



HAL
open science

Syndrome de Kleine-Levin : complications à long terme et mécanismes des troubles cognitifs, de l'apathie et de la déréalisation

Sophie Lavault

► **To cite this version:**

Sophie Lavault. Syndrome de Kleine-Levin : complications à long terme et mécanismes des troubles cognitifs, de l'apathie et de la déréalisation. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015. Français. NNT : 2015PA066592 . tel-01395821

HAL Id: tel-01395821

<https://theses.hal.science/tel-01395821>

Submitted on 12 Nov 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Pierre et Marie Curie

Ecole doctorale Cerveau, Cognition, Comportement

*Service des pathologies du sommeil, Hôpital Pitié-Salpêtrière / UMR S 1127, Inserm U 1127,
CNRS UMR 722, Institut du cerveau et de la moelle épinière*

Syndrome de Kleine-Levin : complications à long terme et mécanismes des troubles cognitifs, de l'apathie et de la déréalisation

Par Sophie Lavault

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par le Pr. Isabelle Arnulf

Présentée et soutenue publiquement le 10 novembre 2015

Devant un jury composé de :

Professeur Emmanuel MIGNOT, MD, PhD, Rapporteur

Professeur Geert MAYER, Professeur associé, Rapporteur

Professeur Chantal HENRY, PU-PH, Examinatrice

Professeur Stéphane LEHERICY, PU-PH, Examineur

Professeur Isabelle ARNULF, PU-PH, Directrice de thèse

Professeur Thomas SIMILOWSKI, PU-PH, Président de jury

REMERCIEMENTS

« Il n'est rien de plus beau que l'instant qui précède le voyage, l'instant où l'horizon de demain vient nous rendre visite et nous dire ses promesses ». Milan Kundera

C'est aussi par les souvenirs que perdureront ces années passées au service des pathologies du sommeil de la Pitié. Il a fallu du temps pour que le sujet de cette thèse soit mûr, pour que l'inscription administrative puisse être validée, il a fallu du temps entre mon arrivée en tant que stagiaire de Master 2, puis attachée de recherche pendant 4 ans et cette thèse de 3 ans : de jolis souvenirs, entrecoupés de moments parfois plus difficiles, mais quel voyage merveilleux !

Ma devise aura été celle dont la plupart des étudiants ont besoin lorsque la maniaquerie prend le pas sur l'efficacité : **DONE IS BETTER THAN PERFECT** (Merci O. Pallanca d'avoir suggéré de l'afficher dans mon bureau, ce panneau a fait son job).

A Madame le Professeur Arnulf

Merci à vous, chère Isabelle, de m'avoir emmenée sur votre bateau, où les rêves sont des voiles et où les recherches sont autant d'amarres, d'écoutes et de drisses. Merci pour votre enthousiasme à transmettre vos idées, à partager vos réflexions, merci pour le brainstorming du mardi matin et pour les fins de journées à écrire les discussions des papiers ! Je me souviendrai des gribouillages intempêtes sur des papiers volants et de ce gyros angulaire entouré sur le tableau de votre bureau, que vous pointiez souvent du doigt en disant : « c'est là ». Merci pour votre patience et votre façon de rendre facile ce qui paraît compliqué, je vous témoigne toute mon admiration et ma reconnaissance. Je suis très fière et honorée d'avoir été formée à la recherche clinique dans votre service si dynamique : une école de pragmatisme et de rigueur (« DATA IS DATA »). J'y ai acquis de nombreuses compétences différentes sans parler du titre officiel de musicienne des départs à la retraite que vous m'avez donné : je me souviendrai des chants à apprendre à la dernière minute, et des cocottes en papier sur la tête ! (Dédicace au Dr Frijja). Bravo pour ce combat que vous menez pour le KLS, et pour la douceur avec laquelle vous accompagnez les patients.

A Monsieur le Professeur Stéphane Lehericy

Merci à toi de m'avoir permis de voir plus loin dans la compréhension de ce syndrome troublant et mystérieux qu'est le KLS, et d'avoir monté ce projet d'IRM multimodale avec moi. Cela me tenait beaucoup à cœur et je t'en suis très reconnaissante. C'était un défi à relever, merci d'y avoir cru.

A Messieurs les Professeurs Geert Mayer et Emmanuel Mignot

Merci d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Je suis très honorée d'avoir des représentants internationaux comme vous !

A Madame le Professeur Chantal Henry

Merci à vous d'avoir montré tant d'enthousiasme à être membre de mon jury, je vous en suis très reconnaissante, et je suis très heureuse de pouvoir vous rencontrer.

A Monsieur le Professeur Thomas Similowski

Merci d'avoir accepté d'être le président de ma soutenance. Je me réjouis de rejoindre votre équipe et ses nombreux projets.

A Madame le Professeur Aurélie Kas

Merci pour tout le temps que tu as passé à t'interroger, à chercher, à comprendre les perfusions anormales que tu visualisais parfois sur les scintigraphies des patients. Tu as pris une grande place dans le déroulement de cette thèse.

A l'équipe de recherche clinique du sommeil

Merci à tous ceux qui ont passé du temps dans le bureau de la recherche, stagiaires, internes, autres thésards, et il y en a eu beaucoup !

Merci à Elias Karroum, Cyrille Vernet, Delphine Oudiette, dont les fantômes rodent toujours, qui font partie des « anciens », de cette première équipe avec laquelle nous sommes venus peupler le 2^{ème} étage du pavillon Marguerite Bottard. Un grand merci particulier à Ginevra (Barelli comme les pâtes) qui a contribué à créer cette atmosphère de travail si douce et agréable : merci pour ta bonne humeur et ta spontanéité ! Une spéciale dédicace à tes phrases cultes italiano-françaises : « de façon à ce que le matin, on la saura mieux ». C'était un grand plaisir d'avoir partagé toutes ces années à tes côtés, et j'espère que nous trouverons souvent l'occasion de nous retrouver chez Nieli ou de discuter autour d'un de tes fameux tiramisù. Un merci tout particulier aussi à Olivier Jacq : pour tes rires bizarres, ton humour incompréhensible, ta répétition incessante de « La vita e come una scatola di cioccolatini, non si sa mai su cosa si puo capitare », tu es magique ! Un merci spécial pour ce jour où tu m'as demandé de dire à la France entière (oui, sur France 5) que j'avais mal digéré les fruits de mer mangés la veille à Roscoff. Merci à Olivier Pallanca pour ta reconsidération perpétuelle du fonctionnement du monde, pour tes convictions qui déplaceraient des montagnes, pour ton amitié précieuse, je serais ravie de continuer à travailler avec toi. Merci à Sandra pour ton accent belge et tes expressions incontournables (non, je n'ai pas de latte sur mon bureau), à Claire pour nous donner tous les mois tes 3 jours de venue pour qu'on puisse organiser un dîner, à Pauline pour tes blagues et ta façon d'être, et pour m'avoir permis de fouler la scène de St Apollinaire avec mes musiciens, à Mathilde pour Mr. Brocoli, pour les fou-rires, pour ma plante verte Pathy Renée qui a finalement rendu l'âme (elle n'a pas aimé que Ginevra et moi on ait fini notre thèse, elle est morte de chagrin), pour tes naseaux humant le vent au-dessus de l'ordinateur et pour ta joie de vivre. J'espère que nos diners gastronomiques, soirées, week-ends en Bourgogne et en Toscane et notre amitié traverseront le temps. On attend la piscine dans les montagnes niçoises !

Merci à Charlotte pour avoir récupéré les tableaux compliqués de neuropsychologie et autres, pour ta présence discrète mais si utile ! Merci à Eden, Mickael, Stéphanie, merci à toi Anne-Laure pour m'avoir fait déchiffrer les mystères de la SEP et pour m'avoir soutenue à coup de barres chocolatées !

A tout le personnel du service du sommeil

Merci à Karine pour tes tartes merveilleuses et ta façon d'amener de l'oxygène dans les cœurs, à Marie pour tes plats de là-bas qui m'ont rappelé la terre rouge de l'Afrique et ses saveurs. Un merci particulier à Léo pour avoir fait vivre de jolies images musicales d'une certaine Sohella. Merci à Leena et Petra pour votre joie à toute épreuve, je vous ai vu relativiser à de nombreuses reprises, et je suis très heureuse d'avoir travaillé à vos côtés. Merci à Maï pour tout ce que tu donnes depuis le début et pour ta sérénité. Shiva n'a qu'à bien se tenir (définitivement, il n'y a que Maï qui m'aïlle). Merci à Françoise pour tes blagues et pour m'avoir forcée à manger des bonbons toutes ces années (maman-Françoise). Non, il n'y a plus de tubes dans le frigo, je les ai amenés à l'ICM. Merci à Nadège, Florent, Chantal, Freddy, Honorine, Marie-Laure, Marie-Anne, Dodo et Daniel (le duo infernal du vendredi).

Aux médecins du service du sommeil

Merci à Smaranda qui a toujours été là, qui m'a accueillie « tombée du nid » à 25 ans. Je te souhaite de garder la candeur de ton âme d'enfant, et tes blagues avec ta petite voix décalée. C'est tout toi. Arrête de manger du pain entre les repas !

Merci à Elisabeth Groos pour ce que tu es, toi, dans tout ton rayon de soleil.

Merci à Michel Pottier qui m'a formée à lire les tracés du sommeil, et dont le souvenir ne s'éteindra jamais.

Merci à Agnès Brion qui a toujours été un repère stable au milieu de toutes les tempêtes.

Merci à Marie-Annick pour cette découverte du ski nautique sur la Seine !

Merci à Valérie Attali pour tes allées et venues dans le bureau... « Vous avez vu Olivier ? » et cette vague impression d'entendre ce mot : « p-crit » des centaines de fois sans comprendre jusqu'à ce que tu soutiennes ta thèse de sciences. Je me réjouis de nos futures collaborations.

Merci à Carole, Stefania, Fabienne, Magali et tous ceux qui font vivre ce service.

A tous les autres pour leur soutien

Merci à Jean-Louis Golmard pour votre disponibilité et votre aide intarissable dans tous nos papiers. Votre simplicité à expliquer le monde obscur des statistiques m'a été d'un grand soulagement !

Merci à Richard Lévy : un immense merci pour tes corrections, remarques, pour nos discussions passionnantes sur le lobe frontal et la syntonie, et pour la guitare qui est apparue un beau jour sur ton fond d'écran. Merci pour tes qualités d'orateur et de professeur qui rendent vivantes les théories motivationnelles des comportements humains. Je serais heureuse que nous confrontions encore nos idées et nos réflexions sur le monde.

Merci à Lionel Naccache qui, sans le savoir, à travers une émission radio sur France Inter, a suscité il y a de nombreuses années ma vocation de neuroscientifique : merci d'être si authentique et passionné, merci pour ta facilité à transmettre ton savoir et pour ton intérêt insatiable pour la conscience. Tu m'as appris beaucoup par ta personnalité et ta façon d'appréhender la recherche.

Merci à Alexandre Duguet : merci à toi d'avoir contribué à me rappeler que le présent est le moment le plus important pour préparer la suite, que tout est lié, et que nous sommes appelés à vivre un voyage et non à subir une trajectoire incontrôlable. Merci pour nos discussions essentielles entre deux lignes de remplissage de CRF. Et pardon d'avoir insisté pour les démarches administratives, c'est la dure tâche d'un ARC, embêter les médecins...

Merci à Serge Carreira : merci pour tes mots et ta considération qui m'ont beaucoup encouragée. J'ai encore une vidéo qui traîne des enregistrements EEG de réa où tu essayes d'arrêter le logiciel ME-DATEC, je vais la classer avec mes vidéos de vacances et je retomberai dessus dans 50 ans, ça me fera sourire.

Merci à Joe-Elie pour m'avoir encouragée dans le recrutement des volontaires sains et pour m'avoir rassurée au milieu des difficultés. Merci à tout le CIC Paris-Est de la Pitié pour son investissement dans ce travail, je pense particulièrement à Céline, Françoise et Laurence.

Merci à Daniel, Anne-Charlotte, Cécile, Vincent, Romain, Eric, Mélanie, Antoine, et toute l'équipe du CENIR pour m'avoir fait découvrir les méandres de l'IRM.

Merci à tous les volontaires sains qui ont participé à nos études, et particulièrement aux patients qui ont donné de leur temps et de leur gentillesse pour que ce projet voie le jour. J'ai une infinie reconnaissance pour ceux qui ont pu se déplacer et faire les examens en période de crise, alors que tout mouvement, tout acte est une montagne à surmonter. Ensemble, et avec toute l'équipe du Professeur Arnulf, nous avons fait beaucoup. Je suis très fière d'avoir assisté à la création de l'Association KLS France (<http://kls-france.org/>) et me réjouis de chaque pas qui sera fait dans le futur pour mieux comprendre, soigner, prévenir, accompagner ce syndrome si particulier.

Merci à la KLS Foundation et à tous les donateurs d'avoir soutenu financièrement les projets d'imagerie et à la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil de m'avoir attribué une bourse de thèse pour ma 3^{ème} année. Merci aussi au soutien plus récent de l'Association KLS-France. Grâce à ces supports financiers, les études ont pu être menées jusqu'au bout.

Un grand merci à Pascal Dériaux-Reine : merci de m'avoir aidée dans la phase finale de ce manuscrit grâce à tes talents de graphiste, et d'avoir assuré dans les rush de dernière minute ! Ton soutien m'a été précieux.

At last but not least, merci à mon frère Romain, mes sœurs Emmanuelle et Alexandra, à mon père Christophe et à leur amour qui m'est cher. Merci à mes amis qui m'ont vue disparaître sous mon ordinateur ces derniers mois, merci pour votre soutien à distance, et pour votre patience. Un merci particulier à Julia, Aurélie, Andréi, Sara, Gwendoline, Marie-Noëlle, Elodie, Sonia & Tanguy. Merci à Nicolas qui aura accompagné mes journées d'écriture, d'abord autour d'un feu de cheminée puis dans les cafés parisiens. Ces souvenirs seront inoubliables et bercés de tendresse.

Je dédie cette thèse à ma mère, qui sera partie avant de savoir que j'entreprendrai un tel travail. Sa mère à elle disait : « La pensée peut tout ». Il me semble que j'ai reçu un héritage que je me dois d'expérimenter à travers les mystères sans fin des neurosciences. To be continued.

Lieu de préparation de la thèse

Service des pathologies du sommeil
Pavillon Marguerite Bottard
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
47-83, Boulevard de l'Hôpital
75651 Paris cedex 13
Téléphone : 01 42 16 77 17 - Fax : 01 42 16 77 00
Courriel : slavault@gmail.com

Equipe de recherche « Mouvements anormaux et ganglions de la base : physiopathologie et thérapeutique expérimentale ». Dirigée par les Professeurs Marie Vidailhet et Stéphane Lehericy.
UMR S 1127, Inserm U 1127, CNRS UMR 722, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière

PLAN DE THESE

PUBLICATIONS DE L'AUTEUR	11
ARTICLES EN LIEN AVEC LA THÈSE	11
AUTRES ARTICLES	11
COMMUNICATIONS ET INTERVENTIONS.....	12
RESUME DE LA THESE	13
TABLE DES ABREVIATIONS.....	14
INTRODUCTION GENERALE.....	15
CHAPITRE I. LE SYNDROME DE KLEINE-LEVIN	17
I. 1. HISTORIQUE.....	17
I. 2. EPIDÉMIOLOGIE	19
I. 3. LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES	20
I. 3.1. Critères internationaux ICSD.....	21
I. 3.2. Symptômes cliniques.....	21
I. 4. EVOLUTION NATURELLE DE LA MALADIE	25
I. 4.1. Facteurs déclenchants.....	25
I. 4.2. Fréquence des épisodes et durée de la maladie	26
I. 5. LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	28
I. 5.1. Enregistrements électroencéphalographiques (EEG)	28
I. 5.2. Polysomnographie (PSG)	29
I. 5.3. Biologie du KLS	30
I. 5.4. Typage HLA.....	31
I. 6. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS	31
I. 6.1. Hypersomnie menstruelle.....	31
I. 6.2. Troubles neurologiques	32
I. 6.3. Troubles psychiatriques	32
I. 7. TRAITEMENTS	32
I. 7.1 Traitements pendant les épisodes.....	33
I. 7.2. Traitements préventifs.....	34
I. 8. DONNÉES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET IMAGERIE CÉRÉBRALE.....	37
I. 8.1. Etudes post-mortem	37
I. 8.2. Imagerie cérébrale	38
CHAPITRE II. FOCUS SUR L'APATHIE	45
II. 1. DÉFINITION.....	45
II. 2. L'APATHIE DANS LES TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES	45
II. 3. BASES NEUROBIOLOGIQUES DE L'APATHIE	46
CHAPITRE III. FOCUS SUR LA DEREALISATION/DEPERSONNALISATION.....	49
III. 1. HISTORIQUE ET DÉFINITION DU CONCEPT	49
III. 2. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES ET SÉMIOLOGIE CLINIQUE	50
III. 3. EPIDÉMIOLOGIE	52
III. 4. LES HYPOTHÈSES NEUROBIOLOGIQUES ET L'IMAGERIE CÉRÉBRALE	54
OBJECTIFS	57
METHODES.....	59
SUJETS	59
Modes de recrutement	59
Critères d'inclusion	59

