



Le syndrome de Kleine-Levin

Auteurs : I. Arnulf^{a,b,*,c}, M. Lecendreux^{a,e}, P. Franco^{a,f}, Y. Dauvilliers^{a,d}

^a Centre de référence maladies rares : narcolepsie, hypersomnie et syndrome de Kleine-Levin, France

^b Unité des pathologies du sommeil, hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

^c Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris, France

^d Neurologie et Inserm U888, hôpital Gui-de-Chauliac, Montpellier, France

^e Centre pédiatrique des pathologies du sommeil, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris, France

^f Hôpital Debrousse, Lyon, France

***Correspondance : isabelle.arnulf@psl.ap-hop-paris.fr**

Editeur scientifique : Professeur Bertrand Fontaine

Date de création : Août 2008

[Résumé](#)

[Introduction](#)

[Historique](#)

[Définition](#)

[Données épidémiologiques et sociodémographiques](#)

[Diagnostic clinique](#)

[Examens paracliniques](#)

[Diagnostic différentiel](#)

[Physiopathologie et pistes de recherche](#)

[Traitement](#)

[Conclusion](#)

[Références](#)

Résumé

Le syndrome de Kleine-Levin est une maladie neurologique rare (un à deux cas/million) d'origine inconnue. Les jeunes affectés présentent brutalement des épisodes d'hypersomnie avec fatigue intense durant quelques jours à quelques semaines, associés à un sentiment de déréalisation, d'apathie, des troubles cognitifs, et parfois une confusion. Dans la moitié des cas, il peut s'y associer une glotonnerie inhabituelle, une désinhibition sexuelle ou sociale, des troubles anxieux, compulsifs ou de l'humeur, plus rarement des hallucinations. Entre les épisodes, les jeunes retrouvent pendant plusieurs mois leur état normal. Avec les années, les épisodes ont tendance à s'espacer, comportent moins d'hypersomnie et plus de troubles cognitifs, et disparaissent après huit à 13 ans. Il existe différents facteurs de vulnérabilité au syndrome : sexe masculin (2/3 des patients), problèmes périnataux ou développementaux (RR : 6,5), origine ashkénaze (RR : 6) et facteurs génétiques (5 % de familles multiplex). L'association à un génotype HLA particulier n'a pas été confirmée sur de grandes séries. L'imagerie fonctionnelle récente montre une hypoperfusion thalamohypothalamique, frontale et cingulaire transitoire. Les traitements restent décevants, avec une modeste efficacité de l'amantadine pendant les épisodes (les autres stimulants étant peu utiles), et des thymorégulateurs (lithium, valproate, mais pas la carbamazépine) en traitement de fond, au point que l'abstention thérapeutique est souvent préférable.

Mots clés : Syndrome de Kleine-Levin, Hypersomnie récurrente, Dérealisation, Hypersexualité, Hyperphagie.



Introduction

Le syndrome de Kleine-Levin (SKL) est un exemple typique de maladie rare : peu connu, peu enseigné, peu diagnostiqué et souvent avec retard, il laisse le patient, sa famille et leur praticien souvent isolés, désarmés, conduits à multiplier les démarches diagnostiques, les examens (parfois invasifs) et les essais thérapeutiques. Après une centaine d'années d'observations isolées de SKL, la démarche scientifique et clinique développée pour les autres maladies rares a été appliquée à ce syndrome. En effet, un vaste programme hospitalier de recherche clinique internationale commence à réunir pour la première fois dans cette maladie le plus grand nombre de cas. L'étude d'un grand nombre de patients et leur comparaison à une population contrôle appariée a déjà permis d'infirmer certaines croyances fondées sur une ou deux observations, telles que l'association à la maladie bipolaire, ou l'entrée dans la schizophrénie. La piste génétique est actuellement la plus prometteuse, d'autant plus que les outils de diagnostic à haut débit, type puce à ADN, se développent très vite. L'état des connaissances sur cette maladie, qui prend en compte les premiers résultats de cet effort international, est présenté ici.

Historique

En 1925, le Dr Willi Kleine, neurologue, en Allemagne, décrit pour la première fois une série de neuf cas de jeunes personnes souffrant de « *Periodische Schlafsucht* », c'est-à-dire, d'épisodes de profonde hypersomnie qui durent quelques jours à semaines, puis disparaissent plusieurs mois, pour revenir ensuite (Kleine, 1925). On trouve, rétrospectivement, des descriptions de cas uniques au XIX^e siècle, comme ce jeune Anglais rapporté par Brierre de Boismont (*Tableau 1*), bien avant l'épidémie d'encéphalite léthargique de 1918-1930 (Brierre de Boismont, 1862).

Tableau 1 – Un des premiers cas de syndrome de Kleine-Levin, rapporté par Brierre de Boismont en 1862
One of the first cases of Kleine-Levin syndrome, reported by Brierre de Boismont in 1862

« Je dois à l'obligeance de notre ami le docteur Wilson, médecin de l'hôpital de Middlesex, raconte le docteur Binns, d'avoir pu observer un cas très remarquable de double conscience chez un enfant.
OBS 102 - Le sujet de cette observation était défiant, timide et modeste ; il mangeait modérément ; dans son état naturel, ses actes dénotaient un caractère honnête et scrupuleux ; mais, lorsque le changement morbide arrivait, il perdait toutes ces qualités. Il dormait beaucoup, ne pouvait qu'être difficilement réveillé, et dès qu'il était levé, il chantait, récitait et improvisait avec beaucoup de feu et d'aplomb. Quand il ne dormait pas, il dévorait. Sortait-il de son lit pour se diriger vers celui d'un autre malade, il s'emparait sans scrupule et ouvertement de tous les aliments qu'il trouvait sous sa main. Malgré sa singulière affection, il était intelligent et habile ».

Entre 1925 et la fin des années 1950, moins d'un dizaine de cas sont rapportés, dont deux cas par le Dr Max Levin, psychiatre à New York, qui insiste sur l'association de l'hypersomnie à une faim morbide (Levin, 1936). Finalement, Critchley observe des cas étonnants d'hypersomnie périodique et d'insubordination chez 11 jeunes cadets de la Marine royale anglaise où il sert pendant la Seconde Guerre mondiale (Critchley et Hoffman, 1942). Il analyse les symptômes communs à ses cas et aux 15 cas publiés disponibles, et forme le nom éponyme de « syndrome de Kleine-Levin », pour décrire une maladie touchant uniquement les hommes (curieusement, il élimine comme « douteux » les cas féminins, y compris ceux de Kleine...), débutant dans l'adolescence, associant une hypersomnie récurrente, une compulsion à manger plutôt qu'une boulimie et une tendance des symptômes à disparaître spontanément (Critchley, 1962 ; Critchley, 1967). Au-delà des cas uniques, deux séries rétrospectives de 34 patients en Israël (Gadoth *et al.*, 2001), et de 30 patients européens sont décrites début 2000 (Dauvilliers *et al.*, 2002). Une méta-analyse identifie 186 cas reportés depuis 50 ans dans la littérature (Arnulf *et al.*, 2005). Enfin, la première large cohorte prospective, incluant 108 patients du monde entier, est décrite en 2008 (Arnulf *et al.*, 2008).



Définition

Le syndrome de Kleine-Levin (SKL) fait partie des hypersomnies récurrentes, dans le groupe des hypersomnies d'origine centrales (*American Academy of Sleep Medicine, 2005*). Il est défini actuellement par trois critères (*Tableau 2*) : plusieurs épisodes d'hypersomnie durant de deux jours à quelques semaines, entrecoupés de plusieurs mois sans aucun symptôme, récurrents, et associés, pendant l'épisode, à des troubles cognitifs ou comportementaux.

Tableau 2 – Critères internationaux du syndrome de Kleine-Levin (American Academy of Sleep Medicine, 2005)
International criteria for Kleine-Levin syndrome (American Academy of Sleep Medicine, 2005)

Les hypersomnies récurrentes appartiennent au groupe des hypersomnies d'origine centrales.

