

Syndrome de Kleine-Levin mise à jour

Isabelle Arnulf

Service des pathologies du sommeil

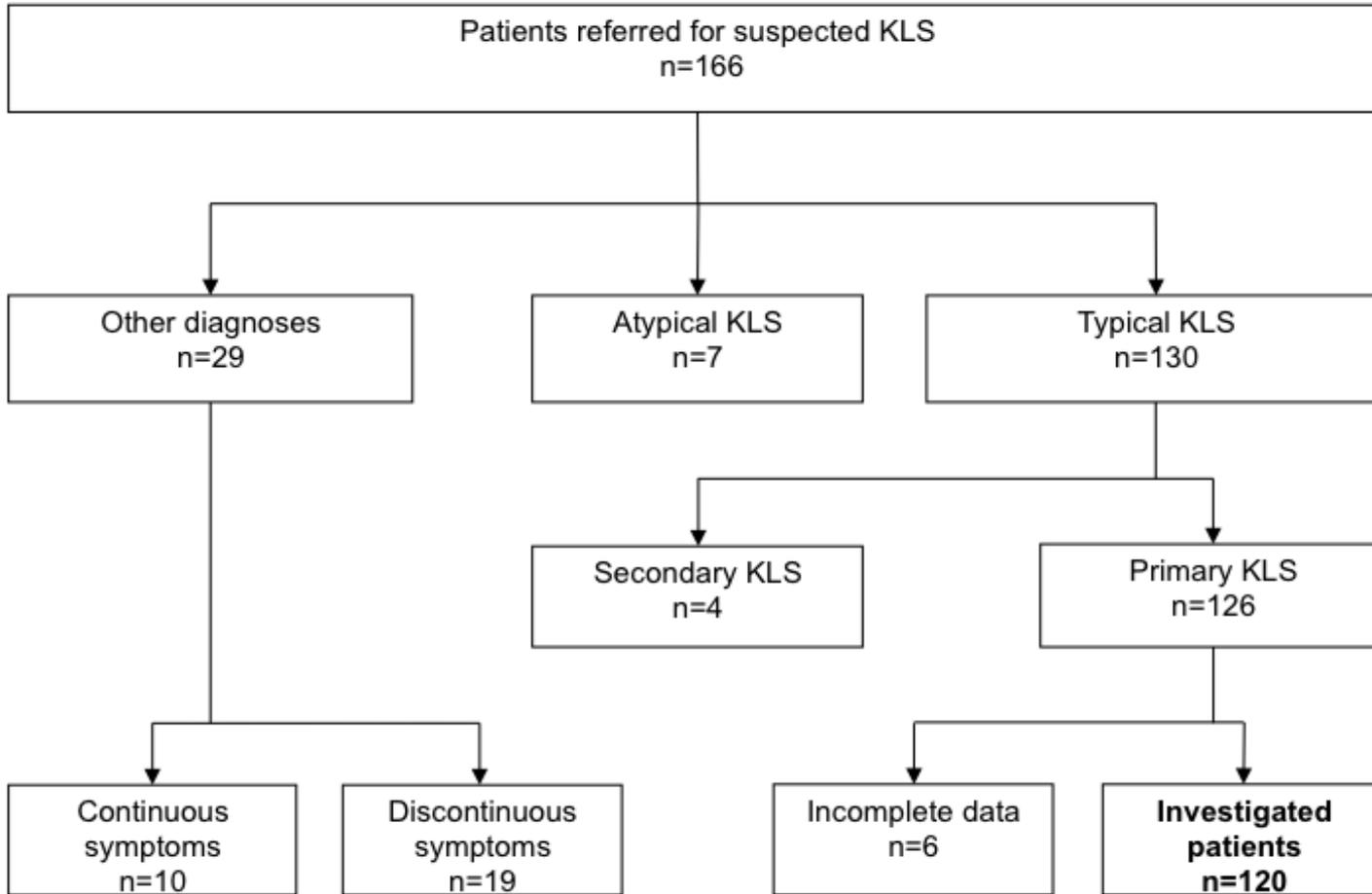
Hôpital Pitié Salpêtrière

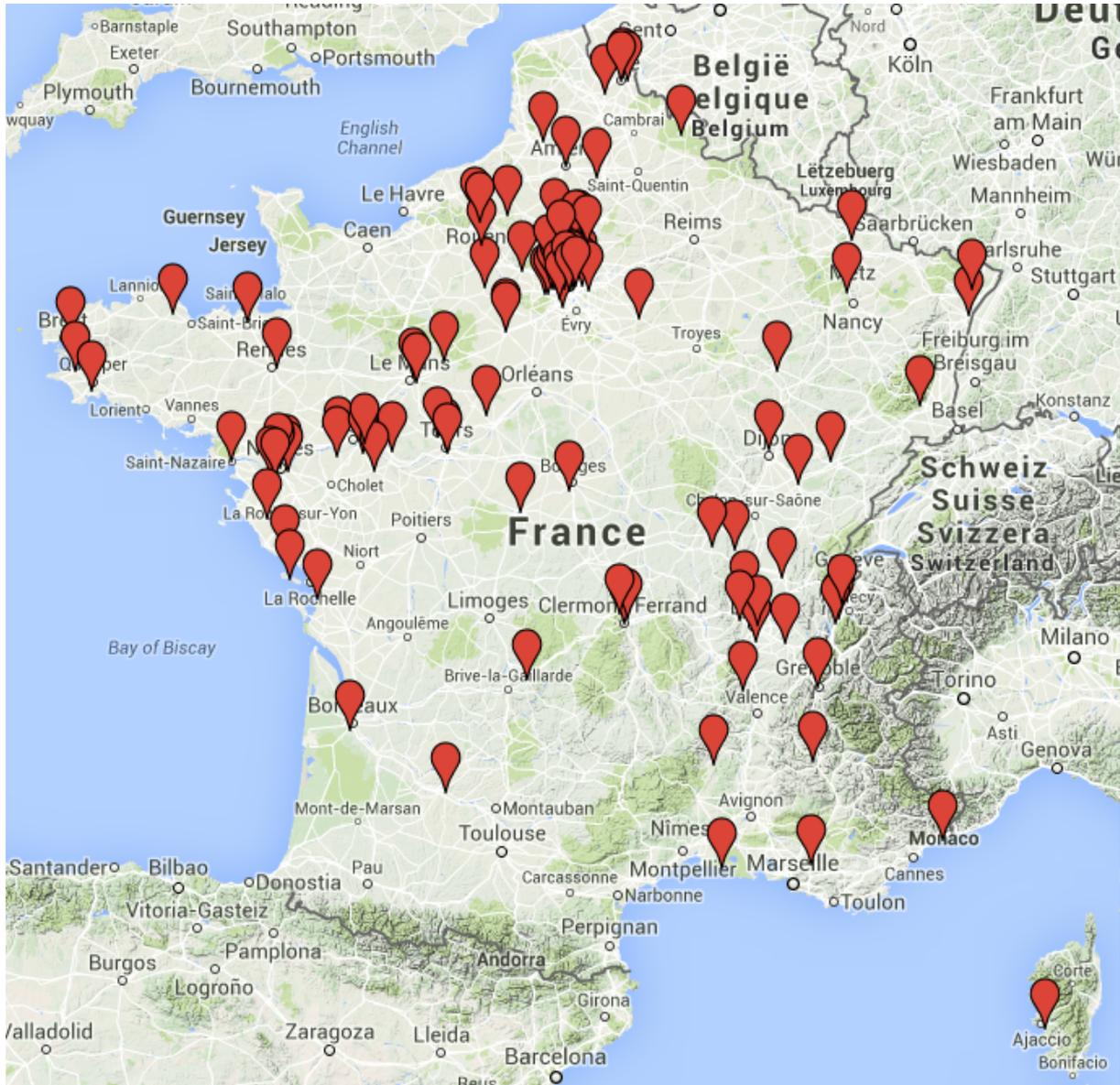
*Centre de référence narcolepsie, hypersomnie et
Kleine Levin*

KLS : critères ICSD-3 (2014)

- ≥ 2 épisodes récurrents d'hypersomnie de 2-35 jours
- Les épisodes reviennent au moins 1/ans
- ≥ 1 symptôme pendant ces épisodes d'hypersomnie :
 - Troubles cognitifs
 - Déréalisation, altération de la perception
 - Trouble du comportement alimentaire (**hypo ou hyperphagie**)
 - Comportement désinhibé (ex: hypersexualité)
- Vigilance, cognition, comportement et humeur sont normaux entre les épisodes