TESTS REALISES	60
<i>Echelles et Autoquestionnaires</i>	60
<i>Bilan neuropsychologique</i>	63
<i>Imagerie cérébrale fonctionnelle</i>	68
ANALYSES STATISTIQUES.....	71
<i>Pour toutes les études</i>	71
<i>Spécificités de l'étude 1 (cohorte française)</i>	71
<i>Spécificités de l'étude 2 (scintigraphie cérébrale)</i>	71
<i>Spécificités de l'étude 3 (neuropsychologie)</i>	72
<i>Spécificités de l'étude 4 (IRM multimodale)</i>	72
PARTIE EXPERIMENTALE.....	73
ETUDE 1 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA MALADIE EN FRANCE	73
ETUDE 2 : BASES NEURONALES DU SENTIMENT D'IRRÉALITÉ DANS LE SYNDROME DE KLEINE-LEVIN	91
ETUDE 3 : LES TROUBLES COGNITIFS À LONG TERME	108
ETUDE 4 : LE KLS EN IMAGERIE MULTIMODALE	147
ETUDE ANNEXE : DOSAGE DE MARQUEURS IMMUNOLOGIQUES DANS LE SERUM DE PATIENTS (ANTICORPS ANTI-STREPTOCOQUES AND HELICOBACTER PYLORI)	158
DISCUSSION	163
RÉSULTATS PRINCIPAUX.....	163
I. LES MÉCANISMES DE LA MALADIE : APPORTS DE LA COHORTE FRANÇAISE	165
<i>I. 1. Le KLS est-il une maladie familiale ?</i>	165
<i>I. 2. Le KLS est-il une maladie néo-natale/développementale ?</i>	169
<i>I. 3. Le KLS est-il une maladie autoimmune ?</i>	172
<i>I. 4. Le KLS est-il une maladie circadienne/liée aux systèmes d'éveil ?</i>	179
<i>I. 5. Le KLS est-il une maladie neuro-métabolique ?</i>	181
II. MÉCANISMES HYPOTHÉTIQUES DES SYMPTÔMES	183
<i>II. 1. L'apathie dans le KLS</i>	183
<i>II. 2. La déréalisation dans le KLS</i>	197
III. LE KLS : UN ÉTAT PERMANENT ?	213
<i>III. 1. Les symptômes persistants à minima</i>	213
<i>III. 2. Anomalies intercritiques en imagerie cérébrale fonctionnelle</i>	222
<i>III. 3. Les formes longues : un nouveau phénotype</i>	224
LIMITES	227
CONCLUSION GENERALE	231
ANNEXES	233
<i>Annexe 1 : Questionnaire de Stanford (I. Arnulf 2008)</i>	233
<i>Annexe 2 : Inventaire de dépersonnalisation/déréalisation de Cox et Swinson</i>	252
<i>Annexe 3 : Entretien clinique structuré de dépersonnalisation/déréalisation (SCI-DER)</i>	253
<i>Annexe 4 : Questionnaire clinique de l'étude en IRM multimodale</i>	255
<i>Annexe 5 : Test de Hayling</i>	263
BIBLIOGRAPHIE	265

PUBLICATIONS DE L'AUTEUR

ARTICLES EN LIEN AVEC LA THÈSE

Uguccioni G*, **Lavault S***, Chaumereuil C, Golmard JL, Gagnon JF, Arnulf I. Long Term Cognitive Impairment in Kleine-Levin Syndrome. *Sleep* 2015 (sous presse) (*equal distribution).

Lavault S, Golmard JL, Groos E, Brion A, Dauvilliers Y, Lecendreux M, Franco P, Arnulf I. Kleine-Levin Syndrome in 120 Patients : Differential Diagnosis and Long Episodes. *Ann Neurol* 2015 ; 77(3) : 529-40.

Kas A*, **Lavault S***, Habert MO, I. Arnulf. Feeling unreal : a functional imaging study in 41 patients with Kleine-Levin syndrome. *Brain* 2014 ; 137(7) : 2077-87 (*equal distribution).

AUTRES ARTICLES

Lavault S, Dauvilliers Y, Drouot X, Leu-Semenescu S, Golmard JL, Lecendreux M, Franco P, Arnulf I. Benefit and risk of modafinil in idiopathic hypersomnia vs narcolepsy with cataplexy. *Sleep Med* 2011 ; 12(6) : 550-6.

Lavault S, Leu-Semenescu S, Tezenas du Montcel S, Cochen de Cock V, Vidailhet M, Arnulf I. Does clinical rapid eye movement behavior disorder predict worse outcomes in Parkinson's disease ? *J Neurol* 2010 ; 257(7) : 1154-9.

Lavault S, Bloch F, Houeto JL, Konofal E, Welter ML, Agid Y, Arnulf I. Periodic leg movements and REM sleep without atonia in Parkinson's disease with camptocormia. *Mov Disord* 2009 ; 24(16) : 2419-23.

Lecendreux M, **Lavault S**, Lopez R, Inocente CO, Konofal E, Cortese S, Franco P, Arnulf I, Dauvilliers Y. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Symptoms in Pediatric Narcolepsy : A Cross-Sectional Study. *Sleep* 2015 ; 38(8) : 1285-95.

Lecendreux M, Libri V, Jaussent I, Mottez E, Lopez R, **Lavault S**, Regnault A, Arnulf I, Dauvilliers Y. Impact of cytokine in type 1 narcolepsy : Role of pandemic H1N1 vaccination ? *J Autoimmun* 2015 ; 60 : 20-31.

Inocente CO, Gustin MP, **Lavault S**, Guignard-Perret A, Raoux A, Christol N, Gerard D, Dauvilliers Y, Reimão R, Bat-Pitault F, Lin JS, Arnulf I, Lecendreux M, Franco P. Quality of life in children with narcolepsy. *CNS Neurosci Ther* 2014 ; 20(8) : 763-71.

Inocente CO, Gustin MP, **Lavault S**, Guignard-Perret A, Raoux A, Christol N, Gerard D, Dauvilliers Y, Reimão R, Bat-Pitault F, Lin JS, Arnulf I, Lecendreux M, Franco P. Depressive feelings in children with narcolepsy. *Sleep Med* 2014 ; 15(3) : 309-14.

Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, Monaca Charley C, Franco P, Drouot X, d'Ortho MP, Launois S, Lignot S, Bourgin P, Nogues B, Rey M, Bayard S, Scholz S, **Lavault S**, Tubert-Bitter P, Saussier C, Pariante A ; Narcoflu-VF study group. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain* 2013 ; 136(Pt 8) : 2486-96.

Inocente CO, **Lavault S**, Lecendreux M, Dauvilliers Y, Reimao R, Gustin MP, Castets S, Spiegel K, Lin JS, Arnulf I, Franco P. Impact of obesity in children with narcolepsy. *CNS Neurosci Ther* 2013 ; 19(7) : 521-8.

Leu-Semenescu S, De Cock VC, Le Masson VD, Debs R, **Lavault S**, Roze E, Vidailhet M, Arnulf I. Hallucinations in narcolepsy with and without cataplexy : contrasts with Parkinson's disease. *Sleep Med* 2011 ; 12(5) : 497-504.

Oudiette D, De Cock VC, **Lavault S**, Leu S, Vidailhet M, Arnulf I. Nonviolent elaborate behaviors may also occur in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009 ; 72(6) : 551-7.

COMMUNICATIONS ET INTERVENTIONS

Communications Orales

Lavault S. « Le Syndrome de la Belle au Bois Dormant existe-t-il ? ». Intervention-conférence dans le cadre de la journée scienceophile, organisée par l'Institut de Recherche et Coordination Acoustique/Musique (IRCAM), Paris, France, 2015.

Lavault S, Uguccioni G, Arnulf I. « Syndrome de Kleine-Levin : y a t-il des troubles cognitifs à long terme ? ». XXIXème congrès de la Société Française de Recherche et de Médecine du Sommeil, Lille, France, 2014.

Lavault S, Kas A, Arnulf I. « Sentiment d'irréalité : imagerie fonctionnelle chez 41 patients souffrant du Syndrome de Kleine-Levin (KLS) ». XXVIIIème congrès de la Société Française de Recherche et de Médecine du Sommeil, Marseille, France, 2013.

Communications Affichées

Lavault S, Arnulf I. « Neural mechanisms and long term consequences of Kleine-Levin Syndrome ». 12ème colloque, Société des Neurosciences, Montpellier, France, 2015.

Lavault S, Arnulf I. « Syndrome de Kleine-Levin : quels diagnostics différentiels ? Expérience du centre de référence ». XXVIIIème congrès de la Société Française de Recherche et de Médecine du Sommeil, Marseille, France, 2013.

Lavault S, Kas A, Arnulf I. « Imagerie fonctionnelle du syndrome de Kleine-Levin : corrélation anatomo-clinique ». XXVIIème congrès de la Société Française de Recherche et de Médecine du Sommeil, Bordeaux, France, 2012.

Lavault S, Arnulf I. « Le syndrome de Kleine-Levin (KLS) en France : à propos de la cohorte de 80 malades du centre de référence ». XXVIème congrès de la Société Française de Recherche et de Médecine du Sommeil, Strasbourg, France, 2011.

Lavault S, Bonnet E, Arnulf I. « Derealization in Kleine-Levin Syndrome : an Hypoperfusion in the Angular Gyrus ? ». Associated Professional Sleep Societies (APSS), Minneapolis, Etats-Unis, 2011.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le syndrome de Kleine-Levin (KLS) est une pathologie neuropsychiatrique rare du sujet jeune dont la cause est inconnue. Elle est caractérisée par des épisodes de plusieurs jours comportant une hypersomnie, une apathie, une déréalisation et des troubles cognitifs, ainsi que, moins fréquemment, des signes de désinhibition (mégaphagie, hypersexualité). Entre les épisodes, les patients retrouveraient un sommeil et un fonctionnement normal. Existe-t-il des épisodes plus prolongés et des dysfonctionnements à long terme ? Quels sont les mécanismes de deux symptômes majeurs : la déréalisation et l'apathie dans le KLS ?

Pour répondre à ces questions, nous avons, selon les études, comparé entre 20 et 122 patients souffrant de KLS à des volontaires sains. Nous avons utilisé une approche clinique (entretiens, questionnaires), cognitive (évaluation neuropsychologique) et d'imagerie cérébrale fonctionnelle (scintigraphie en crise et hors crise).

Nos résultats montrent que près d'un tiers des patients ont des longues crises (plus d'un mois) avec plus de symptômes intercritiques que les autres : ils sont plus anxieux, plus dépressifs, plus somnolents et plus fatigués. Sur le plan cognitif, en dehors des épisodes, 22 % de 122 patients ont un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information verbale et 37 % un plus faible rappel libre en mémoire verbale, lié à une plus grande fréquence des crises. Une hypoperfusion corticale et sous-corticale persiste chez 41 patients, d'autant plus que la durée moyenne des épisodes est longue, que la dernière crise est récente et que la déréalisation en crise est sévère. L'émergence des symptômes est associée à l'hypoperfusion de deux régions supplémentaires : le cortex préfrontal dorso-médian et la jonction temporo-pariétale, qui sont impliqués dans l'attention, l'intégration multi-sensorielle, les représentations mentales et la motivation.

Bien que l'expression de la maladie soit intermittente, nos résultats suggèrent que les crises soient la partie émergée d'un « iceberg », plus ou moins visible selon la capacité des patients à compenser les déficits entre deux épisodes. Les longues crises, l'hypoperfusion persistante et les troubles cognitifs intercritiques remettent en cause le caractère bénin de la maladie. En perspective, l'IRM multimodale en périodes critique et intercritique (étude en cours) nous permettra d'étudier l'impact de la maladie sur les réseaux impliqués dans l'attention visuelle et la manipulation des représentations (fronto-pariétaux), ainsi que sur ceux impliqués dans la motivation (fronto-sous-cortico-frontaux).

TABLE DES ABRÉVIATIONS

AB : Aire de Brodmann

AS : Apathy Scale (Echelle d'apathie de Starkstein)

BOLD : Blood-Oxygen-Level Dependent

CPFdm : Cortex Préfrontal dorso-médian

CPFvOM : Cortex Préfrontal ventral et Orbito-Médian

DLFTc : Dégénérescence Lobaire Fronto-Temporale de forme comportementale

EAT : Eating Attitudes Test (Test du comportement alimentaire)

ECD : EthylCystéinate Dimer

EEG : ElectroEncéphaloGramme

GAD : Glutamate Acide Décarboxylase

GSK-3 β : Glycogène Synthétase Kinase-3 β

HAD : Hospital Anxiety and Depression scale (Echelle d'anxiété/dépression)

HLA : Human Leukocyte Antigen (Antigènes des leucocytes humains)

HMPAO : Hexaméthyl-Propylène-Amine Oxime

ICSD : International Classification of Sleep Disorders (Classification internationale des troubles du sommeil)

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

KLS : Syndrome de Kleine-Levin (Kleine-Levin Syndrome)

LARS : Lille Apathy Rating Scale (Echelle d'apathie de Lille)

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

N-AA : N-Acétylaspartate

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

PANDAS : Maladie auto-immune neuropsychiatrique pédiatrique associée à une infection streptococcique

PSG : Polysomnographie

QInv : Quotient intellectuel non verbal

SCI-DER : Structured Clinical Interview for Depersonalization–Derealization Spectrum (Entretien clinique structuré de dépersonnalisation-déréalisation)

SEP : Sclérose En Plaques

SISCOM : Subtraction Ictal SPECT CO-registered to MRI (Soustraction d'images co-enregistrées avec une IRM)

SPECT : Single photon emission computed tomography (Tomographie d'émission monophotonique)

SRM : Spectrométrie par Résonance Magnétique

TEP : Tomographie par émission de positon

ToM : Theory of mind (Théorie de l'esprit)

TMT : Trail Making Test

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le syndrome de Kleine-Levin (KLS) est une pathologie du sujet jeune caractérisée par des épisodes de plusieurs jours comportant une hypersomnie, une apathie, une déréalisation et des troubles cognitifs, ainsi que, moins fréquemment, des signes de désinhibition (mégaphagie, hypersexualité). Cette affection neuropsychiatrique est rare, peu étudiée et de cause inconnue. Nous avons cherché à en comprendre mieux les mécanismes en investiguant les caractéristiques cliniques d'une large série, à analyser les corrélats neuro-fonctionnels de la déréalisation et de l'apathie, et à évaluer et comprendre le retentissement à long terme de la maladie sur le fonctionnement cérébral.

Nous proposons dans un premier temps de rappeler l'état actuel des connaissances sur la maladie : critères diagnostiques, utilité des examens complémentaires, descriptions cliniques, imagerie cérébrale, évolution de la maladie.

Dans un deuxième temps, nous focaliserons notre attention sur deux symptômes dont l'importance est souvent sous-estimée dans la symptomatologie du syndrome : l'apathie et la déréalisation. Comme ces symptômes existent dans d'autres maladies et modèles, nous rappellerons leur définition et feront une synthèse des théories physiopathologiques sous-jacentes les plus actuelles.

Ensuite, nous définirons les objectifs de notre thèse. Enfin, après une description générale des méthodes utilisées, nous présenterons nos travaux de recherche puis discuterons l'implication de ces résultats au regard de nos hypothèses et de l'état des connaissances.

CHAPITRE I. LE SYNDROME DE KLEINE-LEVIN

I. 1. HISTORIQUE

En **1862**, le psychiatre français Alexandre Briere de Boismont, s'intéressant aux phénomènes hallucinatoires et aux états de rêves, rapporte pour la première fois la description d'un jeune anglais vivant ce qu'il appelait une « double conscience ».

« Je dois à l'obligeance de notre ami le docteur Wilson, médecin de l'hôpital de Middlesex, raconte le docteur Binns, d'avoir pu observer un cas très remarquable de double conscience chez un enfant. »

OBS 102 - Le sujet de cette observation était défiant, timide et modeste ; il mangeait modérément ; dans son état naturel, ses actes dénotaient un caractère honnête et scrupuleux ; mais, lorsque le changement morbide arrivait, il perdait toutes ces qualités. Il dormait beaucoup, ne pouvait qu'être difficilement réveillé, et dès qu'il était levé, il chantait, récitait et improvisait avec beaucoup de feu et d'aplomb. Quand il ne dormait pas, il dévorait. Sortait-il de son lit pour se diriger vers celui d'un autre malade, il s'emparait sans scrupule et ouvertement de tous les aliments qu'il trouvait sous sa main. Malgré sa singulière affection, il était intelligent et habile ».

En **1925**, le neurologue allemand **Willi Kleine** décrit neuf jeunes personnes souffrant d'épisodes d'hypersomnie profonde, de quelques jours à quelques semaines, alternant avec de longues périodes de vigilance normale (Kleine, 1925). Quelques années plus tard, dans les années **1930**, le psychiatre américain **Max Levin** insiste sur l'association de périodes de forte somnolence avec un besoin morbide, irrésistible, de manger et nomme ainsi la maladie « periodic somnolence-hungry » (Levin, 1936). Les descriptions de cas isolés continuent et le syndrome de Kleine-Levin (KLS) prend définitivement son nom en **1962** lorsque MacDonald Critchley décrit 11 nouveaux cas, des jeunes soldats de la Marine royale britannique ayant combattu lors de la 2nde Guerre Mondiale (Critchley and Hoffman, 1942). Il considère alors que la maladie ne touche que des **hommes** (il exclue les cas de femmes qu'il considère comme « douteux », même ceux décrits par Kleine), qu'elle se déclare à l'**adolescence**, et se définit comme associant une **hypersomnie récurrente**, une **compulsion à manger** plutôt qu'une boulimie, et une **tendance des symptômes à disparaître spontanément** (Critchley, 1962, 1967). Les psychiatres notent que l'occurrence des crises a quelque chose de similaire avec les épisodes dépressifs récurrents et que les thymorégulateurs sont parfois efficaces chez ces patients. Notamment, certains patients semblent déprimés pendant les épisodes et sont temporairement hypomaniaques lors de la récupération. Dans les années 70, le KLS nourrit des théories psychanalytiques et psychodynamiques (Markman, 1967 ; Miller, 1970 ; Schlierf, 1975) avant d'être considéré comme un **trouble d'origine organique, neurologique**, grâce aux analyses post-mortem montrant des in-

inflammations sous-corticales (Carpenter, *et al.*, 1982). Cette hypothèse reste soutenue par le fait que la maladie débute souvent après une infection, et pourrait être considérée comme une encéphalite auto-immune post-infectieuse.

