLS dans son quotidien : comment éviter l'échec scolaire ? Quel métier choisir ? Comment communiquer sur sa maladie ? A quelles aides ai-je droit ?
- **Support pour les médecins généralistes** et autres intervenants pour pouvoir se documenter plus facilement sur cette maladie

4.7 Recours aux associations de patients

Les associations de patients ont un rôle important de conseils et d'échanges.

Les professionnels de santé, les patients et les aidants doivent être informés de l'existence d'une association de patients.

Cette association peut apporter une aide aux malades et à ceux qui leur sont proches et contribuer à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les soignants, les aidants. Ainsi, les patients et leur famille peuvent bénéficier du soutien et des informations délivrés par l'association KLS-France (<https://kls-france.org>). L'association regroupe des malades atteints par le KLS, des membres de leur famille, des proches et des amis sympathisants.

Les objectifs de cette association sont :

- rompre l'isolement et être à l'écoute des personnes touchées, malades et familles, pour répondre à leurs préoccupations quotidiennes et les orienter dans leurs démarches.

- faire connaître cette pathologie rare auprès du grand public et des professionnels de santé pour faciliter le diagnostic.
- soutenir la recherche.

L'association tient un stand au congrès annuel de la Société Française de Recherche et de Médecine du Sommeil.

Elle transmet à ses membres les informations diffusées par l'Alliance Maladies Rares (AMR) et l'Institut National du Sommeil et de la Vigilance.

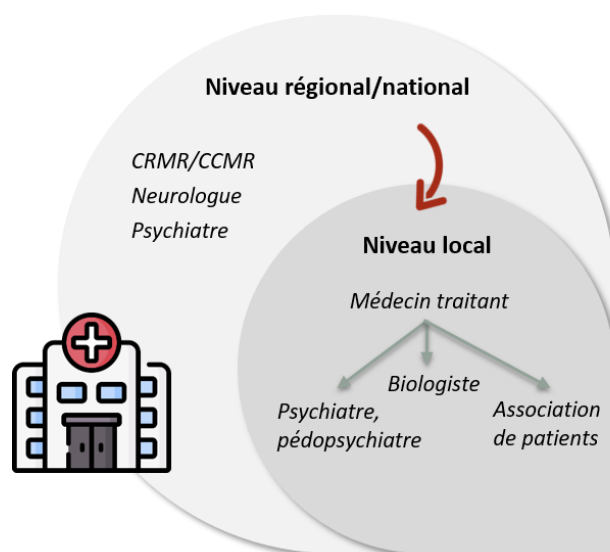
Elle organise une fois par an une journée de rencontre nationale pour partager, échanger les expériences de chacun et faire connaître les avancées de la recherche avec l'intervention des médecins-chercheurs spécialistes de la maladie.

5 Suivi

5.1 Objectifs

- Évaluer l'ajustement à la maladie
- Évaluer l'ajustement au traitement
- Évaluer la fréquence des crises (récupérer l'agenda de crise (annexe 6))
- Évaluer la balance bénéfique/risque du traitement
- Surveiller l'apparition de symptômes intercritiques
- Informer les patients et leurs familles sur l'évolution des connaissances
- Répondre aux questions du patient et de son entourage, accompagner, soutenir.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)



5.3 Rythme et contenu des consultations

Dans l'intervalle entre les visites au centre, un suivi biologique de la concentration sérique du lithium (en cas de traitement par lithium), de la TSH et de la créatinine est réalisé tous les 3 mois et est assuré par le neurologue du centre de référence (envoi des résultats) ou dans certains cas par le médecin traitant. Ce suivi a pour but de contrôler la toxicité du traitement et la dose thérapeutique.

En cas de survenu d'un nouvel épisode dans l'intervalle, la famille (ou le patient) peuvent documenter les caractères de l'épisode dans la fiche de suivi remis au moment de diagnostic.

Une séance d'HDJ tous les 3 à 6 mois dans un CRMR/CCMR est nécessaire au début du suivi. Ensuite une séance d'HDJ annuelle est très fortement recommandée.

La séance se déroule de la façon suivante :

- Médecin 1 (généralement neurologue ou neuropédiatre) : le spécialiste du CRMR ou du CCMR assure le suivi de la maladie : la fréquence des épisodes, la durée des épisodes, l'évolution des symptômes et de leurs sévérités et l'efficacité de traitements.
- Médecin 2 (psychiatre ou pédopsychiatre) : Une évaluation psychiatrique : évaluation de la consommation d'alcool et des substances, de l'ajustement à la maladie, de la thymie et de l'anxiété.

- Neuropsychologue : le bilan cognitif, selon les visites, inclut (Tableau 5)
- Constantes vitales et ECG (par infirmière) : poids, pouls, tension artérielle

Tableau 5 : bilan de suivi cognitif lors d'un KLS

| Intervalle | Type de bilan |
|--------------------------------------|--|
| Évaluation secondaire à 1 an ou plus | Bilan neuropsychologique complet (cf table 1 ou 2) |
| Évaluation de suivis | Bilan neuropsychologique spécifique aux fonctions cognitives déficitaires révélées au bilan secondaire ou orienté vers la plainte cognitive du patient. En l'absence de plainte et en présence d'un bilan neuropsychologique initial normal, réaliser des tests évaluant les fonctionnements exécutifs attentionnels. |

5.4 Examens complémentaires

5.4.1 Examen de sommeil

Dans le cas d'une plainte de somnolence résiduelle intercritique, un bilan de sommeil intercritique peut être fait sur 48h à 72h (voir bilan de sommeil du diagnostic), que ce soit en CRMR ou en CCMR.

5.4.2 TEP scan

A l'issu des bilans précédents, s'il existe des symptômes persistants en intercritique, un deuxième TEP scan peut être fait. A ce stade, nous manquons de recul et d'étude de cohorte pour déterminer la fréquence et l'utilité de refaire cet examen qui pour l'instant est surtout utile au moment du diagnostic.

5.5 Autres

5.5.1 Voyages

Les voyages ne sont pas contre-indiqués mais peuvent poser différents problèmes dans le cas du KLS qu'il vaut mieux prévoir avant (plan de crise).

5.5.1.1 Survenue d'une crise à l'étranger

- soit le patient est entouré, ne se déplace pas et peut rester sous la surveillance simple de sa famille
- soit il est seul, soit ses amis locaux ne sont pas au courant de sa maladie. Dans ce cas, le rapatriement doit être la règle (nouveau trouble insupportable, augmentation des troubles du comportement si le patient n'est pas au calme, risque suicidaire). Le patient peut être rapatrié dans sa famille, pas besoin de l'hospitaliser sauf si les critères d'hospitalisation notés précédemment sont remplis. Généralement le médecin de la compagnie d'assistance qui assure le rapatriement, contacte le centre expert, qui explique la maladie et la possibilité de rapatrier à domicile.

5.5.1.2 Suivi du traitement à l'étranger

- **Lithium** : Pour les patients qui partent plusieurs mois ou années à l'étranger (en Erasmus ou pour le travail), il faut faire attention aux formes locales de sels de lithium qui sont dosées différemment : refaire 3 dosages hebdomadaires au changement de produit.
- **Méthylphénidate** : Le méthylphénidate a le statut de stupéfiant et son exportation hors de France nécessite :
 - un certificat du médecin acceptant que son patient emporte ce médicament hors de France, en français et en anglais
 - une auto-déclaration du patient auprès de l'ANSM 15 jours avant son départ
 - d'emporter l'ordonnance
 - la délivrance étant limitée à 28 jours, une autorisation spéciale doit être donnée par le médecin au pharmacien pour exceptionnellement délivrer deux mois de traitement (voir : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/patient/voyager-avec-mes-medicaments>)

5.5.2 Grossesse et maternité

La grossesse n'est pas associée à plus de crises de KLS que les autres périodes de la vie de la jeune femme. Par contre, le projet de grossesse nécessite dans la mesure du possible d'interrompre le traitement par lithium et méthylphénidate, et l'arrêt du valproate est impératif.

L'accouchement d'une femme avec KLS n'a pas de particularité, ni l'allaitement. On se référera au site du CRAT (<https://www.lecrat.fr>) pour les conseils sur les traitements contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement.

Le soin aux bébés et aux enfants peut être compromis en crise : les mères avec KLS devront pouvoir compter sur leur famille pour prendre en charge leurs enfants lorsqu'elles seront en crise.

5.5.3 Vaccinations

Les épisodes de KLS (tout comme la maladie elle-même) sont souvent favorisés par les infections virales ou bactériennes. Nous recommandons donc fortement la vaccination annuelle contre la grippe et la vaccination anti-Covid. D'autre part, le KLS ne constitue pas une contre-indication à l'ensemble des vaccins.

5.5.4 Interventions chirurgicales

Certains épisodes ont été rapportés après une anesthésie générale ou l'ablation des dents de sagesse. Bien qu'il soit difficile de conclure à une relation directe, et dans la mesure du possible, on attendra que le KLS soit en rémission ou contrôlé pour programmer les interventions non urgentes. En cas d'intervention, le patient rapporte à l'anesthésiste l'existence du KLS, qui sera plus attentif en post-opératoire à d'éventuels symptômes émergents du KLS.

6 Accompagnement médico-social

6.1 Informations à communiquer sur les aides nécessaires à l'accompagnement de la personne atteinte de la maladie rare et des aidants proches

Le KLS constitue un handicap social intermittent (et parfois permanent), qui peut nécessiter des ajustements dans les domaines de la conduite automobile, de la prise en charge par la CPAM des soins, dans les études et au travail. Nous avons déjà rédigé pour Orphanet, en collaboration avec l'association KLS-France, un « focus handicap » Orphanet (https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/SyndromeDeKleineLevin_FR_fr_HAN_ORPHA33543.pdf) destiné aux acteurs médico-sociaux, à commencer par la MDPH.

La consultation du site d'Orphanet est très recommandée. Cet organisme, consacré aux maladies rares offre des renseignements précieux régulièrement mis à jour. Outre la description de la maladie, le « Focus handicap » rédigé par le CRMR en collaboration avec l'association KLS-France et destiné aux acteurs médico-sociaux, un cahier « Vivre avec une maladie rare en France » établit une liste exhaustive des démarches, droits et aides possibles pour les personnes atteintes de maladies rares et leurs proches afin de répondre à l'amélioration d'un parcours de vie compliqué.

L'Alliance Maladies Rares (AMR) organise des réunions d'informations en région pour répondre aux questions des personnes au plus près de leur domicile. Des délégués régionaux et/ou départementaux sont également des relais précieux à contacter.

