

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER
FACULTÉ DE SANTE

Année 2023

2023 TOU3 1576

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Sacha KOUTSIKAS

Le lundi 11 septembre 2023

LE SYNDROME DE KLEINE-LEVIN : UNE PATHOLOGIE PSYCHIATRIQUE EMERGENTE ?

Directeurs de thèse : Dr Rachel DEBS et Pr Antoine YRONDI

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Christophe ARBUS	Président
Monsieur le Professeur Antoine YRONDI	Assesseur
Madame le Docteur Rachel DEBS	Assesseur
Madame le Docteur Nathalie BOUNHOURE	Assesseur
Madame le Docteur Laura HATCHONDO	Suppléant

TABLEAU HONORARIAT



Département Médecine, Maïeutique et Paramédical Tableau du personnel hospitalo-universitaire de médecine 2022-2023

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAROCHE Michel
Professeur Honoraire	M. ATTAL Michel	Professeur Honoraire	M. LAUQUE Dominique
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BOSSAVY Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONTASTRUC Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BUJAN Louis	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CALVAS Patrick	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHIRON Philippe	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SCHMITT Laurent
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Emérites

Professeur BUJAN Louis	Professeur MAGNAVAL Jean-François	Professeur VINEL Jean-Pierre
Professeur CHAP Hugues	Professeur MARCHOU Bruno	
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur MONTASTRUC Jean-Louis	
Professeur LANG Thierry	Professeur PERRET Bertrand	
Professeur LAROCHE Michel	Professeur ROQUES LATRILLE Christian	
Professeur LAUQUE Dominique	Professeur SERRE Guy	

FACULTE DE SANTE

Département Médecine, Maïeutique et Paramédical

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétiq
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. MALAUAUD Bernard (C.E)	Urologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E)	Hématologie, transfusion	M. MANSAT Pierre (C.E)	Chirurgie Orthopédique
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MARQUE Philippe (C.E)	cardio-vasculaire
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MAS Emmanuel	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Cardiologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Dermatologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Pneumologie
Mme BURAS-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Anesthésiologie Réanimation
M. BUREAU Christophe	Hépat	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. BUSCAIL Louis (C.E)	o-Gastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Hépat	M. NOURHASHEM Fatemeh (C.E)	Chirurgie Digestive
M. CARRERE Nicolas	o-Gastro-Entérologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Gériatrie
M. CARRIE Didier (C.E)	Rhumatologie	M. OSWALD Eric (C.E)	Neurologie
M. CHAIX Yves	Chirurgie Générale	M. PAGES Jean-Christophe	Bactériologie-Virologie
Mme CHANTALAT Elodie	Cardiologie	M. PARIENTE Jérémie	Biologie cellulaire
Mme CHARPENTIER Sandrine (C.E)	Pédiatrie	M. PAUL Carle (C.E)	Neurologie
M. CHAUFOR Xavier	Anatomie	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Dermatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Médecine d'urgence	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Biophysique
M. CHAYNES Patrick	Chirurgie Vasculaire	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hématologie
M. CHOLLET François (C.E)	Néphrologie	Mme PERROT Aurore	Hépat
M. CONSTANTIN Arnaud	Anatomie	M. RASCOL Olivier (C.E)	o-Gastro-Entérologie
M. COURBON Frédéric (C.E)	Neurologie	Mme RAUZY Odile	Physiologie
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Rhumatologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Pharmacologie
M. DAMBRIN Camille	Biophysique	M. RECHER Christian(C.E)	Médecine Interne
M. DE BOISSEZON Xavier	Histologie Embryologique	M. RITZ Patrick (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. ROLLAND Yves (C.E)	Hématologie
M. DELABESSE Eric	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. RONCALLI Jérôme	Neurochirurgie
M. DELOBEL Pierre	Oto-rhino-laryngologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Médecine Interne
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Hématologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Chirurgie Infantile
M. DIDIER Alain (C.E)	Maladies Infectieuses	M. SAILLER Laurent (C.E)	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Radiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Cancérologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. ELBAZ Meyer	Thérapeutique	M. SANS Nicolas	Pharmacologie
Mme EVRARD Solène	Cardiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Histologie, embryologie et cytologie	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pédiatrie
M. FOURCADE Olivier (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SERRANO Elle (C.E)	Neurochirurgie
M. FOURNIÉ Pierre	Anesthésiologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Ophtalmologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Ophtalmologie	M. SOL Jean-Christophe	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GAME Xavier (C.E)	Cardiologie	M. SOLER Vincent	Médecine du Travail
Mme GARDETTE Virginie	Urologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Epidémiologie, Santé publique	M. SOULAT Jean-Marc (C.E)	Chirurgie Digestive
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel (C.E)	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULIE Michel (C.E)	Pédiatrie
M. GOURDY Pierre (C.E)	Anatomie Pathologique	M. SUC Bertrand	Médecine Légale
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Endocrinologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Biologie du développement
Mme GUIMBAUD Rosine	Chirurgie plastique	M. TELMON Norbert (C.E)	Anatomie Pathologique
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Cancérologie	M. TREMOLLIÈRES Florence	Gynécologie Obstétrique
M. HUYGHE Eric	Endocrinologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Gériatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Urologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	
M. LANGIN Dominique (C.E)	Anatomie Pathologique		
Mme LAPRIE Anne	Nutrition		
	Radiothérapie		

P.U. Médecine générale

Mme DUPOUY Julie
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

FACULTE DE SANTE
Département Médecine, Maïeutique et Paramédical

P.U. - P.H.
2ème classe

Professeurs Associés

M. ABBO Olivier
Mme BONGARD Vanina
M. BOUNES Vincent
Mme BOURNET Barbara
Mme CASPER Charlotte
M. CAVAGNAC Etienne
M. CHAPUT Benoit
M. COGNARD Christophe
Mme CORRE Jill
Mme DALENC Florence
M. DE BONNECAZE Guillaume
M. DECRAMER Stéphane
Mme DUPRET-BORIES Agnès
M. EDOUARD Thomas
M. FAGUER Stanislas
Mme FARUCH BILFELD Marie
M. FRANCHITTO Nicolas
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio
Mme GASCOIN Géraldine
M. GUIBERT Nicolas
M. GUILLEMINAULT Laurent
M. HERIN Fabrice
M. LAIREZ Olivier
M. LEANDRI Roger
M. LOPEZ Raphael
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume
Mme MARTINEZ Alejandra
M. MARX Mathieu
M. MEYER Nicolas
Mme MOKRANE Fatima
Mme PASQUET Marlène
M. PIAU Antoine
M. PORTIER Guillaume
M. PUGNET Grégory
M. REINA Nicolas
M. RENAUDINEAU Yves
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline
Mme SAVAGNER Frédérique
M. SAVALL Frédéric
M. SILVA SIFONTES Stein
Mme SOMMET Agnès
M. TACK Ivan
Mme VAYSSE Charlotte
Mme VEZZOSI Delphine
M. YRONDI Antoine
M. YSEBAERT Loic

Chirurgie infantile
Epidémiologie, Santé publique
Médecine d'urgence
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Chirurgie orthopédique et traumatologie
Chirurgie plastique
Radiologie
Hématologie
Cancérologie
Anatomie
Pédiatrie
Oto-rhino-laryngologie
Pédiatrie
Néphrologie
Radiologie et imagerie médicale
Addictologie
Chirurgie Plastique
Pédiatrie
Pneumologie
Pneumologie
Médecine et santé au travail
Biophysique et médecine nucléaire
Biologie du dével. et de la reproduction
Anatomie
Maladies infectieuses, maladies tropicales
Gynécologie
Oto-rhino-laryngologie
Dermatologie
Radiologie et imagerie médicale
Pédiatrie
Médecine interne
Chirurgie Digestive
Médecine interne
Chirurgie orthopédique et traumatologique
Immunologie
Rhumatologie
Biochimie et biologie moléculaire
Médecine légale
Réanimation
Pharmacologie
Physiologie
Cancérologie
Endocrinologie
Psychiatrie
Hématologie

Professeur Associé de Médecine Générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. BIREBENT Jordan
M. BOYER Pierre
Mme FREYENS Anne
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
M. POUTRAIN Jean-Christophe
M. STILLMUNKES André

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Christophe ARBUS,

*Professeur des Universités,
Praticien hospitalier,
Psychiatre.*

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse.

Je vous remercie pour votre enseignement que j'ai eu le privilège de recevoir externe puis interne et qui a souligné mon admiration et ma volonté d'apprendre.

Votre présence à mon jury revêt une importance toute singulière.

A Monsieur le Professeur Antoine YRONDI,

*Professeur des Universités,
Praticien hospitalier,
Psychiatre.*

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail de thèse.

