

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome Kleine-Levin

Argumentaire

Septembre 2021

Centre de Référence Narcolepsies et Hypersomnies rares



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

filière de santé

maladies rares


BRAIN-TEAM
Filière Nationale de Santé
Maladies rares du système nerveux central

Cet argumentaire a été élaboré par le Centre de Référence Narcolepsies et Hypersomnies rares. Il a servi de base à l'élaboration du PNDP sur Syndrome de Kleine-Levin.

Le PNDP est téléchargeable sur le site du centre de référence (<http://pitiealpetriere.aphp.fr/pathologies-sommeil/>) et sur le site internet de la Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux central BRAIN-TEAM (<http://brain-team.fr/>).

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule.....	5
1 Revue générale et chapitres de livre.....	6
2 Etudes caractéristiques cliniques.....	7
3 Etudes biologiques	12
4 Etudes radiologiques	15
5 Etudes thérapeutiques.....	17
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	19
Annexe 2. Liste des participants.....	20
Références bibliographiques	21

Liste des abréviations

COMT	Catéchol-O-méthyltransférase
CT-Scan	Scanner tomodensitométrie
EEG	Electroencéphalographie
FDG	18F-fluorodeoxyglucose
HLA	Antigènes des leucocytes humains
IRM BOLD	imagerie par résonance magnétique dépendant du niveau d'oxygène sanguin
ICSD	Classification internationale des pathologies du sommeil
IMC	indice de masse corporel
IV	Intra-veineuse
KLS	Syndrome Kleine-Levin
LCR	Liquide céphalo-rachidien
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PSG	Polysomnographie
SPECT	Tomographie d'émission monophotonique
TEP	Tomographie par émission de positons

Préambule

Le PNDS sur les maladies démyélinisantes aiguës à anticorps anti-MOG a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

1 Revues générales et chapitres de livre

Tableau 1. Revues générales				
Auteur, année Référence	Objectif	Critères de sélection des études	Population et techniques (ou produits étudiés)	Résultats et signification
Arnulf I, Zeitzer JM, File J, Farber N, Mignot E. Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. Brain. 2005;128:2763–2776	Revue systématique des cas publiés afin de mieux caractériser le syndrome	Études publiées entre 1962 - 2004 Mot clés : Kleine-Levin syndrome, periodic hypersomnia Cas répondant aux critères de diagnostic tel que mentionné dans l'ICSD	KLS selon les critères de diagnostic de l'ICSD	<ul style="list-style-type: none"> - Le KLS touche surtout les garçons (68 %) - Âge médiane est de début de la maladie : 15 ans - La durée médiane de la maladie est de 8 ans avec 7 épisodes de 10 jours tous les 3.5 mois - Le syndrome dure plus longtemps chez les femmes et chez les personnes avec des épisodes peu fréquents durant la première année du syndrome - Les facteurs déclenchants sont en premier temps les infections, suivis par les traumatismes crâniens puis la consommation d'alcool - L'hypersomnie est présente chez 100% des patients - Les autres symptômes les plus présents sont : les changements cognitifs suivis par des changements de comportement alimentaire, humeur dépressive, hypersexualité et puis compulsions - Seulement le lithium montre une efficacité sur l'arrêt de rechutes
Arnulf I, Rico TJ, Mignot E. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. Lancet Neurol. 2012;11:918–928.	Explorer l'épidémiologie et la pathologie du syndrome, ainsi que décrire ses symptômes	Études de cas, étude des séries et études d'imagerie chez les patients avec KLS	Patients KLS	<p>Le KLS est caractérisé par des épisodes d'hypersomnie sévères, troubles cognitifs, apathie, déréalisation et perturbation psychiatrique et comportementale. Les hommes sont plus touchés que les femmes. Plus de la moitié des patients ont soit une hyperphagie, une hypersexualité (surtout les garçons) ou une humeur dépressive (notamment les filles).</p> <p>L'âge médian de début est de 14 ans, avec un épisode tous les 1-12 mois, la durée de la maladie est plus longue chez les personnes avec un début pendant l'enfance ou l'âge adulte en comparaison avec un début pendant l'adolescence.</p> <p>Pendant les épisodes, l'EEG peut montrer une activité lente locale ou diffuse.</p> <p>Les études d'imagerie médicale fonctionnelle révèlent une hypoactivité dans les régions thalamique et hypothalamique, ainsi que dans les lobes frontal et temporal.</p> <p>Les stimulants et les stabilisateurs d'humeur peuvent être bénéfiques dans le traitement des cas graves.</p>