D'autres associations ou organismes tels que Santé Info Droits peuvent être utiles.

6.1.1 Permis de conduire

Les patients avec KLS conduisent normalement en dehors des épisodes, sauf s'ils souffrent de somnolence résiduelle intercritique : dans ce cas, le médecin du sommeil vérifie si son patient est apte à la conduite en s'aidant du score de somnolence d'Epworth et si besoin du test de maintien d'éveil, avec ou sans stimulant de l'éveil. Le KLS ne constitue pas une contre-indication à la passation du permis de conduire et les patients n'ont pas besoin de se signaler à la préfecture ou au médecin de la Commission d'Aptitude à la Conduite de Véhicule.

En épisode, la conduite d'un véhicule est totalement contre-indiquée.

6.1.2 Affection longue durée

Les patients avec KLS affiliés à la Sécurité Sociale doivent pouvoir obtenir la prise en charge à 100 % par la CPAM des frais liés au soin du KLS (médicaments, examens biologiques, visites au CCMR ou au CRMR, transports, séances de remédiation cognitive, soutien psychologique) au titre des affections longues durées hors liste. Le médecin traitant remplit le protocole de soins de la CPAM avec l'aide du médecin référent ou celui du CRMR/CCMR. On insiste particulièrement sur le fait que la maladie, rarissime, nécessite souvent un avis systématique à l'échelon national pour établir le plan de soins en collaboration avec le centre régional. La nécessité d'un avis en centre national justifie la prise en charge des transports en commun ou véhicule personnel hors crise, nécessité d'un transport en ambulance possible en crise. Une attribution initiale de l'ALD pour une durée 3 à 5 ans, renouvelable selon l'évolution, est adaptée au KLS.

6.1.3 Adaptation scolaire ou universitaire et projet d'accueil individualisé

En règle générale, les élèves atteints de syndrome de Kleine-Levin suivent une scolarité en milieu ordinaire puisqu'ils retrouvent leurs capacités cognitives en fin d'épisode. Il peut y avoir besoin, en particulier quand les crises sont fréquentes ou longues, d'adapter la scolarité du jeune affecté par le KLS. Les possibilités d'ajustement comportent un simple mot du médecin pour l'école ou le service de santé universitaire (voir certificat), demandant de la bienveillance vis à vis des absences inopinées et une aide pour rattraper les cours manqués. Nous ne recommandons pas l'éducation à domicile qui ne facilite pas l'insertion sociale et généralement augmente les difficultés à suivre le cursus scolaire. Certains élèves avec troubles cognitifs résiduels doivent pouvoir bénéficier d'un aménagement du temps scolaire avec allègement du nombre de matières lorsque cela est possible.

Les parents peuvent obtenir des aménagements spécifiques pour leur enfant en demandant la mise en place d'un projet d'accueil individualisé (PAI) auprès du chef d'établissement scolaire avec l'aide du médecin scolaire et du médecin traitant.

Le PAI offre par exemple :

- la possibilité de bénéficier de périodes d'absences (indispensables en crise)
- la prise de médicaments pendant le temps scolaire (peu utile dans le cas du KLS)
- la récupération des cours manqués avec cours de rattrapage intensif (très utile dans le KLS)
- la possibilité de bénéficier de l'aménagement des conditions de passation des examens : temps majoré, date repoussée, possibilité de réaliser les années académiques sur deux ans en gardant le bénéfice des notes des examens réussis
- la prise en compte de la fatigue parfois chronique et de l'éventuelle lenteur.

6.1.4 Adaptation professionnelle

6.1.4.1 Choix des métiers

Le médecin discute avec l'adolescent de son projet professionnel, en portant attention d'une part à la sévérité et au pronostic individuel de la maladie (qui devrait disparaître) et d'autre part aux métiers qui peuvent majorer les facteurs déclenchants du KLS (métiers impliquant une privation de sommeil, un décalage horaire) et aux métiers militaires (armée, gendarmerie) qui refusent généralement les patients avec KLS même sous traitement en raison du risque de crise subite pendant un travail de sécurité.

6.1.4.2 Arrêt de travail

Les crises provoquent une interruption de l'activité professionnelle et donc un arrêt de travail. On insiste sur le fait que les patients très apathiques vont rester chez eux en crise et ne penseront pas spontanément à appeler leur employeur pour signaler leur absence, ni le médecin pour demander un arrêt de travail, par perte des initiatives : l'entourage doit y suppléer, sous peine de risque de licenciement du patient.

6.1.4.3 Statut de travailleur handicapé

A la demande du patient, son médecin traitant peut écrire au médecin du travail pour demander des ajustements professionnels (exemple : limiter le risque de privation de sommeil si c'est un facteur déclenchant des crises, placer le patient en télétravail pendant une pandémie si l'exposition au virus risque de déclencher un épisode). Bien que le handicap soit intermittent, il peut être utile au patient adulte travailleur de bénéficier de la reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH), d'adaptations horaires. Le médecin traitant et parfois le médecin expert

remplissent le certificat médical à joindre à une demande émanant du patient pour la Maison Départemental pour le Handicap (MDPH). Le médecin de la MDPH sera très aidé par le Focus Handicap que nous avons déjà réalisé sur le KLS avec Orphanet et l'association de patients dans le cadre du Plan National des Maladies Rares.

6.2 Recommandations particulières à destination des structures sociales et médico-sociales

Nous recommandons aux médecins de la MDPH de lire et suivre le « focus handicap » précédemment rédigé par le CRMR pour l'encyclopédie Orphanet en collaboration avec des patients et des aidants de l'association KLS-France.

6.3 Recommandations pour le remplissage des dossiers destinés à l'évaluation du handicap ou de la perte d'autonomie de la personne atteinte de la maladie rare

La constitution de ce dossier est relativement lourde. Les médecins d'une part et l'association KLS-France, d'autre part sont à disposition des familles pour aider à remplir ce dossier. Il est utile de lire et suivre le « focus handicap » précédemment rédigé pour l'encyclopédie Orphanet

➤ Recommandations pour le remplissage du certificat médical du dossier MDPH

Si cela n'a pas été rédigé pendant l'hospitalisation, il est préférable de réserver une consultation dédiée pour remplir le certificat médical et lors d'une première demande, qu'il soit rempli par le médecin du centre de référence ou de compétence.

➤ Recommandations pour le remplissage du formulaire de demande à la MDPH/MDA

Il est important d'attirer l'attention des patients et de leur famille sur l'importance de remplir la partie B du formulaire (Vie quotidienne) mais aussi sur la façon de le remplir pour optimiser la compréhension et l'évaluation de la situation, des besoins, des projets et des attentes de la personne atteinte de la maladie rare, donc peu ou pas connue par les équipes de la MDPH.

Les patients devront souligner les conséquences physiques ou sociales de la maladie et formuler des exemples d'une manière adéquate.

Exemple: Ne pas écrire « j'ai besoin de 3h d'aide humaine » mais indiquer « je ne peux pas manger seul et il me faut quelqu'un pour me déplacer ».

Joindre un emploi du temps quotidien détaillé de la personne atteinte de la maladie rare est un élément qui facilite l'évaluation de la demande.

6.4 Contacts et autres informations utiles

Orphanet : www.orpha.net/

- Fiche orphanet Syndrome Kleine-Levin : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=33543#:~:text=Le%20syndrome%20de%20Kleine%20Levin,des%20troubles%20cognitifs%20et%20comportementaux.
- Focus Handicap : https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/SyndromeDeKleineLevin_FR_fr_HAN_ORPHA_33543.pdf
- Article de synthèse : <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/KleineLevin-FRfrPro10326.pdf>

Accès aux guides et formulaires :

- sur le site BRAIN-TEAM : <http://brain-team.fr/ms-doc/>
- sur le site de la CNSA : <https://www.cnsa.fr/documentation/formulaires>

N'hésitez pas à contacter les services sociaux des centres de référence et de compétence prenant en charge le Syndrome de Kleine-Levin.

Site de l'association du Syndrome de Kleine-Levin (KLS-France) : <https://kls-france.org>

Vous pouvez renvoyer vers le site BRAIN-TEAM pour d'autres types d'information : <http://brain-team.fr/>

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Isabelle Arnulf, centre constitutif du Centre de Référence des Narcolepsies et Hypersomnies rares dans le Service des Pathologies du Sommeil à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière (47-83 Bd de l'Hôpital, 75013 Paris).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Isabelle Arnulf, neurologue, Paris
- Dr Pauline Dodet, neurologue, Paris
- Dr Elisabeth Groos, psychiatre, Paris
- M^{me} Charlotte Chaumereuil, neuropsychologue, Paris
- M^{me} Saba Al Youssef, assistante de recherche clinique, Paris

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Smaranda Leu, neurologue, Paris
- Pr Yves Dauvilliers, neurologue, Montpellier
- Dr Michel Lecendreux, psychiatre-pédopsychiatre, Paris
- Dr Laure Peter-Derex, neurologue, Lyon
- Dr Laurène Leclair-Visonneau, neurologue, Nantes
- Dr Laurent Bothner, médecin généraliste, Paris
- M^{me} Xavière Perrin, présidente de l'association de patient KLS-France, Paris

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du Centre de Référence Narcolepsies et Hypersomnies rares (<http://pitie-salpetriere.aphp.fr/pathologies-sommeil/>) et sur le site internet de la Filière de Santé Maladies Rares BRAIN-TEAM (www.brain-team.fr).

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients

Le **Centre de Référence Narcolepsies et Hypersomnies rares** est composé de 6 centres de référence et 13 centres de compétences.