Je te remercie pour ton implication dans ce travail, ton temps et tes conseils avisés.

Je tiens également à te remercier pour la qualité et la pédagogie de ton enseignement et pour le partage de ta passion pour la recherche, au cours de mon internat et en tant que maître de stage.

A Madame le Docteur Rachel DEBS,

*Praticien hospitalier,
Neurologue.*

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail de thèse.

Ma gratitude est immense que tu aies accepté d'encadrer mon travail de thèse et que tu aies contribué tout le long à le rendre si passionnant.

Je te remercie pour ton soutien, ta bienveillance et ton partage si riche d'expériences dans ma découverte du monde du Sommeil et au-delà.

A Madame le Docteur Nathalie BOUNHOURE,

*Praticien hospitalier,
Psychiatre.*

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury de thèse.

Tu m'as offert ta vision précieuse de la psychiatrie avec ses leçons d'humanité. Travailler avec toi a été un réel privilège et restera une étape marquante de ma formation.

Ce lien professionnel et amical s'est individualisé et honore ceux qui nous précédés.

A Madame le Docteur Laura HATCHONDO,

*Praticien hospitalier,
Psychiatre.*

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury de thèse.

Je te remercie sincèrement pour cette transmission de savoirs et la qualité de tes conseils.

C'est une formidable aventure de bénéficier de ton compagnonnage.

A ma famille

A mes *parents*,

Merci pour votre affection immense et votre soutien infaillible.

A ma *mère*,

Merci pour la promesse de l'aube, la vocation de médecin que tu as perpétué.

A mon *père*,

Merci pour l'exemple de tes projets audacieux et de curiosité sur le monde.

A ma *sœur*,

Merci pour tout ce que nous avons en commun y compris ce métier.

A ma *grand-mère maternelle Linou*,

Merci pour le carpe diem et l'étoile à seize rais d'or.

A mon *grand-père maternel Dr Nicolas Zervoudis*,

Merci d'avoir voulu me transmettre le sens du travail.

A mes *grands-parents paternels*.

A mes *neveux Olympe et Hector*.

A mon *beau-frère Alexandre*.

Aux médecins qui m'ont formé,

Aux **Dr Sabrina Boudou**, **Dr Leslie Travart** et **Dr Sylvain Dupouy**,
Merci pour votre accueil indulgent en début d'internat et votre compagnonnage
en pédopsychiatrie tarn-et-garonnaise.

Au **Dr Damien Pierre**,
Merci pour ce semestre mémorable où j'ai eu tant d'enthousiasme à apprendre et
travailler à tes côtés.

Au **Dr Catherine Prévault**,
Merci pour l'exemple de ta bienveillance à l'égard des patients.

Au **Dr Serge Boubli**,
Merci pour votre confiance et la découverte de la psychiatrie à domicile.

Au **Dr Laure Vallaud-Poilblanc**,
Merci pour ton accompagnement avenant et ta pédagogie.

Aux **Dr Anne-Hélène Moncany**, **Dr Thomas Fovet** et **Dr Julien Da-Costa**,
Merci pour les acquis des projets amorcés.

Au **Dr Clara Letamendia**,
Merci pour ton enseignement précieux et inspirant.

Au **Dr Alice Rovira**
Merci pour ton encadrement rigoureux.

Aux **Dr Juliette Salles**, **Dr Adeline Clenet**, **Dr Marine Tréard**, **Dr Jean Olivier**,
Dr Estelle Willemet, **Dr Louis Richaud**, et **Dr Clémence Bichet**,
Merci pour votre compagnonnage si sympathique et motivant.

Au **Dr Nathalie Moliner**,
Merci pour ton optimisme facétieux et ta magie jazzy.

Au **Dr Anne-Laurence Marion**,
Merci pour la beauté là où il n'y en a plus.

Au **Dr Géraldine Pendaries**,
Merci pour ce départ en formule 1 d'une belle amitié.

Aux **Dr Thierry Montemayor** et au **Dr Clémence Boucly**,
Merci pour votre compagnonnage chaleureux en terres de sommeil.

Aux équipes paramédicales avec lesquelles j'ai eu le plaisir de travailler au fil des semestres de stage :

A l'équipe de l'hôpital de jour de Castelsarrasin et du CMP de Beaumont de Lomagne,

Merci pour notre temps ensemble.

A *Marie, Marine* et l'équipe de l'UF4,

Merci pour cette ambiance de service si sympathique et votre amitié.

A *Dominique*,

Merci pour ce sursaut de vie et de culture sur un Titanic institutionnel.

A *Hélène* et *Philippe* de l'EMIPSA,

Merci pour votre bonne humeur, le partage de votre riche expérience.

A *Agnès* et l'équipe de l'HAD Psydom31,

Merci pour notre travail synergique si agréable.

A *Morgane, Manu, Clémence, Laurence* et l'équipe de l'UF2,

Merci pour ce coup de cœur amical et un travail si agréable à vos côtés,

A l'équipe des Urgences psychiatriques dont certains m'ont connu externe, *Léa, Alex, Marion, Marie, Lucas, Ange-Lyn, Fabien, Laysa, Bastien, Baptiste, Sabrina, Alexandra, Océane, Emma, Belette, Sabine* et *le reste de l'équipe*.

Merci pour ces rigolades malgré les tempêtes et merci pour notre travail conjoint rendu agréable à vos côtés,

A *Céline*, aux deux *Véronique, Charlène, Aurore* et l'équipe de l'Unité du Sommeil,

Merci à pour votre travail quotidien indispensable.

Aux enseignants :

A *Mme Stéphanie Bîmes, Mme Michèle Hanoun* et *Mme Nathalie Soares*,

Merci pour votre aide capitale et votre mentorat qui ont contribué à la réussite du concours de première année de médecine.

Aux patients.

A mes amis,

A *Augusta*,

Merci pour Mykonos notre début, ta famille chaleureuse et surtout nos âmes cousines qui le resteront.

A *Clémentine et Julie*,

Merci pour notre amitié si pérenne et le trésor qu'elle représente pour moi.

A ma première rencontre *Céline*,

Merci pour la magie du Levant en commun et ton lyrisme dalidesque.

A *Cyrielle*,

Merci pour le grand mestre de la citadelle, Donatella et tant d'autres souvenirs heureux.

A *Agathe S.*,

Merci pour 17h et notre autodérision.

A *Lulu B, Diane, Luc, Jérôme, et Romain*.

A *Anna*,

Merci pour le parfum suave des chemins qui se croisent.

A mes amis du temps de l'internat,

Merci pour tous ces souvenirs :

Adélaïde l'espiègle (!), *Malena* championne de notre monde, *Paul* has a dream, *Arlette* et les 4 sandales perchées, *Valentin* compagnon de l'électrique, *Boris* chevalier du Lot, *Clémence Th.* filleule rugby chatons, *Gabriella* si belle nouvelle de te connaître, *Bastien* ovni indispensable, *Marion* yaourt citron et paradis, *Philippe* inoubliable Pharmacogérard, *Thibault* Christian Malette pas fatigué, *Valentine* RRRrrrr!!!, *Ludmilla* le Dodogérard, *Isabelle* éternel disco snake, *Chloé* rires et coffre de voiture, *Lise* ta gentillesse olympienne, *Lisa* apprentie psychiatre !, *Loïc* malice inspirante, *Tiphaine* bombe de vie, *Clémence N.* petit soleil de l'internat ...

Au Little Limoges dont *Nono, Juliette, Jordan*,

Merci pour cette petite place dans la tribu.

A *Tristan* l'iaologue tahitien et *Natacha* ton aide wordesque,

Merci pour le souvenir de votre passage si solaire en stage.

A *Johanna, Corentin, Hélène P, Laureen, Hélène A et Eloise (Hélène !)*,
Merci pour ce semestre de challenges à vos côtés et votre soutien.

A *Clara, Ines, Mélina*,
Merci d'avoir été des mesdames mesdames turbo cointernes brioches incroyables,
des fous rires mémorables.

A *Pauline*,
Merci pour ta sérénité quotidienne et ton amitié si généreuse.

A *Anne*,
Merci pour les paillettes éternelles, ton énergie contagieuse et le sage passage.

A *Aurélie*,
Merci au cœur de l'océan et à ton immense générosité.

A *MCha*,
Merci pour notre magnifique rencontre stellaire et ton inestimable *Titi*.

A *Léa*, mon Pipou max 2000,
Merci à cette providence d'avoir pu être ton cointerne et de devenir ton ami.

A *Johann*,
Merci pour nos odyssées passées et futures, les sous-marins, tes mots justes. Merci
pour ta relecture de ce travail.

SERMENT D'HIPPOCRATE

“Au moment d’être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j’y manque.”