Patients suivis : 2008-2012

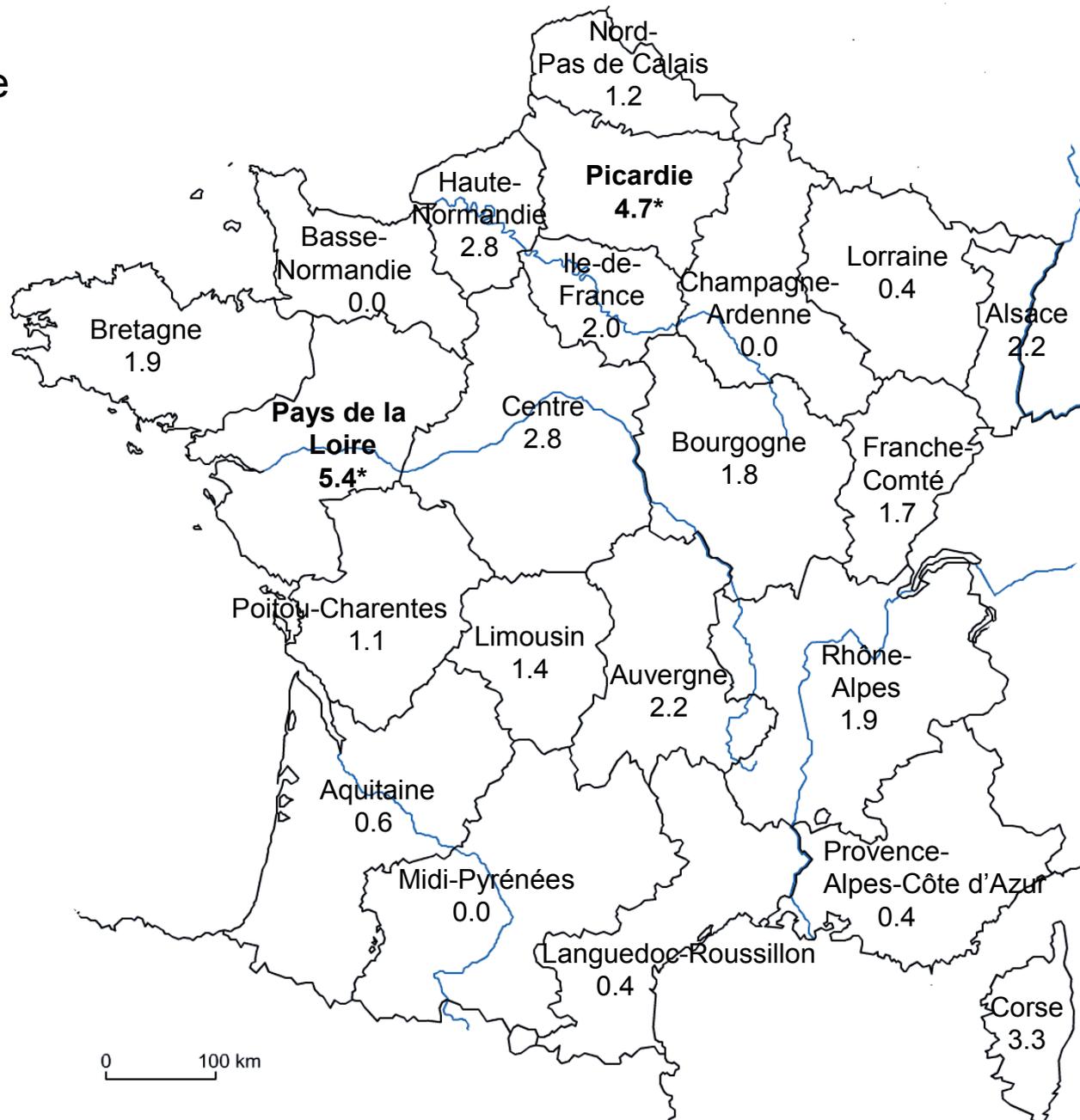




Residence

patient/million

n=112



8 cases abroad : French Guiana (n=1), England (n=3), Switzerland (n=2), Germany (n=1), Netherlands (n=1)

Patients suivis par les 4 Centres de référence : 2008-2015

Soit **187 patients avec KLS typique** suivis entre 2008-2015

Hommes : 64%, Femmes : 36%

Age moyen : 22 ans

Hôpital Salpêtrière : **178**

Hôpital Robert Debré : 2

Hôpital Montpellier : 5

Hôpital Lyon-Enfants : 2

2013 : 16 nouveaux patients dont 1 Anglaise, 1 Saoudien

2014 : 19 nouveaux patients dont 2 Anglais, 1 Hollandais

2015 : 10 nouveaux patients dont 1 Belge, 1 Espagnol

Cohorte française : cas familiaux

- Sur 178 patients, 5 familles avec plusieurs cas
 - 1 oncle et 2 neveux
 - 1 père et sa fille
 - 2 soeurs jumelles
 - 2 soeurs non jumelles
 - 1 soeur puis son frère
- => Forme familiale : **5,8%**

Projet en cours sur la Salpêtrière

- Notre centre + Stanford : Rémy N'Guyen, interne en neurologie dans notre service
- Comparer les 21 cas familiaux aux 267 cas non familiaux
- Age, sévérité, réponse au traitement, autres ATCD dans ces familles ?

=> Résultat dans 4 mois

Analyse spécifique des gènes dans les cas familiaux

- Projet : Séquençage de l'exome
- (coût élevé)

Analyse du génome entier (Mignot, Stanford) montré à Seoul WASM 2015

- 800 ADN de patients avec KLS
- 1200 contrôles sans KLS
- 1^{ere} piste en 10 ans : un gène
- Risque relatif 1,2
- Doit être confirmé sur une nouvelle série de 50 cas.

Diagnostics différentiels

Symptoms

Diagnosis

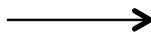
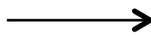
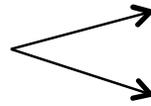
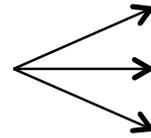
Continuous symptoms
(n=10)

Hypersomnia

Disinhibited behavior

Megaphagia + hypersomnia

Megaphagia + sexual disinhibition



Idiopathic hypersomnia, n=4

Idiopathic hypersomnia with fluctuations in sleep duration, n=1

Idiopathic hypersomnia + single acute delusional episode, n=1

Juvenile fronto-temporal dementia, n=1

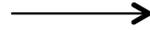
Attention deficit/hyperactivity disorder, n=1

Hypothalamic hemorrhage, n=1

Klüver-Bucy syndrome, n=1

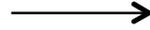
Episodic symptoms
(n=19)