2 Etudes caractéristiques cliniques

Tableau 2. Etudes des caractéristiques cliniques

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Dauvilliers Y, Mayer G, Lecendreux M, et al. Kleine-Levin syndrome: An autoimmune hypothesis based on clinical and genetic analyses. <i>Neurology</i> . 2002;59:1739–1745.	Examiner les patients KLS de façon systématique en fonction des hypothèses disponibles	Non contrôlée	30 patients avec KLS	- Testes cliniques : LCR, CT et IRM, - Teste génétique : polymorphisme de HLA-DQB, de tryptophan hydroxylase (TpH) et de COMT	Testes génétiques en comparaison avec une population de contrôle	Augmentation de la fréquence de l'allèle de HLA-DQB1*0201 chez les patients KLS Signification : ces résultats suggèrent une étiologie auto-immune de KLS
Arnulf I, Lin L, Gadoth N, et al. Kleine-Levin syndrome: A systematic study of 108 patients. <i>Ann Neurol</i> . 2008;63:482–493	Caractériser le syndrome de Kleine-Levin	Série de cas contrôlée	108 patients avec KLS 79 parents 108 témoins	Histoire clinique Prise de sang Typage HLA DR et DQ	Caractéristiques cliniques	1. Identification de nouveaux facteurs de risques : - Difficulté de naissance - Troubles de développement - Héritage juif 2. Caractéristiques cliniques : 78 % des garçons, âge moyenne de début de la maladie 15.7 ans, en moyenne 19 épisodes de 13 jours 3. Durée de la maladie plus longue chez les hommes, patients avec hypersexualité et quand la maladie débute après 20 ans 4. Symptômes pendant les épisodes : tous les patients avaient hypersomnie, altération cognitive et déréalisation

						<p>5. Les patients étaient comparable aux témoins en périodes asymptomatiques concernant leur sommeil, humeur et comportement alimentaire, mais avaient un IMC plus élevé que les témoins</p> <p>6. Pas d'augmentation de la fréquence de l'allèle de HLA-DQB1*0201</p> <p>Signification : le KLS est une entité pathologique à part entière L'existence d'un rôle génétique dans les facteurs de susceptibilité Manque d'efficacité des traitements disponibles</p>
<p>Lavault S, Golmard J-L, Groos E, et al. Kleine–Levin syndrome in 120 patients: Differential diagnosis and long episodes. Ann Neurol. 2015;77:529–540.</p>	<p>Décrire la procédure de diagnostic, les facteurs de risques et les formes sévères.</p>	<p>Série de cas contrôlée</p>	<p>120 enfants et adultes souffrants de KLS</p>	<p>Information cliniques</p>	<p>Caractéristiques cliniques Comparaison avec des témoins</p>	<p>La majorité des patients KLS sont des garçons (64 %) avec un début pendant l'adolescence (80 %). Les patients KLS ont plus de problèmes de naissance et de développement que les contrôles. Les patients KLS avec des longs épisodes (en comparaison avec les KLS avec des épisodes à durée normale) présentent :</p> <p><i>En général :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Un premier épisode plus long - Une durée de maladie plus longue <p><i>Pendant les épisodes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Un sommeil plus court - Une anxiété plus importante - Augmentation de l'agitation - Plus d'amnésie <p><i>En intercritique :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Une fatigue plus importante - Un besoin plus élevé de faire des siestes et un endormissement plus rapid - Des score d'anxiété/dépression plus élevées
<p>Ugucioni G, Lavault S,</p>	<p>Évaluer les performances</p>	<p>Étude contrôlée</p>	<p>122 patients avec KLS et</p>	<p>Bilan cognitif au moment de</p>	<p>En comparaison avec les</p>	<p>Les patients KLS montrent un quotient intellectuel non verbal et un raisonnement logique plus faible, une vitesse de traitement</p>