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	2
INTRODUCTION.....	3
LES 3 CAS CLINIQUES	5
CAS CLINIQUE NUMERO 1 : MJ	5
CAS CLINIQUE NUMERO 2 : RL	6
CAS CLINIQUE NUMERO 3 : LM	8
DISCUSSION	11
LA CREATION DU SYNDROME ET SON ENRICHISSEMENT PROGRESSIF	11
UNE SIMILITUDE CONTROVERSEE AVEC LES TROUBLES THYMIQUES	11
SI LE KLS EXISTE BEL ET BIEN, EST-IL SURDIAGNOSTIQUE ?	14
QUEL IMPACT CLINIQUE AURAIT UNE REVISION DU KLS ?	14
LES QUESTIONS SPECIFIQUES QUE LES CAS DE TOULOUSE SOULEVENT	15
QUELLES PERSPECTIVES POUR LES PATIENTS ?	15
CONCLUSION	17
BIBLIOGRAPHIE	18

ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DS : Dérivation Standard

DSM3 : 3^e édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

DSM5 : 5^e édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

ICSD3 : 3^e édition de l'International Classification of Sleep Disorders

IgG : Immunoglobuline de type G

IgM : Immunoglobuline de type M

KLS : Syndrome de Kleine-Levin

T3L : triiodothyronine libre

T4 : thyroxine

TGP : Glutamate Pyruvate Transaminase

TGO : Glutamate Oxaloacétate Transaminase

TBP : Trouble bipolaire de l'humeur

TEP-scanner cérébral au FDG : tomographie cérébrale par émission de positons au 18 fluorodésoxyglucose

TSH : Thyréostimuline

INTRODUCTION

Le sommeil est un état neurocomportemental récurrent et réversible, généralement caractérisé par un décubitus postural, une quiescence comportementale et une réactivité réduite. Son architecture est marquée par la répétition de cycles composés de sommeil lent et paradoxal. Ceci se traduit sur l'électroencéphalogramme par des modifications de l'activité cérébrale permettant de déterminer les différents stades de sommeil. L'intensité et la durée du sommeil sont soumis à une régulation homéostatique et circadienne. Le sommeil est affecté par les expériences de l'éveil. Outre ses effets réparateurs sur de nombreuses fonctions de l'organisme, le sommeil vise à optimiser les fonctions neurocomportementales de veille.

La somnolence diurne excessive est une incapacité à rester éveillé et alerte pendant la journée qui entraîne des épisodes de besoin irrépressible de dormir ou d'accès de somnolence non intentionnels. Elle peut être associée à des troubles de l'attention soutenue, des comportements automatiques, des troubles cognitifs, un besoin accru de sommeil, une inertie de sommeil etc... Elle se différencie de la fatigue qui correspond à l'épuisement progressif des performances physiques, cognitives et psychiques en lien avec un effort. Le trouble hypersomnolence altère le fonctionnement de l'individu et s'expliquerait par une atteinte supposée du fonctionnement des systèmes d'éveil.

Les troubles du sommeil sont répertoriés dans la 3^e édition de l'International Classification of Sleep Disorders. Ainsi il existe : les troubles insomnies, les troubles respiratoires du sommeil, les troubles hypersomnolence d'origine centrale, les troubles du rythme circadien veille-sommeil, les troubles parasomnies et les troubles moteurs liés au sommeil.

Nous détaillons les troubles hypersomnolence d'origine centrale. Il en existe 3 types : la narcolepsie, l'hypersomnie idiopathique et le Syndrome de Kleine-Levin (KLS).

Dans la narcolepsie de type 1, il y a une atteinte objectivée et irréversible des neurones à hypocrépine. Dans la narcolepsie de type 2, l'atteinte des neurones à hypocrépine est supposée et les troubles peuvent être réversibles.

Les symptômes de la narcolepsie associent une somnolence diurne excessive avec des endormissements incoercibles et, de façon variable : des cataplexies (perte de tonus musculaire déclenchées par un stimulus émotionnel), des paralysies du sommeil, des hallucinations hypnagogiques ou hypnopompiques. Le diagnostic est clinique et paraclinique (polysomnographie et tests itératifs de latence d'endormissement).

L'hypersomnie idiopathique, diagnostic différentiel des narcolepsies, est une entité sémiologique qui comprend une plainte d'hypersomnolence associée à des accès de sommeil incoercibles sans sommeil paradoxal, un allongement du temps de sommeil et une inertie du sommeil.

Le KLS, parfois appelé Syndrome de la belle au bois dormant, est un syndrome aux frontières de la neurologie et de la psychiatrie. Selon la classification actuelle de l'ICSD3, les symptômes peuvent comprendre une hypersomnolence (jusqu'à 20h/j de sommeil), une désinhibition à type d'hypersexualité et de mégaphagie, une déréalisation, une apathie majeure, un

dysfonctionnement cognitif, un puérilisme, une anxiété, des hallucinations, des idées de référence et des idées de grandeur.

Le KLS survient au cours de l'adolescence et majoritairement chez les garçons.

Sa cause demeure inconnue. Les facteurs favorisants et déclencheurs sont mal identifiés, néanmoins on peut citer un épisode infectieux et fébrile. Les épisodes durent en moyenne une à plusieurs semaines. Il est décrit une rémission symptomatologique totale entre les épisodes. Quant aux épisodes, leur fréquence diminue jusqu'à disparaître dans la plupart des cas à l'âge adulte.

Sa prévalence est de l'ordre de 3 cas par million.

Les examens complémentaires à visée diagnostique ne sont pas contributifs. Le diagnostic est clinique.

Au niveau thérapeutique, il y a les traitements de la crise et de fond.

Les traitements de la crise sont :

- Soit une abstention thérapeutique,
- Soit à visée psychiatrique (anxiolytiques et antipsychotiques dans l'AMM),
- Soit avec pour cible l'hypersomnolence (AMANTADINE ou corticoïdes hors AMM).

A noter, que les préconisations de traitement de la crise s'appuient uniquement sur des synthèses d'expérience sur études de cas. Aucune étude randomisée contre placebo n'a été réalisée.

Les traitements de fond sont :

- Soit une abstention thérapeutique,
- Soit un thymorégulateur avec le LITHIUM traitement le mieux établi (efficacité soulignée uniquement par une étude de cas contrôle, aucune étude randomisée contre placebo), le VALPROATE, voire la LAMOTRIGINE ou encore la CARBAMAZEPINE.

L'indication thérapeutique est fonction de l'intensité et de la fréquence des crises (1).

En pratique clinique, le diagnostic est complexe en partie du fait sa faible prévalence et l'aspécificité de ses symptômes. Les symptômes du KLS sont communs avec certains des pathologies neurologiques et psychiatriques.

En effet, y compris au cours de leur suivi, les symptômes des patients avec KLS questionnent surtout étant donné leur similitude avec les symptômes thymiques. C'est-à-dire les symptômes retrouvés dans le trouble bipolaire de l'humeur et le trouble schizoaffectif selon le DSM5.

Nous vous présenterons trois cas cliniques de patients avec KLS suivis au CHU de Toulouse. Puis nous proposerons une réflexion nosographique en s'appuyant sur la littérature internationale consacrée à ce sujet. La visée de ce travail est l'optimisation des prises en charge et la prévention de l'aggravation des troubles.

LES 3 CAS CLINIQUES

Cas clinique numéro 1 : MJ

Nous présentons le cas d'un homme de 23 ans, atteint d'un Syndrome de Kleine-Levin avec 6 récurrences dès 13 ans dont les symptômes vont s'enrichir de manifestations psychiatriques soit 4 décompensations maniaques dès 18 ans.

Il n'est pas rapporté d'antécédent médical personnel particulier.

Ses antécédents médicaux familiaux sont un trouble bipolaire de l'humeur chez son oncle et sa tante paternels, un doute sur un trouble bipolaire de l'humeur chez son oncle maternel et, un trouble psychiatrique non spécifié traité par neuroleptique injectable mensuel chez sa grand-mère paternelle.

Le Syndrome de Kleine-Levin a commencé à l'âge de 13 ans sans facteur déclenchant retrouvé. Il n'est pas retrouvé de mention du stade pubertaire dans le dossier médical. L'épisode inaugural de Syndrome de Kleine-Levin est médicalisé à l'Hôpital de Enfants du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. Les symptômes sont hypersomnie, apathie, désinhibition et amnésie des comportements clastiques. Leur durée est 10 jours. Les examens réalisés sont sans particularité (électroencéphalogramme et l'analyse toxicologique des urines). Aucun examen d'imagerie cérébrale n'est réalisé.