La recherche s'accélère au début du 21^{ème} siècle et les publications de cas isolés et de petites cohortes se succèdent. Ainsi, au début des années 2000 deux séries rétrospectives de 34 patients en Israël (Gadoth, *et al.*, 2001), et de 30 patients européens sont décrites (Dauvilliers, *et al.*, 2002). Plus récemment, la Fondation Kleine-Levin en Californie (<http://klsfoundation.org/>) est créée à l'initiative d'une famille atteinte par le syndrome, et demande du soutien à l'Université de Stanford pour déployer un programme de recherche. Une méta-analyse identifie 186 cas de KLS, dont 18 cas secondaires, reportés entre 1962 et 2004 dans la littérature internationale de toute langue (Arnulf, *et al.*, 2005). Les cas répertoriés sont **décrits sur tous les continents** (Figure 1). Enfin, la première large cohorte prospective, incluant 108 patients, est décrite en 2008 (Arnulf, *et al.*, 2008b).



Figure 1. Distribution géographique des 168 cas répertoriés dans le monde en 2004 (Arnulf, *et al.*, 2005).

En France, suite au **plan national maladies rares en 2005**, le centre de référence Hypersomnie idiopathique, narcolepsie et syndrome de Kleine-Levin a vu le jour, coordonné par l'unité des troubles du sommeil du centre hospitalier universitaire de Montpellier (Pr. Yves Dauvilliers), et associé avec le service de sommeil et d'explorations fonctionnelles neuropédiatriques de l'hôpital Femme-Mère-Enfant à Lyon (Dr Patricia Franco), le service de psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent de l'hôpital Robert Debré à Paris (Dr Michel Lecendreux), le service des pathologies du sommeil de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris (Pr. Isabelle Arnulf) et le service de physiologie et explorations fonctionnelles de l'hôpital Henri Mondor à Créteil (Dr Xavier Drouot). Un **programme hospitalier de recherche clinique multicentrique** (promotion Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) a été mis en place en **2007**, coordonné par le Pr. Arnulf, pour la création d'une collection biologique (sérum, liquide céphalo-rachidien) et d'une base de données cliniques pour les hypersomnies d'origine

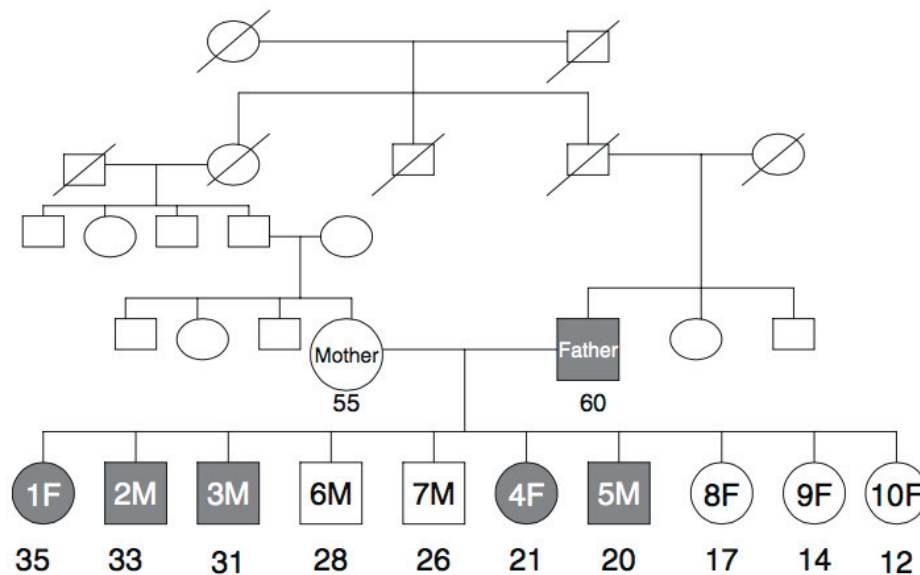
centrale, dont le KLS, constituant ainsi l'une des plus grandes cohortes mondiales du syndrome. Le projet de thèse, développé dans ce manuscrit, est ainsi né quelques années plus tard comme une suite logique de ce programme hospitalier.

I. 2. EPIDÉMIOLOGIE

La **prévalence exacte** du syndrome est **inconnue**. Toutefois, l'expérience du centre de référence français et les rapports de plusieurs études internationales estiment la prévalence à **1,5 cas par million** (Gadoth, *et al.*, 2001 ; Dauvilliers, *et al.*, 2002 ; Arnulf, *et al.*, 2005 ; Arnulf, *et al.*, 2008b ; Billiard, *et al.*, 2011 ; Huang, *et al.*, 2012). L'incidence annuelle était de 2,7 dans les années 1970, de 3,5 dans les années 1980 et de 5,8 cas dans les années 1990. L'augmentation de l'incidence avec le temps correspond plus probablement à l'augmentation de la communication scientifique mondiale en général qu'à une réelle augmentation de la prévalence du syndrome. Les patients ont été décrits dans le monde entier, en Europe (Dauvilliers, *et al.*, 2002 ; Arnulf, *et al.*, 2008b), au Moyen-Orient (Kesler, *et al.*, 2000 ; Gadoth, *et al.*, 2001), aux Etats-Unis (Gallinek, 1962 ; Rosenow, *et al.*, 2000 ; Arnulf, *et al.*, 2008b), en Asie (Sagar, *et al.*, 1990 ; Mukaddes, *et al.*, 1999 ; Zhou, 2004 ; Huang, *et al.*, 2012), en Australie (Russell and Grunstein, 1992) et en Afrique (Malomo, *et al.*, 1998). Curieusement, il a été montré que la prévalence était plus élevée en Israël ou parmi les américains d'origine juive Ashkénaze (Huang and Arnulf, 2006). Il pourrait y avoir des polymorphismes enrichis ou spécifiques chez les descendants d'origine juive, incitant à étudier le génome des familles juives touchées (Arnulf, *et al.*, 2008b).

Les **hommes** sont **deux à trois fois plus souvent atteints que les femmes**, représentant 68 à 87 % des cas publiés (Arnulf, *et al.*, 2008b ; Huang, *et al.*, 2012). Chez la majorité des patients (81 %), la maladie commence à l'adolescence, avec une médiane à 15 ans. L'âge, lors du premier épisode, va de 4 à 82 ans dans la littérature (Badino, *et al.*, 1992 ; Zhou, 2004 ; Arnulf, *et al.*, 2005 ; Huang, *et al.*, 2012). Des **difficultés à la naissance** (travail anormalement long, hypoxie, prématurité ou naissance post-terme) ont été rapportées chez 25 % des patients, et 15 % avaient eu un **retard développemental** à la lecture, marche ou parole. L'une ou l'autre de ces difficultés (naissance ou développement) ont ainsi concerné 34 % des patients contre 7 % d'une population contrôle (Arnulf, *et al.*, 2008b).

La plupart des cas sont sporadiques. On retrouve cependant dans les séries rétrospectives et prospective **5 à 6 % des cas issus de familles multiplex** : un frère et une sœur touchés dans la fratrie (Katz and Ropper, 2002 ; Rocamora, *et al.*, 2010), un père et son fils (Fresco, *et al.*, 1971 ; Arnulf, *et al.*, 2008b), une mère et son fils (Dauvilliers, *et al.*, 2002), deux paires de jumeaux monozygotes (Peraita-Adrados, *et al.*, 2012 ; Ueno, *et al.*, 2012), deux cousins germains (Janicki, *et al.*, 2001), un oncle et son neveu (Thacore, *et al.*, 1969), et une famille saoudienne dont l'arbre généalogique est représenté ci-dessous (Figure 2).



A family tree of the affected family. ■, Affected; □, unaffected; \square , deceased. Number below symbols indicates the age.

Figure 2. Arbre généalogique d'une famille multiplex consanguine présentant 6 cas de KLS : un père atteint de KLS et marié à sa cousine germaine a eu cinq enfants sur 10 touchés par le syndrome (Bahammam, *et al.*, 2008).

S'agissant d'une maladie aussi rare, cette proportion particulièrement élevée de familles multiplex signifie que les membres de la famille au premier degré sont exposés à un risque de développer un KLS de 800 à 4000 fois supérieur à celui de la population générale (Arnulf, *et al.*, 2008b). De plus, des comorbidités génétiques ont été trouvées plus fréquemment chez les patients avec KLS, comparées aux contrôles ; cela incluait le syndrome de Klinefelter, le syndrome de von Willebrand, la maladie polykystique des reins et le retard mental avec antécédents familiaux d'atrophie optique et d'ataxie ou avec syndrome autistique et retard développemental de cause inconnue (Arnulf, *et al.*, 2008b). Ces données orientent vers une prédisposition génétique à la maladie. En revanche, dans les familles de patients souffrant du KLS, la prédisposition à une autre maladie psychiatrique (particulièrement dépression et trouble bipolaire), neuro-dégénérative, génétique ou auto-immune n'était pas plus élevée dans la cohorte de Stanford, comparée à des volontaires sains (Arnulf, *et al.*, 2008b).

I. 3. LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Le KLS fait partie des **hypersomnies récurrentes d'origine centrale**, au même titre que les hypersomnies menstruelles. Les autres hypersomnies d'origine centrale, non périodiques mais chroniques, sont la narcolepsie et les hypersomnies idiopathique et secondaire. L'hypersomnie récurrente est caractérisée par des épisodes d'hypersomnie **souvent associés à d'autres symptômes**. Les épisodes durent **quelques jours à plusieurs semaines** et apparaissent entre 1 et 10 fois par an, au moins au début de la maladie. Des prodromes annoncent souvent les épisodes, comme la fatigue ou les maux de tête. Les patients peuvent **dormir entre 16 et 20 heures par jour**, se réveillant seulement pour manger ou aller aux toilettes. Notamment, il n'y a pas d'incontinence urinaire et une

prise de poids est souvent observée pendant un épisode. Des troubles cognitifs, comme le sentiment d'irréalité, la confusion et des hallucinations peuvent se manifester. Des comportements anormaux comme la mégaphagie (prise soudaine et rapide d'une grande quantité de nourriture), l'hypersexualité, l'irritabilité et l'agressivité peuvent être présents. Les patients peuvent communiquer verbalement mais ne sont pas souvent clairs et sont souvent agressifs quand on les réveille pendant un épisode. L'occurrence simultanée de tous ces symptômes est plus une exception qu'une règle, et dans certains cas, l'hypersomnie récurrente isolée peut être le seul symptôme. Une amnésie, un changement d'humeur transitoire ou une insomnie avec de l'exaltation peuvent signaler la fin d'un épisode. Pour être considérée comme récurrente, l'hypersomnie doit être **séparée par des périodes de normalité** vis à vis du sommeil et du comportement en général.

I. 3.1. CRITÈRES INTERNATIONAUX ICSD

La **classification internationale des troubles du sommeil** (ICSD - International classification of sleep disorders) a défini les critères diagnostiques suivants (American Academy of Sleep Medicine, 2005) :

Hypersomnie récurrente

- Épisodes d'hypersomnie sévère (habituellement 18h/jour), durant de 2 jours à 4 semaines
- Entrecoupés par des longues périodes de plusieurs semaines, mois ou années de retour à un sommeil, une cognition, une humeur et un comportement normal
- Au moins un épisode par an
- Pas de cause plus probable neurologique (épilepsie, stupeur idiopathique récurrente, etc.), psychiatrique (dépression récurrente, trouble bipolaire), pharmacologique (usage de psychotropes, de drogues, d'alcool) aux symptômes observés.

Syndrome de Kleine-Levin

Ces épisodes récurrents d'hypersomnie doivent nécessairement s'accompagner d'au moins un des symptômes psychiatriques suivants :

- Troubles cognitifs — déréalisation, confusion et hallucinations
- Troubles du comportement — irritabilité, agressivité ou comportement inhabituel
- Hyperphagie
- Hypersexualité

I. 3.2. SYMPTÔMES CLINIQUES

En l'absence de marqueurs biologiques spécifiques, le **diagnostic est exclusivement clinique**. Bien que l'hypersomnie avec hyperphagie et hypersexualité furent initialement considérés comme les symptômes-clés du syndrome de Kleine-Levin (Brierre de Boismont, 1862 ; Levin, 1936 ; Critchley, 1962 ; Dauvilliers, *et al.*, 2002 ; Arnulf, *et al.*, 2005 ; Billiard, *et al.*, 2011), l'expérience montre qu'ils se manifestent ensemble dans seulement 45 % des cas (Arnulf, *et al.*, 2008b). Pendant les épisodes, trois symptômes apparaissent majoritaires : une hypersomnie (avec une fatigue intense), des troubles cognitifs et un sentiment de déréalisation.

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

Les troubles cognitifs sont aussi au premier plan, mais ils sont souvent subtils, plus faciles à reconnaître quand l'examineur connaît déjà le comportement normal de la personne. Ainsi, ils sont mieux appréhendés par les parents (stupéfaits du changement) ou par le patient lui-même que par le médecin (en particulier aux urgences). Ci-dessous, se trouvent une illustration des troubles cognitifs typiques rapportés pendant les épisodes par le patient ou l'entourage familial, et décrits par le Pr. Arnulf (Arnulf, *et al.*, 2008a).

Exemple 1 : Le patient, très apathique, **n'initie pas l'échange verbal**, il répond souvent par monosyllabes ou marmonnements, avec lenteur ou utilise un langage enfantin : « Je peux former des pensées ou des paroles dans ma tête, mais je voudrais que les autres puissent lire ma pensée sans que j'aie besoin de l'exprimer par oral. Le simple effort de parler me semble trop important » ; « On m'a dit que je parlais comme un enfant de deux ans : j'étire les mots et il m'arrive de bégayer ».

Exemple 2 : Les fonctions cognitives de base (calcul, lecture, parole) sont conservées, mais **le patient ne lit plus**, car : « Je lis sans comprendre » ; « Je suis perdue en lisant, je ne comprends pas et j'ai l'impression que les caractères que mes yeux voient ne sont pas réels ».

Exemple 3 : **Prendre une initiative, une décision ou réaliser deux tâches simultanément est difficile pour deux tiers des patients** : « J'étais incapable de peser le pour ou le contre. La seule décision facile à prendre était de rester au lit et de m'isoler ». Certains parents racontent qu'ils doivent emmener leur adolescent dans la salle de bain et les laver comme des enfants. Un jeune skieur, habituellement chevronné et fonceur, suivait pendant un épisode son frère mécaniquement, comme un robot, sans plus prendre de risque. Une guitariste est capable, pendant un épisode, de jouer seule de la guitare, mais ne peut plus faire de duo avec son mari pianiste. Un adolescent américain compare ses facultés intellectuelles entre les épisodes à une télévision disposant de plus 300 chaînes, qui serait réduite à une seule chaîne disponible pendant un épisode.

Exemple 4 : Il existe fréquemment une **confusion mentale**, avec une **désorientation temporelle**, plus rarement spatiale, et une **amnésie** partielle ou totale après l'épisode : « Je dois demander qu'on me confirme tout ce qui s'est passé, parce que je me demande si je ne l'ai pas rêvé » ; « Mon épisode ressemble, rétrospectivement, à un film partiellement coupé, avec des scènes manquantes, et dont la qualité d'image est très mauvaise ».

A l'examen neurologique, il n'existe pas d'atteinte pyramidale, cérébelleuse ou extrapyramidale, pas de déficit moteur ou sensitif, pas d'apraxie, ni ataxie optique, ni astéréognosie. Pourtant, les

patients rapportent parfois une difficulté à retrouver un objet fin dans leur poche.

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

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

Les troubles du comportement, évoquant un syndrome frontal comportemental assez typique, ne concernent pas tous les patients et ne se manifestent pas à tous les épisodes. Le **comportement alimentaire** est souvent modifié, mais pas obligatoirement. Deux tiers des patients présentent une hyperphagie pendant au moins un des épisodes. Elle se manifeste sous la forme d'une forte augmentation de la prise alimentaire ou d'un comportement alimentaire proche d'un syndrome frontal, avec prise de toute la nourriture disponible, sans s'arrêter, et parfois de façon très impolie : « Je ne mange rien pendant 10 à 14 heures, puis j'avale d'affilé cinq sandwiches à la confiture et au beurre de cacahuète, très vite et sans même les mâcher. Je me rendors aussitôt avec la bouche encore pleine » ; « Je mange n'importe quoi, n'importe comment, en piquant dans les assiettes de mes frères, en volant des chips dans les magasins, en commandant des pizzas sans argent pour payer ». Ces patients avec hyperphagie prennent en moyenne 5 kg par épisode (Arnulf, *et al.*, 2008b). A d'autres moments ou chez d'autres patients, il faut au contraire réveiller l'enfant pour manger : il mange avec peu d'appétit (30 % des cas), automatiquement et juste ce qui est en face de lui.