Centres de référence

Site coordonnateur

Montpellier - Pr Yves Dauvilliers

Unité des troubles du sommeil et de l'éveil, CHU Montpellier, Hôpital Gui de Chauliac

80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5

Tel : 04 67 33 74 78, email : maladie-rare-narcolepsie@chu-montpellier.fr

Sites contitutifs

Bordeaux – Pr Pierre Philip

Clinique du sommeil - Service d'Explorations fonctionnelles du système nerveux, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33000 Bordeaux

Tel : 05 57 82 13 37 ; email : claire.maury@chu-bordeaux.fr

Lyon - Pr Patricia Franco

Service d'épileptologie clinique, des troubles du sommeil et de neurologie fonctionnelle de l'enfant,

Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme Mère Enfant, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron cedex

Tél. : 04 27 85 60 52 ; email : sylvie.souchon@chu-lyon.fr

Paris 4^{ème} – Pr Damien Léger

Centre du sommeil et de la vigilance, AP-HP, GH Centre-Université de Paris, Hôpital Hôtel-Dieu

1 place du Parvis Notre-Dame, 75004 Paris

Tél. : 01 42 34 82 43 ; email : sommeilhotel.dieu.htd@aphp.fr

Paris 13^{ème} - Pr Isabelle Arnulf

Service des Pathologies du Sommeil, AP-HP, GH Sorbonne-Université - Hôpital Pitié-Salpêtrière

47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris

Tel : 01 42 16 77 08 ; email : consultation.sommeil.psl@aphp.fr

Paris 19^{ème} - Dr Michel Lecendreux

Centre pédiatrique des pathologies du sommeil, AP-HP, GH Nord-Université de Paris, Hôpital

Robert-Debré, 48 boulevard Sérurier, 75019 Paris

Tel : 01 40 03 22 92

Centres de compétence

Angers - Dr Nicole Meslier

Centre de médecine du sommeil – Département de pneumologie, CHU d'Angers

4 Rue Larrey, 49100 Angers

Tel : 02 41 35 49 67

Brest – Dr Emeline Le Cadet-woh

Explorations fonctionnelles neurologiques - Centre du sommeil, CHRU Brest, Hôpital Morvan

2 avenue Foch, 29200 Brest

Tel : 02 98 22 33 46

Dijon – Dr Martine Lemesle Martin

Service de Neurophysiologie clinique, CHU Dijon, Hôpital François Mitterrand
2B Boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny, 21000 Dijon
Tel : 03 80 29 37 54 ; email : secretariat.neurophysiologie.clinique@chu-dijon.fr

Garches – Dr Maria-Antonia Quera-Salva

Service de Physiologie et Explorations Fonctionnelles - Consultations Troubles du sommeil, AP-HP, GH Université Paris-Saclay, Hôpital Raymond-Poincaré
104 boulevard Raymond-Poincaré 92380 Garches
Tel : 01 47 10 77 52 ; email : efr.garches.rpc@aphp.fr

Lille – Dr Christelle Monaca-Charley

Service de Neurophysiologie clinique, Hôpital Roger-Salengro, CHRU de Lille
Avenue du Professeur Emile Laine, 59037 Lille
Tel : 03 20 44 60 76

Lyon – Dr Hélène Bastuji

Service de médecine du sommeil et des maladies respiratoires, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Pierre Wertheimer, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron
Tel : 04 27 85 62 86

Marseille – Dr Isabelle Lambert

Centre du Sommeil, Service d'Épileptologie et Rythmologie Cérébrale, AP-HM, Hôpital de la Timone, 264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille
Tel : 04 91 38 47 76

Nantes – Dr Laurène Leclair-Visonneau

Service Explorations fonctionnelles, CHU Nantes, Hôpital Nord Laënnec
Boulevard Professeur Jacques Monod, 44800 Saint-Herblain
Tel : 02 40 08 36 17

Paris 18^{ème} – Pr Marie-Pia D'Ortho

Service Explorations fonctionnelles multidisciplinaires, AP-HP, GH Nord-Université de Paris
Hôpital Bichat, 46 rue Henri Huchard 75018 Paris
Tel : 01 40 25 84 19

Poitiers – Pr Xavier Drouot

Service d'explorations fonctionnelles, physiologie respiratoire et de l'exercice, CHU de Poitiers
2 Rue de la Milétrie, 86021 Poitiers
Tel : 05 49 44 39 80

Strasbourg – Pr Patrice Bourgin

Centre des troubles du sommeil, CHRU Strasbourg, Hôpital Civil
1 Place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg
Tel : 03 88 11 63 12 ; email : consultation.sommeil@chru-strasbourg.fr

Toulouse – Dr Rachel Debs

Unité d'explorations neurophysiologiques, CHU Toulouse, Hôpital Rangueil
Place du Dr Baylac, 31059 Toulouse
Tel : 05 61 77 94 88

Tours – Dr Nadège Limousin

Service de Neurologie, CHRU Tours, Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnelé, 37000 Tours
Tel : 02 47 47 86 45

Association de patients :

Association KLS France

Présidente : Mme Xavière Perrin

955 Rue de l'Eglise – résidence du Bois A, 76230 Bois-Guillaume

Mail : contact@kls-france.org

Site internet : <https://kls-france.org/>

Filière de Santé Maladies Rares :

Site internet de la Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux central BRAIN-TEAM :

<http://brain-team.fr>

Annexe 3. Questionnaire sur le syndrome de Kleine-Levin

Avant-propos

Ce questionnaire est destiné à mieux caractériser les symptômes de votre maladie et à rechercher des points communs entre les patients. Il s'agit d'une part importante de la médecine et de la recherche. C'est un questionnaire long, et entièrement confidentiel : prenez le temps qu'il faut pour le remplir, y revenir si besoin le jour suivant, particulièrement pour les questions qui sont placées à la fin du questionnaire. Merci de ne pas sauter de questions. Pour certains aspects de la maladie, survenus pendant un épisode, vous aurez peut-être besoin de l'aide d'un proche qui a assisté à votre maladie.

Si certains aspects, majeurs ou mineurs, de la maladie vous semblent avoir été insuffisamment abordés dans le questionnaire, n'hésitez pas à ajouter des commentaires à la fin, ou sur une page blanche. Nous apprécions vraiment tous les détails qui pourraient nous aider à mieux comprendre cette maladie.

SECTION I : Informations administratives

DATE de réponse au questionnaire: _____

NOM _____

PRENOM _____

ADRESSE _____

Code postal

Ville

Pays

TELEPHONE () _____ () _____ () _____
 Domicile Travail Portable

Adresse électronique: _____

AGE _____ date de naissance ____/____/____ SEXE: Masculin Féminin
 Jour /Mois/ Année

PROFESSION _____ Taille _____ Mètres

Poids _____ Kg

DIAGNOSTIC Syndrome de Kleine-Levin
 Parent d'un patient affecté par le syndrome de Kleine-Levin
 Autre diagnostic de pathologie du sommeil(non - Kleine-Levin) _____
 pas de pathologie du sommeil _____

La maladie a été diagnostiquée par : votre médecin vous-même

Médecin traitant (celui qui s'occupe de votre syndrome de Kleine-Levin et qui gère votre dossier médical)

NOM : _____

ADRESSE: _____

Cabinet/hopital

Rue

Code postal

Ville

Pays

TELEPHONE () _____ adresse électronique: _____

AUTRES MEDECINS (si vous avez dû être hospitalisé, ou si un autre spécialiste s'est occupé de votre maladie)

NOM : _____

ADRESSE : _____

Cabinet/hopital

Rue

Code postal

Ville

Pays

TELEPHONE () _____ adresse électronique: _____

Avez-vous déjà bénéficié d'un enregistrement du sommeil ? OUI NON

Si oui, pourriez-vous indiquer où il a été réalisé ?

NOM: _____

CENTRE DE SOMMEIL/Hôpital _____

ADRESSE : _____

Rue

Code postal

Ville

Pays

TELEPHONE (____) _____ Date de l'enregistrement _____

SECTION II : Histoire familiale

Pour cette recherche, nous allons déterminer votre groupage HLA. Ce groupe est situé sur les globules blancs (un peu comme le groupe sanguin des globules rouges). Il caractérise notre individu (de vrais jumeaux ont le même groupe HLA) et notre ethnicité (certains groupes HLA sont plus fréquents chez les personnes d'origine asiatiques, et certaines maladies neurologiques par exemple). Il est important de déterminer si un groupe HLA est plus fréquent chez les personnes affectées par le KLS que chez les sujets qui en sont indemnes, à l'intérieur du même groupe ethnique. D'où les questions ci-dessous relatives à vos origines ethniques, en remontant à vos grands-parents.

1. Où êtes-vous né(e)? _____
 Ville Région Pays

2. Auquel des groupes ethniques principaux continentaux vous identifiez-vous ? Si par exemple vous vous considérez comme asiatique, merci de préciser si vous êtes chinois, japonais, coréen, etc... Si vous ne savez pas bien, indiquez ce qui se rapproche le plus, en ajoutant un point d'interrogation (?) à côté.

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Africain _____ | <input type="checkbox"/> Indien d'Amérique _____ |
| <input type="checkbox"/> Iles pacifiques _____ | <input type="checkbox"/> Latino-américain _____ |
| <input type="checkbox"/> Caucasiens (Européen blanc) _____ | <input type="checkbox"/> Asiatique _____ |
| <input type="checkbox"/> Ashkenaze ou Sépharade (préciser) _____ | <input type="checkbox"/> Autre (spécifier) _____ |

Merci de répondre aux questions 3 à 10 de la même manière.

3. Où la mère de votre mère (votre grand-mère maternelle) est-elle née ?

_____ Ville Région Pays

4. Auquel des groupes ethniques principaux continentaux la mère de votre mère s'identifierait-elle ? Merci de préciser sur la ligne correspondante le pays auquel elle s'identifierait.

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Africain _____ | <input type="checkbox"/> Indien d'Amérique _____ |
| <input type="checkbox"/> Iles pacifiques _____ | <input type="checkbox"/> Latino-américain _____ |
| <input type="checkbox"/> Caucasiens (Européen blanc) _____ | <input type="checkbox"/> Asiatique _____ |
| <input type="checkbox"/> Ashkenaze ou Sépharade (préciser) _____ | <input type="checkbox"/> Autre (spécifier) _____ |

5. Où le père de votre mère (grand-père maternel) est-il né ?

| Ville | Région | Pays |
|-------|--------|------|
|-------|--------|------|

6. Auquel des groupes ethniques principaux continentaux le père de votre mère s'identifierait-il ? Merci de préciser sur la ligne correspondante le pays auquel il s'identifierait.

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Africain _____ | <input type="checkbox"/> Indien d'Amérique _____ |
| <input type="checkbox"/> Iles pacifiques _____ | <input type="checkbox"/> Latino-américain _____ |
| <input type="checkbox"/> Caucasien (Européen blanc) _____ | <input type="checkbox"/> Asiatique _____ |
| <input type="checkbox"/> Ashkenaze ou Sépharade (préciser) _____ | <input type="checkbox"/> Autre (spécifier) _____ |

7. Où la mère de votre père est-elle née ?

| Ville | Région | Pays |
|-------|--------|------|
|-------|--------|------|

8. 4. Auquel des groupes ethniques principaux continentaux la mère de votre père s'identifierait-elle ? Merci de préciser sur la ligne correspondante le pays auquel elle s'identifierait.