I- Hypersomnies récurrentes :

- A - Épisodes d'hypersomnie sévère (habituellement 18 heures par jour), durant de plusieurs jours à quelques semaines.
- B - Entrecoupés par des longues périodes de plusieurs semaines, mois ou années de retour à un sommeil, une cognition, une humeur et un comportement normal.
- C - Au moins un épisode par an.
- D - Pas de cause plus probable neurologique (épilepsie, stupeur idiopathique récurrente, etc.), psychiatrique (dépression récurrente, trouble bipolaire), pharmacologique (usage de psychotropes, de drogues, d'alcool) aux symptômes observés.

II - Le syndrome de Kleine-Levin associé, en plus des critères ci-dessus d'hypersomnie récurrente, au moins l'un de ces symptômes, pendant les épisodes, lorsque le patient ne dort pas :

- A - Troubles cognitifs (confusion, sentiment de déréalité, hallucinations).
- B - Troubles du comportement.
- C - Hyperphagie.
- D - Hypersexualité.

III - Le syndrome d'hypersomnie menstruelle correspond à des épisodes d'hypersomnie profonde (plus de 18 heures sur 24) récurrents, mais uniquement en période menstruelle.

Données épidémiologiques et sociodémographiques

La prévalence exacte du syndrome est inconnue, mais il semble très rare, probablement autour d'un à deux cas par million, tous les cas n'étant pas publiés : 186 cas publiés dans la littérature internationale de toute langue ont été identifiés entre 1962 et 2004 (Arnulf *et al.*, 2005). L'incidence annuelle était de 2,7 dans les années 1970, de 3,5 dans les années 1980 et de 5,8 dans les années 1990. Cela correspond cependant plus probablement à l'augmentation de la communication scientifique mondiale en général qu'à une réelle augmentation de la prévalence du syndrome. Les patients étaient décrits dans le monde entier, y compris en Asie et en Afrique, avec curieusement un sixième des cas mondiaux décrits en Israël (Huang et Arnulf, 2006). Dans notre étude prospective récente de 108 cas, aux États-Unis, six fois plus de juifs (tous d'origine Ashkénase) sont touchés par la maladie que ce qui est attendu sur la base du recensement américain. Il pourrait y avoir des polymorphismes enrichis ou spécifiques chez les descendants d'origine juive, incitant à étudier le génome des familles juives touchées (Arnulf *et al.*, 2008).

Les hommes sont deux à trois fois plus souvent atteints que les femmes. Chez la majorité des patients (81 %), la maladie commence à l'adolescence, avec une médiane à 15 ans, et quelques-uns avant la puberté ou à l'âge adulte. L'âge, lors du premier épisode, va de quatre à 82 ans dans la littérature (Badino *et al.*, 1992 ; Zhou, 2004) et de 6 à 33 ans dans notre série prospective. La plupart des cas sont sporadiques.

On retrouve cependant dans les séries rétrospectives et prospective, 5 à 6 % de familles multiplex (deux enfants touchés dans la fratrie (3 familles) (Katz et Ropper, 2002), un père et son fils (Arnulf *et al.*, 2008 ; Fresco *et al.*, 1971), une mère et son fils (Dauvilliers *et al.*, 2002), deux cousins germains (Janicki *et al.*, 2001), un oncle et son neveu (Thacore *et al.*, 1969), un oncle et ses deux neveux (communication personnelle, Isabelle Arnulf), et une famille saoudienne : un père atteint de SKL et marié à sa cousine germaine a eu cinq enfants sur 12 touchés par le syndrome (Bahammam *et al.*, 2007). S'agissant d'une maladie aussi rare, cette proportion particulièrement élevée de familles multiplex signifie que les membres de la famille au premier degré sont exposés à un risque de développer un SKL de 800 à 4000 fois supérieur à celui de la population générale (Arnulf *et al.*, 2008). Cela oriente vers une prédisposition génétique à la maladie.



Diagnostic clinique

Symptômes

À l'heure actuelle, le diagnostic est uniquement clinique. C'est pourquoi il est important de connaître et rechercher les symptômes présents chez tous les patients, et qui sont spécifiques de la maladie. Pendant les épisodes, trois symptômes sont constamment présents chez tous les patients : une hypersomnie associée à une fatigue intense, des troubles cognitifs et un sentiment de déréalisation.

Hypersomnie

L'hypersomnie est caractéristique par sa durée : pendant plusieurs jours, l'adolescent dort plus de 18 heures sur 24 (Dauvilliers *et al.*, 2002). Il est possible de le réveiller, mais il semble alors épuisé, apathique, ne demandant qu'à se recoucher. Ce sommeil long et lourd est émaillé de rêves intenses ou d'hallucinations hypnagogiques dans la moitié des cas et n'est aucunement perçu comme récupérateur. La durée de sommeil se réduit progressivement au cours de l'épisode, qui finit souvent brutalement, et, chez deux tiers des patients, se termine par une brève insomnie de 24 heures avec hyperactivité, soulagement et parfois logorrhée qui signe typiquement la fin de l'épisode (Arnulf *et al.*, 2008 ; Dauvilliers *et al.*, 2002; Gadoth *et al.*, 2001).

Troubles cognitifs

Les troubles cognitifs sont aussi au premier plan, mais ils sont souvent subtils, plus faciles à reconnaître quand l'examineur connaît déjà le comportement normal de la personne. Ainsi, ils sont mieux appréhendés par les parents (stupéfaits du changement) ou par le patient lui-même que par le médecin (en particulier aux urgences). Afin de faciliter leur reconnaissance, les troubles cognitifs typiques pendant les épisodes sont illustrés ci-dessous par le récit des malades eux-mêmes ou de leurs parents.

Le patient, très apathique, n'initie pas l'échange verbal, il répond souvent par monosyllabes ou marmonnements, avec lenteur ou utilise un langage enfantin : « Je peux former des pensées ou des paroles dans ma tête, mais je voudrais que les autres puissent lire ma pensée sans que j'aie besoin de l'exprimer par oral. Le simple effort de parler me semble trop important » ; « On m'a dit que je parlais comme un enfant de deux ans : j'étire les mots et il m'arrive de bégayer ».

Les fonctions cognitives de base (calcul, lecture, parole) sont conservées, mais le patient ne lit plus, car : « Je lis sans comprendre » ; « Je suis perdue en lisant, je ne comprends pas et j'ai l'impression que les caractères que mes yeux voient ne sont pas réels ».

Prendre une initiative, une décision ou réaliser deux tâches simultanément est difficile pour deux tiers des patients : « J'étais incapable de peser le pour ou le contre. La seule décision facile à prendre était de rester au lit et de m'isoler ». Certains parents racontent qu'ils doivent emmener leur adolescent dans la salle de bain et les laver comme des enfants. Un jeune skieur, habituellement chevronné et fonceur, suivait pendant un épisode son frère mécaniquement, comme un robot, sans plus prendre de risque. Une guitariste est capable, pendant un épisode, de jouer seule de la guitare, mais ne peut plus faire de duo avec son mari pianiste. Un adolescent américain compare ses facultés intellectuelles entre les épisodes à une télévision disposant de plus 300 chaînes, qui serait réduite à une seule chaîne disponible pendant un épisode.

Il existe fréquemment une confusion mentale, avec une désorientation temporelle, plus rarement spatiale, et une amnésie partielle ou totale après l'épisode : « Je dois demander qu'on me confirme tout ce qui s'est passé, parce que je me demande si je ne l'ai pas rêvé » ; « Mon épisode ressemble, rétrospectivement, à un film partiellement coupé, avec des scènes manquantes, et dont la qualité d'image est très mauvaise ».