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

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

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

Parmi les 186 cas de la littérature publiés avant 2005, deux personnes ont tenté activement de se suicider, et 4 % des patients de la série prospective des 108 patients évoquent des pensées suicidaires pendant les épisodes. Des bouffées d'angoisse s'observent parallèlement, le jeune patient peut avoir peur de rester seul, d'être abandonné, peur d'aborder des choses nouvelles, de répondre au téléphone, avec un désir d'isolement : « Mon fils éprouve, pendant les épisodes, le besoin de rester dans un endroit familier, avec des choses familières, en regardant des films qu'il a déjà vu une centaine de fois » ; « Il s'accroche à moi (sa mère), ne veut pas que je le laisse seul, comme s'il avait deux ans ».

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

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

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

La normalité entre les épisodes est une caractéristique clinique du KLS. Le retour à un état normal à la fin d'un épisode peut être progressif ou rapide. Dans l'étude américaine prospective et contrôlée de 108 patients, les patients avaient, en dehors des crises, exactement le même sommeil, appétit, et profil psychologique que les sujets témoins, appariés en âge, sexe et origine ethnique. La fréquence de jeunes particulièrement intelligents et performants au lycée, touchés par la maladie est surprenante. Au cas par cas, il est possible de retrouver des patients qui gardent, entre les crises, une tendance à l'insomnie ou au retard de phase du sommeil, d'autres qui conservent une humeur altérée ou des signes paranoïdes (3,7 % des cas) ou une réduction de leur capacité mnésique. Cependant, ces phénomènes ne sont pas plus fréquents que la population générale du même âge.

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

Le KLS peut être symptomatique, secondaire à une autre pathologie neurologique grave. Dans la littérature (Arnulf, *et al.*, 2005), 18 cas sont associés à des maladies très variées : maladies génétiques ou du développement, syndromes de Prader-Willi (Dauvilliers, *et al.*, 2002) ;Gau, 1996 #1445}, d'Asperger (Berthier, *et al.*, 1992), de Robert (Hasegawa, *et al.*, 1998), retards mentaux sans cause encore identifiée (Livrea, *et al.*, 1977 ; Reimao and Shimizu, 1998), vasculaires (accident vasculaire cérébral ou hématome intracérébral post-traumatique), infectieux (méningo-encéphalite), inflammatoires avec un cas de sclérose en plaques (Testa, *et al.*, 1987), hydrocéphalie (Lobzin, *et al.*, 1973) et syndrome paranéoplasique d'un cancer utérin (Takrani and Cronin, 1976).

I. 4. EVOLUTION NATURELLE DE LA MALADIE

I. 4.1. FACTEURS DÉCLENCHANTS

Le premier épisode survient plus souvent en automne ou en hiver, avec un pic en décembre (Arnulf, *et al.*, 2008b). La majorité (89 %) des patients se rappelle un évènement déclenchant : dans trois quarts des cas une **infection**, plutôt une grippe ou une angine, et dans un quart des cas la prise d'**alcool**, une **privation de sommeil**, un **stress** inhabituel ou un **traumatisme crânien** (Dauvilliers, *et al.*, 2002 ; Arnulf, *et al.*, 2005 ; Arnulf, *et al.*, 2008b). Ces mêmes évènements peuvent précéder certaines rechutes.

Dans une cohorte de 30 enfants suivie à Taïwan pendant deux ans, l'apparition de la maladie et la récurrence des épisodes étaient significativement corrélées aux vagues d'infections des voies aériennes supérieures, comme la bronchite aiguë, la bronchiolite, la pharyngite ou la rhinopharyngite (Figure 3) (Huang, *et al.*, 2012).

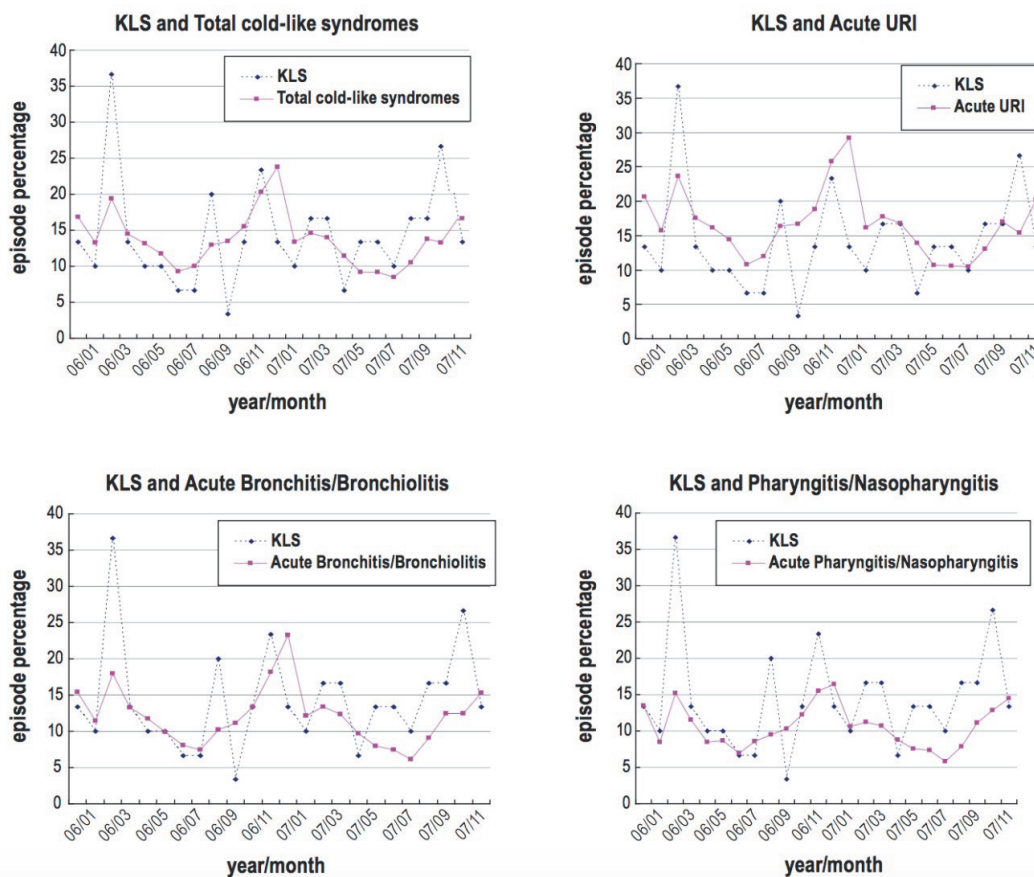


Figure 3. Lien entre la récurrence des épisodes de KLS et les événements respiratoires aigus dans la population taïwanaise, déclarés mois par mois en 2006 et 2007 dans la base de données nationale de recherche en santé (Huang, *et al.*, 2012).

Les **agents infectieux** en cause sont **variés** : virus Epstein-Barr, virus varicelle-zona, virus herpès-zona, virus de la grippe asiatique, entérovirus, adénovirus, streptocoque (Garland, *et al.*, 1965 ; Gallinek, 1967 ; Smolik and Roth, 1988 ; Fernandez, *et al.*, 1990 ; Salter and White, 1993 ; Arnulf, *et al.*, 2005 ; Arnulf, *et al.*, 2008b ; Das and Radhakrishnan, 2012 ; Huang, *et al.*, 2012), ce qui ne permet pas d'en incriminer un en particulier. Certaines vaccinations (contre la typhoïde et la tuberculose par exemple) ont également été associées au déclenchement de la maladie (Arnulf, *et al.*, 2005).

I. 4.2. FRÉQUENCE DES ÉPISODES ET DURÉE DE LA MALADIE

La maladie évolue de façon rémittente, par **poussées entrecoupées de périodes normales**. Elle **guérit spontanément** dans la grande majorité des cas, mais sa **durée** est **très variable**. Elle est généralement sous-estimée dans de nombreuses observations : les patients, habitués à leurs poussées et à l'absence de traitement réellement efficace, n'avertissent plus le médecin traitant. Les adolescents suivis en pédiatrie ne sont plus suivis ensuite par les médecins d'adultes. Dans une méta-analyse, la durée médiane de la maladie, calculée par la méthode actuarielle d'après les observations médicales publiées, était de huit ans (Arnulf, *et al.*, 2005). Les patients présentant un nombre important de crises

la première année guérissaient plus vite que les autres. Par contre, dans la cohorte de 108 patients suivis à Stanford (Arnulf, *et al.*, 2008b), où tous les patients étaient interrogés, la **durée médiane** était de **12,9 ans** pour les débuts de maladie à l'adolescence (Arnulf, *et al.*, 2012). La maladie durait plus longtemps chez les hommes, chez les personnes avec hypersexualité, et chez les personnes qui avaient commencé la maladie avant 12 ans ou après 20 ans (Figure 4).

Gadoth *et al.* ont retrouvé dix ans plus tard plus de 20 patients vus pendant leur adolescence qui ne présentaient plus aucun épisode ni aucune séquelle (Gadoth, *et al.*, 2001). L'évolution des épisodes dans le temps est **imprévisible** pour un sujet donné. La majorité des patients présente deux à quatre épisodes d'une dizaine de jours par an, s'estompant avec les années. Il existe aussi des **formes bénignes** où seuls deux à trois épisodes ont lieu sans suite, et des **formes graves** par la fréquence (par exemple mensuelle ou tous les deux mois) ou par la durée des épisodes : une jeune femme a ainsi présenté quelques épisodes courts, puis de longs épisodes, de presque une année chacun, entrecoupés de plus de trois ans sans crise. Dans ce cas, l'hypersomnie est plus modeste (12 à 14 heures de sommeil/jour), et ce sont surtout les troubles cognitifs et l'apathie qui obligent à interrompre transitoirement le travail ou les études (Katz and Ropper, 2002).

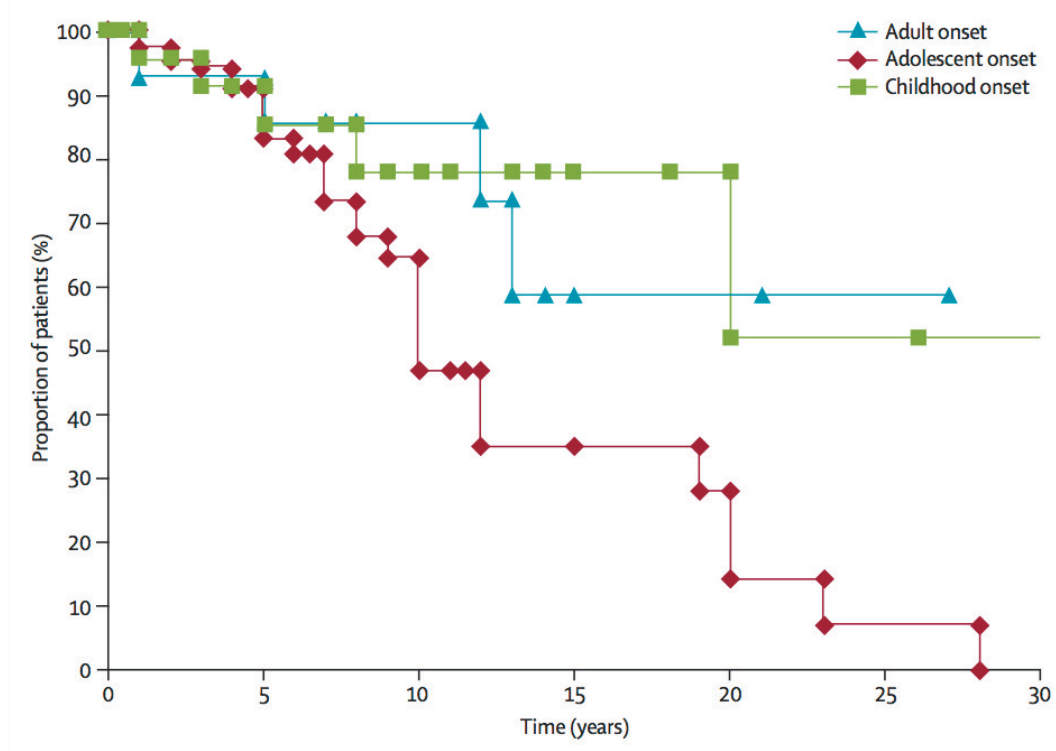


Figure 4. Courbe actuarielle représentant la durée de la maladie selon la période d'apparition du syndrome (<12 ans, adolescence, ou >20 ans) (Arnulf, *et al.*, 2012).

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

I. 5.1. ENREGISTREMENTS ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIQUES (EEG)

Bien que la plupart des tests neurologiques soient normaux chez les patients souffrant de KLS, des **ondes lentes non-spécifiques**, localisées en région temporale ou frontale, ou diffuses, peuvent être vues en EEG **pendant un épisode**. Ce ralentissement concerne jusqu'à **70 % des patients** qui sont en crise (Gallinek, 1962 ; Thacore, *et al.*, 1969 ; Fresco, *et al.*, 1970 ; Powers and Gunderman, 1978 ; Ugojlew, *et al.*, 1991 ; Janicki, *et al.*, 2001). Les patients présentent à l'éveil pendant l'épisode soit un ralentissement du rythme alpha de base (comparé à leur rythme en dehors de l'épisode), soit des ondes lentes delta ou thêta, isolées ou en bouffées **généralement temporales ou temporo-frontales** (Arnulf, *et al.*, 2005). Les zones atteintes peuvent varier entre le début et la fin de l'épisode. Sur la Figure 5 ci-dessous, l'enregistrement EEG d'un patient au début d'un épisode montre des ondes lentes diffuses **préférentiellement dans l'hémisphère droit** et dans les lobes temporaux et frontaux. Cinq jours plus tard, l'activité est un peu plus rapide avec la réapparition d'ondes de fréquences mixtes alpha et thêta dans l'hémisphère gauche seulement. Enfin, 13 jours plus tard, une fois les symptômes disparus, un rythme alpha rapide et normal à 8 Hz était visible dans les deux hémisphères.

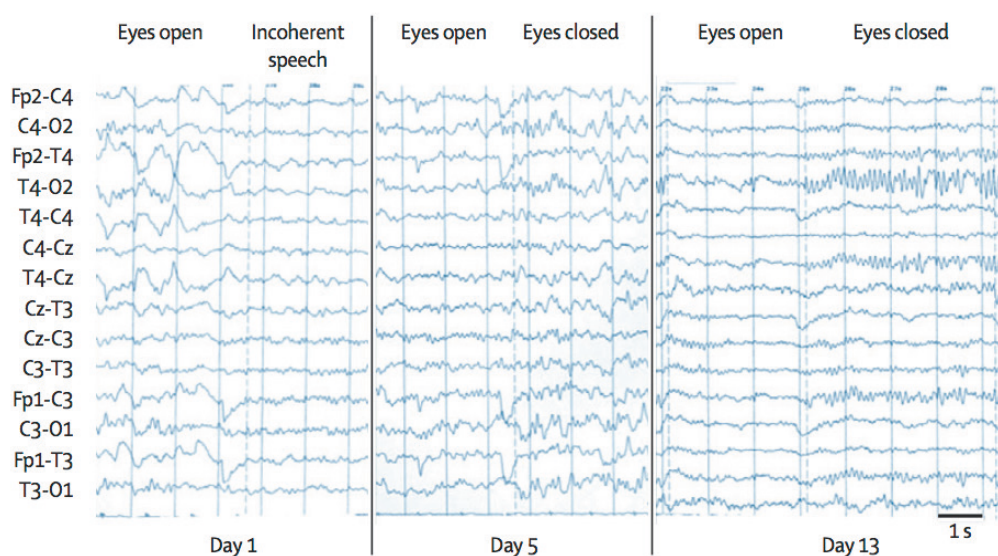


Figure 5. EEG pendant (jour 1 à 5) et après (jour 13) un épisode chez un patient adolescent (Arnulf, *et al.*, 2012).

Même si, pendant les épisodes, aucune activité de type épileptique n'a été associée au KLS, il a été relevé de façon isolée des décharges d'ondes aiguës (Elian, 1968), une réaction photo-paroxys-tique cessant spontanément à l'arrêt de la stimulation lumineuse (Papacostas, 2003) ou des pointes-ondes (Malhotra, *et al.*, 1997) n'ayant pas de signification clinique claire. L'enregistrement par élec-trode sphénoïdale dans quatre cas n'a pas non plus conduit à identifier de décharges épileptiques profondes (Powers and Gunderman, 1978 ; Will, *et al.*, 1988 ; Sagar, *et al.*, 1990).

I. 5.2. POLYSOMNOGRAPHIE (PSG)

Bien que le KLS soit classé dans les pathologies du sommeil, les résultats des études de PSG sont souvent difficiles à interpréter et sont très dépendants du type d'enregistrement (une nuit ou 24h), de la période d'enregistrement (début ou fin d'un épisode) et de la durée de la maladie (plus ou moins proche des tout premiers épisodes). Chez 18 patients ayant eu une PSG de 24h pendant un épisode, le **temps total de sommeil** était d'environ **11 à 12h** par patient (Dauvilliers, *et al.*, 2002). L'enregistrement ci-dessous (Figure 6) montre une **fragmentation importante du sommeil** avec de nombreux réveils, très peu de sommeil profond et une abondance de sommeil léger chez un patient qui a dormi 12h sur une journée et demi d'enregistrement.