A 14 ans, un second épisode de Syndrome de Kleine-Levin est médicalisé au cours duquel est réalisé un enregistrement électro-encéphalographique percritique (avec notamment la présence de bouffées d'ondes théta diurnes). Les symptômes sont hypersomnie et ralentissement psychomoteur.

Un traitement éveillant par MODAFINIL 200 mg/j à la demande est prescrit. Toutefois, ce traitement ne sera pas pris par le patient, faute d'épisode.

A 15 ans, deux épisodes de Syndrome de Kleine-Levin sont rapportés. Les symptômes sont superposables à ceux des épisodes précédents. Le MODAFINIL à 400 mg/j a une inefficacité relative et est mal toléré (vomissements et diarrhée).

A 16 ans, une hospitalisation au Centre National de Référence pour les Maladies Rares du Sommeil de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière (service du Pr Arnulf) confirme le diagnostic et infirme la nécessité d'un traitement de fond.

A 17 ans, survient un tableau clinique atypique. Il comprend une production hallucinatoire oniroïde et délirante à thématique persécutoire. Il fait suite à une insomnie et s'accompagne d'une hypersomnie. Le patient est hospitalisé en urgence dans un service de psychiatrie. L'examen médical non psychiatrique est sans particularité (scanner cérébral, bilan sanguin). Le traitement médicamenteux de crise associe neuroleptique et anxiolytique : LOXAPINE (jusqu'à 50 mg/j), de l'OXAZEPAM (jusqu'à 30 mg/j) et de la RISPERIDONE (2 mg/j). L'hospitalisation dure 13 jours avant un retour au domicile des parents. Le traitement de sortie est thymorégulateur par VALPROATE 500 mg/j et anxiolytique par OXAZEPAM. Le patient est observant pendant 2.5 mois et l'arrêt du traitement est motivé par une plainte de de somnolence diurne excessive et troubles de la concentration. Sur le plan diagnostique, une concertation pluriprofessionnelle a lieu entre les spécialistes des troubles du sommeil du Centre

Hospitalier Universitaire de Toulouse et le Centre National de Référence pour les Maladies Rares du Sommeil de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière. Elle conclue que cet épisode atypique est une récurrence du Syndrome de Kleine-Levin.

La famille du patient ne rapporte pas d'incidence particulière sur la scolarité avec des résultats satisfaisants dans une filière de baccalauréat professionnel dans le domaine de lavente . Toutefois, il n'obtient pas son diplôme.

Depuis l'épisode qualifié de récurrence de son KLS à 17 ans, il persiste une conviction délirante persécutoire « d'ensorcellement ».

Entre 18 et 23 ans, le patient a été hospitalisé aux Urgences psychiatriques du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse puis au décours en hospitalisation traditionnelle de psychiatrie pour quatre décompensations d'allure maniaque. Les symptômes sont une humeur labile, une instabilité psychomotrice, une insomnie sans fatigue, des menaces de passage à l'acte autoagressif par défenestration et des menaces de passage à l'acte hétéroagressif sous tendues par un vécu délirant. Il existe un délire de thématique persécutoire et mégalomaniac, de mécanisme interprétatif et intuitif, en réseau et d'adhésion totale.

La fréquence est annuelle et le tableau clinique constant. Les facteurs de stress sont une inobservance voire un arrêt des traitements thymorégulateurs et des troubles du sommeil prodromaux imputables au non-respect de la régularité du rythme veille-sommeil (insomnie sans fatigue).

Il existerait une consommation rare d'alcool et de cannabis.

Le régime de ces quatre hospitalisations est celui de soins psychiatriques sans le consentement du patient.

Sur le plan médicamenteux, le premier épisode maniaque est traité par VALPROATE 500 mg/j, les trois autres par LITHIUM 1000 mg/j.

A chaque sortie d'hospitalisation, le patient rompt le suivi psychiatrique ambulatoire instauré et arrête les traitements médicamenteux. Le patient motive son refus de soin par un déni de tout trouble.

Cas clinique numéro 2 : RL

Nous présentons le cas d'un homme de 37 ans, atteint d'un Syndrome de Kleine-Levin avec 6 récurrences entre 14 ans et 15 ans.

Ses antécédents médicaux personnels sont une allergie aux acariens et des énurésies secondaires jusqu'à l'âge de 8 ans.

Ses antécédents médicaux familiaux sont un épisode dépressif caractérisé chez son grand-père paternel et chez sa grand-mère maternelle, et le suicide de son oncle paternel.

Le Syndrome de Kleine-Levin a commencé à l'âge de 14 ans sans facteur retrouvé. Le stade pubertaire est de type A2-P3-T3 selon la classification de Tanner.

Des troubles du comportement motivent la famille du patient à consulter un pédopsychiatre de ville qui les adresse à un neurologue de ville. Ce dernier les adresse l'Hôpital de Enfants du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse.

Les symptômes sont hypersomnie (18-20h/j), mégaphagie, thymie basse, instabilité psychomotrice, irritabilité et bizarrerie du contact. Leur durée est de dix jours.

L'électroencéphalogramme et l'analyse toxicologique urinaire sont sans particularité. Aucun examen d'imagerie cérébrale n'est réalisé.

Le patient a 5 autres récurrences respectivement à 1 mois, 2 mois, 3 mois, 4 mois et 13 mois (où il a alors 15 ans) après l'épisode inaugural de Syndrome de Kleine-Levin. Les intervalles entre les épisodes sont libres de tout symptôme.

Second épisode. Les symptômes sont les mêmes et s'enrichissent de désorientation spatiotemporelle et hypersexualité (équivalent masturbatoire et exhibitionnisme).

Troisième épisode. Les symptômes sont les mêmes et s'enrichissent d'un fléchissement thymique plus sévère avec charge anxieuse.

L'électroencéphalogramme et le dosage des catécholamines urinaires et de leurs catabolites sont sans particularité. Un holter-électroencéphalogramme avec électro-oculogramme et électromyogramme mentonnier (soit un équivalent d'enregistrement polysomnographique ambulatoire) nocturne est en faveur d'une augmentation du temps de sommeil sur 24h (durée de sommeil de 14h) et d'une avance de phase avec sommeil paradoxal précoce. Une scintigraphie cérébrale est en faveur d'une hypoperfusion cérébelleuse droite et pariéto-occipitale gauche, le rapport de perfusion tronc/cortex est de 0.75.

Un traitement médicamenteux par CARBAMAZEPINE 400 mg/j est prescrit.

Quatrième épisode. Les symptômes sont les mêmes.

Une seconde scintigraphie cérébrale est en faveur d'une hypoperfusion cérébelleuse droite et pariéto-occipitale gauche mais moins marquée que sur la première ; le rapport de perfusion tronc/cortex s'améliore à 0.85.

La posologie de CARBAMAZEPINE est majorée à 800 mg/j devant la récurrence de l'épisode et la croissance statur pondérale.

Cinquième épisode. Les symptômes sont les mêmes.

Le MODAFINIL prescrit a une efficacité relative tant sur la durée que l'intensité des symptômes. Le traitement par CARBAMAZEPINE est remplacé par du LITHIUM dont la posologie est rapidement à 1400 mg/j. La lithémie est régulièrement contrôlée avec comme dose cible 50-100 mmol/L.

Sixième épisode, à 13 mois du premier. Le patient a 15 ans. Les symptômes sont les mêmes. Il fait suite à 8 mois sans épisode. Il est en partie expliqué par une baisse de la lithémie malgré l'observance.

Le patient est revu en consultation à 1 mois et 4 mois de ce dernier épisode, le traitement a une efficacité relative. Une acné non confluent et une prise pondérale (prise de 14kg en 1 an, passant de 0.5 DS à 1.5 DS avec une taille maintenue à 0.5 DS) sont qualifiées d'iatrogènes et imputées au LITHIUM. Le patient poursuit sa scolarité en seconde avec section sportive. Son caractère a évolué vers l'introversion. Auparavant, ce jeune homme, scolarisé en classe de 3^e avec loisirs très investis, était décrit comme très actif, sthénique, perfectionniste et avec un tempérament anxieux.

Le patient est ensuite perdu de vue pendant 23 ans. A 37 ans, il sollicite les spécialistes du sommeil et de sa pathologie du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse adressé par son médecin généraliste.

La demande du patient est alors de savoir s'il existe un lien entre le Syndrome de Kleine-Levin à l'adolescence et ses difficultés de fonctionnement actuelles.

M. est pascé et père d'une fille de 5 ans. Il pratique le foot : s'entraîne 3 fois par semaine et joue un match par semaine.

Sur le plan professionnel, il a été sportif professionnel jusqu'à la trentaine. A l'arrêt de la carrière sportive, il a été employé successivement trois fois avec des difficultés diverses. Il est actuellement au chômage et en recherche d'emploi.