À l'examen neurologique, il n'existe pas d'atteinte pyramidale, cérébelleuse ou extrapyramidal, pas de déficit moteur ou sensitif, pas d'apraxie, ni ataxie optique, ni astéréognosie. Pourtant les patients rapportent parfois une difficulté à retrouver un objet fin dans leur poche.



Sentiment de déréalisation

La perception de l'environnement est constamment altérée : il s'agit du symptôme le plus spécifique, que les patients expriment comme l'impression d'être dans un rêve, d'irréalité, de déconnection entre le corps et l'esprit (avec de rares héautoscopies), de perception de l'environnement comme « faux ». Ce symptôme a été noté occasionnellement dans les observations médicales (George, 1970 ; Green et Cracco, 1970 ; Kellett, 1977 ; Landtblom *et al.*, 2003 ; Masi *et al.*, 2000 ; Mayer *et al.*, 1998 ; Mukaddes *et al.*, 1999 ; Papacostas, 2003 ; Roth *et al.*, 1980 ; Thacore *et al.*, 1969), mais retrouvé constamment lors de l'interrogatoire direct de 108 patients, ce qui indique qu'il faut leur poser spécifiquement la question (Arnulf *et al.*, 2008). Cette perception modifiée peut être visuelle, spatiale, auditive, olfactive, gustative ou même s'accompagner d'une anesthésie : « J'ai été à un concert le dernier jour de mon épisode. La plupart du temps, l'environnement me paraissait plat, en deux dimensions » ; « Je reconnais le début d'un épisode au fait que les choses m'apparaissent comme vagues, brumeuses » ; « J'ai couru un footing sur mon trajet habituel pendant un épisode. Mon temps était plus long que d'habitude, car je sautais les trottoirs moins vite, les percevant plus hauts que d'habitude » ; « Les chiffres sur mon horloge digitale m'apparaissent souvent lointains ou inversés » ; « Quand on me parle pendant un épisode, il faut que l'interlocuteur m'appelle par mon nom et se place en face de moi, sinon je n'ai pas l'impression qu'il s'adresse à moi » ; « Je me suis cassé le pied au début d'un épisode sans le réaliser et sans savoir quand cela s'était passé ».

Ce sentiment de déréalité est perçu comme désagréable, certains enfants demandant à leurs parents : « Suis-je mort ou vivant ? ». Une patiente rapporte : « Pour savoir si je suis dans la réalité et non dans un rêve, j'en viens parfois à casser une tasse pour vérifier si elle se casse réellement et m'assurer que tout existe et se déroule normalement » ; « Je l'ai poursuivi pendant un épisode pour lui faire avaler sa Dépakine : il est parti, ce grand gaillard de 16 ans, se cacher comme un bébé sous la table basse du salon, qui est pourtant en verre transparent. Il croyait que je ne le voyais pas ».

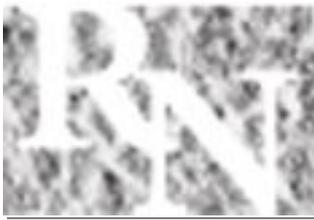
Troubles du comportement

Le comportement alimentaire est souvent, mais pas obligatoirement, modifié. Deux tiers des patients présentent une hyperphagie pendant au moins un des épisodes. Elle se manifeste sous la forme d'une forte augmentation de la prise alimentaire ou d'un comportement alimentaire proche d'un syndrome frontal, avec prise de toute la nourriture disponible, sans s'arrêter, et parfois de façon très impolie : « Je ne mange rien pendant 10 à 14 heures, puis j'avale cinq sandwiches à la confiture et au beurre de cacahuète d'affilée, très vite et sans même les mâcher. Je me rendors aussitôt avec la bouche encore pleine » ; « Je mange n'importe quoi, n'importe comment, en piquant dans les assiettes de mes frères, en volant des chips dans les magasins, en commandant des pizzas sans argent pour payer ». Ces patients avec hyperphagie prennent en moyenne 5 kg par épisode (Arnulf *et al.*, 2008).

À d'autres moments ou chez d'autres patients, il faut au contraire réveiller l'enfant pour manger : il mange avec peu d'appétit (30 % des cas), automatiquement et juste ce qui est en face de lui.

Le changement du comportement sexuel fait partie des symptômes les plus embarrassants publiquement et pouvant conduire à des problèmes médicolégaux. Plus fréquent chez les hommes, il affecte la moitié des patients (Schenck *et al.*, 2007). Il s'agit d'une désinhibition mentale, comportementale et physique, conduisant à une hypersexualité : « Je ressens une surexcitation sexuelle inhabituelle : je pense même à avoir une relation sexuelle avec un vieux voisin » ; « Je me masturbe 20 fois par jour, au point de me faire saigner » ; « Je cherche des sites pornos sur Internet et des filles à appeler » ; « Pendant que la pédiatre l'examinait, il a fait sa petite affaire devant elle » ; « Nous sommes allés à la plage avec nos grands-parents et cousins, et lui, allongé sur la plage, s'est masturbé ouvertement devant toute sa famille ». Les récits plus anciens rapportent le même trouble du comportement (toujours d'aspect « frontal »), des cadets faisant des avances aux religieuses infirmières, à de vieilles dames, et parfois à d'autres hommes, sans être homosexuels.

Les autres troubles du comportement sont variés : comportement impoli, exigeant, irritable, inapproprié, apathique ou régressif : « Pendant un de ses épisodes, ma fille de 14 ans me montrait sa bague et son collier en répétant plusieurs fois « bague, collier », bêtement, chantonnant, comme une gamine ». De curieuses compulsions à regarder en boucle les mêmes films, à chantonner les mêmes



« scies », à taper sur un piano ou un mur ou à jouer avec les doigts sont parfois observées.

Troubles psychologiques

Les troubles psychologiques observés pendant un épisode sont à l'origine d'erreurs diagnostiques, fréquentes au moins au début de la maladie. Chez la moitié de patients, et plus souvent chez les filles, l'humeur est émue ou totalement effondrée, brutalement et transitoirement : « Je me sens triste et isolée » ; « Je pense que l'épisode ne se terminera jamais, que je vais mourir » ; « J. (12 ans) pleure encore aujourd'hui. Elle me dit qu'elle se sent comme un bébé. Les bébés dorment tout le temps, pleurent après leur maman, mangent quand on les réveille et font pipi. Ce matin, elle a ressorti des poupées pour les coiffer, ce qu'elle n'avait pas fait depuis deux ans au moins ».

Parmi les 186 cas de la littérature, deux personnes ont tenté activement de se suicider, et 4 % des patients de notre série prospective évoquent des pensées suicidaires pendant les épisodes. Il s'agit donc d'un signe à surveiller ; s'il apparaît, il est important de ne pas laisser l'adolescent seul pendant cette période, qui excède rarement plusieurs jours. Des bouffées d'angoisse s'observent parallèlement, le jeune peut avoir peur de rester seul, d'être abandonné, peur d'aborder des choses nouvelles, de répondre au téléphone, avec un désir d'isolement : « Mon fils éprouve, pendant les épisodes, le besoin de rester dans un endroit familial, avec des choses familières, en regardant des films qu'il a déjà vu une centaine de fois » ; « Il s'accroche à moi (sa mère), ne veut pas que je le laisse seul, comme s'il avait deux ans ».

Plus rares sont les signes psychotiques transitoires, incluant des hallucinations et parfois une pensée délirante, généralement paranoïaque ou paranoïde : « Quand le téléphone sonne, je crois que je peux changer la personne qui appelle, juste par la pensée » ; « J'ai vu un film pendant mon premier épisode. J'avais l'impression que j'inventais au fur et à mesure les paroles des acteurs que je devinais d'avance, que c'était moi qui créais le film » ; « Je surveille si les portes sont bien fermées uniquement pendant les épisodes. Je refuse de manger ce qui n'a pas été ouvert devant moi, de crainte d'être empoisonné ».