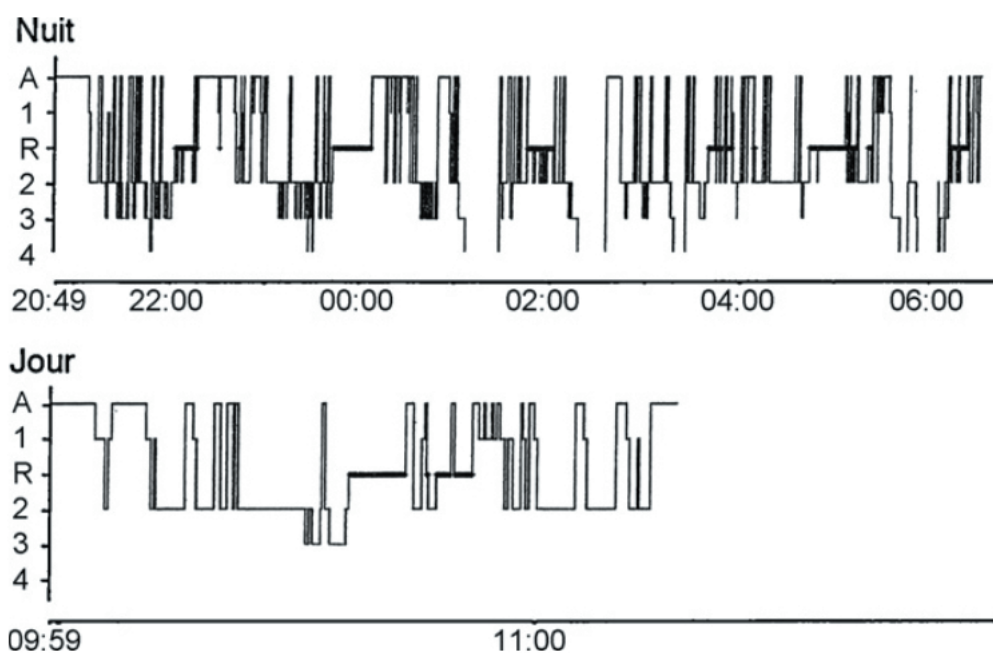


Figure 6. Enregistrement PSG pendant une nuit et la journée qui suit, chez un patient de 14 ans, au 7ème jour de son 4ème épisode de KLS. Les stades de sommeil, définis en ordonnée (stade de sommeil, A : veille ; 1, 2, 3, 4 : stades 1, 2, 3, 4 du sommeil lent ; R : sommeil paradoxal) sont indiqués en fonction de l'heure, en abscisse (source Service des pathologies du sommeil, Hôpital Pitié-Salpêtrière).

Dans une autre étude, 14 patients dormaient 9-10h en épisode, comparé à 6-7h de sommeil en dehors des épisodes (Gadoth, *et al.*, 2001). Une étude plus approfondie chez 19 enfants taiwanais a montré que la proportion de leur sommeil lent profond était diminuée pendant la première moitié des épisodes tandis que la proportion de leur sommeil paradoxal était diminuée dans la seconde moitié des épisodes (Huang, *et al.*, 2008).

De façon générale, l'**enregistrement PSG est anormal**, particulièrement **au début des premiers épisodes**, surtout chez les patients qui dorment plus de 14h (Ugoljew, *et al.*, 1991 ; Gadoth, *et al.*, 2001 ; Dauvilliers, *et al.*, 2002 ; Huang, *et al.*, 2008). Chez ces patients, le sommeil est discontinu, ponctué de fréquentes périodes d'éveil. Durant la journée, le patient peut rester entre 3h et 9h dans un état très apathique, les yeux fermés et en retrait (Ugoljew, *et al.*, 1991). Ces **périodes d'hypo-éveil** correspondraient à une alternance rapide de stade 1 et d'éveil en alpha. Au fur et à mesure de l'accès, les périodes de sommeil s'espacent, et le rythme veille-sommeil peut être décalé, le patient dormant une bonne partie du jour et ayant des éveils la nuit (Figure 7).

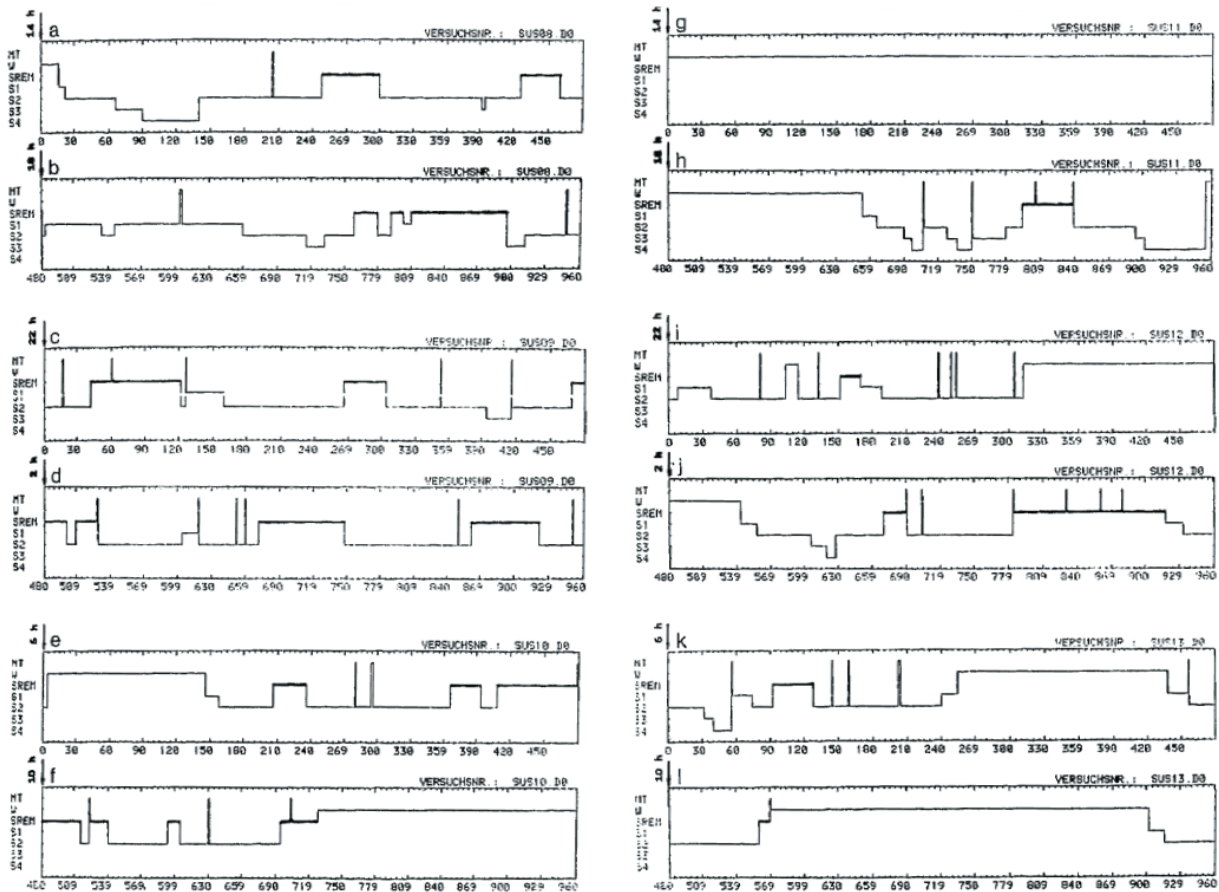


Figure 7. Enregistrement PSG d'un patient en crise sur plusieurs jours (Ugoljew, *et al.*, 1991).

Les tests itératifs de latence d'endormissement sont difficiles à faire et peu interprétables en période de crise car la majorité des patients ne parvient pas à rester éveillée entre les tests. Ils montrent que la latence d'endormissement est plus courte pendant les épisodes (< 5 minutes) mais normale entre les épisodes (Manni, *et al.*, 1993 ; Rosenow, *et al.*, 2000). Ils peuvent aussi parfois révéler un pattern pseudo-narcoleptique avec des endormissements en sommeil paradoxal pendant et entre les épisodes (Huang, *et al.*, 2008).

I. 5.3. BIOLOGIE DU KLS

Aucun marqueur biologique n'a été identifié de façon spécifique pour le KLS. La **biologie du sérum** est **normale** pendant ou entre les épisodes, notamment les marqueurs d'inflammation et la quantité de globules blancs (Arnulf, *et al.*, 2005). Le **liquide céphalorachidien** (LCR) est **non inflammatoire** et sans bandes oligoclonales qui révéleraient la présence d'anticorps (Billard, *et al.*, 1978 ; Powers and Gunderman, 1978 ; Da Silveira Neto and Da Silveira, 1991 ; Pike and Stores, 1994). Cependant, les anticorps habituellement présents dans les encéphalites auto-immunes (anti-NMDA, anti-GAD, anti-HU) n'ont pas été spécifiquement recherchés. Le taux d'hypocrétine mesuré était normal chez 16 patients (Katz and Ropper, 2002 ; Dauvilliers, *et al.*, 2003 ; Podesta, *et al.*, 2006 ; Bourgin, *et al.*, 2008 ; Knudsen, *et al.*, 2010), mais légèrement abaissé pendant les épisodes chez certains patients par rapport à leur taux habituel (Dauvilliers, *et al.*, 2003 ; Podesta, *et al.*, 2006). Les concentrations de protéine C-réactive et de leptine, ajustés sur le BMI de 108 patients avec KLS étaient similaires aux concentrations d'une population contrôle (Arnulf, *et al.*, 2008b).

Afin de tester l'hypothèse d'une atteinte hypothalamo-hypophysaire, plusieurs investigateurs ont cherché des anomalies de la fonction neuroendocrinienne (Gilligan, 1973 ; Billiard, *et al.*, 1975 ; Lavie, *et al.*, 1979 ; Goldberg, 1983 ; Thompson, *et al.*, 1985 ; Gadoth, *et al.*, 1987). Des anomalies de sécrétion d'hormones hypophysaires ont bien été reportées mais de façon anecdotique et sans pattern reproductible. Différents dosages hormonaux de base (thyroïdostimuline ou TSH, cortisol, prolactine et hormone de croissance) ont été réalisés sur 24 heures en phase symptomatique et en phase asymptomatique avec des résultats normaux ou inconstants (Chesson, *et al.*, 1991 ; Malhotra, *et al.*, 1997). Les **profils de sécrétion** de l'**hormone de croissance**, de la **mélatonine**, de la **thyroïdostimuline** et du **cortisol** étaient **inchangés** pendant et après les épisodes chez 5 patients (Mayer, *et al.*, 1998), révélant que les systèmes circadiens n'étaient pas affectés pendant les épisodes.

I. 5.4. TYPAGE HLA

Les génotypes HLA de classe II DQB1*02 (correspondant à DRB1*03 :01-DQB1*02 :01 et DRB1*07 :01-DQB1*02 :02) étaient transmis deux fois plus fréquemment chez les patients européens dans une étude de 30 trios (Dauvilliers, *et al.*, 2002). Cette association, évocatrice d'une origine auto-immune, n'a pas été confirmée sur une étude plus large de 81 trios Américains : le HLA DRB1*03 :01-DQB1*02 :01 était transmis chez 12,7 % des patients et non transmis chez 12,0 % et le HLA DRB1*07 :01-DQB1*02 :02 était transmis chez 10,8 % des patients et non transmis chez 11,4 % (Arnulf, *et al.*, 2008b). Dans une étude taïwanaise, seulement 4 (14 %) patients sur 28 portaient l'allèle DQB1*02 (Huang, *et al.*, 2012). Pas d'autre association entre DRB1 et DQB1 n'a été rapportée (Dauvilliers, *et al.*, 2002).

I. 6. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Les difficultés diagnostiques ont été relevées par plusieurs auteurs et sont rencontrées pour la grande majorité des patients (Sagar, *et al.*, 1990 ; Pike and Stores, 1994). En dehors de l'hypersomnie menstruelle qui est depuis peu considérée comme un KLS à part entière, les diagnostics différentiels sont de deux grands types, neurologiques ou psychiatriques.

I. 6.1. HYPERSOMNIE MENSTRUELLE

Des épisodes d'hypersomnie ont été rapportés juste avant ou pendant les périodes de menstruation (Kleine, 1925 ; Billiard, *et al.*, 1975). Ils sont rares cependant et en 2011, ils avaient été identifiés chez seulement 18 femmes à travers le monde (Billiard, *et al.*, 2011). Les épisodes sont dans ce cas associés à une hyperphagie (65 % des patientes), à une désinhibition sexuelle (29 %) et à une humeur dépressive (35 %). Les épisodes durent entre 3 et 15 jours et apparaissent moins de 3 fois par an en moyenne. Un garçon avec le KLS avait une sœur atteinte par l'hypersomnie menstruelle (Rocamora, *et al.*, 2010), qui est une **variante du syndrome**. Dans certains cas, le traitement par une pilule contraceptive contenant des œstrogènes est efficace pour réduire la fréquence des épisodes (Sachs, *et al.*, 1982).

I. 6.2. TROUBLES NEUROLOGIQUES

Les diagnostics différentiels neurologiques les plus fréquents, pouvant expliquer une partie des symptômes, sont nombreux : prise de toxique, d'alcool ou de drogues, encéphalite infectieuse, atteinte hépatique ou rénale, tumeur diencephalique, endocrinopathie, maladie inflammatoire du cerveau, accident ischémique thalamique médian ou épilepsie temporale. Une IRM, un EEG et une prise de sang permettent d'éliminer ces diagnostics différentiels. Plusieurs symptômes du KLS, comme le comportement anormal vis à vis de la nourriture, la répétition verbale, le repli sur soi et la désinhibition comportementale ressemblent aux symptômes des syndromes frontaux. Par exemple, dans la démence fronto-temporale ou dans le syndrome de Klüver-Bucy (hyperphagie et hypersexualité notamment), ces comportements sont associés à des lésions bilatérales temporales et orbito-frontales (Terzian and Dalle-Ore, 1955). La stupeur idiopathique est un diagnostic différentiel rare du KLS. Elle touche plutôt les adultes d'âge moyen et se caractérise par des épisodes de stupeur qui ne durent pas plus de 48h et qui sont généralement associés à une intoxication aux benzodiazépines (Cortelli, *et al.*, 2005).

I. 6.3. TROUBLES PSYCHIATRIQUES

De nombreux patients souffrant de KLS sont d'abord suivis en psychiatrie avant d'être diagnostiqués. Les symptômes psychotiques associés au KLS, comme les délires et les hallucinations apparaissent seulement pendant les épisodes, donc associés à l'hypersomnie, aux troubles cognitifs, à la confusion ou à l'amnésie, et disparaissent soudainement. Chez les patients qui ne souffrent pas de KLS, les manifestations psychotiques sont plutôt des hallucinations et des délires soutenus, sans apathie, fatigue ou lenteur. Les psychoses ou les dépressions récurrentes (surtout avec troubles du comportement alimentaire) posent de véritables problèmes de diagnostic différentiel.

I. 7. TRAITEMENTS

Aucun traitement ne s'est avéré systématiquement efficace soit pour prévenir le déclenchement d'un épisode de KLS, soit pour atténuer la symptomatologie. Cependant, quelques études de cas ont été publiées à ce sujet. A noter que compte tenu de l'**évolution spontanée des crises vers une amélioration** pour la majorité des patients, beaucoup d'études de cas isolés publiées de façon anecdotique sont informatives mais n'ont pas vraiment de validité scientifique. Devant l'incertitude du diagnostic au début de la maladie, beaucoup de ces traitements avaient été essayé en suspectant une autre origine aux troubles. A cause de la rareté du syndrome, aucun essai thérapeutique n'a pas été mis en place, mais nous détaillerons ici les traitements dont l'efficacité a été révélée par l'expérience clinique, en termes de baisse de fréquence des crises ou d'amélioration des symptômes. De façon intéressante, l'avis du médecin et celui du patient ne se rejoignent pas toujours dans l'évaluation de l'efficacité, témoignant de l'existence de symptômes visibles et non visibles.

I. 7.1. TRAITEMENTS PENDANT LES ÉPISODES

Une fois l'épisode déclenché, il est **difficile de soulager les symptômes**. Ni les stimulants, ni les neuroleptiques, antipsychotiques ou antidépresseurs n'ont montré une réelle efficacité.