<p>Chaumereuil C, Golmard J-L, Gagnon J-F, Arnulf I. Long-Term Cognitive Impairment in Kleine-Levin Syndrome. Sleep. 2016;39:429–438.</p>	<p>cognitives chez les patients KLS en intercritique</p>		<p>42 témoins sains.</p>	<p>diagnostic en comparaison avec un 2ème Bilan cognitif après 0.5 à 2 ans Le bilan : quotient intellectuel non verbal, trail making test, fluence verbale, le Color-Word Test de Stroop, le Wechsler Memory Test, les fluences verbales, le Free and Cued Learning Memory Test et le Rey-Osterreith Complex Figure. L'état cognitif a été réévalué après 0,5 à 2 ans chez 44 patients.</p>	<p>volontaires sains</p>	<p>plus lente, une attention réduite, des stratégies de récupération réduites en mémoire épisodique verbale, par rapport aux témoins sains. Signification : un tiers des patients KLS présentent une altération cognitive en intercritique. Cela montre l'importance d'un suivi cognitif afin de les aider dans leurs études.</p>
<p>Nguyen QTR, Groos E, Leclair-Visonneau L, et al. Familial Kleine-Levin Syndrome: A Specific Entity? Sleep. 2016;39:1535–1542</p>	<p>Comparaison entre les formes sporadique de KLS et les formes familiales</p>		<p>260 patients avec KLS divisés en 2 groupes ; 21 familiaux et 239 sporadique</p>	<p>Histoire cliniques</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents auto-immune, neurologique et psychiatrique - Typage HLA - Durée de la maladie - Fréquences des épisodes - Durée des épisodes 	<p>Existence de 5 % de cas familiaux. Les cas familiaux présentent : <ul style="list-style-type: none"> - Des épisodes moins fréquents - Moins de langage désinhibé - Moins d'hypophagie/hyperphagie combinées - Plus de fin brutale des épisodes - Moins d'insomnie en fin d'épisode <p>La distribution de HLA DQB1 était similaire dans les deux groupes Caryotypes normaux. Signification : les cas familiaux sont présents dans la même génération et sont moins sévères que les cas sporadiques</p> </p>

					- Symptômes pendant les épisodes	
Al Shareef SM, Almeneessier AS, Smith RM, BaHammam AS. The clinical characteristics of Kleine-Levin syndrome according to ethnicity and geographic location. Int J Neurosci. England; 2018;128:842–848.	Comparer les caractéristiques cliniques du KLS chez les patients d'Arabie saoudite avec les autres cohortes internationales	/	12 patients avec KLS diagnostiqués en Arabie saoudite		Caractéristique clinique du KLS	Les patients KLS d'Arabie Saoudite montrent des caractéristiques cliniques similaires à ceux des patients d'autres origines ethniques, à l'exception d'un temps de sommeil plus court pendant les crises.
Groos E, Chaumereuil C, Flamand M, et al. Emerging psychiatric disorders in Kleine-Levin syndrome. J Sleep Res. 2018;27:e12690.	Étudier l'émergence des troubles psychiatriques en période asymptomatique chez les patients avec KLS	Étude contrôlée	115 patients avec KLS primaires	Évaluation psychiatrique au moment de diagnostic et puis une fois par an pendant 1 à 10 ans	Diagnostic de troubles psychiatriques	<ul style="list-style-type: none"> - 21 % des patients développent un trouble psychiatrique (surtout des troubles de l'humeur) pendant les périodes asymptomatiques 1 – 6 ans après le début du syndrome. - Les filles, les patients qui ont subi de longues crises et ceux présentant des symptômes psychiatriques marqués en crise sont plus vulnérables à développer cette famille de comorbidités
Lin C, Chin W-C, Huang Y-S, et al. Different Circadian Rest-	Évaluation de rythme circadien chez les patients avec KLS via	Étude prospective contrôlée	21 patients avec KLS 14 témoins sains appariés	Patients avec KLS : port d'actimétrie pendant 6 mois Contrôles : port de	Estimation paramétrique et non paramétrique du	<p>Pas de différence du rythme circadien pendant la période asymptomatique entre les KLS et les témoins</p> <p>Pendant la période symptomatique, on note une diminution de l'amplitude du rythme circadien, de la stabilité inter quotidienne</p>