Autres symptômes

Des symptômes évoquant un syndrome méningé (sans raideur de nuque) sont observés dans la moitié des cas : céphalées, photophobies, phonophobie, fièvre, plus rarement des nausées.

Une atteinte du système nerveux autonome est un peu plus rare, avec sueurs, une rougeur du visage, trouble de la régulation thermique et, dans des cas rares mais graves, des troubles du rythme cardiaque, de la pression artérielle ou une respiration ataxique (Domzal-Stryga *et al.*, 1986 ; Fukunishi et Hosokawa, 1989 ; Gillberg, 1987 ; Hegarty et Merriam, 1990 ; Koerber *et al.*, 1984 ; Manni *et al.*, 1993 ; Muratori *et al.*, 2002 ; Russell et Grunstein, 1992 ; Smolik et Roth, 1988).

Normalité entre les épisodes et évolution de la maladie

Normalité entre les épisodes

Le retour, progressif ou rapide, à un état normal en fin d'épisode est une caractéristique clinique du SKL. Dans notre étude prospective et contrôlée, les patients avaient, en dehors des crises, exactement le même sommeil, appétit, et profil psychologique que les sujets témoins, appariés en âge, sexe et origine ethnique. La fréquence de jeunes particulièrement intelligents et performants au lycée, touchés par la maladie est surprenante. Au cas par cas, il est possible de retrouver des patients qui gardent, entre les crises, une tendance à l'insomnie ou au retard de phase du sommeil, d'autres qui conservent une humeur altérée ou des signes paranoïdes (3,7 % des cas) ou une réduction de leur capacité mnésique. Cependant, ces phénomènes ne sont pas plus fréquents que la population générale du même âge et ne placent donc pas le SKL comme un mode d'entrée dans la schizophrénie ou la maladie bi-ou monopolaire, comme on a pu parfois le lire.



Durée des épisodes et des périodes inter-critiques

La durée d'un épisode varie de deux à 270 jours (cas extrême), avec une nette médiane, quelles que soient les études, autour de dix jours. Entre les épisodes, les périodes de répit ont une moyenne de 3,5 à 4 mois, mais sont très variables chez le même individu. Il existe des formes invasives comportant un épisode tous les mois, et d'autres où les épisodes peuvent ne revenir qu'après trois ou quatre ans de répit.

Évolution de la maladie

La maladie évolue de façon rémittente, par poussées entrecoupées de périodes normales. Elle guérit spontanément dans la grande majorité des cas, mais sa durée est très variable. Elle est généralement sous-estimée dans de nombreuses observations : les patients, habitués à leur poussée et à l'absence de traitement réellement efficace, n'avertissent plus le médecin traitant. Les adolescents suivis en pédiatrie ne sont plus suivis ensuite par les médecins d'adultes. Dans une méta-analyse, la durée médiane de la maladie, calculée par la méthode actuarielle d'après les observations médicales publiées, était de huit ans (Arnulf *et al.*, 2005). Les patients présentant un nombre important de crises la première année guérissaient plus vite que les autres. Par contre, dans la cohorte prospective (Arnulf *et al.*, 2008), où tous les patients étaient interrogés, la durée médiane était de 13,6 ans (Fig. 1). La maladie durait plus longtemps chez les hommes, chez les personnes avec hypersexualité, et chez les personnes qui avaient commencé la maladie après 20 ans. Gadoth *et al.* ont retrouvé dix ans plus tard plus de 20 patients vus pendant leur adolescence, et qui ne présentaient plus aucun épisode ni aucune séquelle (Gadoth *et al.*, 2001).

L'évolution des épisodes dans le temps est imprévisible pour un sujet donné, même si, en règle générale, il existe un allongement de la durée entre les crises, et que les crises elles-mêmes se modifient, peu à peu, avec moins d'hypersomnie et des troubles cognitifs qui sont d'abord plus visibles (quand le patient ne dort plus beaucoup), puis moins marqués.

La maladie n'engage pas le pronostic vital. On doit cependant rapporter un patient chez lequel l'ataxie respiratoire avec dysautonomie a provoqué un arrêt cardiorespiratoire (Koerber *et al.*, 1984), une jeune enfant, qui, en raison de troubles du comportement, a eu une fracture de jambe, compliquée d'embolie gazeuse avec décès (Fenzi *et al.*, 1993), un patient qui s'est étouffé par inhalation lors d'un épisode d'hyperphagie (Carpenter *et al.*, 1982), et un accident mortel au volant chez un jeune qui conduisait somnolent pendant un épisode (Arnulf *et al.*, 2008).

Formes cliniques

Formes symptomatiques

Il existe des SKL idiopathiques, sans autre symptôme avant la maladie ou en dehors des crises, et des cas symptomatiques (ou avec comorbidité), survenant chez des personnes affectées par une autre maladie neurologique grave. Dans la littérature (Arnulf *et al.*, 2005), 18 cas sont associés à des maladies très variées et sans aspect commun intercritique : maladies génétiques ou du développe-

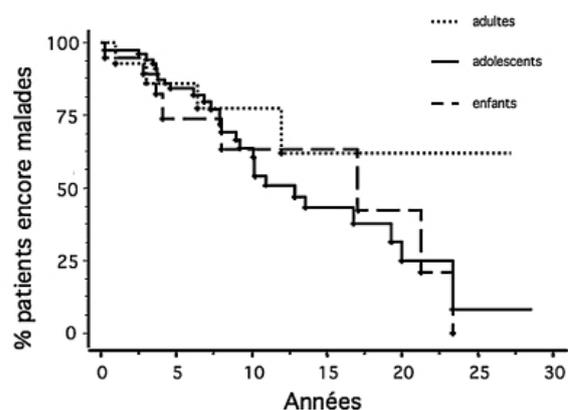


Fig. 1 - Durée de la maladie calculée par courbe de Kaplan-Meier à partir de 108 patients interrogés. En abscisse, est indiquée la durée de la maladie en années, en ordonnée le pourcentage de patients encore malades après X années de maladie. Trois groupes sont représentés, selon que la maladie ait débuté dans l'enfance (petits traits), dans l'adolescence (trait plein) ou après 20 ans (pointillés). La durée médiane est de dix ans pour les enfants et adolescents, et ne peut être calculée (trop longue) pour les adultes.



ment, syndromes de Prader-Willi (Dauvilliers *et al.*, 2002 ; Gau *et al.*, 1996), d'Asperger (Berthier *et al.*, 1992), de Robert (Hasegawa *et al.*, 1998), retards mentaux sans cause encore identifiée (Livrea *et al.*, 1977 ; Reimao et Shimizu, 1998), vasculaires (accident vasculaire cérébral ou hématome intracérébral post-traumatique), infectieux (méningo-encéphalite), inflammatoires - un cas de sclérose en plaques (Testa *et al.*, 1987) -, hydrocéphalie (Lobzin *et al.*, 1973) et syndrome paranéoplasique d'un cancer utérin (Takrani et Cronin, 1976). Par rapport aux cas idiopathiques, ces patients ont les mêmes symptômes, la même durée totale de la maladie, mais ils la développent plus tard et présentent des épisodes plus longs et plus fréquents.

Formes bénignes et sévères

La majorité des patients présentent deux à quatre épisodes d'une dizaine de jours par an, s'estompant avec les années. Il existe aussi des formes bénignes où seuls deux à trois épisodes ont lieu sans suite, et des formes graves par la fréquence (par exemple mensuelle ou tous les deux mois) ou par la durée des épisodes : une jeune femme a ainsi présenté quelques épisodes courts, puis de longs épisodes, de presque une année chacun, entrecoupés de plus de trois ans sans crise. Dans ce cas, l'hypersomnie est plus modeste (12 à 14 heures de sommeil/jour), et ce sont surtout les troubles cognitifs et l'apathie qui obligent à interrompre transitoirement le travail ou les études (Katz et Ropper, 2002).