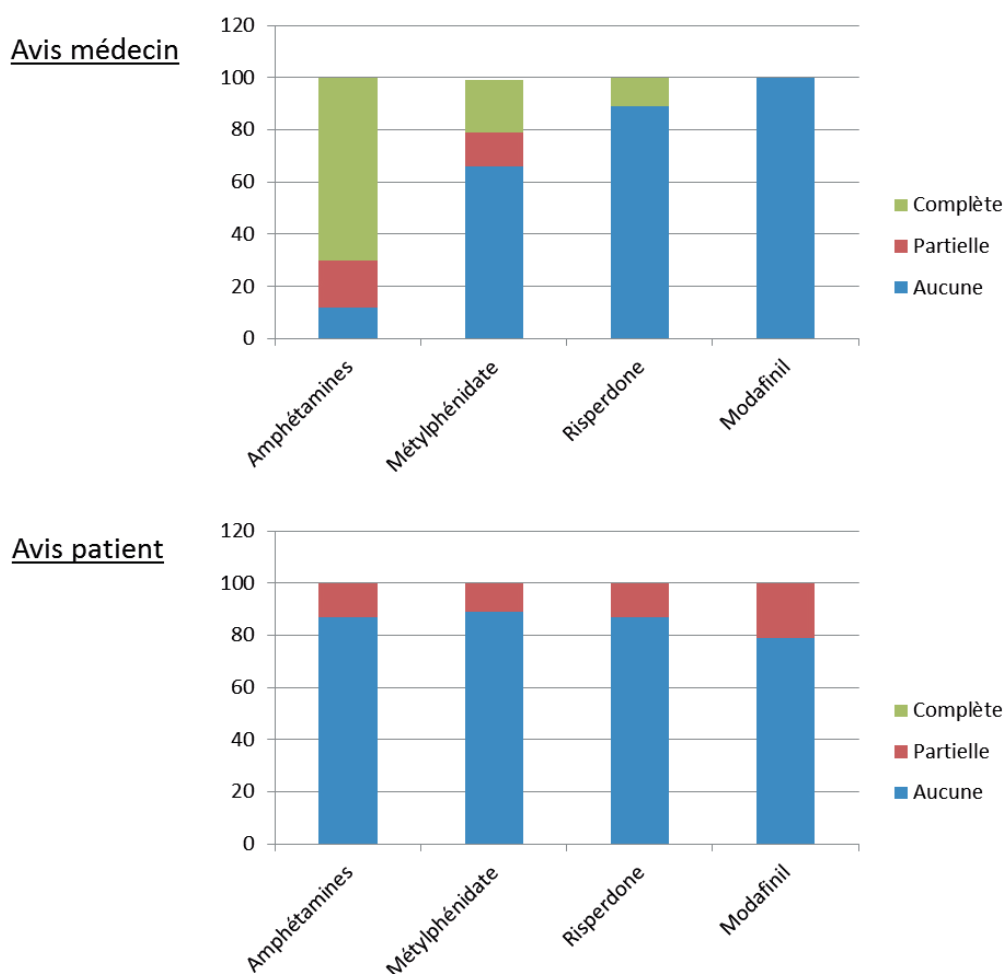


Figure 8. Avis des médecins et patients sur l'efficacité de médicaments stimulants et de neuroleptiques (ici la rispéridone) pour soulager les symptômes d'une crise de KLS. A partir des données de I. Arnulf (Arnulf, et al., 2005 ; Arnulf, et al., 2008b).

L'efficacité évaluée par le patient est nettement inférieure à celle évaluée par le médecin, notamment pour les amphétamines.

STIMULANTS

Les stimulants les plus utilisés sont les amphétamines, le modafinil et le métylphénidate. **Quelques bénéfices à l'utilisation de stimulants** pendant un épisode ont été rapportés par 20 % des patients et par 40 % des médecins (Arnulf, et al., 2012). Aussi, même si le fait d'être plus réveillé est un succès pour le médecin, ce n'est pas toujours le cas pour le patient. Souvent, ils réveillent le patient sans atténuer la déréalisation et les troubles cognitifs, ce qui met en relief le caractère désagréable de la crise. Les sujets en général préfèrent se reposer et dormir pendant cette période difficile.

L'**amantadine** prise dès l'apparition des premiers symptômes a montré une efficacité pour stopper la crise chez 10 patients sur 24 (42 %). Mais cet **effet** semble **variable** d'un individu à l'autre et aussi d'une crise à l'autre pour un même individu. L'amantadine a longtemps été utilisée contre

la grippe en tant qu'anti-viral. Cependant, même si le mécanisme n'est pas clair, l'amantadine serait aussi un antagoniste faible des récepteurs au glutamate de type NMDA, ce qui aurait pour effet d'augmenter la quantité de dopamine disponible, notamment au niveau du striatum. De façon intéressante, l'amantadine est utilisée avec une certaine efficacité pour accélérer la récupération dans les troubles de la conscience post-traumatiques (Giacino, *et al.*, 2012).

NEUROLEPTIQUES ET ANTIPSYCHOTIQUES

Lorsque les patients présentent des symptômes psychotiques, la risperdone semble plus efficace que les neuroleptiques (Arnulf, *et al.*, 2012), mais dans plus de 80 % des cas, il n'y a aucun effet sur l'amélioration des symptômes.

I. 7.2. TRAITEMENTS PRÉVENTIFS

L'avis des médecins et des patients avant 2008 reste globalement assez négatif sur l'utilité des traitements préventifs.

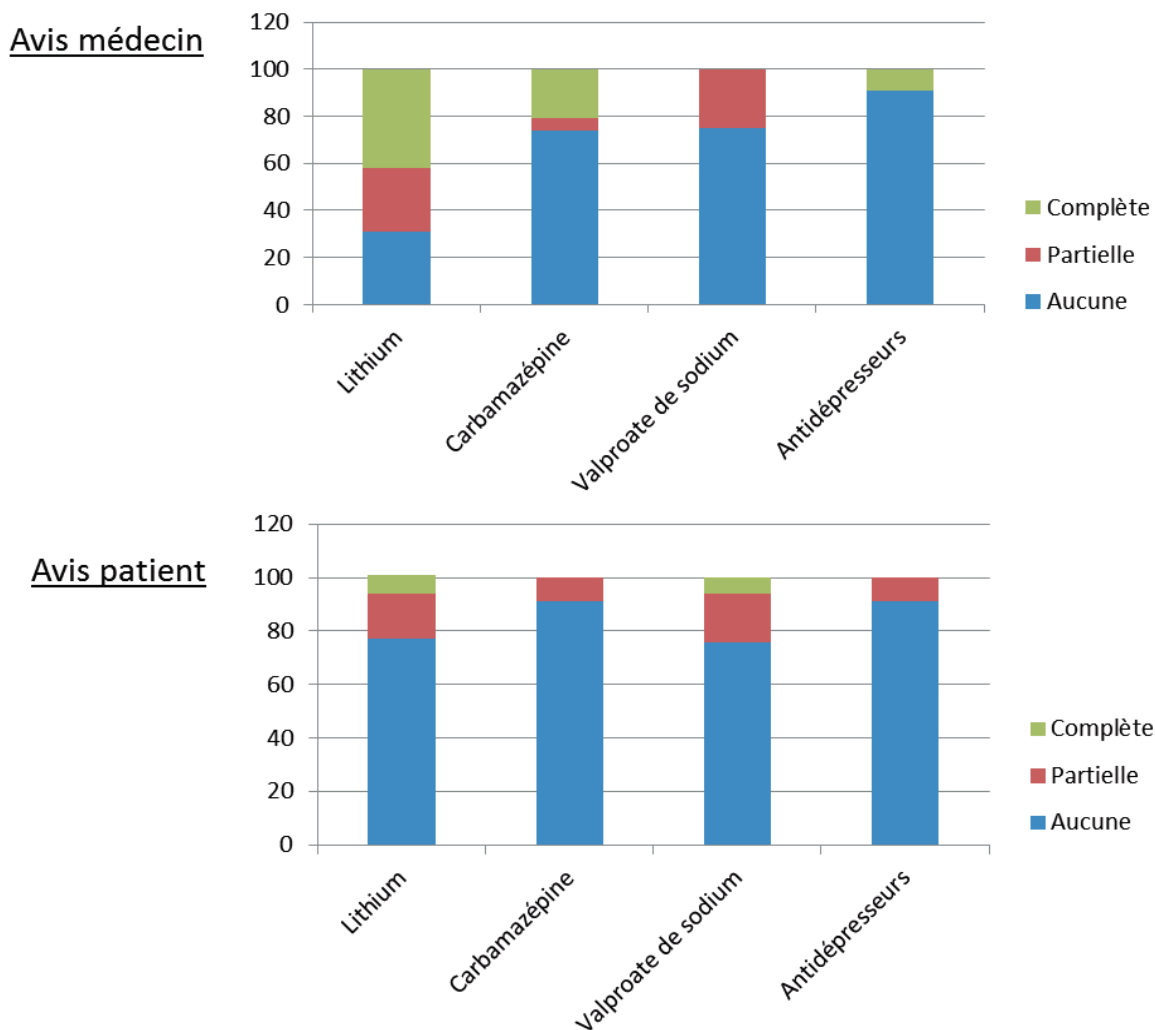


Figure 9. Avis des médecins et patients sur l'efficacité de médicaments (thymorégulateurs, anti-épileptiques et anti-dépresseurs) dans la prévention de la récurrence d'épisodes de KLS. A partir des données de I. Arnulf (Arnulf, *et al.*, 2005 ; Arnulf, *et al.*, 2008b).

THYMORÉGULATEURS

Sels de lithium

Le lithium est normalement présent en quantités infimes dans le cerveau, mais son **mécanisme d'action** est encore **inconnu**. Il est utilisé depuis plus de 50 ans dans les troubles bipolaires comme **thymorégulateur**. Plusieurs hypothèses ont été avancées, mais la littérature est dense et le mécanisme d'action du lithium semble être multiple. Son effet **neuroprotecteur** et ses propriétés **anti-inflammatoires** ont cependant été démontrés (Diniz, *et al.*, 2013). Trois mécanismes seraient impliqués : le lithium (i) inhiberait l'activité d'une enzyme pro-apoptotique et anti-neurogénèse (la glycogène synthétase kinase-3 β), (ii) augmenterait l'autophagie (nettoyage du cerveau et protection) et (iii) stimulerait la production de facteurs neurotrophiques.

L'efficacité du lithium dans la prévention des épisodes de KLS est argumentée depuis les années 70 (Figure 10 ci-dessous). Il est montré ici chez un patient que l'instauration du traitement à une dose > 800 mg/jour a permis de stopper l'occurrence des crises. L'arrêt du traitement a, à l'inverse, permis la récurrence d'un épisode à deux reprises.

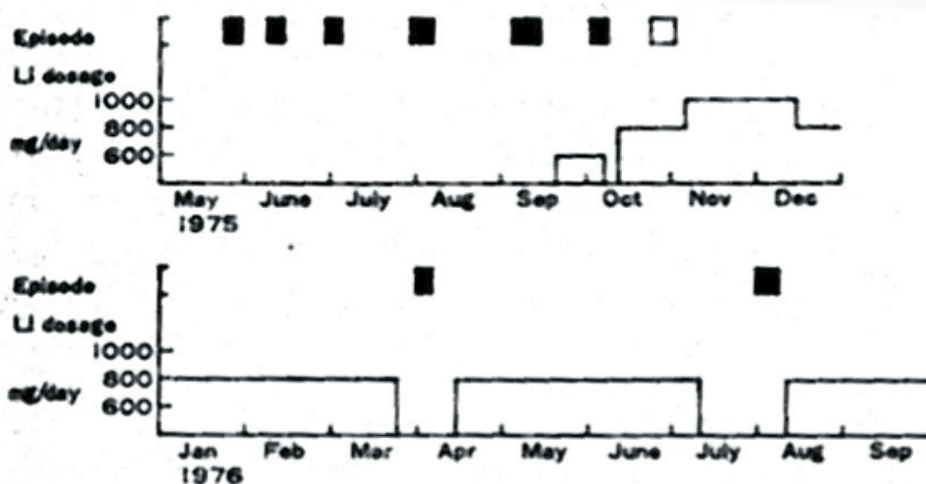


Fig 1—Hypersomniac episodes (shaded boxes) and lithium dosage. The unshaded box at the end of October 1975 refers to an episode of depersonalization.

Figure 10. Suivi de la lithiémie et du déclenchement des épisodes chez un patient (épisodes symbolisés par des carrés noirs, le carré blanc représentant un début d'épisode avec uniquement de la déréalisation (Kellett, 1977).

Le lithium a montré une **efficacité complète ou partielle chez 25 à 68 % des patients** (Kellett, 1977 ; Arnulf, *et al.*, 2008b). Dans une méta-analyse de 168 cas publiés, l'absence de traitement montrait un bénéfice spontané chez la moitié des patients (Arnulf, *et al.*, 2005) (Figure 11). L'intérêt de la prise de traitement a donc été mitigé. Mais les patients sous lithium avaient plus souvent un arrêt total de la récurrence des crises par rapport aux patients non traités (l'arrêt des crises concernait 41 % des patients traités vs 16 % des patients non traités).

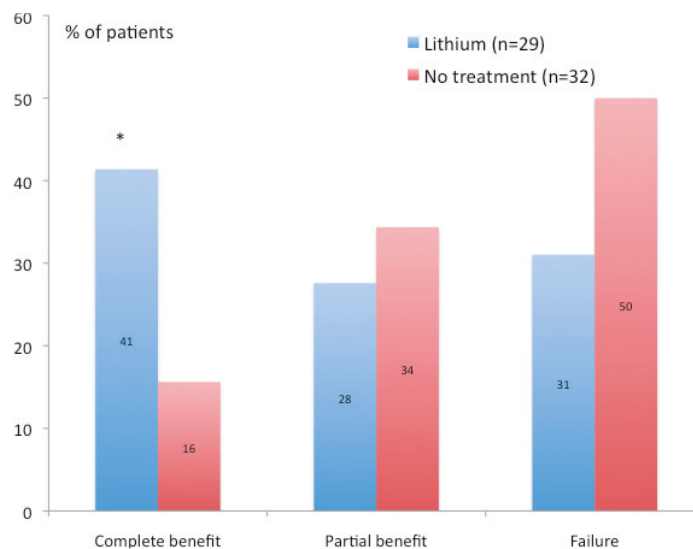


Figure 11. Analyses rétrospectives de l'efficacité du lithium (opinion du médecin). * $p < 0,05$ pour une différence entre les patients sous lithium et les patients non traités. Données issues de la méta-analyse des cas publiés avant 2005 (Arnulf, et al., 2005).

Le lithium a une fenêtre d'action thérapeutique réduite (0,8-1,2 mEq/L), ce qui rend le traitement très contraignant. La lithiémie sanguine doit être évaluée toutes les semaines en début de traitement, puis régulièrement pour éviter un sous-dosage (< 0,8 mEq/L considéré inefficace) ou un surdosage (> 1,2 mEq/L entraînant l'augmentation significative des effets indésirables et de la toxicité). La prise de lithium nécessite aussi la surveillance de l'hormone thyroïdienne (le produit peut partiellement bloquer la thyroïde et provoquer une prise de poids) et de la créatinine (il peut dans de rares cas être toxique pour les reins).

Aucune étude n'a permis de comprendre quels patients étaient répondeurs au traitement par lithium et s'ils avaient des caractéristiques cliniques particulières. Cependant, au vu de la balance bénéfiques/risques et de l'expérience des centres de référence, seuls les patients qui présentaient au moins 4 épisodes par an étaient traités (Arnulf, et al., 2012).

Antiépileptiques

Depuis les années 1980-90, les antiépileptiques sont de plus en plus utilisés en tant que thymo-régulateurs. Les plus utilisés sont la carbamazépine, le valproate de sodium et la lamotrigine.

L'étude rétrospective des 168 cas publiés avant 2005 a révélé que **21 % des patients** traités par carbamazépine avaient une **efficacité partielle ou complète** sur la prévention des épisodes (Arnulf, et al., 2005).

AUTRES TRAITEMENTS

Acétazolamide

L'acétazolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique utilisé couramment pour traiter le glaucome (en faisant baisser la pression intraoculaire), les crises d'épilepsie et l'hypertension intracrânienne. Devant la nature épisodique des symptômes d'une patiente de 26 ans, un diagnostic de cannalopathie avait été envisagé et la patiente a reçu 1g d'acétazolamide par jour en traitement

de fond pendant 3 ans. La fréquence des crises, la durée des crises et la sévérité des symptômes ont diminué dès le premier mois de traitement (Kapson, *et al.*, 2014). De plus, deux crises se sont déclenchées à l'arrêt du traitement. A noter que la patiente a continué à s'améliorer de façon spontanée après l'arrêt du traitement.

I. 8. DONNÉES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET IMAGERIE CÉRÉBRALE

I. 8.1. ETUDES POST-MORTEM

Il existe **quatre études *post-mortem*** de cerveaux de patients ayant développé un KLS, dont deux cas primaires (Carpenter, *et al.*, 1982 ; Koerber, *et al.*, 1984) et deux cas secondaires (Takrani and Cronin, 1976 ; Fenzi, *et al.*, 1993). Les comorbidités des cas secondaires étaient un cancer (n = 1) et une paralysie du regard avec un ptosis modéré (n = 1). Le cortex était intact chez trois patients sur quatre (seul le patient avec le syndrome paranéoplasique avait une infiltration périvasculaire au niveau du cortex temporal). Il y avait des **signes d'encéphalite avec infiltrat inflammatoire** intense au niveau du thalamus et de l'hypothalamus chez deux patients, d'inflammation légère chez un patient et une absence de stigmates inflammatoires chez le dernier patient (Tableau 1).