<p>Active Rhythms in Kleine-Levin Syndrome: A prospective and case-control study. Sleep. United States; Epub 2021 Apr 14.</p>	<p>l'actimétrie</p>		<p>en âge</p>	<p>l'actimétrie pendant au moins 7 jours</p>	<p>profile circadien</p>	<p>(IS), de M10 et de la corrélation fractale à court terme ($\alpha 1$). Une diminution drastique de la moyenne et de l'écart-type de l'activité a été constatée, par rapport à la phase de pré-attaque et à la phase de récupération. $\alpha 1$ et M10 ont augmenté pendant la phase d'attaque tardive, et un IS surcompensé a été noté dans la phase de récupération. Signification : confirmation de la perturbation du rythme circadien dans la période symptomatique chez les patients KLS Les paramètres M10, IS et $\alpha 1$ peuvent aider à prédire la fin des épisodes</p>
---	---------------------	--	---------------	--	--------------------------	---

3 Etudes biologiques

Tableau 3. Étude biologique						
Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Dauvilliers Y, Mayer G, Lecendreux M, et al. Kleine-Levin syndrome: An autoimmune hypothesis based on clinical and genetic analyses. <i>Neurology</i> . 2002;59:1739–1745.	Examiner les patients avec KLS de façon systématique en fonction des hypothèses disponibles	Non contrôlée	30 patients avec KLS	Teste cliniques : LCR, CT et IRM, Teste génétique : polymorphisme de HLA-DQB, de tryptophan hydroxylase (TpH) et de COMT	Teste génétiques en comparaison avec une population de contrôle	Augmentation de la fréquence de l'allèle de HLA-DQB1*0201 chez les patients KLS Signification : ces résultats suggèrent une étiologie auto-immune de KLS
Arnulf I, Lin L, Gadoth N, et al. Kleine-Levin syndrome: A systematic study of 108 patients. <i>Ann Neurol</i> . 2008;63:482–493	Caractériser le syndrome de Kleine-Levin	Série de cas contrôlée	108 patients KLS 79 parents 108 témoins	Histoire clinique Prise de sang Typage HLA DR et DQ	Caractéristiques cliniques	Pas de différence dans le typage HLA
Lavault S, Golmard J-L, Groos E, et al. Kleine-Levin syndrome in 120 patients: Differential diagnosis and long episodes. <i>Ann Neurol</i> . 2015;77:529–540.	Décrire la procédure de diagnostic, les facteurs de risques et les formes sévères.	Série de cas contrôlée	Enfant et adultes KLS 120	Entretien clinique Typage HLA DQB1 à basse résolution qui comprenait la détermination exacte de la positivité HLA DQB1*06:02	Positivité de HLA DQB1*06:02	- La fréquence de positivité était similaire à celle de la population française générale - Pas de différence dans le typage du HLA DQB1*02 avec la population française générale
Kornum BR, Rico T,	Déterminer les	/	52 patients	Prise de sang	Variation des	Pas de différence significative entre les taux en épisodes et en

<p>Lin L, et al. Serum cytokine levels in Kleine-Levin syndrome. Sleep Med. Netherlands; 2015;16:961–965</p>	<p>taux de cytokines sériques chez les patients KLS</p>		<p>KLS Dosage des taux de cytokines dans le sang périphérique</p>		<p>taux entre les épisodes et les périodes intercritique</p>	<p>dehors des épisodes. Signification : les épisodes KLS ne sont pas accompagnés d'une réaction immunitaire systémique anormale.</p>
<p>Wang JY, Han F, Dong SX, et al. Cerebrospinal Fluid Orexin A Levels and Autonomic Function in Kleine-Levin Syndrome. Sleep. 2016;39:855–860.</p>	<p>Vérifier l'hypothèse qui relie le KLS au changement des taux de l'hypocrétine 1 dans le LCR</p>	<p>/</p>	<p>36 patients avec KLS</p>	<p>Ponction lombaire Mesure de pression artérielle</p>	<p>Comparaison entre les périodes symptomatiques et asymptotiques de : - Taux de l'hypocrétine 1 dans le LCR - Pression artérielle et fréquence cardiaque sur 24h</p>	<p>Diminution de 30 % des taux de l'hypocrétine-1 pendant les épisodes en comparaison avec les périodes asymptotiques. Hypotension en crise. Signification : cela suggère que la dysrégulation de l'hypocrétine-1 joue un rôle modeste dans la physiopathologie de KLS</p>