Hypersomnie liée aux menstruations

Plus rare encore que le SKL, les hypersomnies uniquement pendant les menstruations ont été initialement décrites par Kleine lui-même (Kleine, 1925), puis par Michel Billiard (Billiard *et al.*, 1975). Les jeunes filles affectées présentent une forte hypersomnie, et parfois la même apathie et confusion que les SKL classiques. Les épisodes sont toujours associés aux règles, mais l'inverse n'est pas constant : certaines règles peuvent ne pas déclencher de crises. Ce syndrome pourrait être une forme clinique de SKL, qui a l'avantage d'être curable par un blocage contraceptif complet de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Facteurs déclenchants

Le premier épisode survient plus souvent en automne ou en hiver, avec un pic en décembre (Arnulf *et al.*, 2008). La majorité (89 %) des patients se rappelle un événement déclenchant : dans trois quarts des cas une infection, plutôt une grippe ou une angine, et dans un quart des cas la prise d'alcool, une privation de sommeil ou un stress inhabituel. Les agents infectieux en cause sont variés (virus Epstein-Barr, virus varicelle-zona, virus de la grippe asiatique, entérovirus, streptocoque [Fernandez *et al.*, 1990 ; Gallinek, 1967 ; Garland *et al.*, 1965 ; Salter et White, 1993 ; Smolik et Roth, 1988]), ce qui ne permet pas d'en incriminer un en particulier. Un traumatisme crânien ou l'usage de marijuana sont associés à quelques débuts. Ces mêmes événements peuvent précéder certaines rechutes, de même que les vacances scolaires ou le répit après un examen.

Examens paracliniques

Biologie

Les examens biologiques sanguins sont normaux (Arnulf *et al.*, 2005), de même que les concentrations de leptine et de protéine C-réactive (Arnulf *et al.*, 2008). Le liquide céphalorachidien est non inflammatoire et sans bandes oligoclonales (Billard *et al.*, 1978 ; Da Silveira Neto et Da Silveira, 1991 ; Pike et Stores, 1994 ; Powers et Gunderman, 1978). Dans une étude, le taux d'hypocrétine mesuré pendant un épisode est normal chez 19 patients, mais légèrement abaissé chez deux patients par rapport à leur taux habituel (Dauvilliers *et al.*, 2003). Les génotypes HLA de classe II DQB1*02 (correspondant à DRB1*0301-DQB1*0201 et DRB1*0701-DQB1*0202) étaient transmis deux fois plus fréquemment chez les patients dans une étude de 30 trios (Dauvilliers *et al.*, 2002). Cette association, évocatrice d'une



origine auto-immune, n'a pas été confirmée sur une étude de 81 trios : le HLA DRB1*0301-DQB1*0201 était transmis chez 12,7 % des patients et non transmis chez 12,0 % et le HLA DRB1*0701-DQB1*0202 était transmis chez 10,8 % des patients et non transmis chez 11,4 % (Arnulf *et al.*, 2008).

Afin de tester l'hypothèse d'une atteinte hypothalamo-hypophysaire, différents dosages hormonaux de base, sur 24 heures ou sous stimulation ont été réalisés, avec des résultats normaux (Chesson *et al.*, 1991 ; Malhotra *et al.*, 1997 ; Mayer *et al.*, 1998).

Imagerie cérébrale

L'imagerie morphologique cérébrale (scanner, IRM) est généralement normale ou comporte de petites anomalies incidentales. L'imagerie fonctionnelle par scintigraphie cérébrale (Huang et Arnulf, 2006 ; Huang *et al.*, 2005), et en particulier par la méthode SISCOM (Hong *et al.*, 2006), est par contre plus démonstrative, avec une hypoactivité fréquente dans la région du thalamus (Fig. 2) et, à un moindre degré, de l'hypothalamus et des régions frontales et temporales (Argentino et Sideri, 1980 ; Arias *et al.*, 2002 ; Landtblom *et al.*, 2002 ; Landtblom *et al.*, 2003 ; Lu *et al.*, 2000 ; Portilla *et al.*, 2002 ; Yassa et Nair, 1978).

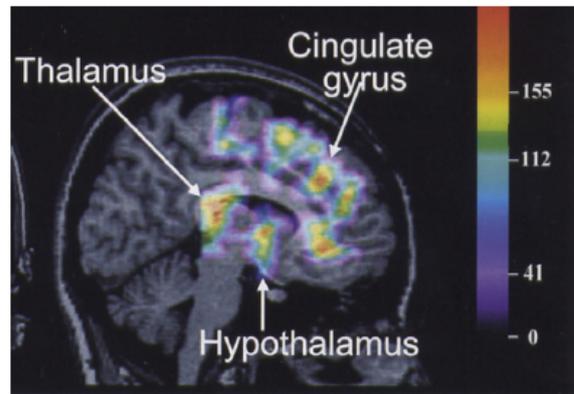


Fig. 2 – Imagerie fonctionnelle cérébrale de perfusion chez un jeune patient pendant un épisode de Kleine-Levin, par soustraction avec la perfusion mesurée en dehors de l'épisode (procédé SISCOM), repositionné sur l'IRM. On note, en jaune et rouge, une hypoperfusion thalamique, hypothalamique, cingulaire et frontale pendant un épisode, par rapport à une mesure en dehors d'un épisode. Figure reproduite de Hong *et al.*, 2006 avec l'aimable autorisation du journal SLEEP.

Electroencéphalographie et polysomnographie

L'encéphalogramme est probablement l'examen le plus fréquemment anormal au cours du SKL : dans 70 % des cas, les patients présentent pendant l'épisode soit un ralentissement du rythme alpha de base (comparé à leur rythme en dehors de l'épisode), soit des ondes lentes delta ou thêta, isolées ou en bouffées généralement temporales ou temporo-frontales (Arnulf *et al.*, 2005). De rares cas d'ondes aiguës ou pointues sans caractère épileptique ont été observés. L'enregistrement par électrode sphénoïdale dans quatre cas n'a pas

conduit à identifier de décharges épileptiques profondes (Powers et Gunderman, 1978 ; Sagar *et al.*, 1990 ; Will *et al.*, 1988).

La polysomnographie nocturne, de 24 heures ou avec des tests itératifs d'endormissement conduit à identifier des patterns variables (selon généralement le moment où l'enregistrement est fait par rapport au début de la maladie), allant d'authentiques hypersomnies de plus de 14 heures de sommeil (Fig. 3) à un aspect d'« hypoéveil » avec alternance rapide de stade 1 et d'éveil en alpha, en passant par d'occasionnels endormissements pseudonarcoleptiques en sommeil paradoxal (Arnulf *et al.*, 2005). Au fur et à mesure de l'accès, les périodes de sommeil s'espacent, et le rythme veille-sommeil peut être décalé, le patient dormant une bonne partie du jour et ayant des éveils la nuit (Ugoljew *et al.*, 1991). Plus récemment, chez 19 patients, il a été montré que le sommeil lent profond était réduit pendant le début de l'accès puis normalisé ensuite, avec une

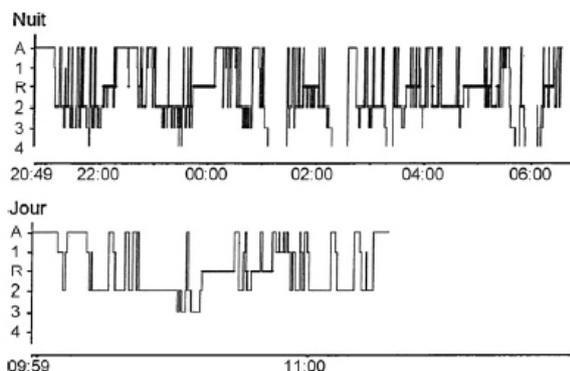


Fig. 3 – Enregistrement de sommeil et de la veille pendant une nuit (partie supérieure) et la journée qui la suit du patient NL, 14 ans, au septième jour de son quatrième épisode de SKL. Les stades de sommeil, définis en ordonnée (stade de sommeil, A : veille, 1, 2, 3, 4 = stades 1, 2, 3, 4 du sommeil lent ; R : sommeil paradoxal) sont indiqués en fonction de l'heure, en abscisse. On note de fréquents réveils, l'abondance de sommeil lent léger, et 12 heures de sommeil



marche inverse pour le sommeil paradoxal (Huang *et al.*, 2008). Les tests itératifs d'endormissement sont particulièrement inappropriés pour évaluer ce type d'hypersomnie, les patients ne parvenant pas à rester éveillés entre les tests.