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Africain _____ | <input type="checkbox"/> Indien d'Amérique _____ |
| <input type="checkbox"/> Iles pacifiques _____ | <input type="checkbox"/> Latino-américain _____ |
| <input type="checkbox"/> Caucasien (Européen blanc) _____ | <input type="checkbox"/> Asiatique _____ |
| <input type="checkbox"/> Ashkenaze ou Sépharade (préciser) _____ | <input type="checkbox"/> Autre (spécifier) _____ |

9. Où le père de votre père est-il né ? _____

10. Auquel des groupes ethniques principaux continentaux le père de votre père s'identifierait-il ? Merci de préciser sur la ligne correspondante le pays auquel il s'identifierait.

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Africain _____ | <input type="checkbox"/> Indien d'Amérique _____ |
| <input type="checkbox"/> Iles pacifiques _____ | <input type="checkbox"/> Latino-américain _____ |
| <input type="checkbox"/> Caucasien (Européen blanc) _____ | <input type="checkbox"/> Asiatique _____ |
| <input type="checkbox"/> Ashkenaze ou Sépharade (préciser) _____ | <input type="checkbox"/> Autre (spécifier) _____ |

11. Combien de frères et sœurs (des mêmes parents) avez-vous?

Total: _____ Soeurs: _____ Frères: _____

12. Est-ce que des membres de votre famille (grands-parents, parents, frères et sœurs, enfants, cousins) ont soufferts ou souffrent de pathologies du sommeil ?

OUI NON

Si oui, merci de cocher la ou les pathologies en questions, en indiquant à côté de quel parent il s'agit

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Insomnie _____ | <input type="checkbox"/> Syndrome des jambes sans repos _____ |
| <input type="checkbox"/> Narcolepsie _____ | <input type="checkbox"/> Syndrome de Kleine-Levin _____ |
| <input type="checkbox"/> Hypersomnie _____ | <input type="checkbox"/> Somnambulisme _____ |
| <input type="checkbox"/> Apnée du sommeil _____ | <input type="checkbox"/> Autre pathologie du sommeil _____ |

13. Quelqu'un de votre famille proche (parents, grands-parents, frères/sœurs, ou fils/fille) a-t-il souffert d'une des affections ci-dessous ?

OUI NON

Si oui, merci de cocher la maladie et d'ajouter à côté de quel parent il s'agit.

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Dépression modérée _____ | <input type="checkbox"/> Maladie d'Alzheimer _____ |
| <input type="checkbox"/> Dépression sévère _____ | <input type="checkbox"/> Attaque _____ |
| <input type="checkbox"/> Tentative de suicide _____ | <input type="checkbox"/> Sclérose en plaque _____ |
| <input type="checkbox"/> Maladie de Parkinson _____ | <input type="checkbox"/> Epilepsie _____ |
| <input type="checkbox"/> Lupus _____ | <input type="checkbox"/> Spondylarthrite ankylosante _____ |
| <input type="checkbox"/> Diabète du jeune (insulino-dépendant) _____ | <input type="checkbox"/> Hyperactivité/déficit de l'attention _____ |

14. Y aurait-il d'autres maladies significatives ou génétiques dans votre famille proche ?

OUI NON

Merci de détailler ces maladies et qui en est affecté :

15. Vos deux parents sont-ils vivants ?

OUI

NON

Si oui, pensez-vous qu'ils accepteraient de donner un échantillon de leur sang ?

OUI

NON

Si oui, peuvent-ils le donner en même temps que vous ?

OUI

NON

Sinon, pouvons-nous les contacter pour organiser ce prélèvement avec eux?

OUI

NON

ADRESSE (père)

No Rue _____ Co

de postal Ville Pays

TELEPHONE (____) _____ E- Mail : _____

ADRESSE (mère, si différente du père)

No rue _____ Co

de postal Ville Pays

TELEPHONE (____) _____ E- Mail : _____

Section III : Histoire du Syndrome de Kleine-Levin (KLS)

Pour cette partie, n'hésitez pas, si vous ne vous en rappelez pas bien, à demander des détails aux proches qui vous auront observés pendant vos épisodes de KLS.

Quand avez-vous présenté les premiers signes de KLS? DATE ____/____(mois/année)

Quel âge aviez-vous à ce moment-là ? _____ ans

Dans quelle ville, province et pays étiez vous lors des premiers signes de la maladie ?

Vous souvenez-vous d'un (ou de plusieurs) événement spécial juste avant les premiers signes de KLS ?

OUI NON NE SAIT PAS

Si oui, merci d'expliquer lesquels:

Vous trouverez ci-dessous une liste d'évènements qui ont parfois été rapportés juste avant le premier épisode de KLS chez les patients. Merci de cocher la ou les cas(s) qui correspondent à votre cas.

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Fièvre | <input type="checkbox"/> Mal de tête |
| <input type="checkbox"/> Grippe | <input type="checkbox"/> Traumatisme crânien |
| (détailler en dessous) | |
| <input type="checkbox"/> Mal de gorge | <input type="checkbox"/> Epuisement physique |
| <input type="checkbox"/> Encéphalite | <input type="checkbox"/> Stress inhabituel |
| <input type="checkbox"/> Gastro-entérite (diarrhée, vomissements) | <input type="checkbox"/> Anesthésie chez le dentiste |
| <input type="checkbox"/> Rhume | <input type="checkbox"/> Anesthésie générale |
| <input type="checkbox"/> Prise d'alcool | <input type="checkbox"/> Intervention chirurgicale |
| <input type="checkbox"/> Prise de marijuana | <input type="checkbox"/> Vaccin |
| <input type="checkbox"/> Prise de nitrite d'oxygène(gaz hilarant) | <input type="checkbox"/> Premières règles |
| <input type="checkbox"/> prise d'une autre drogue (détailler) | <input type="checkbox"/> Règles |
| <input type="checkbox"/> prise d'un médicament (détailler) | <input type="checkbox"/> Manque de sommeil |
| <input type="checkbox"/> Voyage ((détailler) | <input type="checkbox"/> Décalage horaire |
| <input type="checkbox"/> Contact avec un proche malade | <input type="checkbox"/> Haute altitude |
| <input type="checkbox"/> Rien de particulier | <input type="checkbox"/> coup de chaleur ou de soleil |
| <input type="checkbox"/> Autre _____ | |

Si vous avez coché une ou plusieurs cases, pouvez-vous nous donner plus de détails, comme le nom du médicament ou de la drogue qui aurait déclenché cet accès, ou le nom du pays dans lequel vous avez voyagé juste avant, ou le type d'effort physique ou de stress qui a déclenché l'accès.

Quels ont été exactement vos premiers symptômes de KLS ?

Le début de la maladie a-t-il été :

Soudain (en quelques heures) Progressif (en quelques jours) Ne sait pas

Commentaires: _____

Combien de temps a duré ce premier épisode de KLS ? Merci d'indiquer s'il s'agit de jours, de semaines ou de mois _____

Votre épisode de KLS s'est-il terminé :

Brutalement (en quelques heures) Progressivement (en quelques jours)

Ne sait pas

Est-ce qu'un évènement particulier semble avoir favorisé la fin de cet épisode ou d'un autre ?

OUI NON NE SAIT PAS

Merci de préciser quel évènement a favorisé la fin d'un épisode, même si cela semble curieux ou banal

De combien d'épisodes de KLS avez-vous souffert ? _____

Pensez-vous être guéri définitivement du KLS actuellement ?

OUI NON NE PEUT ENCORE SE PRONONCER

Quelle est la durée de vos épisodes (merci de préciser s'il s'agit de jours, de semaines ou de mois) ?

Maximum : _____ Minimum : _____ En moyenne : _____

Auriez-vous des commentaires à faire sur la durée de vos épisodes ?

Avez-vous observé une tendance à ce que vos épisodes se modifient dans le temps (par exemple que leur durée se réduise au fur et à mesure, ou que les intervalles sans crises s'allongent) ?

Quelle est la durée qui s'écoule entre deux épisodes de KLS (merci de préciser s'il s'agit de semaines, de mois, ou d'années) ?

Maximum : _____ Minimum : _____ Moyenne: _____

A quand remonte votre dernier épisode de KLS ?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Dans la semaine passée | <input type="checkbox"/> Dans les 6 derniers mois |
| <input type="checkbox"/> Dans le dernier mois | <input type="checkbox"/> Dans l'année passée |
| <input type="checkbox"/> Dans les 3 derniers mois | <input type="checkbox"/> dans les 2 dernières années |
| <input type="checkbox"/> Il y a plus de 2 ans | |

Pourriez-vous indiquer les dates de vos trois derniers épisodes ?

Quelle a été la durée cumulée de vos absences, à l'école ou au travail, à cause de votre KLS ?

Depuis le début de votre KLS, avez-vous remarqué que vos performances scolaires ou professionnelles avaient diminuées?

OUI NON NE SAIT PAS

Si vous, pourriez-vous préciser la nature de ces changements (moyenne scolaire en baisse, classe redoublée, ou autre ?) _____

Vous trouverez ci-dessous une liste d'évènements qui ont parfois été rapportés juste avant la répétition d'épisodes de KLS chez les patients (pas la première fois). Merci de cocher la ou les cas(s) qui correspondent à votre cas.

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Fièvre | <input type="checkbox"/> Mal de tête |
| <input type="checkbox"/> Grippe | <input type="checkbox"/> Traumatisme crânien |
| (détailler en dessous) | |
| <input type="checkbox"/> Mal de gorge | <input type="checkbox"/> Epuisement physique |
| <input type="checkbox"/> Encéphalite | <input type="checkbox"/> Stress inhabituel |
| <input type="checkbox"/> Gastro-entérite (diarrhée, vomissements) | <input type="checkbox"/> Anesthésie chez le dentiste |
| <input type="checkbox"/> Rhume | <input type="checkbox"/> Anesthésie générale |
| <input type="checkbox"/> Prise d'alcool | <input type="checkbox"/> Intervention chirurgicale |
| <input type="checkbox"/> Prise de marijuana | <input type="checkbox"/> Vaccin |
| <input type="checkbox"/> Prise de nitrite d'oxygène(gaz hilarant) | <input type="checkbox"/> Premières règles |
| <input type="checkbox"/> prise d'une autre drogue (détailler) | <input type="checkbox"/> Règles |
| <input type="checkbox"/> prise d'un médicament (détailler) | <input type="checkbox"/> Manque de sommeil |
| <input type="checkbox"/> Voyage ((détailler) | <input type="checkbox"/> Décalage horaire |
| <input type="checkbox"/> Contact avec un proche malade | <input type="checkbox"/> Haute altitude |
| <input type="checkbox"/> Rien de particulier | <input type="checkbox"/> coup de chaleur ou de soleil |
| <input type="checkbox"/> Autre _____ | |

Vous souvenez-vous, après un épisode, de ce qui s'est passé pendant celui-ci ?