<p>Ambati A, Hillary R, Leu-Semenescu S, et al. Kleine-Levin syndrome is associated with birth difficulties and genetic variants in the TRANK1 gene loci. Proc Natl Acad Sci [online serial]. National Academy of Sciences; 2021;118. Accessed at: https://www.pnas.org/content/118/12/e2005753118. Accessed April 21, 2021.</p>	<p>Rechercher une base génétique du KLS</p>	<p>Étude d'association large du génome de type cas-témoin</p>	<p>673 KLS 15341 contrôlés appareillés à l'origine ethnique</p>	<p>Échantillon sanguin</p>	<p>Association du génome</p>	<p>Polymorphisme de TRANK1 avec de difficultés de naissance sont des critères de prédisposition au KLS. Un lien entre le KLS, la rythmicité comportementale et les troubles bipolaires. Signification : TRANK1 module la réponse des nouveau-nés aux lésions cérébrales, avec des conséquences sur la santé neurologique et mentale à l'âge adulte.</p>
--	---	---	---	----------------------------	------------------------------	--

4 Etudes radiologiques

Tableau 4. Étude clinique radiologique						
Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Kas A, Lavault S, Habert M-O, Arnulf I. Feeling unreal: a functional imaging study in patients with Kleine-Levin syndrome. Brain. 2014;137:2077–2087	Comparer la perfusion cérébrale chez les patients avec KLS pendant les épisodes avec les témoins et corrélés ces résultats avec la déréalisation et l'apathie	Étude contrôlée	41 patients avec KLS 15 témoins	SPECT scan	Patients KLS en épisode en comparaison avec hors épisodes Patients KLS hors épisode contre des témoins	<ul style="list-style-type: none"> - KLS hors épisode, en comparaison avec les témoins, ont une hypoperfusion de l'hypothalamus, thalamus, le noyau caudé, et les cortex associatifs, notamment le cingulum antérieur, orbitofrontal et le cortex temporal supérieur droit - En épisode : en plus de ce qui est trouvé hors épisode, il existe une hypoperfusion dans le cortex préfrontal dorsomédial droit et la jonction pariéto-temporale droite - Une forte corrélation entre l'hypoperfusion des jonctions pariéto-temporal et le score de déréalisation Signification : L'hypoperfusion persistante dans la zone corticale diencephalique et associative pendant les périodes asymptomatiques est un marqueur de la maladie, ce qui suggère que les patients compensent ces circuits déficients en dehors des crises.
Dudoignon B, Tainturier L-E, Dodet P, et al. Functional brain imaging using FDG-PET/CT in 138 patients with Kleine-Levin syndrome: an early marker? Brain Commun [online serial]. Epub 2021 Jun 17. Accessed at: https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab130 .	examiner la fréquence, la localisation et les déterminants cliniques de l'hypo- et de l'hypermétabolisme chez les patients KLS	Étude transversale rétrospective	138 patients KLS sans traitement	FDG-PET/CT chez les patients au moment de diagnostic	Analyse visuelle individuelle	<ul style="list-style-type: none"> - Hypométabolisme du cortex associatif postérieur et de l'hippocampe, chez 70 % des patients KLS. Cet hypométabolisme est associé à : une âge plus jeune, à une évolution récente de la maladie et à un nombre plus élevé d'épisodes au cours de l'année précédente L'hypométabolisme était plus étendu au début de la maladie. - Hypermétabolisme du cortex préfrontal dorsolatéral chez 50 des patients. Avec les mêmes associations que dans l'hypométabolisme. - Pas de différence de performance cognitive entre les patients avec et sans hypométabolisme de l'hippocampe.