Données neuropathologiques

Les cerveaux de quatre patients avec SKL, dont deux cas primaires (Carpenter *et al.*, 1982 ; Koerber *et al.*, 1984) et deux cas symptomatiques (Fenzi *et al.*, 1993 ; Takrani et Cronin, 1976), ont fait l'objet d'une vérification neuropathologique. Le cortex était intact chez trois patients sur quatre (un patient avait un syndrome paranéoplasique). Il y avait des signes d'encéphalite avec infiltrat inflammatoire intense au niveau du thalamus et de l'hypothalamus chez deux patients, d'inflammation légère chez un patient et une absence de stigmates inflammatoires chez le dernier patient.

Diagnostic différentiel

Face à une confusion avec somnolence et trouble du comportement d'installation brutale chez un adolescent, de nombreux diagnostics « urgents » doivent être évoqués en premier lieu : prise de toxique, d'alcool ou de drogues, encéphalite infectieuse, tumeurs d'encéphales, accident ischémique thalamique médian, clapet au niveau du 3^e ventricule, épilepsie temporale, épisode psychotique aigu ou épisode dépressif. Beaucoup de ces diagnostics ne sont pas retenus dès le pavillon des urgences devant la normalité des examens biologiques, de la ponction lombaire, de l'IRM encéphalique, et l'absence d'activité épileptique sur l'encéphalogramme. C'est véritablement le retour assez rapide à la normale, et la récurrence brutale, quelques mois après, des mêmes symptômes qui orientent vers le SKL. Les psychoses ou les dépressions récurrentes (surtout avec troubles du comportement alimentaire) posent de véritables problèmes de diagnostic différentiel, mais uniquement dans les rares cas de SKL à long accès : habituellement, le changement brutal du comportement et du contact après dix jours, en l'absence de traitement, oriente vers le SKL, étant trop rapide pour une dépression ou une psychose. De même, le constat d'un EEG anormalement ralenti permet souvent de revenir à un diagnostic neurologique. Plusieurs patients avec SKL ont cependant reçu à tort des neuroleptiques (jugés comme efficaces, puisque les accès guérissaient) pendant de longs mois. Dans les cas douteux, (en particulier lors d'accès psychotiques récurrents avec dépersonnalisation et déréalisation), la présence d'une hypersomnie et de troubles cognitifs (confusion, ralentissement, amnésie) peut aider à évoquer le SKL, de même qu'une polysomnographie, un EEG et une scintigraphie cérébrale pendant et en dehors des accès permettent de soutenir le diagnostic de SKL. Le retard au diagnostic est parfois lié à la croyance erronée que le SKL épargne les filles ou qu'une hyperphagie ou une hypersexualité sont indispensables au diagnostic.

Physiopathologie et pistes de recherche

La cause du SKL est encore inconnue. Le tableau clinique est celui d'une encéphalite récurrente. L'imagerie fonctionnelle et l'EEG ont aidé à localiser le siège des troubles (hypoactivité d'encéphales et frontotemporale, avec parfois un rare dysfonctionnement hypocrétinergique transitoire) mais pas leur cause. Aucun virus particulier n'a été identifié. La survenue chez le sujet jeune, après une infection banale ou un léger traumatisme, la présence de stigmates inflammatoires dans les rares cas autopsiés et les récurrences ont suscité l'hypothèse d'une origine auto-immune (Dauvilliers *et al.*, 2002), mais l'association à un génotype HLA n'a pas été finalement confirmée. D'autres types d'immunité pourraient cependant être en jeu. Dans notre série prospective, un tiers de patients avec SKL avaient eu des problèmes à la naissance (prématurité, long travail, hypoxie) ou pendant le développement (retard au langage, troubles déficitaires de l'attention), un chiffre sept fois supérieur à celui des témoins ou des parents (Arnulf *et al.*, 2008). Cela pourrait suggérer que des lésions cérébrales minimales constituent un facteur de vulnérabilité plus qu'une cause, comme dans l'épilepsie (Downie *et al.*, 2005) ou l'autisme (Glasson *et al.*, 2004). La piste actuelle la plus prometteuse réside dans les cas familiaux ou d'origine juive ashkénase, qui pourraient permettre d'identifier des gènes particuliers.



Traitement

De nombreux traitements symptomatiques et prophylactiques ont été proposés aux patients, sans contrôle et au cas par cas. L'ensemble est très décevant (Arnulf *et al.*, 2008 ; Arnulf *et al.*, 2005 ; Dauvilliers *et al.*, 2002 ; Gadoth *et al.*, 2001 ; Huang *et al.*, 2005). La rareté des cas, l'évolution imprévisible des crises et des symptômes rend très difficile le jugement d'efficacité. De plus, comme le SKL guérit en général spontanément, le rapport bénéfice/risque des produits administrés est rarement favorable. Les résultats suivants sont tirés de l'analyse des cas publiés, comparée au taux de rémission spontanée des patients sans traitement (Arnulf *et al.*, 2005), et de l'analyse prospective des réponses des patients aux différents traitements (Arnulf *et al.*, 2008). Les traitements symptomatiques stimulants de l'éveil (amantadine, modafinil, méthylphénidate, mazindole, amphétamines) pendant les accès de SKL ont un taux d'efficacité partielle faible, et ne réduisent pas les troubles cognitifs. L'amantadine (1 à 2 comprimés dès le début des symptômes), qui a aussi des propriétés antivirales et dopaminergiques indirectes, peut occasionnellement bloquer un début d'épisode. En cas de symptômes psychotiques ou d'agitation, la rispéridone a la moins mauvaise efficacité, de même que les benzodiazépines en cas d'anxiété majeure. La prévention des récurrences a fait l'objet d'assez nombreux essais de traitement par le lithium ou par des antiépileptiques : seuls le lithium et le valproate (mais pas la carbamazépine) ont permis d'espacer les épisodes chez un quart des patients.

Finalement, dans l'état actuel des connaissances, une série de conseils peuvent être donnés aux familles et au médecin référent (*Tableaux 3 et 4*).

Tableau 3 – Conseils au médecin référent et aux familles. Recommendations for the referring physician and for patients' families

A- Aspects non médicamenteux.

- 1- Pendant les épisodes des SKL, laisser le patient dormir, lui interdire la conduite automobile, le laisser dans son environnement habituel, sûr.
- 2- Si des symptômes dépressifs brutaux apparaissent, s'assurer d'une présence continue d'un membre de la famille à proximité.
- 3- Une exception au maintien à domicile est la présence de signes végétatifs (fièvre, rétention urinaire, arythmie cardiaque ou respiratoire, poussées d'hypertension) qui peut conduire à hospitaliser transitoirement l'enfant pour monitoring.
- 4- La prévention de nouveaux épisodes est basée sur l'identification des facteurs favorisants : éviter la privation de sommeil, la prise d'alcool, les infections des voies aériennes supérieures (éviter le contact avec des personnes infectées, utilisation rapide d'antibiotique). Si l'hypersomnie est associée aux règles, on peut essayer une contraception.
- 5- La maladie ne contre-indique ni les vaccins (sauf épisodes associés), ni les voyages, mais curieusement réapparaît assez souvent pendant les vacances : avertir les professeurs en cas de voyage scolaire.