Brief (<24h) pseudo-confusional episodes + regressive behavior



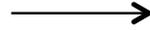
Somatoform disorder, n=2

Brief (<24h) episodes of hypersomnia + confusion



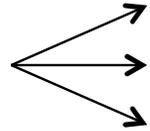
Recurrent stupor (unknown cause), n=2

Brief (<48 h) episodes of hypersomnia + headaches



Basilar migraine, n=1

Brief (<48 h) episodes of Hypersomnia + confusion

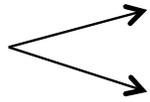


Hidden alcoholic intake, n=1

Recurrent zolpidem abuse, n=1

Intermittent neuroleptic intake, n=1

Short (1-3 days) episodes of hypersomnia + confusion + behavioral disturbances



Temporal lobe epilepsy, n=1

Hyper-ammonemic encephalopathy (unknown cause), n=1

Episodes (2-10 days) of hypersomnia + mood disorders



Psychiatric hypersomnia, n=4

Recurrent sleepiness + anxiety



Anxiety disorder, n=1

Recurrent sleepiness + weird contact

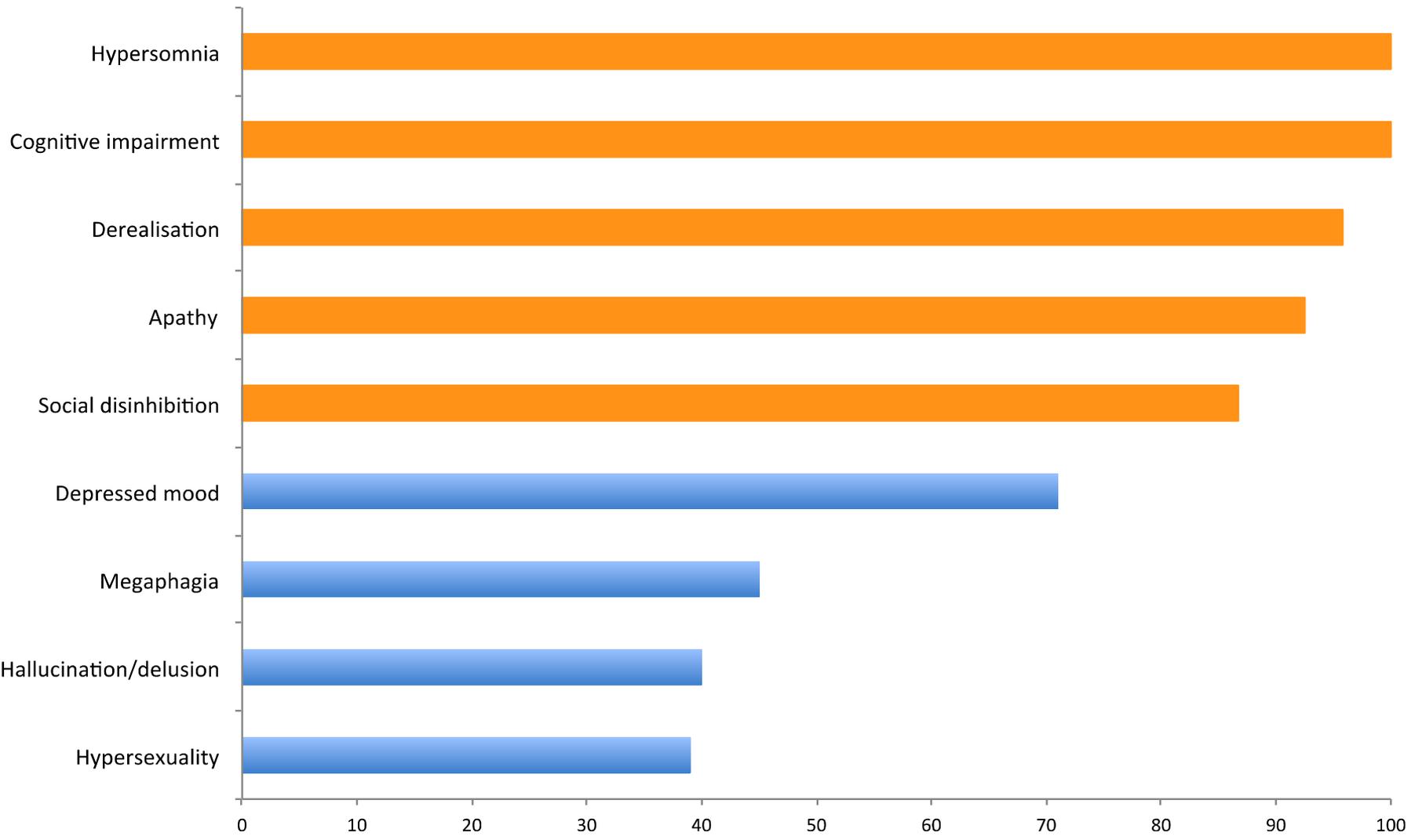


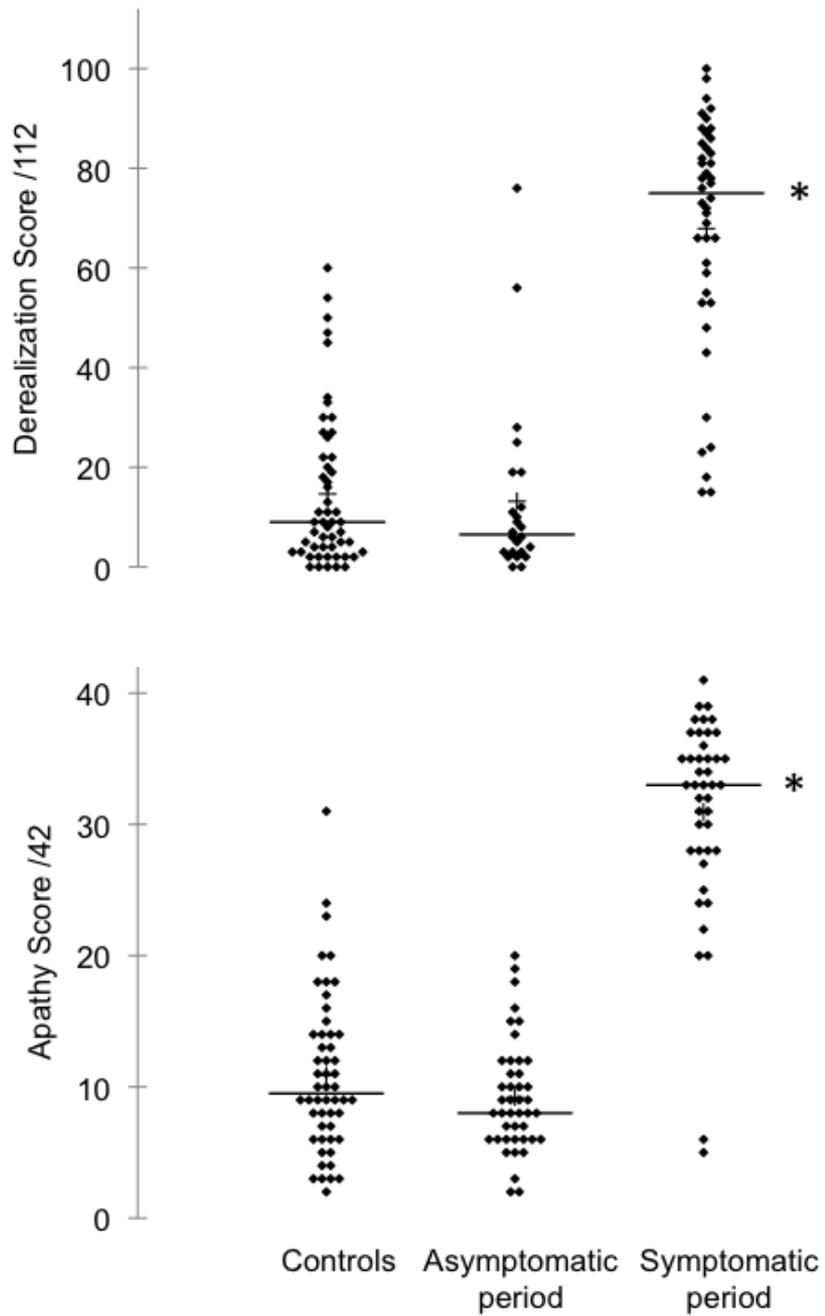
Malingering or personality disorder, n=3

Recurrent sleepiness + muscle pain + tropical origin



Supected parasitosis, n=1





Longs épisodes

- 28% des patients font des épisodes de plus de 30 jours
- Souvent dès le premier épisode
- Episodes en moyenne plus longs mais moins fréquents
- Durée de maladie plus longue
- Plus fatigués hors crise