Accessed June 24, 2021.						Signification : l'hypométabolisme affecte spécialement le cortex associatif postérieur et l'hippocampe, et se trouve surtout chez les patients jeunes au début de la maladie L'hypométabolisme présente un marqueur durant les premières années de la maladie qui peut aider avec le diagnostic.
-------------------------	--	--	--	--	--	---

Tableau 5. Métaanalyse radiologique					
Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats et signification
Engström M, Latini F, Landtblom A-M. Neuroimaging in the Kleine-Levin Syndrome. Curr Neurol Neurosci Rep [online serial]. 2018;18. Accessed at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6061192/ . Accessed August 24, 2020.	Revue de la littérature de neuroimagerie dans le KLS	Oui	Études d'imagerie médicale dans le KLS dont les résultats sont pathologiques	Population : patients KLS Techniques : SPECT, FDG-TEP scan, IRM fonctionnelle BOLD	La plupart des études trouvent une altération sur l'imagerie de perfusion cérébrale, l'imagerie du métabolisme du glucose ou l'imagerie dépendant du niveau d'oxygène dans les zones fronto-temporales et/ou le thalamus. Des études rapportent également des dysfonctionnements dans la jonction temporo-pariétale et le réseau oculomoteur qui étaient également liés à des paramètres cliniques. Signification : confirmation de l'hypothèse de l'implication des zones fronto temporelle et le thalamus dans le KLS, et l'implication d'un réseau cérébral plus large dans le KLS

5 Etudes thérapeutiques

Tableau 6. Etudes cliniques thérapeutiques

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Leu-Semenescu S, Le Corvec T, Groos E, Lavault S, Golmard J-L, Arnulf I. Lithium therapy in Kleine-Levin syndrome: An open-label, controlled study in 130 patients. <i>Neurology</i> . 2015;85:1655–1662.	Comparer la balance bénéfice/risque entre l'utilisation de lithium et l'abstention thérapeutique ou l'utilisation d'autres médicaments	Etude prospective contrôlée non randomisée Niveau de preuve : IV	130 patients KLS, majeurs et mineurs. 71 patients sous lithium. 59 non traité avec lithium.	Traitement par lithium traitement par autre médicaments, abstention thérapeutique	Caractéristique de KLS ; fréquence des épisodes, durée moyenne et la plus longue des épisodes, le temps d'incapacité par an (durée moyenne des épisodes x fréquence)	Une diminution plus importante de la durée moyenne et maximum des épisodes, et le temps d'incapacité chez le groupe sous lithium ou non sous lithium. Signification : lithium diminue la fréquence et la durée des épisodes chez les patients KLS.
Léotard A, Groos E, Chaumereuil C, et al. IV steroids during long episodes of Kleine-Levin syndrome. <i>Neurology</i> . 2018;90:e1488–e1492.	Comparer les bénéfices et les risques du traitement par méthylprednisolone en IV pendant les épisodes longs avec l'abstention du traitement	Etude naturaliste non randomisée, Niveau de preuve : IV	26 patients KLS souffrant des épisodes longs 48 patients KLS non traités	1 gr/j de méthylprednisolone en IV pendant 3 jours	Changement de la durée des épisodes sous méthylprednisolone versus l'abstention thérapeutique	42.3 % des patients ont vu la durée de leur épisode diminué d'une semaine avec le méthylprednisolone et ce pourcentage augmente à 65.5 % quand le traitement était commencé avant le 10 ^{ème} jour de l'épisode Effet secondaire léger et transitoire (insomnie, douleur musculaire, agitation) chez 61.3 % des patients Significations : une bonne balance bénéfice/risque du traitement durant les épisodes longs

Tableau 8. Métaanalyse thérapeutique

Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
de Oliveira MM, Conti C, Prado GF. Pharmacological treatment for Kleine-Levin syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016:CD006685.	Évaluer si le traitement pharmacologique de KLS était sécurisé et efficace. Quel traitement est efficace et sécurisé	Oui	Etudes contrôlée randomisée ou quasi randomisée	Enfants et adultes avec KLS Tous les traitements utilisés dans le KLS	- Primaire : amélioration des symptômes de KLS mesurée de façon objective ou subjective. - Secondaire : qualité de sommeil subjective (epworth), objective (PSG), qualité de vie et effets secondaires.	Pas d'études éligibles