Il consomme occasionnellement de l'alcool. Il ne fume pas et ne rapporte aucune consommation d'autres toxiques.

Il décrit un pessimisme, un vécu de solitude et de marginalité vis à vis de la société. Son discours est centré sur ses craintes de revivre un échec professionnel. Son entourage rapporte une récurrence de fléchissement thymique toutes les 3 semaines avec atténuation au décours. Il a pu être décrit comme "euphorique" avec des projets d'investissement immobilier. Cette alternance de phases thymiques hautes et basses (entre "optimisme" et "pessimisme") était également décrite quand il était footballeur professionnel de ses 20 à 30 ans.

Il existe un vécu négatif de la période active du Syndrome de Kleine-Levin et des effets indésirables imputés au LITHIUM comme l'acné et un vécu de limitation d'activité sportive.

Sur le plan du sommeil, il se couche vers 23:00-23:30 et se lève vers 07:45 spontanément en général, soit un temps de sommeil aux alentours de 9h. Il ne rapporte pas d'éveil nocturne. Il ne pratique pas régulièrement la sieste. Il n'existe pas de plainte relative au sommeil.

Sur le plan psychique, la thymie est basse et il existe des ruminations anxieuses en lien avec la thématique professionnelle.

Cette année, il a consulté un psychiatre mais ne semble pas avoir investi le suivi.

Au vu de la plainte de fragilité et des variations thymiques, de la plainte de difficulté à gérer ses émotions, les préconisations en consultation sont la poursuite d'un suivi spécialisé psychiatrique avec un traitement thymorégulateur et un suivi psychothérapeutique.

Cas clinique numéro 3 : LM

Nous présentons le cas d'un homme de 18 ans, atteint d'un Syndrome de Kleine-Levin avec 6 récurrences entre 10 ans et 17 ans.

Ses antécédents médicaux personnels sont une prématurité (à 36 semaines d'aménorrhée en raison d'un placenta praevia accreta pour la mère), des énurésies secondaires de 8 à 10 ans et une migraine ophtalmique typique (après activité physique, caractérisée par une douleur rétrooculaire battante avec scotome et une fréquence rare).

Ses antécédents médicaux familiaux sont un épisode dépressif caractérisé et une migraine ophtalmique typique chez sa grand-mère maternelle, et syndrome de Parkinson chez son oncle maternel.

Le Syndrome de Kleine-Levin a commencé à l'âge de 10 ans dans un contexte d'infection par Campylobacter et mycoplasme. Il n'est alors pas pubère.

L'épisode inaugural est médicalisé à l'Hôpital de Enfants du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. Les symptômes sont une diarrhée infectieuse puis s'accompagnant de vécu anxieux et interprétatif, déréalisation, dépersonnalisation, ralentissement psychomoteur et hypersomnie (20 h/j). L'évolution dans le service est marquée par l'alternance de somnolence et d'agitation avec pleurs.

L'électroencéphalogramme initial présente des anomalies à type de surcharge en ondes lentes temporo-occipitales bilatérales et postérieures, prédominant à droite. L'imagerie par résonance magnétique cérébrale montre une augmentation diffuse de l'espace épidual postérieur à l'étage dorsal avec des prises de contraste diffuses, des plages centrales non réhaussées. Au préalable, plusieurs essais vains de ponction lombaire seront réalisés pouvant expliquer les résultats des imageries cérébrales.

De multiples électroencéphalogrammes réalisés tous les deux jours sont améliorés avec un rythme de fond à en moyenne à 7 Hz postérieur et réactif. Il y a une persistance de surcharge en ondes lentes bilatérales et prédominant à droite.

Le bilan infectieux a comme anomalie une sérologie *Mycoplasma pneumoniae* positive en IgG et IgM. La coproculture est en faveur d'une infection à *Campylobacter jejuni*.

Le bilan thyroïdien a comme anomalie une T4 légèrement augmentée à 19.2 pg/L pour N > 17 avec T3L et TSH dans la norme.

Le bilan hépatique a comme anomalie des TGP légèrement augmentées à 46 UI/L.

Les imageries par résonance magnétique cérébrale et médullaire sont sans particularité.

Un traitement antiinflammatoire par corticoïdes à haute dose par voie intraveineuse en bolus est conduit.

Un traitement antibiotique par JOSACINE est prescrit pour 14 jours.

Un traitement psychotrope par ARIPIRAZOLE est introduit sur avis pédopsychiatrique et est stoppé devant des dystonies iatrogènes. La prescription de sortie comprend du CLONAZEPAM 6 gouttes/j pendant 10 jours.

Après un intervalle libre de 10 jours, il y a une réapparition symptomatique soit un deuxième épisode. Le patient est hospitalisé.

L'électroencéphalogramme réalisé est sans particularité.

A nouveau, un traitement antiinflammatoire par corticoïdes à haute dose par voie intraveineuse en bolus est conduit.

Un traitement psychotrope à visée sédatrice par HYDROXYZINE 50 mg/j et CLONAZEPAM 4gttes/j.

Un traitement thymorégulateur par VALPROATE DE SODIUM 800 mg (en deux prises) est instauré. Un suivi pédopsychiatrique est initié.

Les apprentissages sont normaux et les résultats scolaires satisfaisants. Le patient a retrouvé son état antérieur selon par ses proches.

Après 3 mois de traitement, le traitement par HYDROXYZINE 50 mg/j et CLONAZEPAM 4gttes/j est interrompu. La stratégie médicamenteuse est celle d'une fin programmée du traitement par VALPROATE DE SODIUM. En ce sens, la posologie est baissée à 600 mg/j. A 3 mois de traitement, la concentration sanguine résiduelle de VALPROATE DE SODIUM dosé à titre systématique à 75 mg/L est dans l'intervalle thérapeutique (50-100 mg/L).

Lors de la première année du Syndrome de Kleine-Levin où il a 10-11 ans, il y a 6 épisodes d'une durée de 9 à 16 jours. Chaque épisode comporte une hypersomnie, des troubles cognitifs, une apathie, une déréalisation, des troubles du comportement, des idées d'empoisonnement, une angoisse, une tristesse, une régression et une irritabilité.

Le Syndrome de Kleine-Levin évolue dans le sens d'une raréfaction des épisodes avec 2 épisodes la seconde année où il a 11-12 ans. Une prise en charge conjointe est débutée avec le Centre National de Référence pour les Maladies Rares du Sommeil de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière.

Le 7eme épisode est marqué par une symptomatologie moins bruyante au début et une insomnie à la fin. Un facteur déclenchant rapporté est un stress scolaire.

Un TEP-scanner cérébral au FDG est réalisé à 1 an du premier épisode. Le profil métabolique est en faveur d'une atteinte temporale bilatérale prédominant à droite.

Le traitement par VALPROATE DE SODIUM est réaugmenté à 800 mg/j. Un traitement anxiolytique par HYDROXYZINE 25 mg/j est à nouveau prescrit à la demande. Un traitement par AMANTADINE 200 mg par prise est prescrit avec inefficacité relative.

Le 8eme épisode est marqué par un début et une fin brutaux sans insomnie. Un facteur déclenchant rapporté est une dette de sommeil lors de vacances dans une station balnéaire. La symptomatologie de ces deux épisodes s'enrichit d'hallucinations olfactives, « l'eau a une odeur bizarre », voire cénesthésiques, ressenti de « picotements dans les mains ».

Le traitement par VALPROATE DE SODIUM est augmenté à 900 mg/j du fait de la croissance staturopondérale corrélée à la concentration sanguine résiduelle de VALPROATE DE SODIUM.

En dehors des crises, la scolarité est normale. L'aide scolaire s'appuie sur un Plan d'Accueil Individualisé. Le patient est décrit stable sur le plan psychologique. Un ralentissement psychomoteur visible sur les tests psychométriques à un an du premier épisode ne semble pas le gêner pour sa scolarité. A deux ans du premier épisode, les difficultés attentionnelles se stabilisent et il y a une nette amélioration de la mémoire de travail située dans les normes supérieures.

Des épisodes d'énurésie secondaires fréquents sont rapportés. Un traitement par OXYBUYNINE 5 mg/j est prescrit sur avis urologique. Il y a une efficacité relative. La durée du traitement est de 6 mois.

Il n'y a aucun épisode lors de la 3^e année du Syndrome de Kleine-Levin.

Lors de la 4e année du Syndrome de Kleine-Levin où il a 14-15 ans, le 9^e épisode a lieu. Les symptômes sont une hypersomnie (21 h/j), une franche déréalisation, un ralentissement cognitif, une apathie, une perte d'appétit, et une charge anxieuse inférieure à celle des épisodes précédents. Le traitement par VALPROATE DE SODIUM est augmenté à 1000 mg/j et la galénique est modifiée pour une libération prolongée et une prise unique.