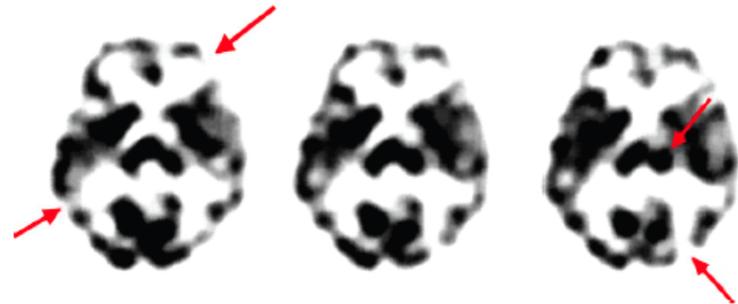
Symptômes persistants hors crise

- Plus tendance à se coucher tôt que les contrôles
- Et à dormir un peu plus

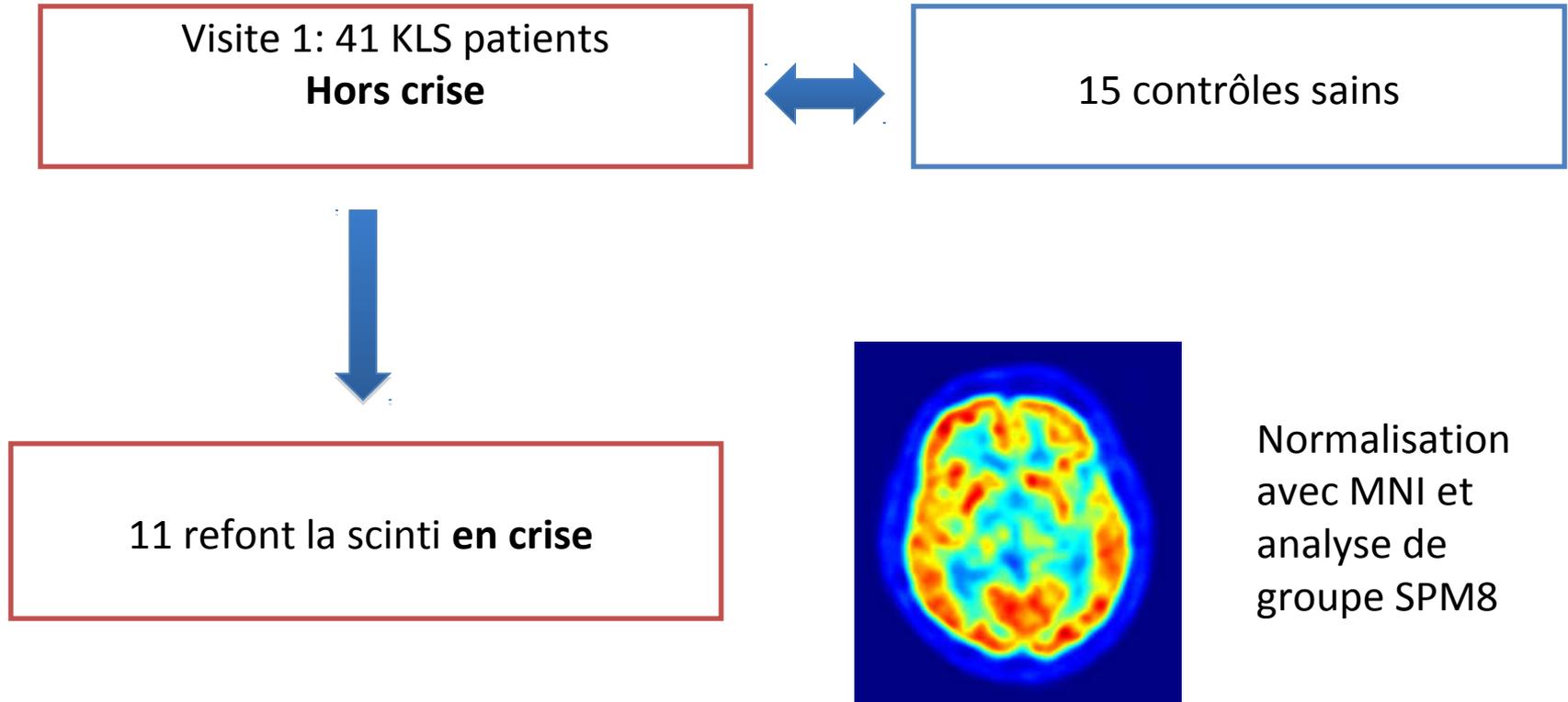
Imagerie fonctionnelle cérébrale

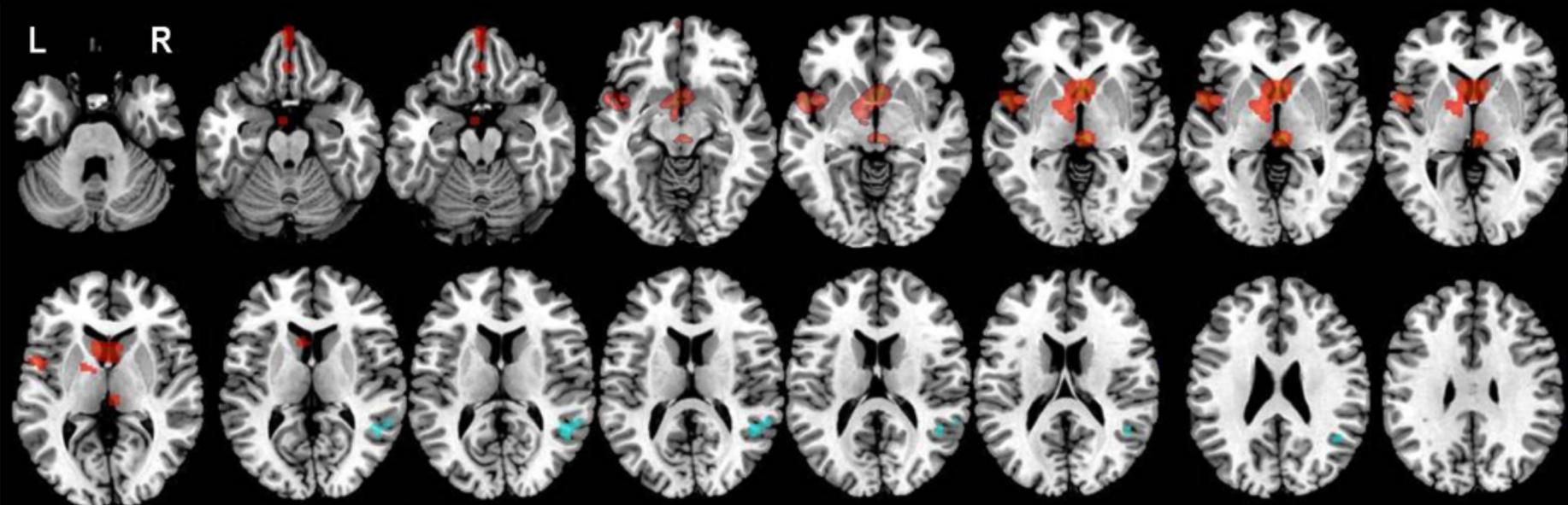
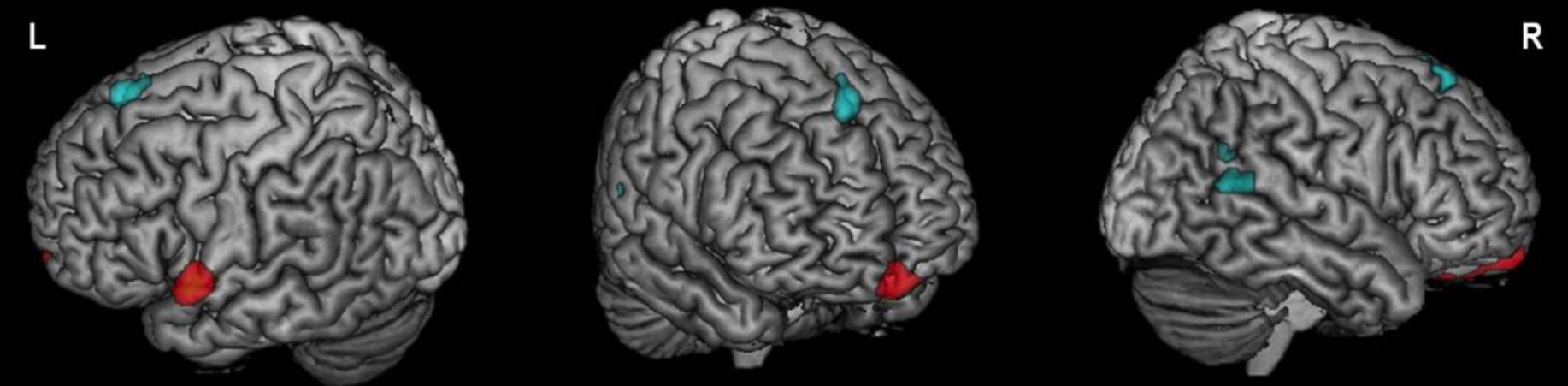
Ce qu'on savait avant

- Cas cliniques ou petites séries (2-4 patients) : hypoperfusion/hypometabolisme cortical et sous-cortical, variant selon les cas, en symptomatique et en asymptomatique
- Hypoperfusion thalamique commune chez 7 patients (Huang, Sleep 2005)
- Pas de grand échantillon, pas d'analyse de groupe



Scintigraphie ECT





KLS in asymptomatic period vs. controls

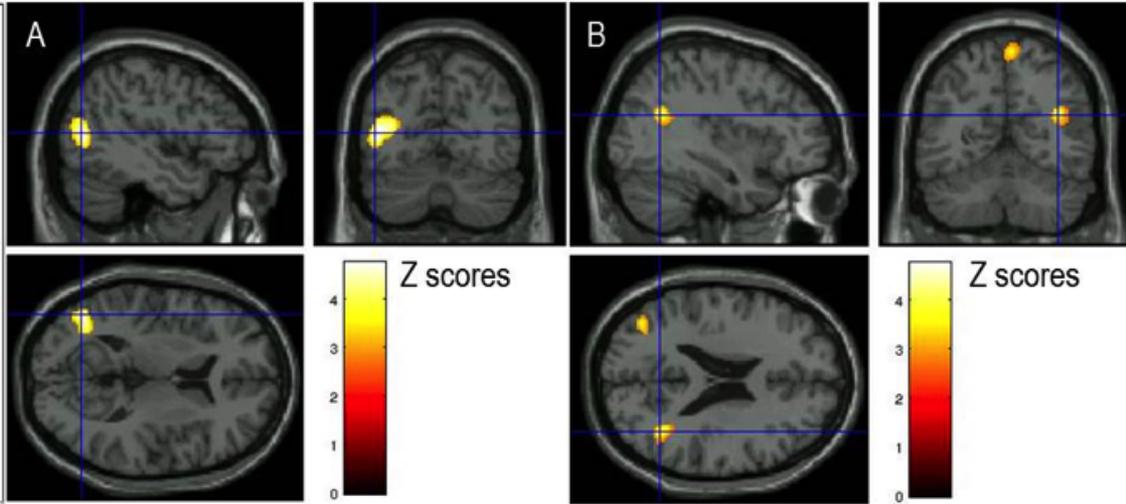
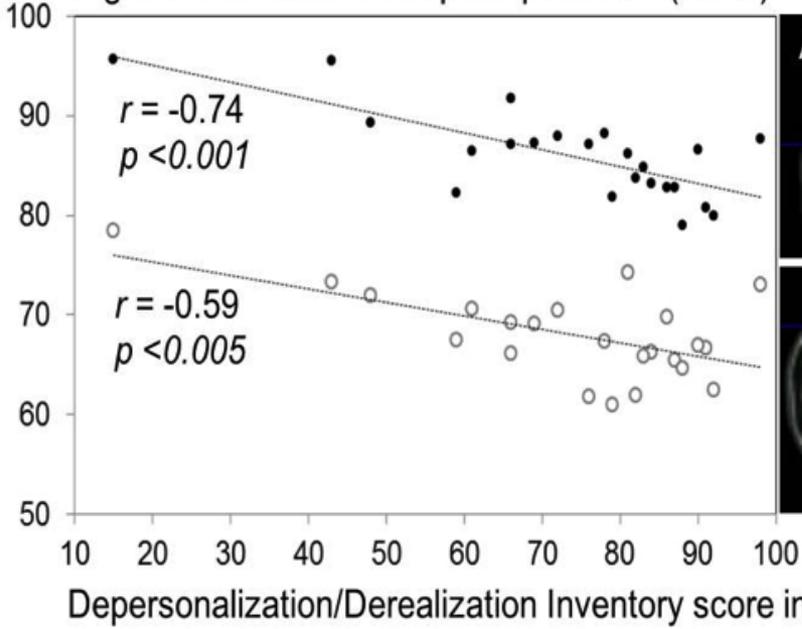


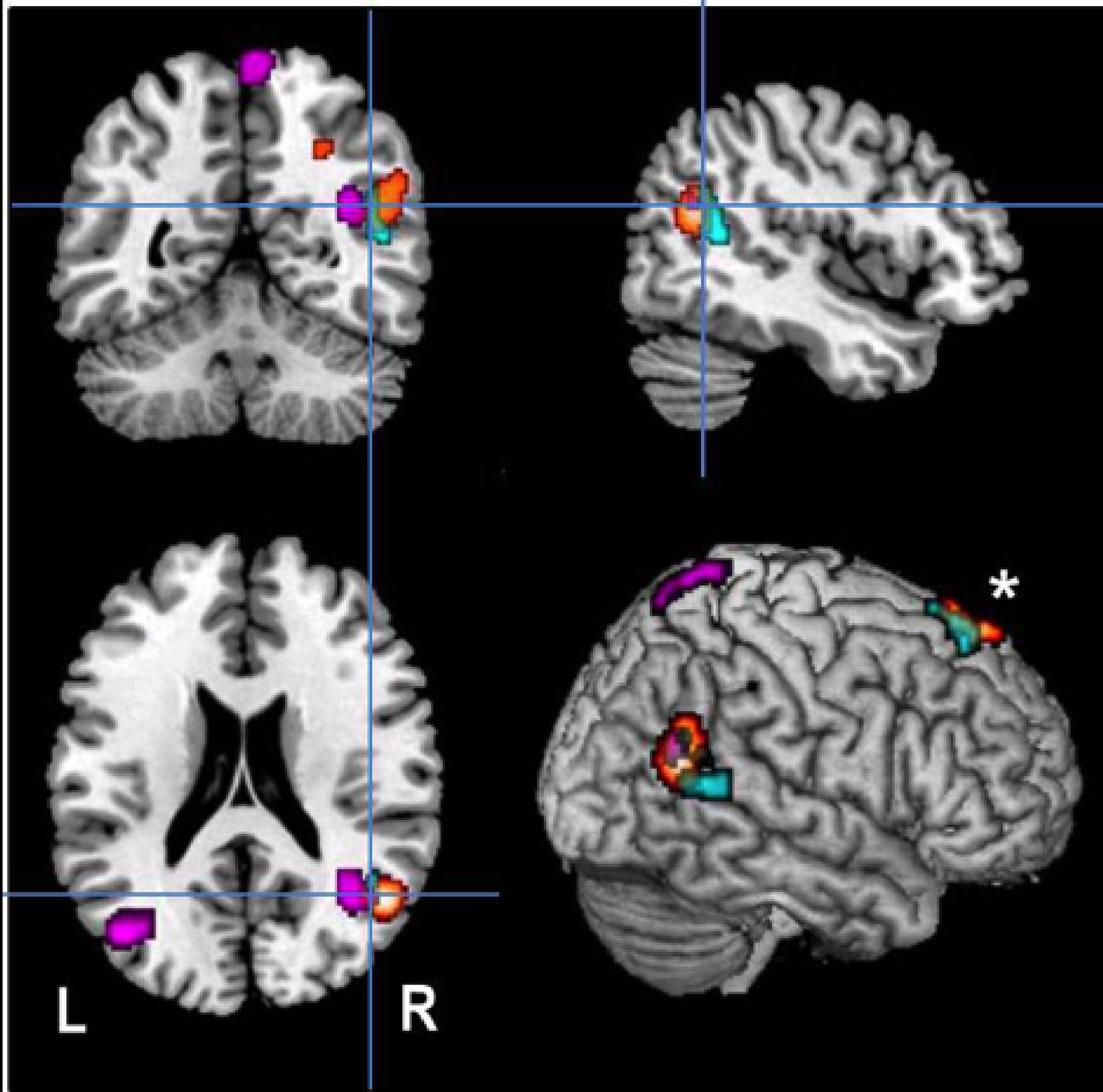
T scores

Hypoperfusion in symptomatic vs. asymptomatic periods



Right and left middle temporal perfusion (BA39)