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Sources consultées	Bases de données : PubMed Sites internet : PubMed
Période de recherche	2002 - 2021
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	Kleine-Levin Syndrome, KLS, syndrome kleine-levin
Nombre d'études recensées	269
Nombre d'études retenues	19

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

Annexe 2. Liste des participants

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

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

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

Groupe de travail multidisciplinaire

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

Déclarations d'intérêt

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

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions par visioconférence : 08/07/2021

Nombreux échanges par e-mails

Références bibliographiques

1. Lavault S, Golmard J, Groos E, Brion A, Dauvilliers Y, Lecendreux M, *et al.* Kleine-Levin syndrome in 120 patients: Differential diagnosis and long episodes. *Ann Neurol* 2015;77:529-40.
2. Nguyen Q, Groos E, Leclair-Visonneau L, Monaca C, Rico TJ, Mignot E, *et al.* Familial Kleine-Levin syndrome. *Sleep* 2016;39:1535-42.
3. Ambati A, Hillary R, Leu-Semenescu S, Ollila HM, Lin L, Doring EH, *et al.* Kleine-Levin syndrome is associated with birth difficulties and genetic variants in the TRANK1 gene loci. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021;118.
4. Arnulf I, Rico T, Mignot E. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. *Lancet Neurol* 2012;11:918-28.
5. Kas A, Lavault S, Habert MO, Arnulf I. Feeling unreal: a functional imaging study in 41 patients with Kleine-Levin syndrome. *Brain* 2014;137:2077-87.
6. Dudoignon B, Tainturier LE, Dodet P, Bera G, Groos E, Chaumereuil C, *et al.* Functional brain imaging using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computerized tomography in 138 patients with Kleine-Levin syndrome: an early marker? *Brain Commun* 2021;3:fcab130.
7. Arnulf I, Lin L, Gadoth N, File J, Lecendreux M, Franco P, *et al.* Kleine-Levin syndrome: a systematic study of 108 patients. *Ann Neurol* 2008;63:482-93.
8. Ugucioni G, Lavault S, Chaumereuil C, Golmard JL, Gagnon JF, Arnulf I. Long-term cognitive impairment in Kleine-Levin syndrome. *Sleep* 2015;39:429-38.
9. Groos E, Chaumereuil C, Flamand M, Brion A, Bourdin H, Slimani V, *et al.* Emerging psychiatric disorders in Kleine-Levin syndrome. *J Sleep Res* 2018;27:e12690.
10. Leu-Semenescu S, Le Corvec T, Groos E, Lavault S, Golmard JL, Arnulf I. Lithium therapy in Kleine-Levin syndrome: an open-label, controlled study in 130 patients. *Neurology* 2015;85:1655-62.
11. Leotard A, Groos E, Chaumereuil C, Peter-Derex L, Rossetti A, Leu-Semenescu S, *et al.* Intravenous steroids during long episodes of Kleine-Levin syndrome. *Neurology* 2018;90:1488-92.
12. Arnulf I, Zeitzer JM, File J, Farber N, Mignot E. Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain* 2005;128:2763-76.
13. Dauvilliers Y, Mayer G, Lecendreux M, Neidhart E, Peraita-Adrados R, Sonka K, *et al.* Kleine-Levin syndrome: an autoimmune hypothesis based on clinical and genetic analyses. *Neurology* 2002;59:1739-45.
14. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4:134-9.
15. Cox BJ, Swinson RP. Instrument to assess depersonalization-derealization in panic disorder. *Depress Anxiety* 2002;15:172-5.
16. Johns MW. Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1994;17:703-10.
17. Horne J, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976;4:97-110.
18. Dauvilliers Y, Bayard S, Lopez R, Comte F, Zanca M, Peigneux P. Widespread hypermetabolism in symptomatic and asymptomatic episodes in Kleine-Levin syndrome. *PLoS One* 2014;9:e93813.

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