	KLS primaire		KLS secondaire	
	Carpenter, 1982	Koerber, 1984	Takrani, 1976	Fenzi, 1993
Patient	Homme, 46 ans	Homme, 17 ans	Femme, 50 ans	Fille, 9 ans
Symptômes typiques	Hypersomnie, hyperphagie, désinhibition sexuelle. Agressivité et irritabilité. Amnésie post-épisode. 7 épisodes	Hypersomnie, hyperphagie, désinhibition sexuelle. Plusieurs épisodes	Hypersomnie, hyperphagie, agressivité. 4 épisodes	Hypersomnie, hyperphagie, agitation. 2 épisodes
Symptômes atypiques	Début tardif, certains épisodes >3 mois	Dysfonction autonome, faiblesse musculaire	Début tardif, cancer utérin	Regard paralysé vers le haut avec les paupières tombantes
Cause de la mort	Etouffement lors d'un épisode d'hyperphagie	Arrêt cardio-respiratoire après un épisode d'hyperphagie	Complications d'un cancer	Embolie pulmonaire après une fracture compliquée d'une thrombophlébite due à un épisode d'agitation
Lésions				
Cortex	Normal	Normal	Infiltrat périvasculaire temporal	Normal
Amygdale	Normal	Normal	Infiltrat périvasculaire	Normal
Thalamus (médial et intralaminaire)	Infiltration massive de cellules inflammatoires avec prolifération microgliale (concerne aussi le noyau thalamique latero-dorsal et pulvinar). Accumulation de lymphocytes et de monocytes près des lésions.	Normal	Normal	Infiltrat lympho-monocytaire périvasculaire avec prolifération parenchymateuse microgliale.

Hypothalamus	Presque normal. Petite quantité de lymphocytes au niveau de l'hypothalamus latéral. Légère prolifération d'astrocytes sous-épendymaires sur le plancher du 3ème ventricule.	Normal	Infiltrat périvasculaire.	Infiltrat lympho-monocytaire périvasculaire (niveau hypothalamus et plancher du 3ème ventricule)
Tronc cérébral	Normal	Légère dépigmentation de la substance noire et du locus coeruleus (pas de corps de Lewy) <i>(N.B. : taux élevés pre-mortem de sérotonine dans le LCR)</i>	<i>Not applicable</i>	Nodule microglial au niveau de la substance grise périacqueducale et au niveau du noyau du nerf oculomoteur

Tableau 1. Tableau récapitulatif des cas d'étude post-mortem publiés dans la littérature.

I. 8.2. IMAGERIE CÉRÉBRALE

L'imagerie morphologique cérébrale (scanner, IRM) est généralement **normale** ou comporte de petites anomalies incidentales. L'imagerie fonctionnelle est par contre plus démonstrative.

IMAGERIE FONCTIONNELLE AU REPOS

Les techniques d'acquisition des images sont différentes dans les études publiées : **SPECT** (en anglais : single photon emission computed tomography, ou tomoscintigraphie cérébrale), **TEP** (en anglais : positron emission tomography, ou tomographie par émission de positon), ou **IRM fonctionnelle** (imagerie par résonance magnétique avec une tâche d'activation, spectrométrie IRM (SRM) ou IRM de perfusion). Les méthodes d'analyse sont également variées : par **comparaison visuelle** hémisphère gauche par rapport à l'hémisphère droit, par **soustraction d'images** ou technique de **SISCOM** = Subtraction Ictal SPECT CO-registered to MRI). Ces études en imagerie fonctionnelle dans le KLS sont **rarement contrôlées**, et réalisées chez un nombre variable de sujets, en crise, hors crise ou dans les deux états (Figure 12).

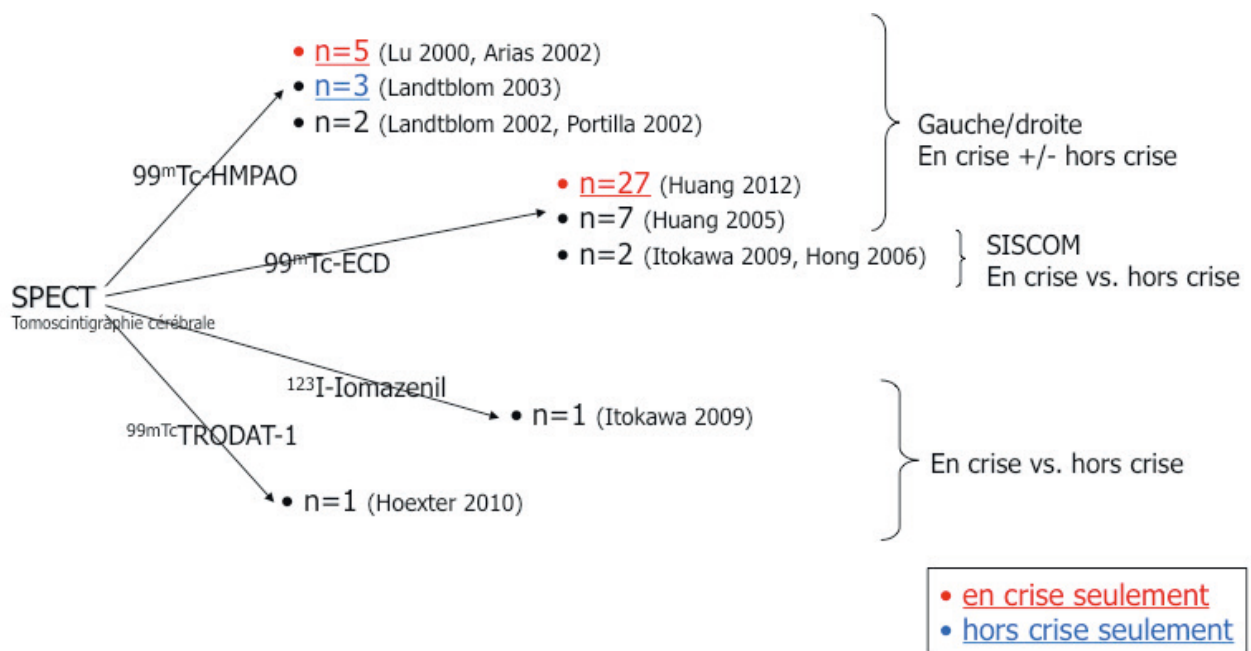


Figure 12. Etudes publiées de cas ou de groupes en SPECT. Traceurs utilisés marqués au Technétium 99 (^{99m}Tc) ou à l'iode 123 (^{123}I) : ECD, HMPAO, Iomazenil (agoniste des benzodiazépines) ou TRODAT-1 (protéine de liaison au transporteur dopaminergique).

Dans une étude concernant 27 patients enfants en crise, analysés visuellement en comparaison droite/gauche, une hypoperfusion unilatérale avait été révélée au niveau du **thalamus** gauche chez 18 (67 %) patients et au niveau du thalamus droit chez 3 (11 %) patients, au niveau des **noyaux gris centraux** à droite chez 6 (22 %) patients et à gauche chez 3 (11 %) patients (Huang, *et al.*, 2012). Une hypoperfusion a aussi été mise en évidence dans le **lobe temporal**, que ce soit dans les deux hémisphères chez 5 patients, qu'ils soient en crise ou hors crise (Huang, *et al.*, 2005), ou qu'elle soit persistante dans la **région temporo-mésiale** gauche chez deux autres patients hors crise (Portilla, *et al.*, 2002 ; Landtblom, *et al.*, 2003). Une hypoperfusion **fronto-temporale** droite a également été révélée chez deux patients en crise (Lu, *et al.*, 2000 ; Arias, *et al.*, 2002). Une hypoperfusion **hypothalamique** a été mise en évidence chez un seul patient en crise (Lu, *et al.*, 2000). La nature épisodique du KLS a conduit à réaliser des études par soustraction d'images non seulement en SPECT, mais aussi en TEP et en IRM de perfusion pour comparer l'activité cérébrale pendant et en dehors des épisodes.

Les études en TEP utilisent aussi, comme en SPECT, un marqueur radioactif. Dans les deux études ayant utilisé cette technique, le produit utilisé était un analogue du glucose marqué au Fluor 18 (^{18}F), le ^{18}F -FDG. De façon indirecte, il mesurait aussi l'activité cérébrale mais cette fois-ci via le métabolisme cérébral et non la perfusion (il se fixe préférentiellement sur les cellules consommatrices d'énergie, où le Fluor 18 se désintègre en émettant des positons). Notons que ce marqueur peut révéler des stigmates inflammatoires par une fixation excessive au niveau des cellules du système immunitaire (Kubota, *et al.*, 1992 ; Yonemoto, *et al.*, 2015).

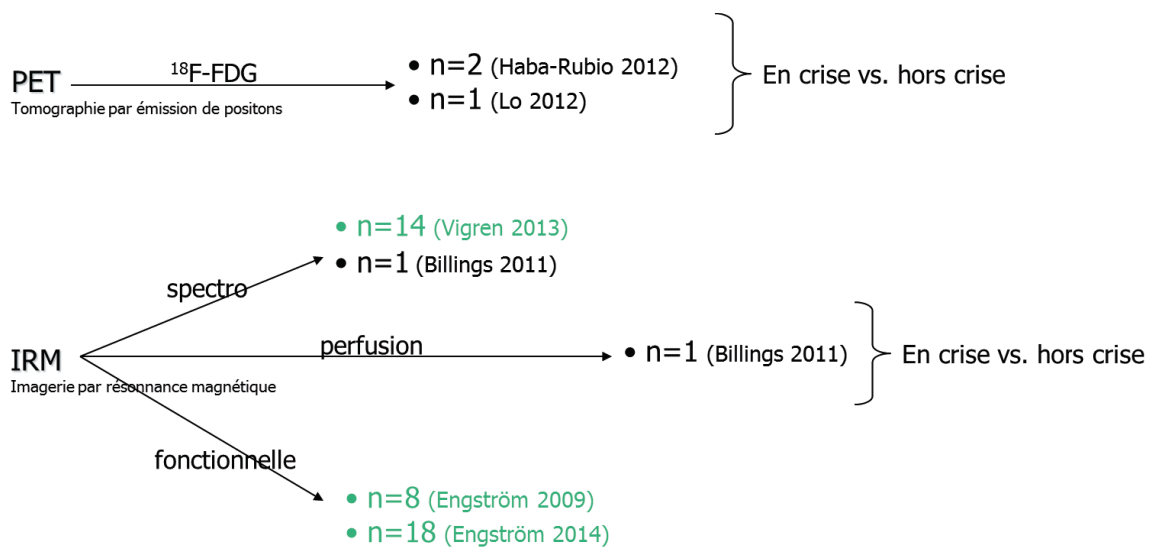


Figure 13. Etudes publiées de cas ou de groupes en TEP et IRM fonctionnelle. En vert, les études qui n'ont pas été faites au repos, mais avec une tâche d'activation (testant la mémoire de travail) chez des patients hors crise exclusivement.

Ces études par soustraction ont révélé de façon constante chez trois patients une hypoperfusion ou un hypométabolisme de l'hypothalamus et des régions temporales et frontales en crise (Figure 14) (Hong, *et al.*, 2006 ; Itokawa, *et al.*, 2009 ; Lo, *et al.*, 2012), tandis que les ganglions de la base (notamment striatum) étaient soit hypoperfusé ou hypométabolique (n = 2), soit hyperperfusé (n = 1). Le thalamus, quant à lui, était hypoperfusé chez deux patients en crise (Hong, *et al.*, 2006 ; Billings, *et al.*, 2011), ou hyperperfusé chez un patient (Itokawa, *et al.*, 2009), tandis que le métabolisme n'était pas altéré chez un autre patient (Lo, *et al.*, 2012). Les études réalisées seulement en dehors des épisodes ont montré une persistance de l'hypoperfusion au niveau du lobe temporal (principalement mésial et dans les régions hippocampiques) chez 50 % des patients, et, plus rarement, au niveau du lobe frontal et des noyaux gris centraux (Lu, *et al.*, 2000 ; Portilla, *et al.*, 2002 ; Landtblom, *et al.*, 2003 ; Hong, *et al.*, 2006).

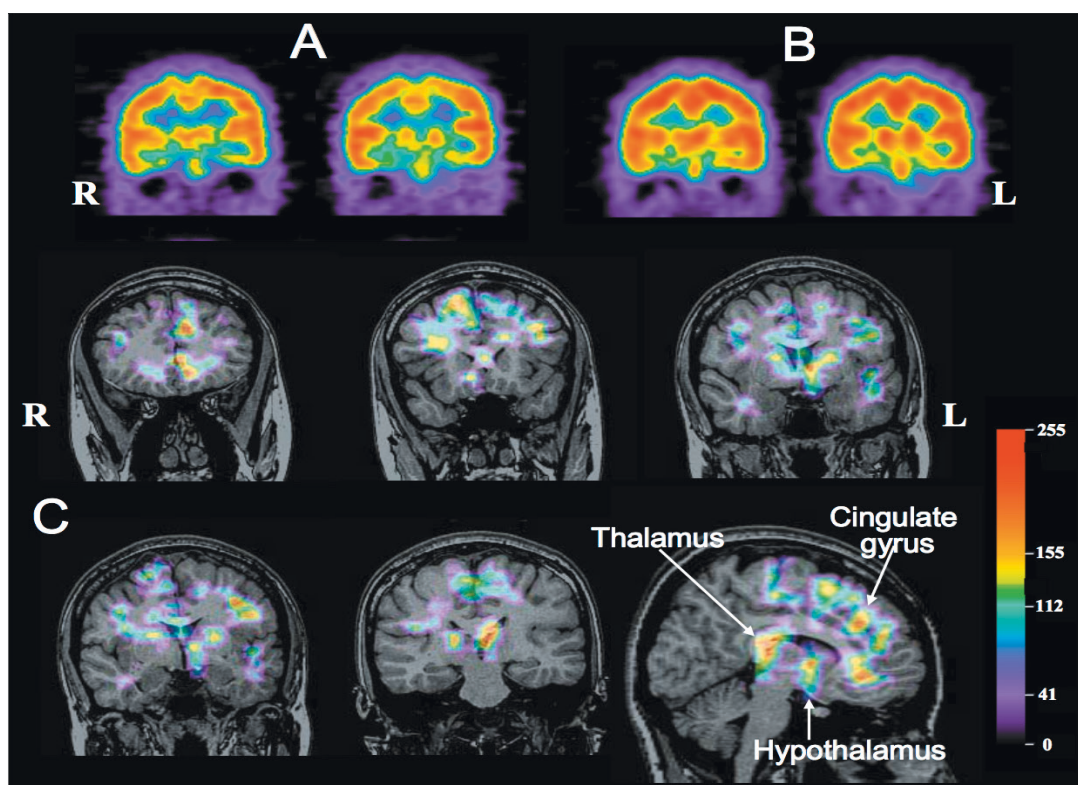


Figure 14. Régions cérébrales hypoperfusées en période symptomatique chez un patient. A : L'examen SPECT en période symptomatique montre une hypoperfusion frontale bilatérale (essentiellement dans les régions médianes), au niveau des lobes temporaux, du thalamus et de l'hypothalamus. B : L'examen SPECT en période asymptomatique montre une hypoperfusion persistante au niveau temporal médial droit. C : L'analyse SISCOM (soustraction des images co-enregistrées avec une IRM) montre une hypoperfusion thalamique bilatérale et des ganglions de la base, de l'hypothalamus gauche, des régions frontales médianes, dorso-latérales bilatérales et du lobe temporal gauche en période symptomatique (Hong, *et al.*, 2006).

Ces résultats suggèrent que des anomalies fonctionnelles infra-cliniques persisteraient en dehors des épisodes. Certaines études ont cherché à qualifier ces anomalies fonctionnelles en utilisant des protéines de liaison. Les concentrations de glutamine et des récepteurs GABAergiques et dopaminergiques ont ainsi été explorées. Une **diminution des liaisons aux récepteurs GABAergiques** a été mise en évidence au niveau du lobe temporo-mésial gauche et dans la région de l'opercule frontal droit pendant un épisode d'une jeune fille de 17 ans (Itokawa, *et al.*, 2009). La **concentration de glutamine** était **augmentée** au niveau du thalamus gauche et des noyaux gris centraux chez un patient en crise (Billings, *et al.*, 2011) et la **concentration de transporteurs de la dopamine** était **réduite** dans le striatum chez un autre patient, qu'il soit en crise ou hors crise (Hoexter, *et al.*, 2010). Ces études de cas doivent être confirmées sur de larges séries.

Chez un patient en crise, le **N-acétylaspartate (N-AA)**, marqueur de la santé du tissu neuronal, était **diminué** dans le thalamus et la **concentration en glutamine** était plus élevée dans l'hypothalamus par rapport à la concentration mesurée en période asymptomatique (Poryazova, *et al.*, 2007).

Les études d'imagerie fonctionnelle au repos réalisées chez les patients avec KLS sont résumées dans le tableau ci-dessous (Tableau 2).