Non, de rien Vaguement Assez bien Complètement

Commentaires: _____

Quelle est la durée de votre sommeil, sur 24 heures, pendant un épisode de KLS, quel qu'il soit ?

Maximum: _____ heures

Minimum: _____ heures

En moyenne: _____ heures

Avez-vous observé des modifications dans la durée de votre hypersomnie (excès de sommeil) avec l'évolution de la maladie ?

OUI

NON

NE SAIT PAS

Si

oui,

merci

de

détailler

:

Combien de jours ou de semaines dure l'hypersomnie pendant vos épisodes de KLS ?

Maximum : _____

Minimum : _____

En moyenne : _____

Pendant un épisode de KLS :

les autres ont-ils du mal à vous réveiller ? OUI

NON

NE SAIT PAS

Avez-vous l'impression de rêver énormément ? OUI

NON

NE SAIT PAS

Vous est-il arrivé de vous réveiller et d'être incapable de bouger, comme paralysé ?

OUI

NON

NE SAIT PAS

Vous est-il arrivé d'avoir des hallucinations pendant un de vos épisodes (c'est-à-dire d'entendre ou voir des personnes, des animaux, des objets ou des choses effrayantes) dans les circonstances suivantes

Quand vous vous endormez brutalement

Lors d'une sieste

Quand vous vous réveillez le matin

Quand vous êtes somnolent

Quand vous vous réveillez dans la nuit

Je n'ai jamais ressenti ce symptôme

A la fin d'un épisode de KLS, avez vous un peu d'insomnie ?

Parfois

Fréquemment

Jamais

D'autres remarques sur vos troubles du sommeil ?

Les questions suivantes 31 à 57 concernent toujours vos symptômes et votre comportement pendant un épisode de KLS

Avez-vous du mal à parler ? OUI

NON

NE SAIT PAS

Merci de détailler le type de difficulté de langage, avec des exemples :

Les troubles suivants du langage ont été rapportés par des patients souffrant de KLS. Merci de cocher les adjectifs qui caractérisent votre façon de parler pendant un ou plusieurs épisodes, en comparaison de votre façon de parler normale.

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Ne parle pas | <input type="checkbox"/> Marmonne, mange ses mots |
| <input type="checkbox"/> Parle en monosyllabe (« oui », « non »..) | <input type="checkbox"/> Vocabulaire limité |
| <input type="checkbox"/> Parle lentement | <input type="checkbox"/> Répète souvent les mêmes mots |
| <input type="checkbox"/> Lent à répondre | <input type="checkbox"/> Utilise des mots inappropriés |
| <input type="checkbox"/> Langage plus « bébé » | <input type="checkbox"/> Cherche ses mots |
| <input type="checkbox"/> Pas de trouble du langage | <input type="checkbox"/> Autre _____ |

Avez-vous déjà, pendant un épisode, perdu la notion exacte du temps, de l'heure, du jour ? OUI

NON NE SAIT PAS

Avez-vous perdu vos repères (savoir où vous étiez) pendant un épisode ?

OUI NON NE SAIT PAS

Avez-vous déjà eu des difficultés à vous concentrer ?

OUI NON NE SAIT PAS

Avez-vous été plus maladroit, moins habile dans vos gestes ?

OUI NON NE SAIT PAS

Merci de donner un exemple _____

Avez-vous éprouvé de la difficulté à lire ?

OUI NON NE SAIT PAS

Si oui, merci de détailler (lit plus lentement, lit et ne retient rien etc..)

Avez-vous eu des troubles de la mémoire ?

OUI NON NE SAIT PAS

Merci de donner un exemple _____

Avez-vous eu des difficultés à prendre une décision ?

OUI NON NE SAIT PAS

Merci de donner un exemple _____

Avez-vous éprouvé des difficultés à réaliser deux tâches « intellectuelles » en même temps (comme par exemple lire et parler en même temps) ?

OUI NON NE SAIT PAS

Merci de donner un exemple _____

Avez-vous une perception modifiée de votre environnement ?

OUI NON NE SAIT PAS

Il y a ci-dessous une liste de mots utilisés par les patients avec KLS pour exprimer comment ils perçoivent leur environnement pendant certains de leurs épisodes. Merci de cocher le ou les mots qui sont les plus proches de ce que vous ressentez personnellement.

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> les objets me paraissent lointains | <input type="checkbox"/> déconnecté de l'environnement |
| <input type="checkbox"/> les voix me semblent lointaines | <input type="checkbox"/> perception « fausse » |
| <input type="checkbox"/> j'ai l'impression d'être dans un rêve | <input type="checkbox"/> comme dans un cauchemar |
| <input type="checkbox"/> j'ai un sentiment d'irréel, de ne pas être moi-même | <input type="checkbox"/> Impression d'être « sous l'eau » |
| <input type="checkbox"/> comme si mon corps et mon esprit étaient séparés | <input type="checkbox"/> la nourriture n'a pas le même goût |
| <input type="checkbox"/> je ne sens pas les odeurs comme d'habitude | <input type="checkbox"/> autre _____ |
| <input type="checkbox"/> pas de modification de mes perceptions | |

Merci de donner un exemple ou des commentaires sur ce point _____

Avez-vous déjà souffert de maux de tête pendant un épisode ? OUI NON

Avez-vous déjà été gêné par la lumière vive (ou sensible à la lumière) pendant un épisode ?

OUI NON

Avez-vous déjà été hypersensible aux bruits pendant un épisode ? OUI NON

Avez-vous déjà éprouvé des nausées ou des vomissements pendant un épisode ?

OUI NON

Avez-vous déjà ressenti des bouffées de chaleur ou un rougissement du visage pendant un épisode ?

OUI NON

Avez-vous déjà ressenti des sueurs pendant un épisode? OUI NON

Pendant un épisode, avez-vous noté des changements dans votre façon de manger ?

OUI NON

Merci de donner un exemple _____

Ci-dessous, vous trouverez une liste de troubles du comportement alimentaire rapportés par des patients souffrant de KLS. Merci de cocher les cases qui s'appliquent pour vous, en comparaison à votre façon de manger en temps normal.

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Je mange plus | <input type="checkbox"/> je suis plus attiré par les choses acides |
| <input type="checkbox"/> je mange des choses que je refuse d'ordinaire | <input type="checkbox"/> je suis plus attiré par les choses sucrées |
| <input type="checkbox"/> je mange comme « automatiquement » | <input type="checkbox"/> je recherche activement à manger |
| <input type="checkbox"/> j'ai plus d'appétit | <input type="checkbox"/> mon appétit diminue |
| <input type="checkbox"/> je mange tout ce qui est devant moi | <input type="checkbox"/> je maigris (perte: _____ kg) |
| <input type="checkbox"/> je grossis pendant un épisode (gain: _____ kg) | <input type="checkbox"/> je bois plus |
| <input type="checkbox"/> je suis plus attiré par les choses salées | <input type="checkbox"/> je ne peux pas m'arrêter de manger |
| <input type="checkbox"/> pas de changement alimentaire | <input type="checkbox"/> autre _____ |

(Pour la prise ou la perte de poids : merci de noter le maximum qui soit arrivé lors d'un épisode)

Pendant un épisode, avez-vous déjà présenté d'autres troubles du comportement ?

OUI NON NE SAIT PAS

Merci de donner un exemple _____

la liste ci-dessous indique les troubles du comportement rapporté par certains patients ou leur famille. Merci de cocher ce qui se rapproche de votre cas, comparé à votre comportement en temps normal.

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> je suis plus irritable | <input type="checkbox"/> je me lave les mains sans arrêt |
| <input type="checkbox"/> je suis plus agressif | <input type="checkbox"/> je compte sans arrêt |
| <input type="checkbox"/> je suis moins poli | <input type="checkbox"/> je communique moins avec mes proches |
| <input type="checkbox"/> je chante sans arrêt (sans pouvoir m'en empêcher) | <input type="checkbox"/> je suis mou |
| <input type="checkbox"/> j'écris sans arrêt (sans pouvoir m'en empêcher) | <input type="checkbox"/> je néglige ma toilette |
| <input type="checkbox"/> pas de problème de comportement | <input type="checkbox"/> autres comportements anormaux _____ |

pendant un épisode de KLS, avez-vous observé un changement de votre comportement sexuel ?

OUI NON NE SAIT PAS

Merci de donner un exemple _____

Il y a ci-dessous une liste de troubles du comportement sexuel rapportés par des patients souffrant de KLS, leur famille ou leur médecin. Merci de cocher ce qui semble s'appliquer dans votre cas, en comparaison à votre comportement en temps normal.

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> hypersexualité | <input type="checkbox"/> se caresse les parties |
| <input type="checkbox"/> sexualité diminuée | <input type="checkbox"/> s'exhibe nu |
| <input type="checkbox"/> masturbation devant d'autres | <input type="checkbox"/> fais des avances sexuelles inhabituelles |
| <input type="checkbox"/> langage obscène | <input type="checkbox"/> se masturbe plus que d'habitude |
| <input type="checkbox"/> pas de trouble du comportement sexuel | <input type="checkbox"/> autre trouble sexuel _____ |

Avez-vous déjà ressenti des changements psychologiques pendant, à la fin ou après un épisode de KLS ?

OUI NON NE SAIT PAS

Merci de donner un exemple _____

Il y a ci-dessous une liste de troubles psychologiques rapportés par des patients souffrant de KLS, leur famille ou leur médecin. Merci de cocher ce qui semble s'appliquer dans votre cas, en comparaison à votre état psychologique en temps normal.