- Tous ont une atteinte de la jonction temporo-pariétale => déréalisation ?
- Cortex orbitofrontal and préfrontal => apathie/conduite désinhibée ?
- Thalamus/hypothalamus : cognition, sommeil ?
- Les anomalies persistent hors crise

Atteinte cognitive entre les épisodes



Ce qui était connu

- Quelques cas cliniques avec tr cognitifs hors crise
- Une série de 8-18 patients (Engstrom, Sleep 2009,2014): altération de la mémoire de travail, les patients utilisant un circuit différent des contrôles en fMRI
- Dans notre série, 50% rapportent une baisse des performances scolaires depuis le début du KLS

Visite 1: 124 KLS patients ont un bilan neuropsychologique



42 contrôles

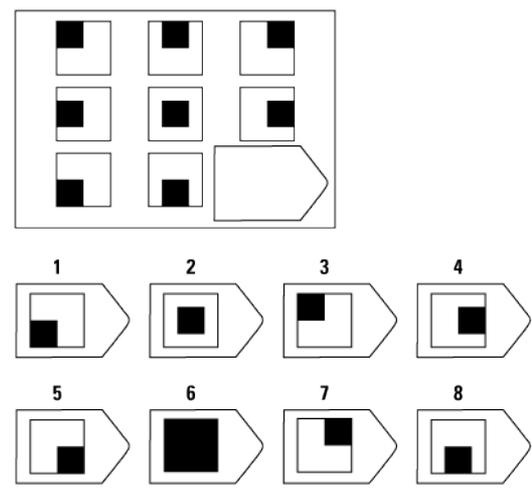


Visite 2: 44 KLS répètent les tests, 1.3 après

Grober et Buschke

	T1	T2	T3
Throw	1		
Lily	2		
Film		1	
Discreet	2		
Loft		1	
Beef			1
Street			
Helmet		1	
Snake			1
Dug		1	
Pack	1		1
Tin	1		1

PM38

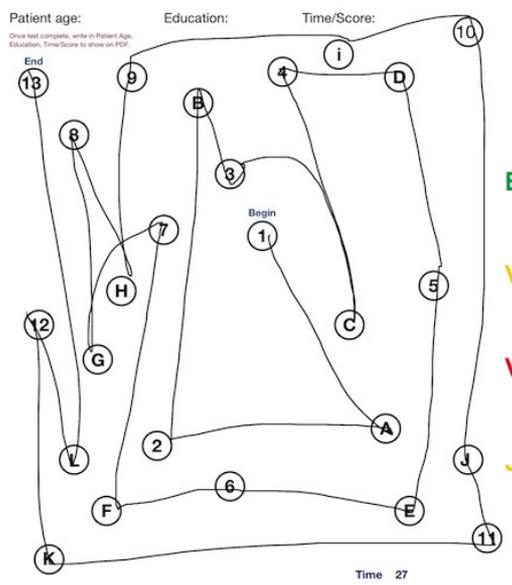


Empan chiffré

		examiner
3 digits	Trial 1	7 - 8 - 3
	Trial 2	5 - 4 - 7
4 digits	Trial 1	7 - 9 - 6 - 2
	Trial 2	4 - 8 - 2 - 5
5 digits	Trial 1	6 - 3 - 8 - 1 - 7
	Trial 2	9 - 4 - 6 - 2 - 1
6 digits	Trial 1	4 - 8 - 3 - 9 - 7 - 2
	Trial 2	6 - 2 - 4 - 1 - 3 - 9
7 digits	Trial 1	8 - 9 - 2 - 6 - 4 - 1 -
	Trial 2	3 - 1 - 4 - 2 - 6 - 9 -
8 digits	Trial 1	7 - 1 - 9 - 2 - 8 - 3 - 5
	Trial 2	6 - 4 - 3 - 9 - 2 - 5 - 7