B- Aspects médicamenteux.

Les traitements médicamenteux sont décevants, mais ceux qui ont été bénéfiques dans des cas individuels sont indiqués ci-dessous :

1- Pendant les épisodes :

- Somnolence: il est possible d'essayer en première intention l'amantadine dès le début d'une crise. Les autres stimulants (modafinil, méthylphénidate, amphétamines) sont très rarement bénéfiques, et, s'ils réduisent l'hypersomnie, peuvent laisser apparaître les symptômes cognitifs désagréables.
- signes psychotiques associés : s'ils sont invalidants, de la rispéridone peut être prescrite.
- angoisse majeure : des anxiolytiques peuvent être prescrits transitoirement. Les épisodes sont généralement trop courts pour justifier la prise d'un antidépresseur.

2- En prévention des récurrences, et uniquement quand celles-ci sont fréquentes :

- un traitement au long cours par lithium ou valproate de sodium peut être discuté. Son efficacité, non contrôlée, n'est cependant que de 25 % : le rapport bénéfice/risque doit donc être régulièrement évalué.
- La carbamazépine et les antidépresseurs n'ont pas montré d'efficacité supérieure à l'abstention thérapeutique.

C- Avis spécialisé.

S'agissant d'une maladie rare pour laquelle peu de praticiens, même hospitalo-universitaires, ont suivi plus de quelques cas, nous conseillons que tout patient atteint ou suspect de SKL bénéficie au moins une fois d'un avis spécialisé (et éventuellement d'un bilan de sommeil et de scintigraphie cérébrale par procédé SISCOM) dans un des quatre centres de référence français labellisés par le ministère de la Santé (*Tableau 4*).



**Tableau 4 – Centres de référence labellisés en France (Plan National maladies rares 2005–2008).
French Reference Centres (French National Plan for Rare Diseases 2005–2008)**

Adultes et adolescents de plus de 15 ans :
Hôpital Pitié-Salpêtrière (Dr Arnulf), Paris.
Hôpital Gui de Chauliac (Dr Dauvilliers), Montpellier.
Enfants et jeunes adolescents :
Hôpital Debrousse (Dr Franco), Lyon.
Hôpital Robert Debré (Dr Lecendreux), Paris.
Il est possible et très utile, si les patients et leur famille sont d'accord, de faire un don de sang pour la recherche sur cette maladie invalidante.

Conclusion

Le SKL est une entité neurologique maintenant bien identifiée, avec un dysfonctionnement diencephalique et temporo-frontal épisodique. Les symptômes principaux (hypersomnie, troubles cognitifs et de la perception) apparaissent brutalement chez le sujet jeune, durent quelques jours à quelques semaines, puis s'estompent, avant de revenir quelques mois après, et ce, durant quatre à 14 années. De nouveaux facteurs favorisants (problèmes périnataux, origine ashkénase, fréquence des cas familiaux) ont été retrouvés, qui devraient aider, comme la constitution de cohortes de patients, à en déterminer la cause et le traitement. En attendant, la prise en charge consiste essentiellement à faire et expliquer le diagnostic, surveiller le patient pendant les épisodes, limiter sa souffrance, et soutenir les familles.

Remerciements

Nous remercions la Fondation Kleine-Levin (Boston), le Pr Emmanuel Mignot (université de Stanford, États-Unis) et le Pr Medhi Tafti (Lausanne, Suisse) qui nous ont aidés à travailler sur ce syndrome. La cohorte française est financée par le Programme hospitalier de recherche clinique P070138.

Références

- Am Acad Sleep Med. The international classification of sleep disorders - Revised. Chicago, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- Argentino C, Sideri G. Kleine-Levin syndrome. Riv Neurol 1980;50:26-31.
- Arias M, Crespo Iglesias JM, Perez J, Requena- Caballero I, Sesar-Ignacio A, Peleteiro-Fernandez M. Kleine-Levin syndrome: contribution of brain SPECT in diagnosis. Rev Neurol 2002;35:531-3.
- 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(4):482-93.
- 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.
- Badino R, Caja A, Del Conte I, Guida C, Ivaldi M. Kleine-Levin syndrome in an 82 year old man. Ital J Neurol Sci 1992;13:355-6.
- Bahammam AS, Gadelrab MO, Owais SM, Alswat K, Hamam KD. Clinical characteristics and HLA typing of a family with Kleine-Levin syndrome. Sleep Med 2008;9(5):575-8.
- Berthier ML, Santamaria J, Encabo H, Tolosa ES. Récurrent hypersomnia in two adolescent maies with Asperger's syndrome. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1992;31: 735–8.



- Billard C, Ponsot G, Lyon G, Arfel G. Kleine-Levin syndrome. A propos of a case. *Arch Fr Pediatr* 1978;35:424–31.
- Billiard M, Guilleminault C, Dement WC. A menstruation-linked periodic hypersomnia. Kleine-Levin syndrome or new clinical entity? *Neurology* 1975;25:436–43.
- Brierre de Boismont A. Des hallucinations ou histoire raisonnée des apparitions, des visions, des songes, de l'extase, des rêves, du magnétisme et du somnambulisme. Paris: Germer Baillière; 1862.
- Carpenter S, Yassa R, Ochs R. A pathologic basis for Kleine-Levin syndrome. *Arch Neurol* 1982;39:25–8.
- Chesson Jr AL, Levine SN, Kong LS, Lee SC. Neuroendocrine evaluation in Kleine-Levin syndrome: evidence of reduced dopaminergic tone during periods of hypersomnolence. *Sleep* 1991;14:226–32.
- Critchley M. Periodic hypersomnia and megaphagia in adolescent males. *Brain* 1962;85:627–56.
- Critchley M. The syndrome of hypersomnia and periodical megaphagia in the adult male (Kleine-Levin): what is its natural course? *Rev Neurol (Paris)* 1967;116:647–50.
- Critchley M, Hoffman H. The syndrome of periodic somnolence and morbid hunger (Kleine-Levin syndrome). *Br Med J* 1942;1:137–9.
- Da Silveira Neto O, Da Silveira OA. Kleine-Levin syndrome. Report of a case. *Arq Neuropsiquiatr* 1991;49:330–2.
- Dauvilliers Y, Baumann CR, Carlander B, Bischof M, Blatter T, Lecendreux M, *et al.* CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1667–73.
- 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.
- Domzal-Stryga A, Emeryk-Szajewska B, Kowalski J. A case of hypersomnia resembling Kleine-Levin syndrome. *Neurol Neurochir Pol* 1986;20:158–60.
- Downie AL, Frisk V, Jakobson LS. The impact of periventricular brain injury on reading and spelling abilities in the late elementary and adolescent years. *Child Neuropsychol* 2005;11:479–95.
- Fenzi F, Simonati A, Crosato F, Ghersini L, Rizzuto N. Clinical features of Kleine-Levin syndrome with localized encephalitis. *Neuropediatrics* 1993;24:292–5.
- Fernandez JM, Lara I, Gila L, O'Neill of Tyrone A, Tovar J, Gimeno A. Disturbed hypothalamic-pituitary axis in idiopathic recurring hypersomnia syndrome. *Acta Neurol Scand* 1990;82:361–3.
- Fresco R, Giudicelli S, Poinso Y, Tatossian A, Mouren P. Kleine-Levin syndrome (recurrent hypersomnia of male adolescents). *Ann Med Psychol (Paris)* 1971;1:625–68.
- Fukunishi I, Hosokawa K. A female case with the Kleine-Levin syndrome and its physiopathologic aspects. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1989;43:45–9.
- Gadoth N, Kesler A, Vainstein G, Peled R, Lavie P. Clinical and polysomnographic characteristics of 34 patients with Kleine-Levin syndrome. *J Sleep Res* 2001;10:337–41.
- Gallinek A. The Kleine-Levin syndrome. *Dis Nerv Syst* 1967;28:448–51.
- Garland H, Sumner D, Fourman P. The Kleine-Levin syndrome. Some further observations. *Neurology* 1965;15:1161–7.
- Gau SF, Soong WT, Liu HM, Hou JW, Tsai WY, Chiu YN, *et al.* Kleine-Levin syndrome in a boy with Prader-Willi syndrome. *Sleep* 1996;19:13–7.
- George HR. A case of the Kleine-Levin syndrome of long duration. *Br J Psychiatry* 1970;117:521–3.
- Gillberg C. Kleine-Levin syndrome: unrecognized diagnosis in adolescent psychiatry. *J Am Acad Child*



Adolesc Psychiatry 1987;26:793–4.