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> humeur déprimée | <input type="checkbox"/> idées délirantes |
| <input type="checkbox"/> hallucinations | <input type="checkbox"/> excitation |
| <input type="checkbox"/> sentiment de frustration | <input type="checkbox"/> irritabilité, à fleur de peau |
| <input type="checkbox"/> agitation | <input type="checkbox"/> plus anxieux |
| <input type="checkbox"/> pas de troubles psychologiques | <input type="checkbox"/> autre symptôme psychologique _____ |

Est-ce que des troubles psychologiques ont nécessité que vous soyez hospitalisé dans un service de psychiatrie ? OUI NON

Si oui, pour quelle durée ? _____

SECTION IV : Histoire médicale personnelle, en dehors du syndrome de Kleine-Levin

Avez-vous eu d'autres problèmes de santé, en dehors du KLS ? OUI NON

Merci de lister ci-dessous ces problèmes :

Merci de cocher si un ou plusieurs des problèmes ci-dessous vous est arrivé :

- Anomalie de naissance _____ Migraine
 Naissance difficile _____ Allergie
 problème de développement (par exemple a marché plus tard que les autres enfants, a parlé plus tard, difficultés de lecture etc...) _____
crise d'épilepsie, ou convulsions fébriles
 interventions chirurgicales _____
Autres : _____

Utilisez-vous régulièrement un ou plusieurs médicaments ? (En dehors du traitement du KLS)

OUI NON

Merci de lister ci-dessous vos médicaments, et pour quel problème vous les prenez

4. Etes-vous ...? Gaucher Droitier Les deux

A quel âge avez-vous commencé votre puberté ? _____ ans

Pour les femmes :

Age des premières règles : _____

Merci de noter si vos règles sont

Régulières Irrégulières

Si vous prenez un contraceptif oral, merci de cocher comment étaient vos cycles avant de le prendre

Régulières Irrégulières

SECTION V : Traitements utilisés pour le syndrome de Kleine-Levin

Il y a ci-dessous une liste de médicaments qui peuvent être utilisés pour traiter l'excès de sommeil, les autres symptômes de la maladie, ou pour tenter de prévenir la survenue de nouveaux épisodes ou d'en réduire le nombre. Merci de cocher ce que vous avez déjà pris pour le KLS, d'en rajouter en bas s'il en manque, et d'utiliser l'espace libre pour dire quand et combien de temps vous l'avez utilisé. La page suivante concernera l'effet des traitements.

| Nom | Nom commercial | Oui | Non | Ne sait pas | Pour quel épisode, et pour quelle durée ? |
|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---|
| Modafinil | Modiodal | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Methylphenidate | Ritaline | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Pemoline | Cylert | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Amphetamines | Dexedrine, Desoxyn | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Bupropion | Zyban | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Fluoxetine | Prozac | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Sertraline | Zoloft | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Paroxetine | Deroxat | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Fluvoxamine | Floxyfral | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Amitriptyline | Laroxyl | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Clomipramine | Anafranil | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Moclobemide | Manerix, Novo-Moclobémide | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Lithium | Teralithe, Neuro-litium | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Carbamazepine | Tegretol | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Valproic acid | Depakine, Depamide | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Gabapentin | Neurontin | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Diazepam | Valium | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Clonazepam | Rivotril | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Lorazepam | Temesta | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Haloperidol | Haldol | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Risperidone | Risperdal | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Amantadine | Symmetrel, Mantadix | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Acyclovir | Zovirax | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Naltrexone | Revia | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Flumazenil | Anexate | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Melatonine | Melatonine | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Autres (préciser) | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

Si vous avez été amené à essayer plusieurs médicaments, merci de les placer ci-dessous dans l'ordre où vous les avez testé

1^{er} médicament essayé : _____ Année _____
effet sur la somnolence, les autres symptômes, le nombre de rechutes sous médicaments, les effets négatifs ?

2nd médicament essayé : _____ Année _____
Effets

3^{ème} médicament essayé : _____ Année _____

Effet

4^{ème} médicament essayé : _____ Année _____
Effets

Si vous avez pris une association de plusieurs médicaments, merci d'indiquer laquelle, et l'effet que cela a eu sur votre maladie

Avez-vous essayé des traitements non médicamenteux (par exemple un régime, des vitamines, une luminothérapie etc...) ? Si oui, merci de les indiquer ci-dessous, ainsi que leurs effets.

Avez-vous été un jour traité par des électrochocs (traitement utilisé parfois en psychiatrie) ?

SECTION VI : Examens médicaux et biologiques

Il y a ci-dessous une liste d'examens fréquemment faits chez les patients souffrant de KLS. Merci de cocher ceux dont vous vous souvenez avoir bénéficié.

- Enregistrement du sommeil pendant un épisode
- Enregistrement du sommeil en dehors d'un épisode
- EEG (électro-encéphalogramme) pendant un épisode
- EEG (électro-encéphalogramme) en dehors d'un épisode
- IRM (imagerie par résonance magnétique)
- Scanner cérébral
- SPECT or PET (imagerie cérébrale après injection d'un produit radio-actif dans le sang)
- Ponction lombaire
- test sanguins pour mesurer les taux d'hormones
- tests sanguins pour rechercher des virus (lesquels ?) _____
- tests sanguins pour rechercher le virus de l'encéphalite californienne
- groupage HLA
- Autres (préciser) _____

Vous souvenez-vous d'un résultat anormal parmi ces examens ? Merci d'expliquer ci-dessous

SECTION VII : Habitudes de sommeil, comportement alimentaire et psychologique lorsque vous n'êtes pas en période de KLS

Merci de remplir toute cette section quand vous n'êtes pas en plein épisode de KLS, ou juste après. Ceci s'applique à votre état en période normale.

A – Qualité du sommeil

Quel chance avez-vous de somnoler, de piquer du nez, lors des situations ci-dessous ? Essayez de penser à votre état le dernier mois. Si par exemple vous n'avez pas été placé dans une des situations suivantes (par exemple conduire une voiture) récemment, essayez de vous imaginer comment vous auriez de toutes manières réagi. Merci d'utiliser les chiffres suivants selon la tendance à somnoler.

0= Ne somnolerait jamais

1= faible chance de somnoler

2= chance modérée de somnoler

3= forte chance de somnoler

SITUATION

CHANCE DE SOMNOLER

| | | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Assis, en lisant | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| En regardant la télévision | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| Assis inactif, dans un lieu public (cinéma, réunion,...) | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| Passager d'une voiture qui roule depuis une heure sans s'arrêter | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| En s'allongeant l'après-midi après déjeuner | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| Assis, en train de converser avec quelqu'un | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| Assis au calme après un déjeuner sans alcool | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| En voiture, arrêté pendant un feu ou un embouteillage | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |

Dormez-vous bien ? OUI NON

Avez-vous des difficultés à rester pleinement éveillé en journée ? OUI NON

A quelle heure éteignez-vous la lumière habituellement le soir ? _____

A quelle heure vous levez-vous habituellement le matin ? _____

En combien de temps vous endormez-vous après l'extinction des lumières ? ____ hr ____ min

Avez-vous actuellement des difficultés à vous endormir OUI NON

Combien de fois vous réveillez-vous dans la nuit, habituellement ? ____ fois. Si c'est 0 fois, passez à la question 9

Quelle est la durée de votre plus long éveil nocturne, habituellement ? hr ____ min

Vous sentez-vous rafraîchi après une nuit habituelle ? OUI NON

Avez-vous ressenti un besoin de bouger les jambes, généralement accompagné ou causé par des sensations désagréables dans les jambes (des impatiences) ? OUI NON

Si c'est non, merci de passer à la question 15

Les impatiences dans les jambes commencent-elles ou s'aggravent-elles particulièrement quand vous êtes inactif, ou au repos, par exemple assis ou allongé ? OUI NON

Les impatiences dans les jambes sont-elles calmées par un mouvement, comme de marcher ou de secouer les jambes? OUI NON

Les impatiences dans les jambes commencent-elles ou s'aggravent-elles en particulier le soir ou la nuit, en comparaison de la journée ? OUI NON

Avez-vous des secousses brusques des jambes la nuit, en dormant ? OUI NON

Ronflez-vous ?

Jamais Parfois Souvent Toujours ou presque toujours

Quelqu'un vous a-t-il signalé que vous faisiez des arrêts respiratoires pendant votre sommeil ? OUI NON

Faites-vous parfois la sieste ? OUI NON

Si oui, combien de fois par semaine ? _____ fois

Quelle est la durée habituelle de vos siestes ? _____ hr _____ min

Vous sentez-vous rafraîchi après une sieste ? OUI NON

Avez-vous déjà été somnambule ? OUI NON

Si oui, quel âge aviez-vous la dernière fois que vous avez fait du somnambulisme ? _____ ans

Avez-vous déjà eu des terreurs nocturnes (crier très fort en dormant, sans souvenir de rêve ou de cauchemar) ? OUI NON

Avez-vous des cauchemars ?

Jamais Rarement Assez souvent Souvent

Avez-vous déjà éprouvé un brutal affaiblissement musculaire au niveau des jambes, ou les genoux qui flageolent, dans l'une des situations suivantes ?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> En éclatant de rire | <input type="checkbox"/> En étant surpris |
| <input type="checkbox"/> Quand vous racontez ou écoutez une blague | <input type="checkbox"/> Après le sport |
| <input type="checkbox"/> Quand vous êtes en colère | <input type="checkbox"/> Je n'ai jamais ressenti ce symptôme |

Vous est-il arrivé d'avoir des hallucinations pendant un de vos épisodes (c'est-à-dire d'entendre ou voir des personnes, des animaux, des objets ou des choses effrayantes) dans les circonstances suivantes

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Quand vous vous endormez brutalement | <input type="checkbox"/> Lors d'une sieste |
| <input type="checkbox"/> Quand vous vous réveillez le matin | <input type="checkbox"/> Quand vous êtes somnolent |
| <input type="checkbox"/> Quand vous vous réveillez dans la nuit | <input type="checkbox"/> Je n'ai jamais ressenti ce symptôme |

Vous êtes-vous déjà réveillé le matin en étant incapable de bouger, comme paralysé ?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Quand vous vous endormez brutalement | <input type="checkbox"/> Lors d'une sieste |
| <input type="checkbox"/> Quand vous vous réveillez le matin | <input type="checkbox"/> Quand vous êtes somnolent |
| <input type="checkbox"/> Quand vous vous réveillez dans la nuit | <input type="checkbox"/> Je n'ai jamais ressenti ce symptôme |

Avez-vous d'autres commentaires ou détails concernant vos habitudes de sommeil que vous voudriez partager dans le cadre de notre étude ?

B - Evaluation de l'humeur et du stress

Merci de lire les phrases suivantes et de cocher ce qui correspond à votre état dans la semaine précédente, en dehors de tout épisode de KLS. Ne vous attardez pas sur la réponse à faire: votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez, qu'une réponse longuement méditée.