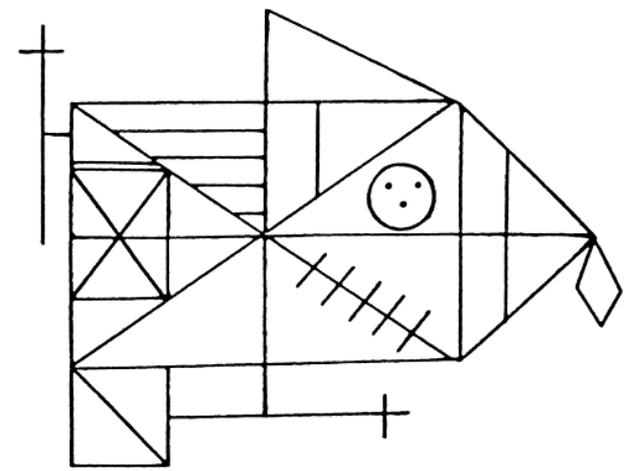
TMT



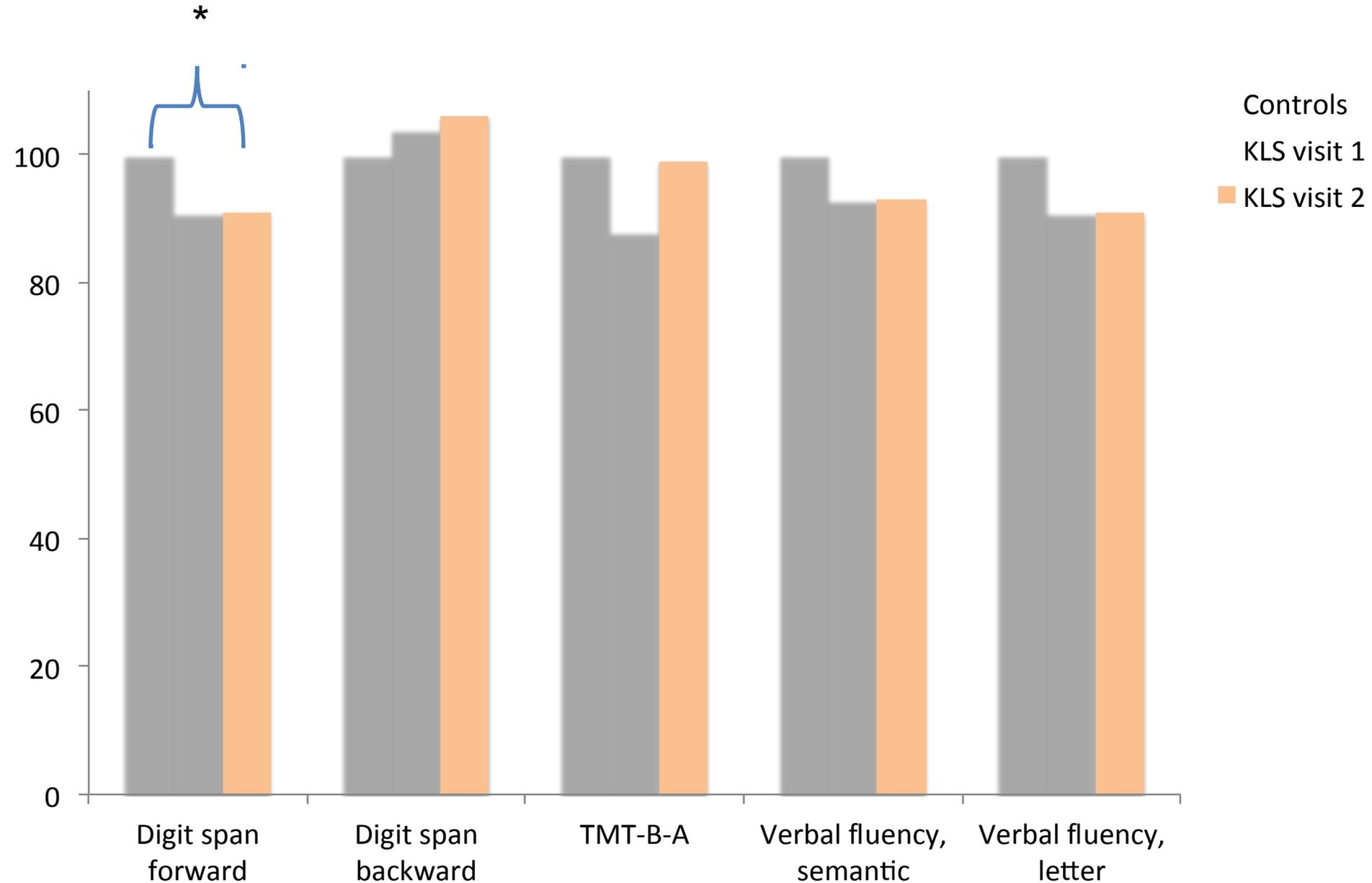
Stroop

BLEU	JAUNE	BLEU	ROUGE	BLEU
VERT	JAUNE	ROUGE	VERT	JAUNE
VERT	ROUGE	VERT	JAUNE	JAUNE
JAUNE	ROUGE	JAUNE	VERT	BLEU

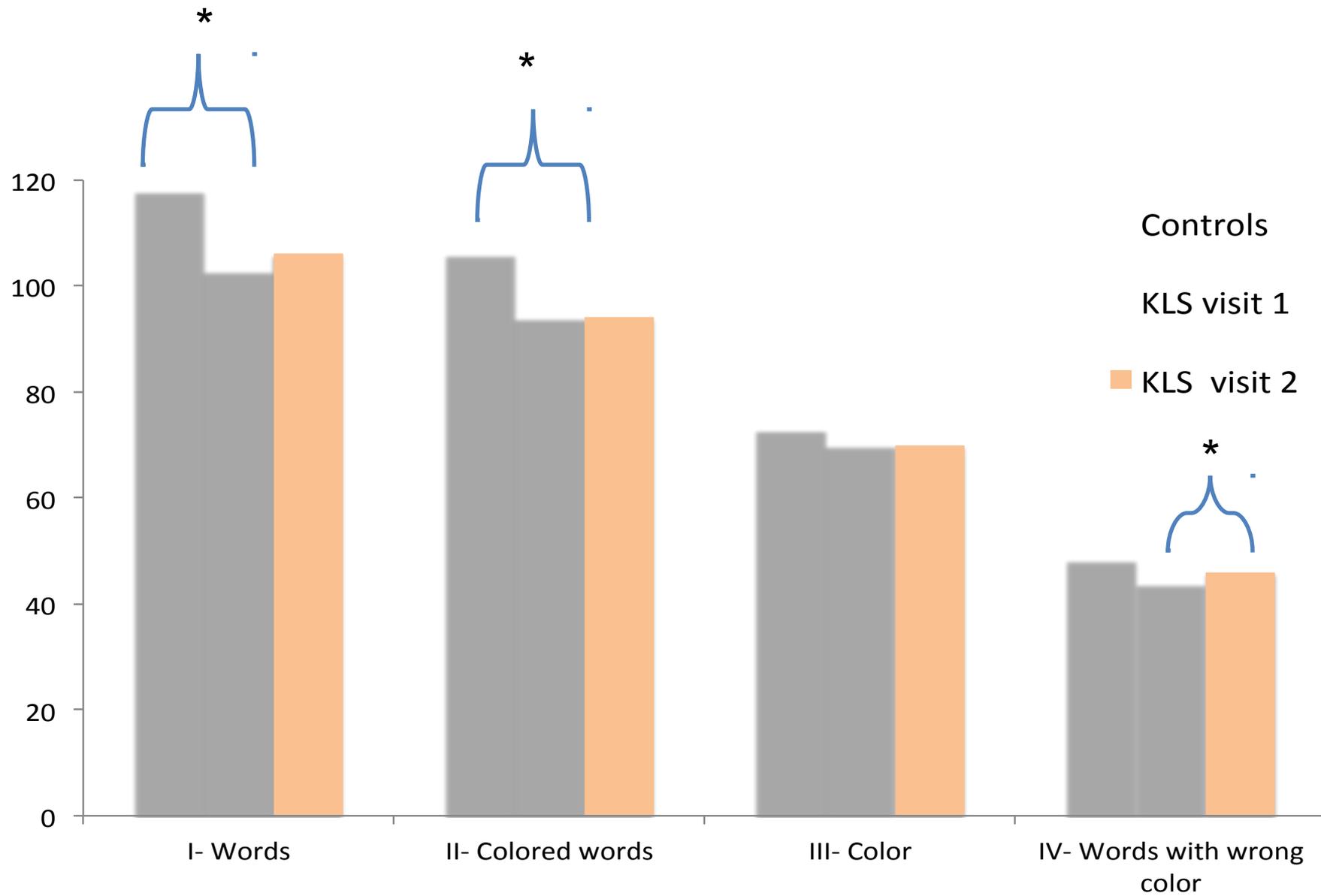
Rey-O figure



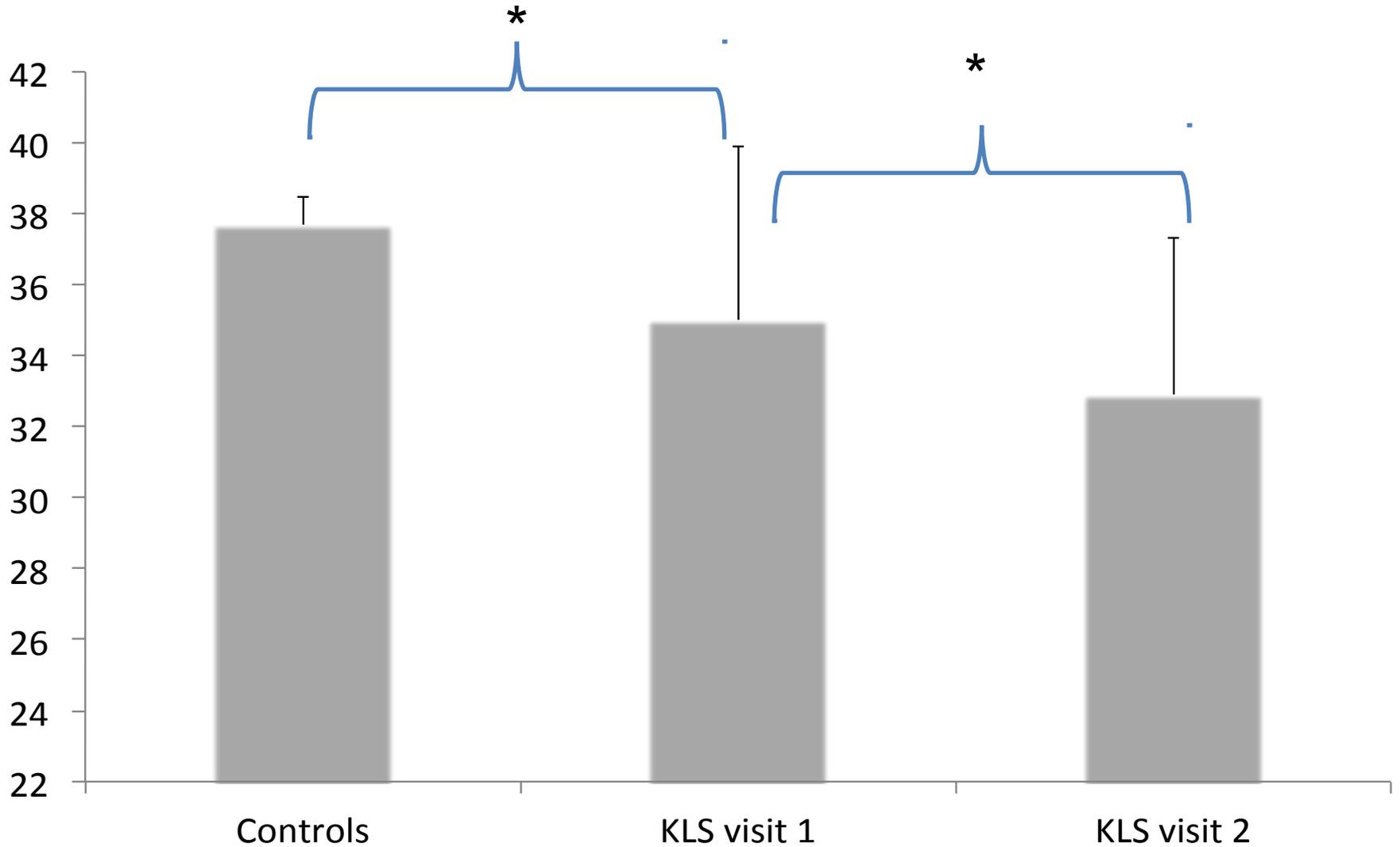
Attention et fonctions exécutives



Test de Stroop



Mémoire verbale : rappel libre immédiat



Atteinte cognitive prolongée

- Atteinte à long terme chez 15% des jeunes
 - Attention
 - Vitesse de processing
 - Aggravation progressive du rappel libre verbal
 - Pas d'atteinte visuospatiale
- => Evaluer régulièrement les fonctions cognitives
- => remédiation cognitive et soutien scolaire

Données des enfants Taiwanais

- 20 enfants avec KLS de moins de 15 ans
- Réévalués 5 ans après
- => pas de perte intellectuelle



Traitements (hors AMM)

- Hors crise (préventif)
 - Valproate (Dépakine[®])
 - Lithium (Theralithe[®])

Dépakine

- 10 patients sur 178
 - Soit moins sévères, soit CI au lithium
 - 2015 : Avertissement de l'ANSM
 - Si grossesse sous Dépakine : risque de malformation foetal (spina bifida) et 30-40% de bébés avec trouble envahissant du développement
- => Tout prise chez jeune femme : Dépakine doit être le dernier recours, arrêt absolu lors projet de grossesse, formulaire d'accord de soin remis au pharmacien

Effet du lithium dans le KLS

Ce qui était connu

- Essais individuels de lithium, publications (Arnulf, Brain 2005):
 - Bénéfice important : 41%,
 - Bénéfice partiel : 26%
- Essais individuels de lithium, avis du patient (Arnulf, Ann Neurol 2008)
 - Bénéfice important : 7%
 - Bénéfice partiel : 17%