Entre les crises, les apprentissages sont normaux et les résultats scolaires satisfaisants. Il existe une plainte de harcèlement scolaire avec un vécu négatif et une note anxieuse.

Lors de la 5e année du Syndrome de Kleine-Levin où il a 15-16 ans, le 10^e épisode a lieu. Les symptômes sont similaires à ceux du précédent épisode.

Le traitement par VALPROATE DE SODIUM est augmenté à 1250 mg/j du fait de la croissance staturopondérale corrélée à la concentration sanguine résiduelle de VALPROATE DE SODIUM.

Lors de la 6^e et de la 7^e année du Syndrome de Kleine-Levin, le patient ne rapporte aucune crise. Mais il existe des phases d'insomnie favorisées par le stress et les ruminations malgré le traitement par VALPROATE DE SODIUM. Ces phénomènes reviennent par périodes de cinq jours avec un retentissement diurne s'il dort moins de 7 heures. L'indication de traiter par VALPROATE DE SODIUM est maintenue. Notons que lors d'une erreur de prise médicamenteuse, valproate sous forme standard et non à libération prolongée, LM a été décrit par ses proches avec une thymie haute et une accélération de la pensée.

DISCUSSION

La création du syndrome et son enrichissement progressif

Tout commence avec une des premières descriptions de KLS qui réalisée au XIXe siècle (1862) par le psychiatre français Brierre de Boismont. Il décrit un cas associant hypersomnie récurrente, « mégaphagie » et agitation psychomotrice (2).

Cependant, il faudra attendre le début du XXe siècle (1925) pour que le neurologue allemand Kleine décrive à nouveau 9 cas associant hypersomnie récurrente et « mégaphagie » (pour 2 cas sur 9) (3).

Peu de temps après en 1936, le psychiatre américain Levin écrit 10 cas associant hypersomnie récurrente et mégaphagie (4).

Ce n'est qu'en 1962, les médecins militaires Critchley et Lovell Hoffman décrivent 11 cas de militaires associant hypersomnie récurrente et « mégaphagie » et y confèrent l'appellation de Syndrome de Kleine-Levin (5).

Un tournant dans la description sémiologique a lieu en 2005. L'équipe du Pr Arnulf, neurologue à l'Hôpital Pitié-Salpêtrière réalise une méta-analyse inédite. Cette étude référence 186 cas cliniques entre 1962 et 2004. La sémiologie du syndrome est révisée avec les rajouts suivants : hypersexualité, déréalisation, syndrome dépressif. Sur le plan thérapeutique, le traitement par Lithium apparaît supérieur aux alternatives médicamenteuses (6).

En 2008, l'équipe du Pr Arnulf, neurologue du Centre National de Référence pour les Maladies Rares du Sommeil récemment créé de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière publie les résultats d'une cohorte de 108 cas internationaux. Les conclusions sont en faveur d'un changement de paradigme. En effet, la « triade » (hypersomnie, « mégaphagie » et hypersexualité) n'est présente que seulement dans 45% des cas tandis que les symptômes suivants hypersomnie, confusion, apathie, déréalisation et irritabilité dans quasiment 100% des cas (7).

Une similitude controversée avec les troubles thymiques

Les symptômes du KLS qu'ils soient historiques ou actuels sont aspécifiques et peuvent être tous retrouvés de manière indépendante ou combinée dans les troubles thymiques.

Quant aux symptômes du Trouble bipolaire de l'humeur (TBP), ils sont relevés et identifiés depuis l'Antiquité. Son appellation a pu être reformulée au cours des siècles avec manico-melancolicus au XVIIe siècle, psychose maniacodépressive à la fin du XIXe siècle et depuis 1980, TBP. L'appellation apparaît avec la troisième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM3) et se conserve au cours des révisions ultérieures.

Ainsi, avant la création du KLS, les cas que l'on qualifierait aujourd'hui de KLS pouvaient être apparentés à des troubles thymiques.

Aujourd'hui, la littérature internationale insiste sur une dichotomie entre trouble thymique et le très récent KLS.

Pourtant, on observe un chevauchement et une redondance sémiologiques entre le KLS décrit dans l'ISCD3 et le TBP décrit dans le DSM3 (**Tableau 1, Figure 1**).

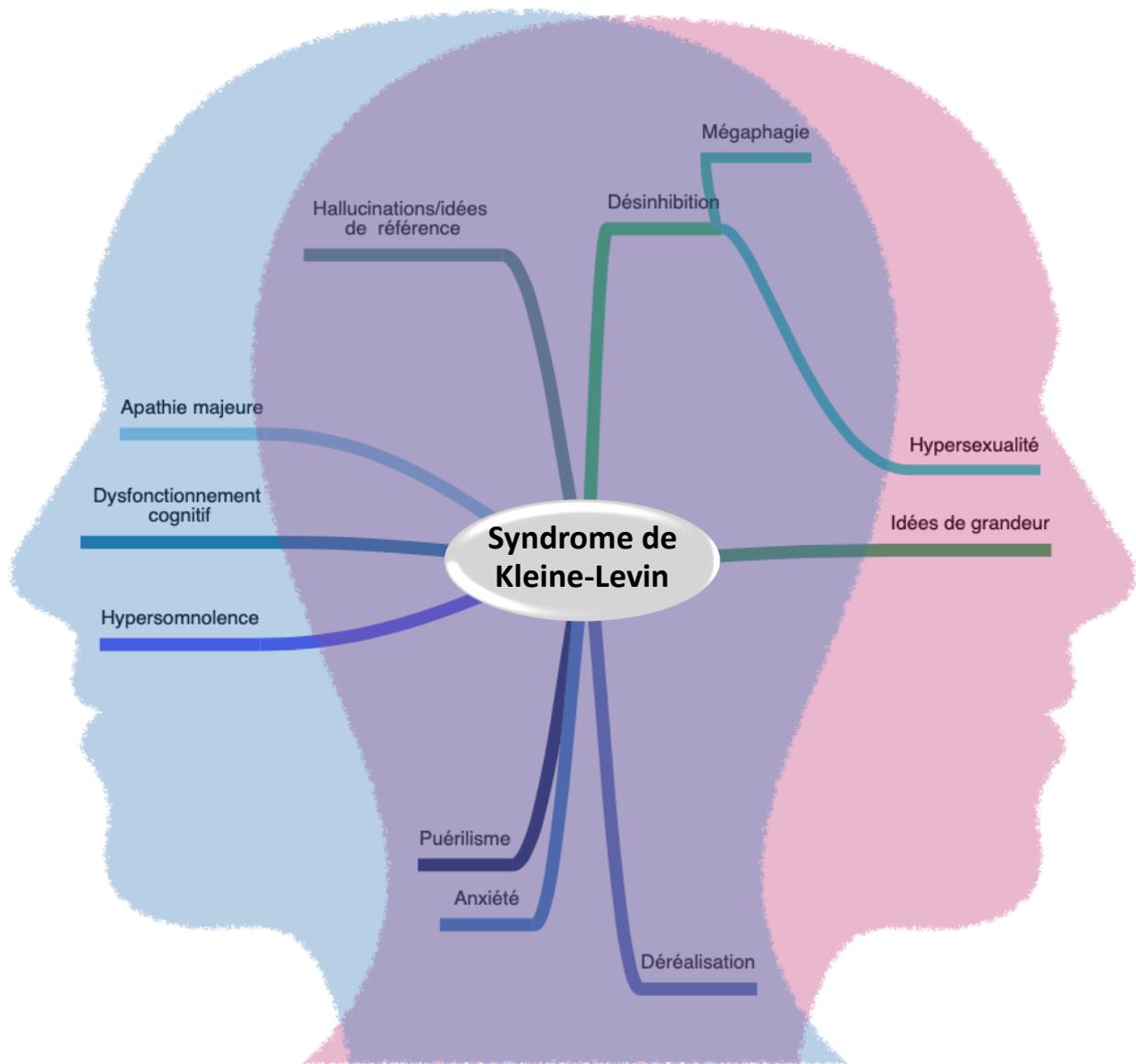


Figure 1 : Les symptômes du KLS selon l'ICSD3 au sein du spectre des symptômes thymiques du TBP selon le DSM5

Visage bleu : Spectre des symptômes dépressifs

Visage rose : Spectre des symptômes maniaques

Symptômes KLS pouvant être présents dans ?	Manie/ hypomanie	Épisode dépressif caractérisé
Hypersomnolence (2 jours à quelques semaines)		X
Dysfonctionnement cognitif	X	X
Déréalisation	X	X
Apathie majeure		X
Hypersexualité	X	
Mégaphagie	X	X
Puérilisme	X	X
Idées de grandeur	X	
Hallucinations/idées de référence	X	X
Anxiété	X	X

Tableau 1 : Les symptômes du KLS selon l'ICSD3 au sein du spectre des symptômes thymiques du TBP selon le DSM5

Le KLS est communément reconnu comme une maladie neurologique avec des marqueurs inflammatoires à l'imagerie fonctionnelle per critique, entre les épisodes ainsi qu'en post-mortem. Cela a permis, pendant des années, de l'individualiser des troubles de l'humeur. Or les travaux récents sur le TBP mettent également en évidence une neuroinflammation (8), et un stress oxydatif per critique (9), intercritique ainsi qu'en post-mortem (10).