1. Je me sens tendu ou énervé

La plupart du temps Souvent De temps en temps Jamais

2. Je prend plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

Oui, tout autant Pas autant Un peu seulement Presque plus

3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver :

Oui, très nettement Oui, mais ce n'est pas trop grave
 Un peu, mais cela ne m'inquiète pas Pas du tout

Je ris facilement et vois le bon côté des choses :

Autant que par le passé Plus autant qu'avant
 Vraiment moins qu'avant Plus du tout

5. Je me fais du souci :

Très souvent Assez souvent
 Occasionnellement Très occasionnellement

6. Je suis de bonne humeur :

Jamais Rarement Assez souvent La plupart du temps

7. Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté :

Oui, quoi qu'il arrive Oui, en général Rarement Jamais

8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :

Presque toujours Très souvent Parfois Jamais

9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué :

Jamais Parfois Assez souvent Très souvent

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence :

Plus du tout

Je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais

Il se peut que je n'y fasse plus autant attention

J'y prête autant d'attention que par le passé

11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place :

Oui, c'est tout -à- fait le cas Un peu Pas tellement Pas du tout

12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses :

Autant qu'avant Un peu moins qu'avant

Bien moins qu'avant Presque jamais

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique :

Vraiment très souvent Assez souvent Pas très souvent Jamais

14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision :

Souvent Parfois Rarement Très rarement

C – Attitude vis à vis de la nourriture (EAT-26)

Vous trouverez ci-dessous une liste de phrases décrivant des problèmes et des symptômes que vous pouvez éprouver. Nous vous demandons de lire attentivement chaque phrase. Pour chacune de ces phrases, vous devez cocher, à l'aide d'une croix, une et une seule des six cases c'est-à-dire celle qui donne la meilleure description de ce qui s'est passé au cours de la semaine qui vient de s'écouler y compris aujourd'hui. Merci de répondre à toutes les questions sans exception.

Je suis terrifié(e) à la pensée d'être trop gros(se).

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

J'évite de manger quand j'ai faim

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

Je suis préoccupé(e) par la nourriture

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

J'ai eu des accès de glotonnerie durant lesquels j'ai senti que je ne pourrai peut-être pas m'arrêter.

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

Je découpe mes aliments en petits morceaux.

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

J'ai conscience de la teneur calorique des aliments que je mange.

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

J'évite spécialement les aliments riches en hydrates de carbone (pain, pommes de terre, riz).

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

Je sens que les autres préféreraient que je mange davantage.

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

Je vomis après avoir mangé.

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

Je me sens extrêmement coupable après avoir mangé.

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

Le désir d'être plus mince me préoccupe

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

Quand je fais de l'exercice je pense aux calories que je brûle.

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

Les autres pensent que je suis trop maigre

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

Je suis préoccupé(e) à l'idée d'avoir de la graisse sur le corps.

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

Je passe plus de temps que les autres à prendre mes repas.

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

J'évite de manger des aliments sucrés.

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

Je mange des aliments de régime.

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

J'ai l'impression que la nourriture domine ma vie.

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

Je montre volontiers mes capacités à contrôler mon alimentation.

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

Je sens que les autres font pression sur moi pour que je mange.

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

Je consacre trop de temps et je pense trop à la nourriture.

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

Je me sens mal à l'aise après avoir mangé des sucreries.

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

J'essaie d'entreprendre des régimes.

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

J'aime avoir l'estomac vide.

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

J'ai l'impulsion de vomir après les repas.

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

Je prends plaisir à essayer des aliments nouveaux et riches.

Toujours Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

=====

Merci beaucoup !

Annexe 4. Questionnaire d'apathie de Starkstein

Apathy Scale (Starkstein et al, 1992)

Au cours des quatre semaines qui viennent de s'écouler et actuellement

| | | | | |
|--|-------------|--------|-----|----------|
| 1. Est-ce qu'apprendre des choses nouvelles vous intéresse ? | Pas du tout | Un peu | Oui | Beaucoup |
| 2. Certaines choses vous intéressent-elles encore ? | Pas du tout | Un peu | Oui | Beaucoup |
| 3. Vous sentez-vous concerné/e par votre état de santé ? | Pas du tout | Un peu | Oui | Beaucoup |
| 4. Faites-vous beaucoup d'efforts pour obtenir quelque chose ? | Pas du tout | Un peu | Oui | Beaucoup |
| 5. Cherchez-vous toujours quelque chose à faire ? | Pas du tout | Un peu | Oui | Beaucoup |
| 6. Avez-vous des projets pour le futur ? | Pas du tout | Un peu | Oui | Beaucoup |
| 7. Vous sentez-vous motivé/e ? | Pas du tout | Un peu | Oui | Beaucoup |
| 8. Avez-vous de l'énergie pour les activités quotidiennes ? | Pas du tout | Un peu | Oui | Beaucoup |
| 9. Quelqu'un doit-il vous dire chaque jour ce que vous devez faire ? | Pas du tout | Un peu | Oui | Beaucoup |
| 10. Vous sentez-vous indifférent/e aux choses qui vous entourent ? | Pas du tout | Un peu | Oui | Beaucoup |
| 11. Vous sentez-vous moins concerné/e qu'avant par certaines choses ? | Pas du tout | Un peu | Oui | Beaucoup |
| 12. Avez-vous besoin d'être stimulé/e pour commencer à faire quelque chose ? | Pas du tout | Un peu | Oui | Beaucoup |
| 13. Ressentez-vous moins fortement les émotions ? | Pas du tout | Un peu | Oui | Beaucoup |
| 14. Vous considèreriez-vous comme apathique ? | Pas du tout | Un peu | Oui | Beaucoup |

Questions 1-8, pas du tout = 3, un peu = 2, oui = 1, beaucoup = 0
 Questions 9-14, pas du tout = 0, un peu = 1, oui = 2, beaucoup = 3

| | |
|----------------|------------|
| Score : | 142 |
|----------------|------------|

Annexe 5. Inventaire de dépersonnalisation/déréalisation et évaluation des perceptions sensorielles

(Traduction DD inventory - Cox and Swinson - 2002)

Merci de cocher ce qui correspond à vos sensations pendant un épisode :

| Symptômes | | | | | |
|--|--------|--------|-------------|----------|-------------|
| 1. L'environnement me paraît étrange et irréel | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 2. Le temps semble passer très lentement | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 3. Mon corps sent les choses de façon étrange ou différente | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 4. J'ai un sentiment de « déjà vu » | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 5. J'ai l'impression d'être dans un rêve | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 6. Mon corps est engourdi | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 7. J'ai le sentiment d'être détaché ou séparé de l'environnement | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 8. J'ai du mal à ressentir les émotions | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 9. Les gens et les objets me paraissent lointains | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 10. J'ai le sentiment d'être séparé de mon corps | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 11. Mes pensées semblent brouillées | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 12. Les événements semblent se produire au ralenti | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 13. Je me sens comme déconnecté de mes émotions | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 14. J'ai le sentiment de ne pas être maître de moi-même | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |

| | | | | | |
|---|--------|--------|-------------|----------|-------------|
| 15. Les gens semblent étranges ou irréels | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 16. J'ai des vertiges | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 17. L'environnement apparaît comme dans un brouillard | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 18. Ma vision est floue | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 19. J'ai l'impression que le sol se dérobe sous mes pieds | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 20. J'ai du mal à comprendre ce que les autres me disent | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 21. J'ai des difficultés à maintenir mon attention sur quelque chose | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 22. J'ai l'impression d'être dans un état de transe | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 23. Je ne distingue pas bien la différence entre ce qui est proche et ce qui est lointain (l'évaluation des distances est mauvaise) | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 24. J'ai du mal à me concentrer | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 25. J'ai l'impression que ma personnalité est différente (mon caractère n'est pas comme d'habitude) | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 26. J'ai le sentiment d'être déboussolé ou perplexe | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 27. Je me sens isolé du monde | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |
| 28. J'ai l'impression de planer | Jamais | Un peu | Moyennement | Beaucoup | Extrêmement |

Annexe 6. Agenda de suivi des épisodes

Feuille de suivi du syndrome de Kleine-Levin – Centre : Pitié-Salpêtrière

Année :

Nom : Prénom : date de naissance :

Date de début du syndrome :

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Episode n° | | | | |
| Date de début de l'épisode | | | | |
| Durée de l'épisode | | | | |
| Temps écoulé depuis le précédent épisode | | | | |
| Facteur déclenchant | | | | |
| Traitement | | | | |
| Traitement en cours avant l'épisode | | | | |
| Dernier dosage de lithium/autre le | | | | |
| Concentration de lithium/autre | | | | |
| Traitement essayé pendant l'épisode | | | | |
| Symptômes | | | | |
| Hypersomnie | | | | |
| Déréalisation | | | | |
| Apathie | | | | |
| Confusion dans le temps | | | | |
| Pleurs, tristesse | | | | |
| Idées délirantes | | | | |
| Appétit | | | | |
| Comportement | | | | |

Annexe 7. Information/Consentement de collection biologique

Conservation d'échantillons biologiques : note d'information pour une personne adulte

Constitution d'une collection biologique dans le cadre des hypersomnies neurologiques (narcolepsie, hypersomnie idiopathique et syndrome de Kleine-Levin)

Madame, Monsieur,

Vous souffrez d'un trouble de l'éveil dont les causes sont encore mal connues : c'est pourquoi vous avez été sollicité(e) pour participer à la constitution de notre collection biologique. Vous êtes libre d'accepter ou de refuser d'y participer.

Cette notice d'information a été rédigée pour vous expliquer notre démarche.

┆ Pourquoi la constitution d'une collection biologique ?

Dans le but de caractériser et de mieux comprendre le mécanisme des hypersomnies neurologiques, nous avons collecté plus de 2000 échantillons entre 2008 et 2011 dans le but de créer une cohorte et une banque française de données cliniques et biologiques pour la narcolepsie, l'hypersomnie idiopathique et le syndrome de Kleine-Levin. Cette recherche a fait partie d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique national financé par le ministère de la Santé et dont le promoteur était l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Elle était coordonnée par le Dr Arnulf (Hôpital Pitié-Salpêtrière), en collaboration avec plusieurs médecins investigateurs de 5 centres de sommeil hospitalo-universitaires français à Montpellier (Pr Yves Dauvilliers), Lyon (Dr Patricia Franco), Créteil (Dr Xavier Drouot) et Paris (Dr Michel Lecendreux).

Devant l'importance de ces collections pour la compréhension des hypersomnies, nous avons décidé de continuer à collecter des échantillons dans le cadre de votre suivi habituel.

• En quoi cela consiste-t-il ?

Votre suivi médical concernant votre sommeil nécessite souvent une prise de sang et dans de rares cas une ponction lombaire. Dans la mesure où ce geste est effectué, nous vous proposons de garder quelques ml de votre sang ou de votre liquide céphalo-rachidien pour conservation. Le volume sanguin nécessaire à la constitution de la collection sera de 35 ml (soit l'équivalent de 4 cuillères à soupe), le prélèvement de liquide céphalorachidien sera de 1 ml (soit 20 gouttes).