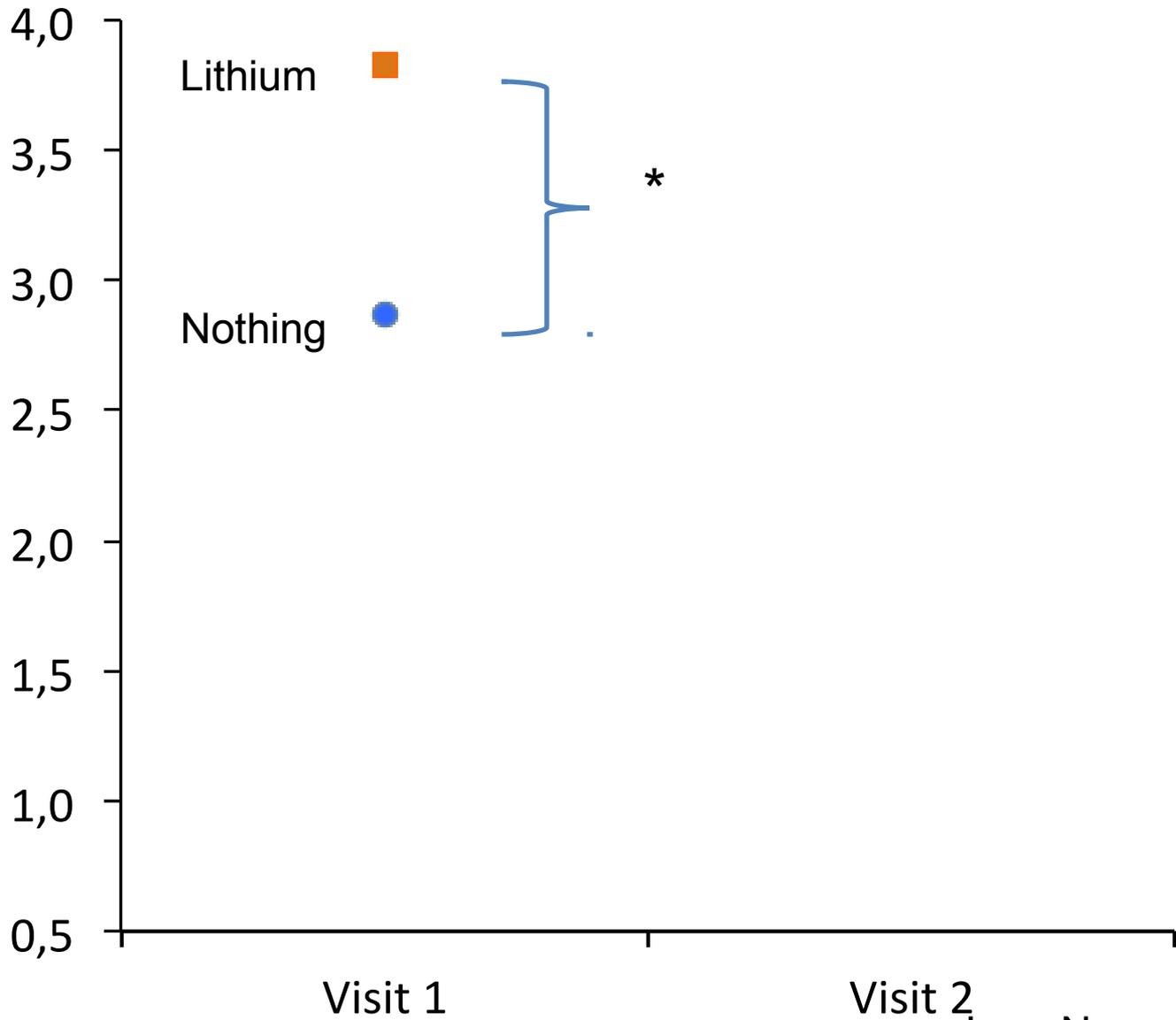
=> Pas d'idée des lithiémies ni de la compliance