Par ailleurs, des études portant sur les patients avec un TBP et leurs apparentés retrouvent des altérations cognitives et des troubles du sommeil apparaissant 5 à 6 ans avant la première décompensation (11).

Pour le KLS, une des hypothèses génétiques est celle d'une modification du gène TRANK1 (12) qui semble être également retrouvé dans le TBP (13).

En outre, cette distinction entre le KLS et le TBP était confortée par une série de 26 patients avec KLS perfusés en corticoïdes pour lesquels il n'y a pas eu de virage maniaque (1,14). Pourtant, la littérature scientifique allègue seulement 5% d'effet psychiatrique lors d'utilisation de corticoïde dans les années 80 (15). Des publications scientifiques plus récentes infirment l'imputabilité systématique d'une dysthymie aux corticoïdes, y compris en l'existence de comorbidités psychiatriques. Ils suggèrent toutefois une prudence à l'introduction et au cours de ce traitement médicamenteux (16,17). Le Vidal ne contre-indique pas la corticothérapie dans le TBP.

Enfin, en pratique les traitements médicamenteux du KLS dominés par le LITHIUM sont les mêmes que dans le TBP. D'ailleurs, le LITHIUM n'est utilisé pour nulle autre indication que les troubles thymiques. Le VALPROATE DE SODIUM antiépileptique est fréquemment utilisé à visée thymorégulatrice.

A l'étape diagnostique, aucun examen complémentaire (biologie, imagerie) n'est diagnostique et encore moins pathognomonique, comme pour les troubles psychiatriques.

Malgré ces conjectures, aujourd'hui coexistent deux « maladies » : un syndrome, le KLS et un trouble, le TBP. On assiste donc à des comorbidités KLS et TBP dans les descriptions sémiologiques actuelles (18).

Si le KLS existe bel et bien, est-il surdiagnostiqué ?

En parallèle de ceci, des études rapportent que le KLS favorise les décompensations psychiatriques chez 20% des cas, avec des cas qui étaient prémorbides (1). Avec le KLS révisé et sa vulgarisation, on observe une augmentation croissante de cas diagnostiqués.

Parmi tous les nouveaux cas de KLS diagnostiqués, y a-t-il 20% de KLS douteux c'est-à-dire ceux avec comorbidités psychiatriques latentes ou patentes ? Ces cas pourraient correspondre donc à des pathologies psychiatriques non diagnostiquées.

En poursuivant la réflexion s'il y a 20% de cas de KLS douteux, il y aurait 80 % d'authentiques. On peut se demander quels sont les symptômes authentiques : ancienne triade ou nouveau paradigme des années 2000 ?

Pour Kleine neurologue, Levin psychiatre et leurs prédécesseurs, il existe un syndrome et non pas un trouble qui les questionne. Finalement pas un trouble à proprement parler, plutôt une invitation à communiquer dans la communauté scientifique et une demande d'aide à la prise en charge.

La pratique clinique et les trois cas de Toulouse décrits ci-dessus sont en faveur d'une superposition avec une forme prodromique de trouble de l'humeur chez l'enfant. Des travaux récents mettent en évidence que le début du TBP est marqué par des symptômes frustrés et aspécifiques notamment de l'anxiété, des symptômes dissociatifs et des troubles du sommeil. La composante thymique apparaît bien plus tard (19). Concernant les trois cas décrits, il apparaît un éventuel biais de sélection. Toutefois, l'existence d'antécédents familiaux thymiques est encombrante dans le diagnostic de KLS.

On peut se questionner sur les résistances de la communauté scientifique de classer le KLS dans les troubles de l'humeur quand il existe une hétérogénéité du trouble du spectre bipolaire avec les différents type de TBP (classification d'Akiskal) (20,21)), la polarité dominante (22), le trouble cyclothymique, la personnalité hyperthymie(23) etc (**Tableau 1**).

En pratique, il s'agit de patients jeunes, adolescents ou jeunes adultes, pour lesquels le diagnostic est rapidement posé. L'approche est neuropédiatrique voire neurologique, différente de la temporalité diagnostique de la pédopsychiatrie. Ainsi le diagnostic neuropédiatrique est précoce et le diagnostic pédopsychiatrique souvent retardé. Le cas échéant, le diagnostic psychiatrique posé tardivement à l'âge adulte est confortable dans le cas d'une décompensation psychiatrique bruyante.

Quel impact clinique aurait une révision du KLS ?

Que ce soit pour les 20% comorbides de cas de KLS de pathologie psychiatriques (1) ou 100% des cas de KLS si l'existence d'un tel syndrome est infirmée, il y a déjà une prise en charge en santé mentale avec un suivi pédopsychiatrique ou psychiatrique pour ces patients. Les 3 cas décrits ont rencontré un pédopsychiatre lors de la médicalisation des premiers épisodes et à titre systématique lors de l'évaluation annuelle ou tous les deux ans au Centre National de Référence pour les Maladies Rares du Sommeil de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière. Pour les cas sévères comme

pour le cas numéro 1, il y a déjà des hospitalisations non consenties en psychiatrie. Toutefois, si la prise en charge était uniquement psychiatrique, le pronostic serait-il différent ?

La place du traitement médicamenteux semble capitale. Initié tôt dans l'histoire de la maladie (a fortiori chez l'adolescent) protège-t-il de décompensations sévères ? Garantit-il une meilleure adhésion à la prise en charge par la suite ? L'interrogation vis-à-vis de l'adhésion au soin renvoie à la mauvaise observance fréquente du patient lors de la première décompensation d'un trouble thymique (24).

Chez les patients TBP diagnostiqués a posteriori comorbide de KLS (18), on peut se questionner sur la plus-value pour le patient d'un double diagnostic et sur l'éventuelle modification de la prise en charge.

Les questions spécifiques que les cas de Toulouse soulèvent

Le premier cas, MJ de 23 ans, non traité et inobservant, après une histoire clinique typique de KLS fait un premier épisode maniaque qualifié de récurrence de KLS par le Centre National de Référence pour les Maladies Rares du Sommeil de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière (service du Pr Arnulf). Il reste subdélirant entre les épisodes, ce qui devrait également questionner le diagnostic de KLS.

Depuis, il a présenté 4 épisodes d'allure maniaque ce qui correspond à un TBP pour les psychiatres l'ayant pris en charge. La question de la fin et de l'impact de son KLS se pose.

Désormais, sa prise en charge est uniquement psychiatrique.

Si les troubles de MJ avaient été considérés comme forme subsyndromique de TBP ou à risque de TBP l'aurait-on traité précocement ? Surtout au regard de ses antécédents familiaux ? A-t-il donc subi une perte de chance ?

Le second cas, RL de 37 ans, (sous LITHIUM de 15 à 18 ans) n'a jamais présenté de décompensation de pathologie psychiatrique comme le TBP au sens du DSM5. Il se plaint d'oscillations de l'humeur et de difficulté à gérer ses émotions. Le traitement bien conduit jusqu'à ses 18 ans l'a-t-il protégé d'une décompensation thymique ? Contrairement au premier cas, il fait état d'une bonne hygiène de vie (pratique sportive régulière et aucune consommation de stupéfiants). Présente-il finalement une forme subsyndromique de dépression bipolaire ?

Pour le troisième cas, LM de 18 ans, (sous VALPROATE DE SODIUM depuis ses 10 ans), le traitement médicamenteux est préventif de récurrences de KLS. Ce traitement n'est-il pas également préventif d'une entrée dans un TBP même subsyndromique ? L'enjeu est l'adaptation de la prise en charge médicale et la prévention vis-à-vis des facteurs de décompensation psychiatrique.

Quelles perspectives pour les patients ?

Le controversé KLS challenge l'état de la science tant sur un versant neurologique que psychiatrique et semble refléter un des écueils de la séparation de ces deux disciplines.

Le regard psychiatrique rétrospectif propose une autre lecture des case-reports de KLS des patients de Toulouse et par extension ceux de la littérature internationale.