Un petit questionnaire décrivant vos symptômes et un bref historique sera rempli lors de la consultation avec le médecin. Il permet de mieux vous connaître, et peut nous aider à caractériser plus précisément la forme d'hypersomnie dont vous souffrez en fonction des symptômes que vous décrivez.

• Que deviennent les échantillons ?

A partir du sang total, nous constituons deux types de collections : extraction de l'ADN d'une part, séparation du sérum d'autre part. Par contre, le liquide céphalo-rachidien est conservé tel quel.

Les échantillons seront conservés dans des congélateurs à l'Hôpital Pitié-Salpêtrière sans limite de durée et de façon totalement anonyme. L'ADN sera stocké à l'Unité Fonctionnelle d'Immuno-génétique, sous la responsabilité du Docteur Théodorou. Le sérum sera stocké au Centre de Ressources Biologiques dont le responsable est le Professeur Duyckaerts.

Si vous ne vous y opposez pas, ces échantillons pourront être utilisés pour des recherches sur les maladies du sommeil dont vous souffrez. Ces recherches seront soumises à l'avis du Comité de Protection des Personnes de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière.

Nous souhaitons aussi pouvoir collaborer avec d'autres centres internationaux de génétique. Dans ce cas, nous enverrons un peu de votre ADN avec un numéro anonyme, sans préciser autre chose que la pathologie dont vous souffrez. Ces centres respectent parfaitement les conventions internationales de la recherche clinique et génétique, et notre collaboration fera l'objet d'une convention entre l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et l'organisme étranger.

┆ Risques et inconvénients

Il n'y a pas de risque relatif à la constitution de cette collection dans la mesure où le prélèvement est effectué dans le cadre du suivi habituel.

┆ Aspect légal

Il existe un certain nombre de lois et règlements qui veillent à ce que la recherche clinique soit réalisée dans les conditions qui vous protègent le mieux. En voici la liste :

Les données vous concernant seront identifiées par un numéro de code, donc anonymes, et pourront également être transmises au Ministère de la Santé. Conformément aux dispositions de la CNIL (loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées.

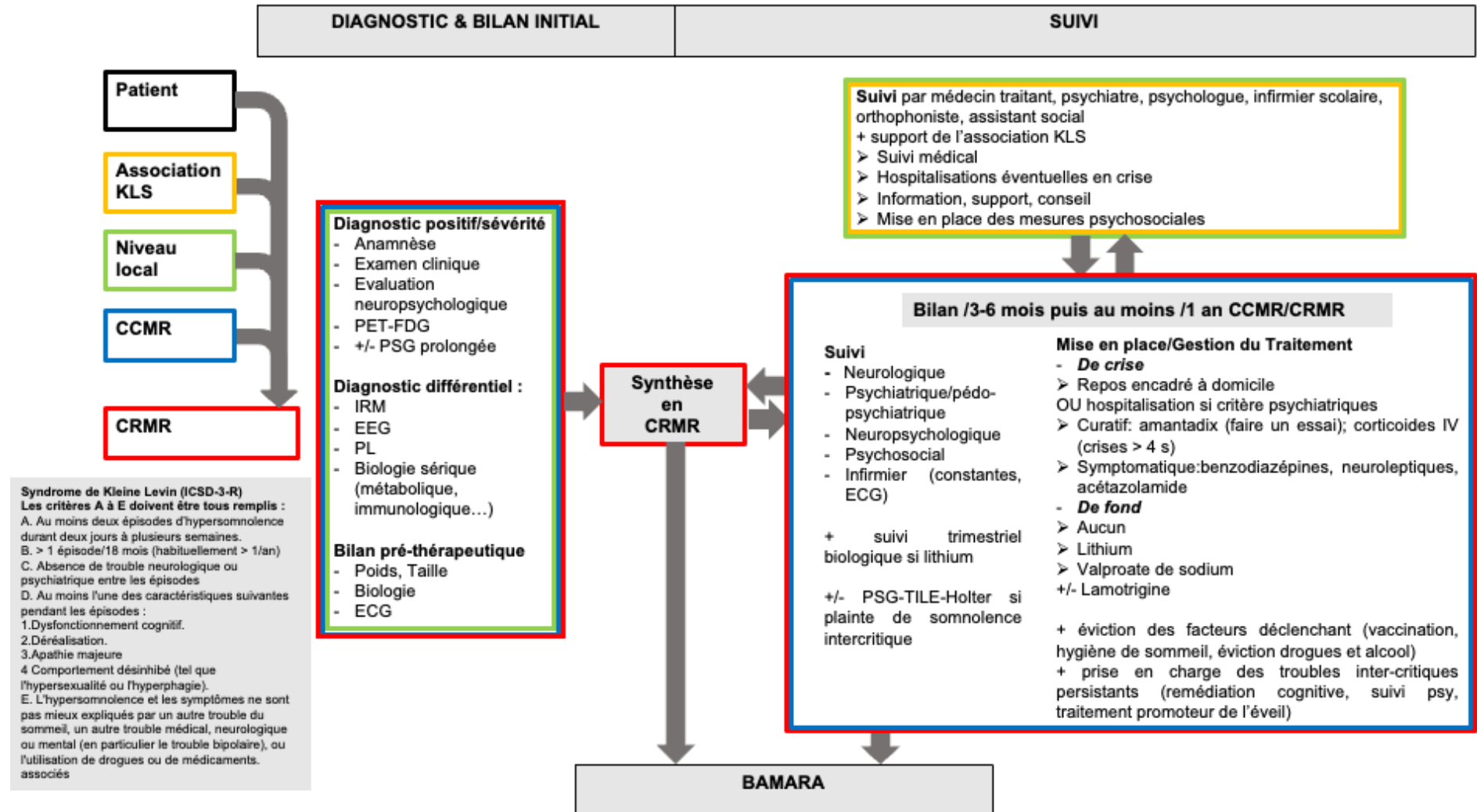
Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit et qui connaît votre identité.

Votre participation est libre. De plus, vous pouvez exercer à tout moment votre droit de retrait et demander la destruction des échantillons stockés.

Lorsque vous aurez lu cette note d'information et obtenu les réponses aux questions que vous vous posez en interrogeant le médecin, il vous sera proposé, si vous êtes d'accord, de donner votre consentement écrit en signant le formulaire préparé à cet effet.

Nous vous remercions vivement d'avoir pris le temps de lire ce présent document.

Annexe 8. Résumé du parcours de soins



Références bibliographiques

1. Lavault S, Golmard J, Groos E, Brion A, Dauvilliers Y, Lecendreux M, *et al.* Kleine-Levin syndrome in 120 patients: Differential diagnosis and long episodes. *Ann Neurol* 2015;77:529-40.
2. Nguyen Q, Groos E, Leclair-Visonneau L, Monaca C, Rico TJ, Mignot E, *et al.* Familial Kleine-Levin syndrome. *Sleep* 2016;39:1535-42.
3. Ambati A, Hillary R, Leu-Semenescu S, Ollila HM, Lin L, Doring EH, *et al.* Kleine-Levin syndrome is associated with birth difficulties and genetic variants in the TRANK1 gene loci. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021;118.
4. Arnulf I, Rico T, Mignot E. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. *Lancet Neurol* 2012;11:918-28.
5. Kas A, Lavault S, Habert MO, Arnulf I. Feeling unreal: a functional imaging study in 41 patients with Kleine-Levin syndrome. *Brain* 2014;137:2077-87.
6. Dudoignon B, Tainturier LE, Dodet P, Bera G, Groos E, Chaumereuil C, *et al.* Functional brain imaging using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computerized tomography in 138 patients with Kleine-Levin syndrome: an early marker? *Brain Commun* 2021;3:fcab130.
7. Arnulf I, Lin L, Gadoth N, File J, Lecendreux M, Franco P, *et al.* Kleine-Levin syndrome: a systematic study of 108 patients. *Ann Neurol* 2008;63:482-93.
8. Ugucioni G, Lavault S, Chaumereuil C, Golmard JL, Gagnon JF, Arnulf I. Long-term cognitive impairment in Kleine-Levin syndrome. *Sleep* 2015;39:429-38.
9. Groos E, Chaumereuil C, Flamand M, Brion A, Bourdin H, Slimani V, *et al.* Emerging psychiatric disorders in Kleine-Levin syndrome. *J Sleep Res* 2018;27:e12690.
10. 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;85:1655-62.
11. Leotard A, Groos E, Chaumereuil C, Peter-Derex L, Rossetti A, Leu-Semenescu S, *et al.* Intravenous steroids during long episodes of Kleine-Levin syndrome. *Neurology* 2018;90:1488-92.
12. Arnulf I, Zeitzer JM, File J, Farber N, Mignot E. Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain* 2005;128:2763-76.
13. Dauvilliers Y, Mayer G, Lecendreux M, Neidhart E, Peraita-Adrados R, Sonka K, *et al.* Kleine-Levin syndrome: an autoimmune hypothesis based on clinical and genetic analyses. *Neurology* 2002;59:1739-45.
14. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4:134-9.
15. Cox BJ, Swinson RP. Instrument to assess depersonalization-derealization in panic disorder. *Depress Anxiety* 2002;15:172-5.
16. Johns MW. Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1994;17:703-10.
17. Horne J, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976;4:97-110.
18. Dauvilliers Y, Bayard S, Lopez R, Comte F, Zanca M, Peigneux P. Widespread hypermetabolism in

- symptomatic and asymptomatic episodes in Kleine-Levin syndrome. PLoS One 2014;9:e93813.
19. Engstrom M, Latini F, Landtblom AM. Neuroimaging in the Kleine-Levin Syndrome. Curr Neurol Neurosci Rep 2018;18:58.
 20. Huang YS, Guilleminault C, Kao PF, Liu FY. SPECT findings in the Kleine-Levin syndrome. Sleep 2005;28:955-60.
 21. Lin C, Chin WC, Huang YS, Chu KC, Paiva T, Chen CC, *et al.* Different Circadian Rest-Active Rhythms in Kleine-Levin Syndrome: A prospective and case-control study. Sleep 2021.
 22. Billiard M, Guilleminault C, Dement WC. A menstruation-linked periodic hypersomnia. Kleine-Levin syndrome or new clinical entity? Neurology 1975;25:436-43.
 23. American Academy of Sleep Medicine. The international Classification of Sleep Disorders, 3rd edition. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.