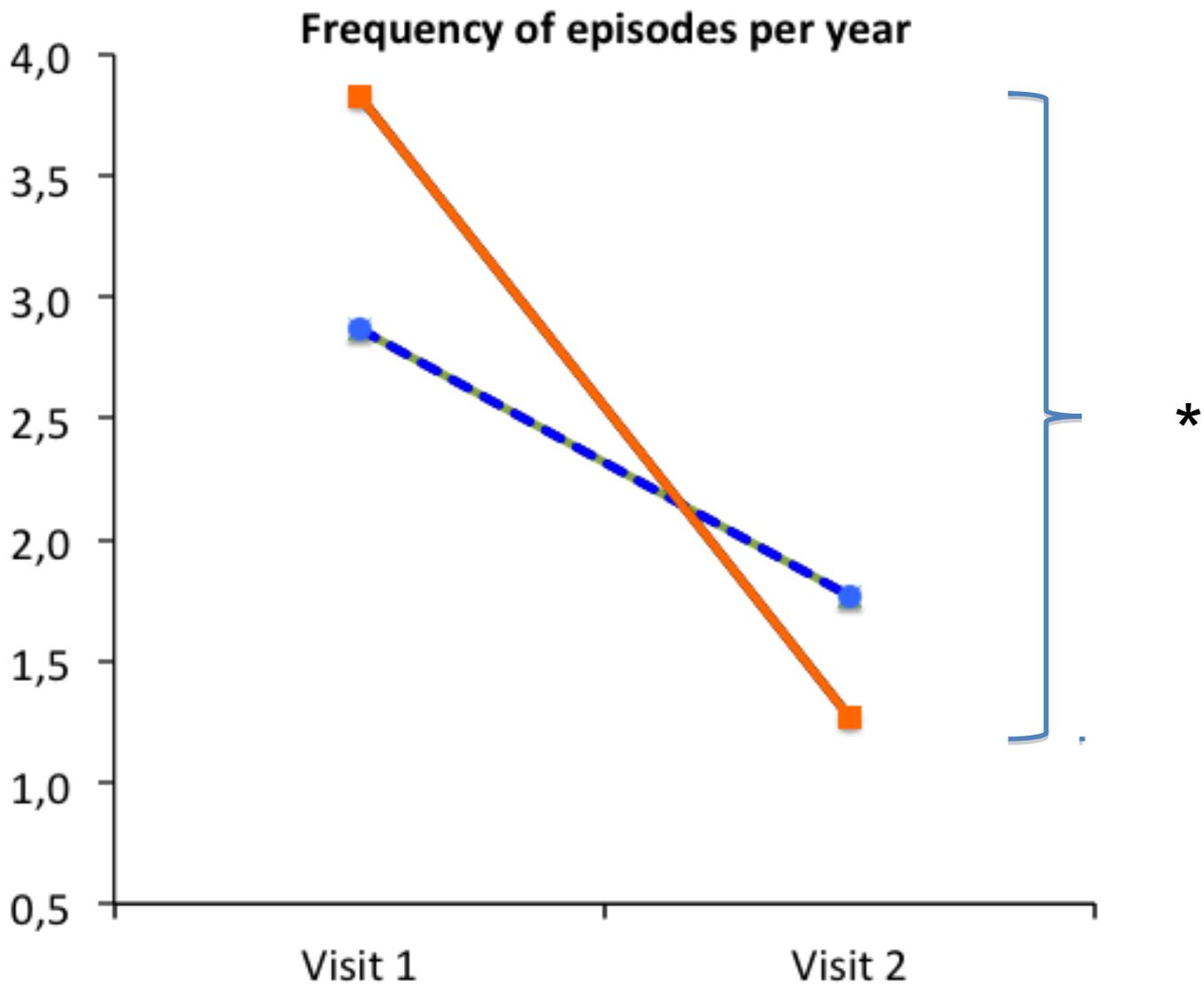
=> Pas de série

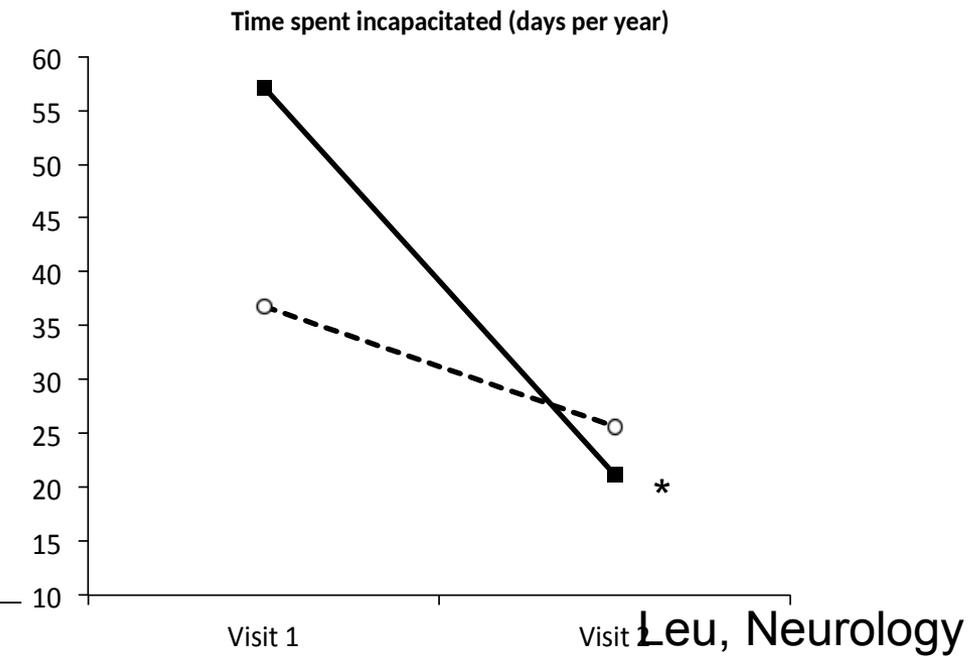
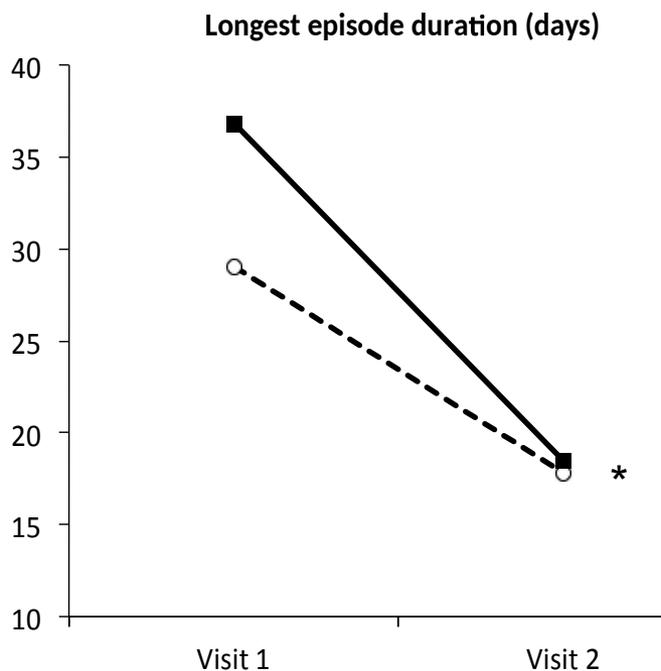
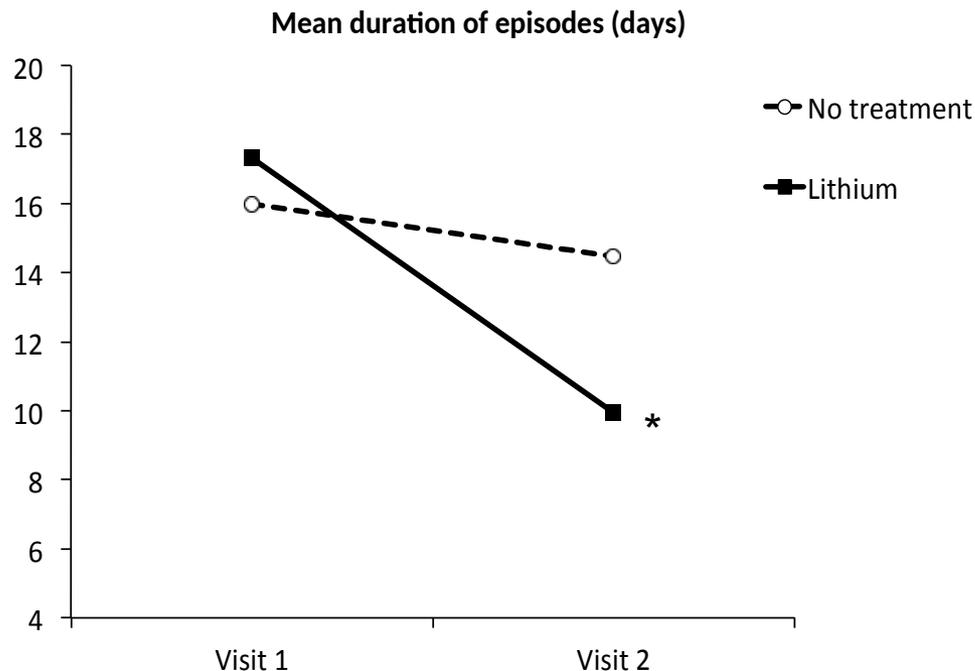
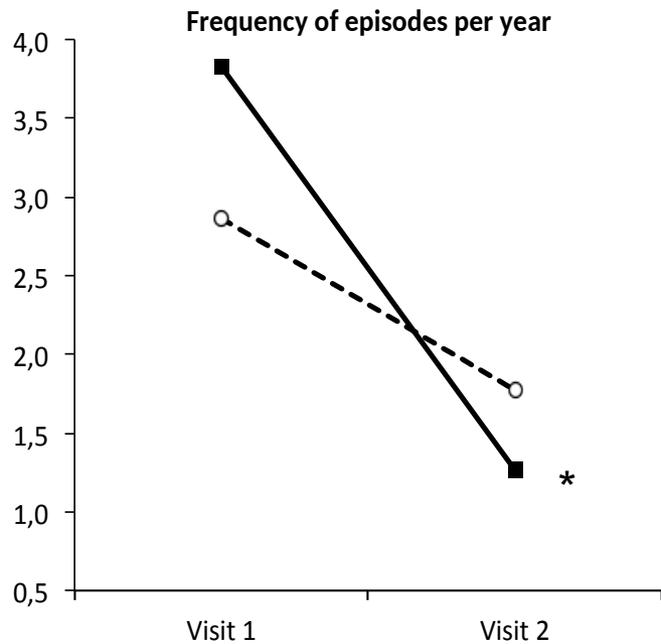
Méthodes

- Parmi 131 patients vus à Paris
 - 71 ont reçu et pris du lithium (lithiémie : 0.8-1.2 mmol/L) hors AMM
 - 49 n'ont rien pris
 - 10 : valproate hors AMM ou contraception orale
- Nous avons comparé la fréquence et la durée des crises
 - avant traitement/abstention (moyenne 5 ans)
 - vs. après en moyenne 2 ans de suivi

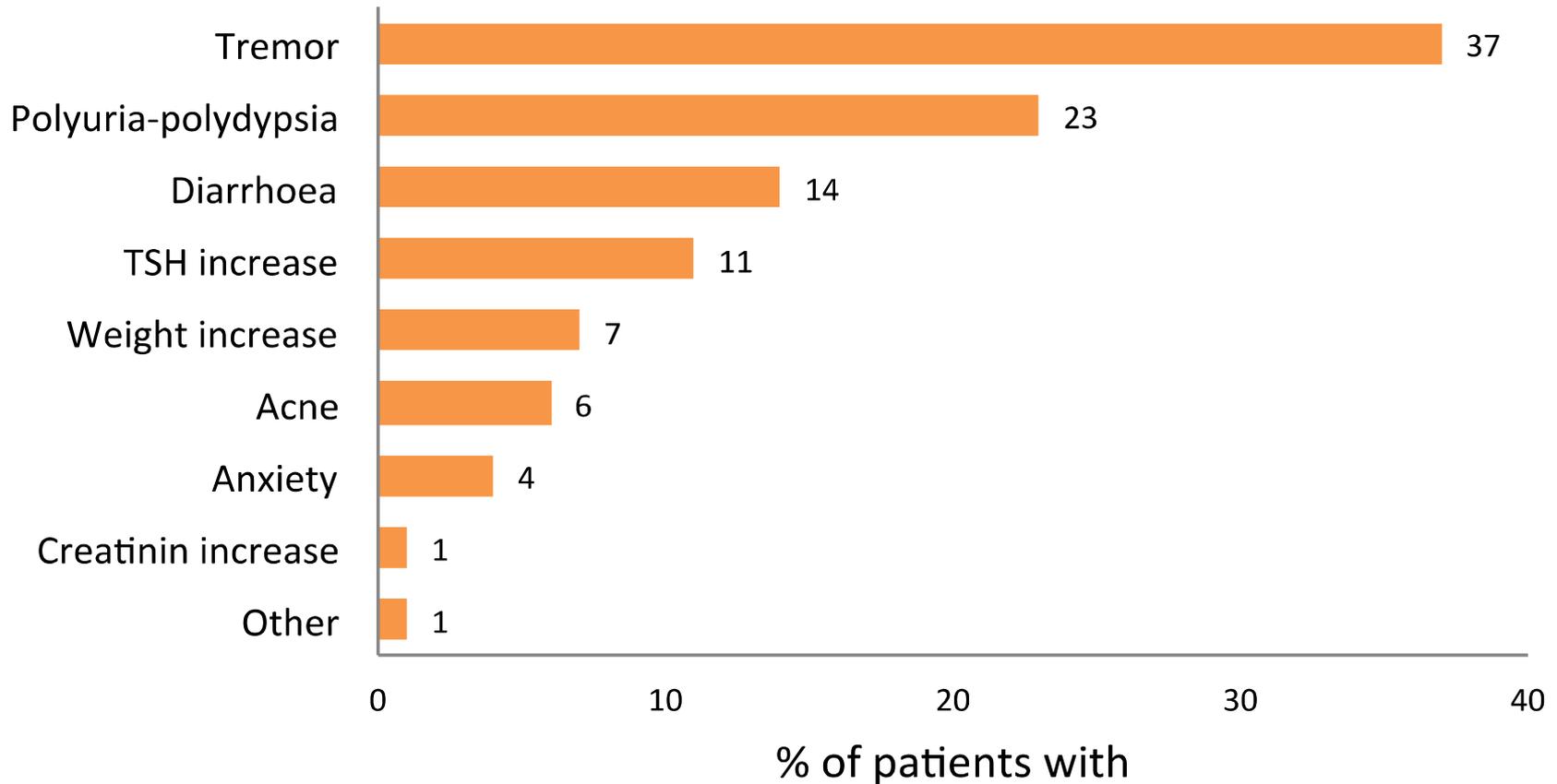
Frequency of episodes per year







Effets secondaires du lithium



Conclusion : grande série de KLS

- Episodes >30 jours : 1/3 patients
- Hypoperfusion cérébrale durable : méso-temporale, jonction temporo-pariétale, orbito-frontale, thalamus and hypothalamus
- Atteinte cognitive à long terme : attention, vitesse de processing, aggravation progressive de la mémoire verbale (rappel immédiat)
- Etude ouverte et contrôlée : Lithium réduit la fréquence et la durée des crises episode frequency and duration (-1 mois /an en crise)

Merci

- Réseau maladie rare, CC+CR
- PHRC 2007
- Fondation KLS -Bourse SFRMS- KLS-France
- Centre Pitié-Salpêtrière :
 - Neuropsychologue : Ginevra Ugucioni, Charlotte Chaumereuil
 - Psychiatre : Dr Elisabeth Groos
 - Médecin nucléaire : Dr Aurélie Kas
 - Doctorante : Sophie Lavault