Glasson EJ, Bower C, Petterson B, de Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:618–27.

Green LN, Cracco RQ. Kleine-Levin syndrome. A case with EEG evidence of periodic brain dysfunction. *Arch Neurol* 1970;22:166–75.

Hasegawa Y, Morishita M, Suzumura A. Novel chromosomal aberration in a patient with a unique sleep disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:113–6.

Hegarty A, Merriam AE. Autonomic events in Kleine-Levin syndrome. *Am J Psychiatry* 1990;147:951–2.

Hong SB, Joo EY, Tae WS, Lee J, Han SJ, Lee HW. Episodic diencephalic hypoperfusion in Kleine-Levin syndrome. *Sleep* 2006;29:1091–3.

Huang Y, Arnulf I. The Kleine-Levin Syndrome. *Sleep Med Clin* 2006;1:89–104.

Huang YS, Guilleminault C, Kao PF, Liu FY. SPECT findings in the Kleine-Levin syndrome. *Sleep* 2005;28:955–60.

Huang YS, Lin YH, Guilleminault C. Polysomnography in Kleine-Levin syndrome. *Neurology* 2008;70:795–801.

Janicki S, Franco K, Zarko R. A case report of Kleine-Levin syndrome in an adolescent girl. *Psychosomatics* 2001;42:350–2.

Katz JD, Ropper AH. Familial Kleine-Levin syndrome: two siblings with unusually long hypersomnic spells. *Arch Neurol* 2002;59:1959–61.

Kellett J. Lithium prophylaxis of periodic hypersomnia. *Br J Psychiatry* 1977;130:312–6.

Kleine W. Periodische Schlafsucht. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie* 1925;57:285–320.

Koerber RK, Torkelson R, Haven G, Donaldson J, Cohen SM, Case M. Increased cerebrospinal fluid 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in Kleine-Levin syndrome. *Neurology* 1984;34:1597–600.

Landtblom AM, Dige N, Schwerdt K, Safstrom P, Granerus G. A case of Kleine-Levin syndrome examined with SPECT and neuropsychological testing. *Acta Neurol Scand* 2002;105:318–21.

Landtblom AM, Dige N, Schwerdt K, Safstrom P, Granerus G. Short-term memory dysfunction in Kleine-Levin syndrome. *Acta Neurol Scand* 2003;108:363–7.

Levin M. Periodic somnolence and morbid hunger: a new syndrome. *Brain* 1936;59:494–504.

Livrea P, Puca F, Barnaba A, Di Reda L. Abnormal central monoamine metabolism in humans with “true hypersomnia” and “subawkefulness”. *Eur Neurol* 1977;15:71–6.

Lobzin VS, Shamrei RK, Churilov Iu K. Pathophysiologic mechanisms of periodic sleep and the Kleine-Levin syndrome. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1973;73:1719–24.

Lu ML, Liu HC, Chen CH, Sung SM. Kleine-Levin syndrome and psychosis: observation from an unusual case. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000;13:140–2.

Malhotra S, Das MK, Gupta N, Muralidharan R. A clinical study of Kleine-Levin syndrome with evidence for hypothalamic-pituitary axis dysfunction. *Biol Psychiatry* 1997;42:299–301.

Manni R, Martinetti M, Ratti MT, Tartara A. Electrophysiological and immunogenetic findings in recurrent monosymptomatic-type hypersomnia: a study of two unrelated Italian cases. *Acta Neurol Scand* 1993;88:293–5.

Masi G, Favilla L, Millepiedi S. The Kleine-Levin syndrome as a neuropsychiatric disorder: a case report. *Psychiatry* 2000;63:93–100.

Mayer G, Leonhard E, Krieg J, Meier-Ewert K. Endocrinological and polysomnographic findings in Klei-



- ne-Levin syndrome: no evidence for hypothalamic and circadian dysfunction. *Sleep* 1998;21:278–84.
- Mukaddes NM, Alyanak B, Kora ME, Polvan O. The psychiatric symptomatology in Kleine-Levin syndrome. *Child Psychiatry Hum Dev* 1999;29:253–8.
- Muratori F, Bertini N, Masi G. Efficacy of lithium treatment in Kleine-Levin syndrome. *Eur Psychiatry* 2002;17:232–3.
- Papacostas SS. Photosensitivity during the hypersomnic phase in a patient with Kleine-Levin syndrome. *J Child Neurol* 2003;18:432–3.
- Pike M, Stores G. Kleine-Levin syndrome: a cause of diagnostic confusion. *Arch Dis Child* 1994;71:355–7.
- Portilla P, Durand E, Chalvon A, Habert M, Navelet Y, Prigent A, *et al.* SPECT-identified hypoperfusion of the left temporomesial structures in a Kleine-Levin syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158:593–5.
- Powers PS, Gunderman R. Kleine-Levin syndrome associated with fire setting. *Am J Dis Child* 1978;132:786–9.
- Reimao R, Shimizu MH. Kleine-Levin syndrome. Clinical course, polysomnography and multiple sleep latency test. Case report. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56:650–4.
- Roth B, Smolik P, Soucek K. Kleine-Levin syndrome – lithium prophylaxis. *Cesk Psychiatr* 1980;76:156–62.
- Russell J, Grunstein R. Kleine-Levin syndrome: a case report. *Aust N Z J Psychiatry* 1992;26:119–23.
- Sagar RS, Khandelwal SK, Gupta S. Interepisodic morbidity in Kleine-Levin syndrome. *Br J Psychiatry* 1990;157:139–41.
- Salter MS, White PD. A variant of the Kleine-Levin syndrome precipitated by both Epstein-Barr and varicella-zoster virus infections. *Biol Psychiatry* 1993;33:388–90.
- Schenck CH, Arnulf I, Mahowald MW. Sleep and sex: what can go wrong? A review of the literature on sleep related disorders and abnormal sexual behaviors and experiences. *Sleep* 2007;30:683–702.
- Smolik P, Roth B. Kleine-Levin syndrome ethiopathogenesis and treatment. *Acta Univ Carol Med Monogr* 1988;128:5–94.
- Takrani LB, Cronin D. Kleine-Levin syndrome in a female patient. *Can Psychiatr Assoc J* 1976;21:315–8.
- Testa S, Opportuno A, Gallo P, Tavolato B. A case of multiple sclerosis with an onset mimicking the Kleine-Levin syndrome. *Ital J Neurol Sci* 1987;8:151–5.
- Thacore VR, Ahmed M, Oswald I. The EEG in a case of periodic hypersomnia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969;27:605–6.
- Ugoljew A, Kurella B, Nickel B. Sleep polygraphic studies as an objective method for assessing the therapeutic result in a case of periodic hypersomnia (Kleine-Levin syndrome). *Nervenarzt* 1991;62:292–7.
- Will RG, Young JP, Thomas DJ. Kleine-Levin syndrome: report of two cases with onset of symptoms precipitated by head trauma. *Br J Psychiatry* 1988;152:410–2.
- Yassa R, Nair NP. The Kleine-Levine syndrome—a variant? *J Clin Psychiatry* 1978;39:254–9.
- Zhou Q. Kleine-Levin syndrome. *Chin Clin Neurol* 2004;12:423–4.