L'enjeu majeur de cette réflexion est la prévention de la décompensation thymique chez des patients jeunes qui relèvent de la pédopsychiatrie puis de la psychiatrie adulte.

L'amélioration du service rendu au patient semblerait passer par une éventuelle reconnaissance d'une parenté entre le KLS et forme subsyndromique du TBP. « Psychiatriser » la prise en charge permettrait peut-être de traiter plus y compris précocement à visée préventive, de dépister les variations thymiques et de favoriser l'alliance thérapeutique.

CONCLUSION

La description des trois cas cliniques toulousains s'intègre dans celle des formes subsyndromiques de Trouble bipolaire de l'humeur, tant sur le plan des mécanismes physiopathologiques que de la cinétique ou encore des perspectives médicamenteuses. Les analogies entre Syndrome de Kleine-Levin et Trouble bipolaire de l'humeur sont nombreuses et corroborées à la fois par l'avancement de l'état de la science et par la pratique clinique. Le Syndrome de Kleine-Levin, entité syndromique récente, s'apparente à une pathologie psychiatrique émergente dans le spectre du Trouble bipolaire de l'humeur. Il serait intéressant de réaliser des études supplémentaires pour étayer cette hypothèse. Au vu de l'augmentation de la prévalence du syndrome du fait d'une augmentation des diagnostics, une évaluation des antécédents familiaux de troubles psychiatriques ou encore une cohorte prospective d'évaluation des fluctuations thymiques enrichiraient les prises en charges cliniques.

Les symptômes de Syndrome de Kleine-Levin illustrent la dichotomie hasardeuse entre sciences fondamentales neurologique et psychiatrique. La psychiatrie ne peut être cantonnée à une citadelle si fréquemment ésotérique des sciences humaines. Est-elle renvoyée à l'antique dualisme de la médecine du corps et de la médecine de l'âme ? Est-elle interdite d'un regard scientifique avec un substrat neurologique depuis son divorce avec la neurologie en 1969 ? Une approche « transnosographique » des symptômes présentés par le patient reste la clé de l'évaluation diagnostique initiale et le diagnostic doit être systématiquement réinterrogé par la suite.

L'enjeu est de taille avec la dichotomie entre patients qui relèvent de soins de neurologie ou de psychiatrie. Cette dichotomie des prises en charge est le quotidien en pratique clinique. Et ses aspects délétères ne sont plus à démontrer.

Le projet de soin du patient doit s'appuyer sur un travail conjoint entre ces deux spécialités où la réalité neurophysiologique des troubles psychiatriques a toute sa place. L'heure est désormais aux secondes noces, certes balbutiantes, entre la neurologie et de la psychiatrie.

*Vu le président
du jury le 26/08/23*



le 25/08/23

Vu et permis d'imprimer

résident de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation,
La Doyenne-Directrice
Département de Médecine, Maladies, Paramédical
Professeur Délégué RAUZY

BIBLIOGRAPHIE

1. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome Kleine-Levin (Septembre 2021) Centre de Référence Narcolepsies et Hypersomnies rares.pdf.
2. de Boismont AB. On Hallucinations in Insanity. *Med Crit Psychol J*. avr 1862;2(6):283-98.
3. Kleine, Dr. W. Periodische Schlafsucht. pp. 285–304. *Eur Neurol*. 1925;57(5-6):285-304.
4. Levin M. PERIODIC SOMNOLENCE AND MORBID HUNGER: A NEW SYNDROME. *Brain*. 1936;59(4):494-504.
5. Critchley M, Hoffman HL. The Syndrome of Periodic Somnolence and Morbid Hunger (Kleine-Levin Syndrome). *BMJ*. 31 janv 1942;1(4230):137-9.
6. Arnulf I, Zeitzer JM, File J, Farber N, Mignot E. Kleine–Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain*. 1 déc 2005;128(12):2763-76.
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*. avr 2008;63(4):482-93.
8. Licinio J, Wong ML. Advances in Molecular Psychiatry – March 2023: mitochondrial function, stress, neuroinflammation – bipolar disorder, psychosis, and Alzheimer’s disease. *Mol Psychiatry*. mars 2023;28(3):968-71.
9. Lima DD de, Cyrino LAR, Ferreira GK, Magro DDD, Calegari CR, Cabral H, et al. Neuroinflammation and neuroprogression produced by oxidative stress in euthymic bipolar patients with different onset disease times. *Sci Rep*. 6 oct 2022;12(1):16742.
10. Harrison PJ, Geddes JR, Tunbridge EM. The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder. *Trends Neurosci*. janv 2018;41(1):18-30.
11. Coppola F, Courtet P, Olié E. Profil neuropsychologique et mémoire de travail dans le trouble bipolaire. *Can J Psychiatry*. mai 2018;63(5):314-21.
12. 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*. 23 mars 2021;118(12):e2005753118.
13. Lai J, Zhang P, Jiang J, Mou T, Li Y, Xi C, et al. New Evidence of Gut Microbiota Involvement in the Neuropathogenesis of Bipolar Depression by TRANK1 Modulation: Joint Clinical and Animal Data. *Front Immunol*. 21 déc 2021;12:789647.
14. Groos E, Chaumereuil C, Flamand M, Brion A, Bourdin H, Slimani V, et al. Emerging psychiatric disorders in Kleine-Levin syndrome. *J Sleep Res*. oct 2018;27(5):e12690.
15. Lewis DA, Smith RE. Steroid-induced psychiatric syndromes. *J Affect Disord*. nov 1983;5(4):319-32.
16. Ricoux A, Guitteny-Collas M, Sauvaget A, Delvot P, Pottier P, Hamidou M, et al. Troubles psychiatriques induits par la corticothérapie orale : mise au point sur la nature, l’incidence, les facteurs de risque et le traitement. *Rev Médecine Interne*. mai 2013;34(5):293-302.
17. Cottencin O, Legru H, Vaiva G, Thomas P, Consoli SM. Corticosteroid-induced psychiatric episodes in consultation liaison psychiatry. Personality and temperament assessments. *Presse Médicale*. févr 2011;40(2):203-9.
18. Geoffroy PA, Arnulf I, Etain B, Henry C. Kleine-Levin syndrome and bipolar disorder: a differential diagnosis of recurrent and resistant depression. *Bipolar Disord*. déc 2013;15(8):899-902.
19. Skjelstad DV, Malt UF, Holte A. Symptoms and signs of the initial prodrome of bipolar disorderA systematic review. *J Affect Disord*. oct 2010;126(1-2):1-13.
20. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV.

Psychiatr Clin North Am. sept 1999;22(3):517-34, vii.

21. Akiskal HS, Akiskal KK, Lancrenon S, Hantouche EG, Fraud JP, Gury C, et al. Validating the bipolar spectrum in the French National EPIDEP Study: overview of the phenomenology and relative prevalence of its clinical prototypes. *J Affect Disord.* déc 2006;96(3):197-205.

22. Argyropoulos GD, Christidi F, Karavasilis E, Bede P, Antoniou A, Velonakis G, et al. Predominant polarity as a neurobiological specifier in bipolar disorder: Evidence from a multimodal neuroimaging study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 20 avr 2023;123:110718.

23. Akiskal KK, Akiskal HS. The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *J Affect Disord.* mars 2005;85(1-2):231-9.

24. Levin JB, Krivenko A, Howland M, Schlachet R, Sajatovic M. Medication Adherence in Patients with Bipolar Disorder: A Comprehensive Review. *CNS Drugs.* sept 2016;30(9):819-35.

LE SYNDROME DE KLEINE-LEVIN : UNE PATHOLOGIE PSYCHIATRIQUE EMERGENTE ?

RESUME :

A partir du XXe siècle, des cas atypiques d'hypersomnies récurrentes ne sont plus apparentés aux troubles thymiques mais regroupés dans le syndrome de Kleine-Levin. Des travaux ultérieurs l'enrichissent avec de nombreux symptômes thymiques redéfinissant le syndrome et soulignant les comorbidités psychiatriques.

Par trois cas cliniques de Syndrome de Kleine-Levin accompagnés d'un regard psychiatrique rétrospectif, nous interrogeons la validité de cette nosographie récente et ses écueils potentiels. Le Syndrome de Kleine-Levin est-il une pathologie psychiatrique émergente dans le spectre du Trouble bipolaire de l'humeur avec ses enjeux majeurs de prévention ?

TITRE EN ANGLAIS : Kleine-Levin Syndrome : an emerging psychiatric disorder ?

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Syndrome de Kleine-Levin, hypersomnie centrale, pathologie psychiatrique émergente, troubles thymiques, Trouble bipolaire de l'humeur

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de Santé de Toulouse
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

DIRECTEURS DE THESE : Professeur Antoine YRONDI et Dr Rachel DEBS