	Période	Nb de patients	Type d'analyse	Résultats
SPECT				
HMPAO (Lu, 2000 ; Portilla, 2002 ; Landtblom 2003 ; Arias, 2002)	<i>Symptomatique</i>	5	Comparaison gauche/droite	Hypoperfusion dans l' hypothalamus, thalamus, noyaux gris centraux, hippocampe gauche, lobe frontal, lobe temporal et cortex pariétal
HMPAO (Portilla, 2002 ; Landtblom 2003)	<i>Asymptomatique</i>	4	Comparaison gauche/droite	Hypoperfusion persistante dans le cortex temporal gauche et temporo-frontal bilatéral chez 2 patients sur 4
^{99m} Tc-ECD (Huang, 2012 ; Huang, 2005)	<i>Symptomatique</i>	27	Comparaison gauche/droite	Hypoperfusion dans le thalamus gauche chez 17 (63 %) patients, droit chez 3 (11 %) patients, dans les noyaux gris centraux à droite chez 6 (22 %) patients, dans le cervelet droit chez 2 (7 %) patients et dans les cortex temporal et frontal latéral chez 3 patients sur 5 (60 %)
^{99m} Tc-ECD (Huang 2005 ; Hong 2006)	<i>Asymptomatique</i>	8	Comparaison gauche/droite	Hypoperfusion persistante dans le cortex temporal chez 3 (38 %) patients sur 8, frontal chez 1 (14 %) patient sur 7, et les noyaux gris centraux chez 1 (14 %) patient sur 7
^{99m} Tc-ECD (Hong 2006 ; Itokawa, 2009)	<i>Symptomatique vs asymptomatique</i>	2	SISCOM	Hypoperfusion dans l' hypothalamus, le thalamus bilatéral, noyaux gris centraux, et lobes frontal et temporal chez 1 patient. Hyperperfusion du thalamus droit et du striatum ventral chez 1 autre patient
¹²³ I Iomazenil (Itokawa, 2009)	<i>Symptomatique vs asymptomatique</i>	1	Liaisons GABAergiques	Baisse de la liaison GABAergique dans le lobe temporo-mésial gauche et l'opercule frontal droit
^{99m} Tc-TRODAT-1 (Hoexter, 2010)	<i>Symptomatique vs asymptomatique</i>	1	Liaisons dopa- minergiques	Baisse de la liaison au transporteur dopaminergique dans le striatum
TEP				
¹⁸ F-fluoro- deoxyglucose (Lo, 2012)	<i>Symptomatique vs asymptomatique</i>	1	SISCOM	Hypométabolisme dans l' hypothalamus bilatéral, dans les noyaux caudés et le striatum bilatéral
¹⁸ F-fluoro- deoxyglucose (Haba-Rubio, 2012)	<i>Symptomatique vs asymptomatique</i>	2	Soustraction	Hypométabolisme dans l' hypothalamus, le cortex orbito-frontal, le cortex frontal parasagittal, le cortex occipital bilatéral. Hypermétabolisme dans les noyaux caudés, le cortex cingulaire et le cortex prémoteur
¹⁸ F-fluoro- deoxyglucose (Dauvilliers, 2014)	<i>Symptomatique vs contrôles</i>	4	Comparaison à 15 contrôles	Hypométabolisme dans le cortex occipital moyen bilatéral, du cunéus gauche et du cortex pariétal inférieur (dont le gyrus angulaire) droit. Hypermétabolisme dans le cortex frontal inférieur gauche, cortex frontal supérieur méso-mésial droit et orbital gauche, dans l'aire motrice supplémentaire droite, l'insula gauche, le noyau caudé droit, le gyrus temporal inférieur et supérieur droit, le lobule pariétal inférieur gauche, le gyrus lingual gauche, le précunéus et les gyri précentral et postcentral gauche
¹⁸ F-fluoro- deoxyglucose (Dauvilliers, 2014)	<i>Asymptomatique vs contrôles</i>	4	Comparaison à 15 contrôles	Hypermétabolisme dans le cortex frontal (mésial bilatéral, inférieur et moyen droit), cortex temporal supérieur, moyen et inférieur droit, le précunéus droit et le cortex cingulaire postérieur gauche
IRM de perfusion				

(Billings, 2011)	Symptomatique vs asymptomatique	1	Soustraction	Hypoperfusion dans le thalamus médian gauche
SRM				
(Poryazova, 2007)	Symptomatique vs asymptomatique	1	N-acétylaspartate (N-AA) et glutamate-glutamine (Glu-Gln)	Baisse de la concentration en N-AA et augmentation de la concentration en Glu-Gln dans le thalamus droit et gauche. Légère augmentation du N-AA et Glu-Gln très élevé (et non visible en phase asymptomatique) dans l' hypothalamus
(Billings, 2011)	Symptomatique vs asymptomatique	1	Glutamine	Augmentation de la concentration en glutamine dans le thalamus gauche et les noyaux gris centraux

Tableau 2. Résultats publiés en imagerie fonctionnelle du KLS.

TESTS COGNITIFS EN IRM FONCTIONNELLE

Il est intéressant d'insister sur les tests cognitifs réalisés en **IRM fonctionnelle** chez les patients pendant la **phase asymptomatique** (les tests étant difficilement réalisables en période symptomatique, compte-tenu de l'état apathique et souvent peu coopérant des patients). Une seule équipe dans le monde a réalisé ces études, en Suède, et seulement en ce qui concerne la **mémoire de travail**. Ces 3 études, toutes **contrôlées**, sont résumées dans le tableau ci-dessous (Tableau 3).

Tâche d'activation	Période	Nb de patients	Type d'analyse	Résultats
IRM fonctionnelle				
Tâche de mémoire de travail (Engström, 2009)	Asymptomatique	8	Comparaison à 12 contrôles	Augmentation de l' activité du thalamus dorso-médian et ventral antérieur et latéral , du cortex préfrontal latéral gauche (pars triangularis du gyrus frontal inférieur) et réduction de l' activité du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal dorso-médian
Tâche de mémoire de travail (Engström, 2014)	Asymptomatique	18	Comparaison à 26 contrôles	Augmentation de l'activité thalamique (corrélée à la performance en mémoire de travail). Inverse chez les contrôles (plus la performance est bonne, moins le thalamus est activé)
IRM fonctionnelle et SRM				
Tâche de mémoire de travail (Vigren, 2013)	Asymptomatique	14	Comparaison à 15 contrôles N-acétylaspartate (N-AA), myo-inositol, choline, créatine et glutamate-glutamine (Glu-Gln)	Augmentation de l' activité thalamique gauche, du cortex préfrontal latéral gauche (pars opercularis du gyrus frontal inférieur), du cortex pariétal bilatéral, des noyaux caudés bilatéraux et du cortex occipital bilatéral. Concentration en NAA thalamique non différente entre patients et témoins. Corrélation négative entre N-AA et activation thalamique (une forte activité en IRMf pendant la tâche était liée à une faible concentration en N-AA). Corrélation non vérifiée chez les contrôles.

Tableau 3. Résultats publiés en imagerie fonctionnelle avec une tâche d'activation dans le KLS.

Engström et collaborateurs (Engström, *et al.*, 2009) ont utilisé une **tâche d'empan de lecture**, élaborée initialement par Daneman and Carpenter (Daneman and Carpenter, 1980). Dans cette tâche, on présente au sujet un nombre croissant de phrases, de 1 à 4. A la fin de chaque session, le sujet doit d'abord juger si chaque phrase était vraie ou fausse, puis doit se rappeler du dernier mot de

chaque phrase dans l'ordre de présentation. Les patients n'avaient pas une moins bonne performance à l'empan chiffré, mais se souvenaient de **moins de mots** que les contrôles à l'empan de lecture, ce qui traduit un **déficit de la mémoire de travail pour les modalités verbales à contenu sémantique**. Ils mettaient aussi plus de temps à répondre. De façon intéressante, lors de l'exécution de la tâche d'empan de lecture, les circuits neuronaux en IRM fonctionnelle s'activaient différemment chez les patients par rapport aux volontaires sains. Alors qu'il n'y avait pas de corrélation chez les contrôles, **plus la tâche était difficile, plus les patients activaient le thalamus** gauche (dans les noyaux dorso-médian, ventral antérieur et ventral latéral), résultat qui a été confirmé sur un plus grand groupe de patients (Engström, *et al.*, 2014). De plus, il a été montré que cette **hyperactivation thalamique** était **corrélée à une moins bonne intégrité du tissu** thalamique (par la plus faible quantité de N-AA). D'une façon générale, cette équipe suédoise a suggéré que les patients avec le syndrome de Kleine-Levin pouvaient utiliser différemment les réseaux neuronaux pour **compenser** un déficit en mémoire de travail jusqu'à pouvoir atteindre des performances proches des volontaires sains.

CHAPITRE II. FOCUS SUR L'APATHIE

II. 1. DÉFINITION

A l'origine des comportements volontaires, la motivation est un **facteur émotionnel** ayant une influence considérable sur les **capacités d'adaptation** de l'individu. L'origine grecque du mot apathie, ἀπάθεια (apatheia), peut aussi bien se traduire par « absence de passion » que par « insensibilité émotionnelle » (Bardy, 1937) et signe la diminution de la motivation. Pour clarifier ce concept, Robert Marin proposa que l'apathie était « un manque de motivation non imputable à une diminution du niveau de conscience, à des troubles cognitifs ou à une détresse émotionnelle » (Marin, 1996). Une définition plus récente et phénoménologique consisterait à définir l'apathie par une **réduction quantitative des actions volontaires et des comportements dirigés vers un but**, selon un nouveau modèle proposé par R. Lévy et B. Dubois (Levy and Czernecki, 2006 ; Levy and Dubois, 2006). Elle s'accompagne plus ou moins de l'absence d'émotion, de sentiment ou d'intérêt.

II. 2. L'APATHIE DANS LES TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES

L'apathie est le **symptôme comportemental le plus fréquent** dans les pathologies neurologiques (Tableau 4). Il est très fréquent dans les pathologies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer où il touche 60 % des patients (Robert, *et al.*, 2006 ; Geda, *et al.*, 2008). C'est aussi un symptôme clinique commun à d'autres maladies neurodégénératives touchant le système pré-frontal-noyaux gris centraux. Par exemple, il est constant dans la variante comportementale de la dégénérescence lobaire fronto-temporale (Pasquier, *et al.*, 1999) et très fréquent dans la maladie de Parkinson (Aarsland, *et al.*, 1999), la maladie de Huntington (Thompson, *et al.*, 2002) et la paralysie supranucléaire progressive (Aarsland, *et al.*, 2001). L'apathie est aussi présente dans beaucoup d'autres conditions neurologiques comme une attaque cérébrale, une démence vasculaire, une anoxie ou un traumatisme crânien (Laplane, *et al.*, 1989 ; Mayo, *et al.*, 2009 ; Yao, *et al.*, 2009).

Elle peut aussi se manifester dans des conditions psychiatriques telles que la schizophrénie, parmi les signes négatifs (Winograd-Gurvich, *et al.*, 2006), et dans la dépression (Marin, *et al.*, 1994). Elle peut aussi être considérée comme une caractéristique normale du vieillissement, sans être pour autant considérée comme pathologique (Brodsky, *et al.*, 2010).

Troubles psychiatriques	Troubles neurologiques
<p>Démences</p> <ul style="list-style-type: none"> - Type Alzheimer*** - Frontotemporale*** - A corps de Lewy <p>Psychotiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schizophrénie**** <p>Affectifs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dépression unipolaire ou bipolaire*** - Dysthymie et cyclothymie** <p>Liés à des substances</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abus et dépendance à l'alcool et sédatifs-hypnotiques - Sevrage à la cocaïne, aux amphétamines et autres stimulants - Abus et dépendance au cannabis <p>Autres troubles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trouble de stress post-traumatiques** - Médication anti-psychotiques et ISRS 	<p>Neurodégénératifs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paralysie supranucléaire progressive**** - Maladie de Huntington** - Maladie de Parkinson** - Maladie de Wilson** <p>Vasculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Accidents vasculaires cérébraux** - Anévrismes de l'artère communicante antérieure <p>Encéphalites</p> <ul style="list-style-type: none"> - Encéphalopathie associée au VIH - Neurosyphilis - Encéphalite limbique <p>Autres troubles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumeurs cérébrales - Intoxication au CO - Migraine - Trauma crânien**
<p>** Apathie dans 30 à 60 % des cas, *** Apathie dans 60 à 80 % des cas, **** Apathie dans 80 % des cas ou plus</p>	

Tableau 4. Présence et prévalence de l'apathie au sein de maladies psychiatriques et neurologiques. Reproduit à partir d'une illustration de Weiner W. et Factor S (Weiner and Factor, 2007).

II. 3. BASES NEUROBIOLOGIQUES DE L'APATHIE

L'apathie apparaît lorsque les circuits cérébraux sous-tendant la génération et le contrôle des comportements dirigés vers un but sont atteints, que ce soit structurellement ou fonctionnellement. Plusieurs étapes sont nécessaires à cette action dirigée vers un but : **évaluation**, **intention** et **action** (Figure 15).

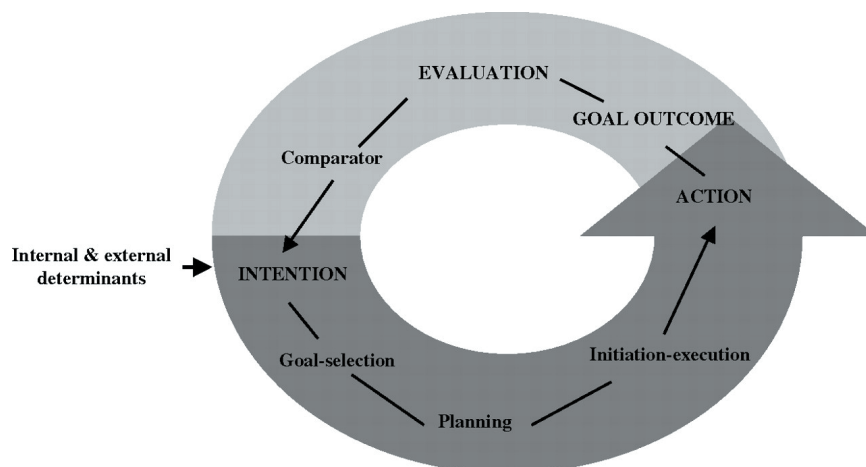


Figure 15. Modèle de l'organisation des comportements dirigés vers un but. Illustration issue de R. Lévy et B. Dubois (Levy and Dubois, 2006), adaptée de RG. Brown et G. Pluck (Brown and Pluck, 2000).

Les processus motivationnels font intervenir des **structures corticales, limbiques**, ainsi que les **ganglions de la base**. Les boucles thalamo-striato-corticales concernent trois grands circuits détaillés ci-dessous : les circuits moteur, associatif et limbique (Figure 16). En excluant les troubles moteurs purs, nous nous intéresserons ici aux deux derniers circuits qui, lorsqu'ils sont lésés, provoquent une diminution des comportements dirigés vers un but (Levy and Dubois, 2006).

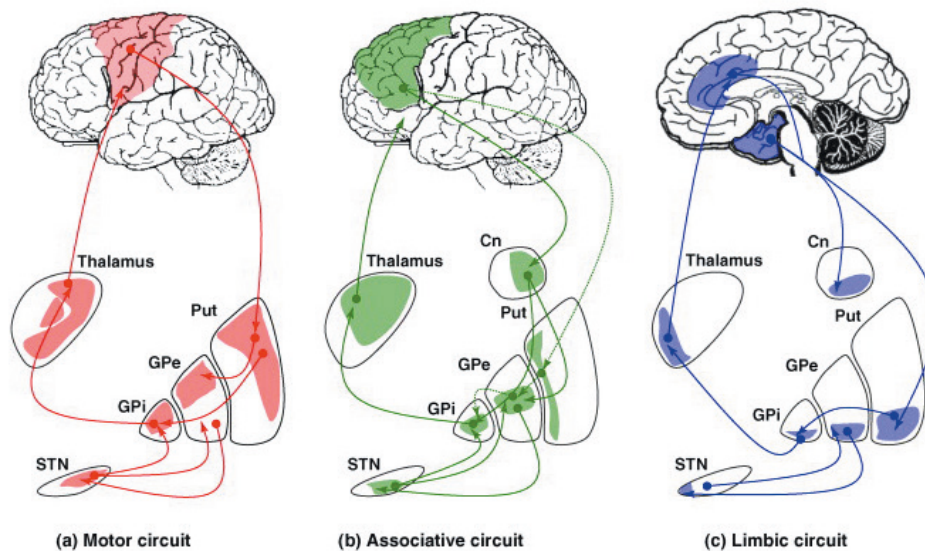
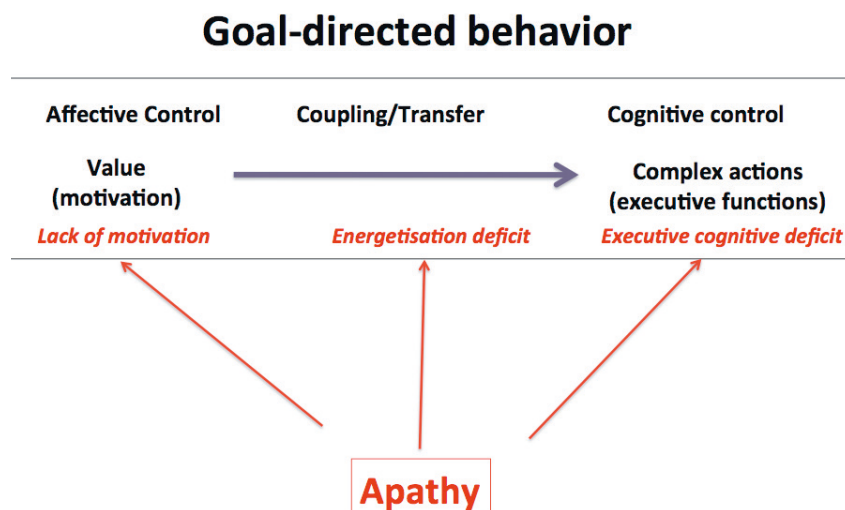


Figure 16. Circuits striato-thalamo-corticaux. Illustration issue de la revue de P. Krack (Krack, et al., 2010).

Ces circuits fonctionnellement et anatomiquement distincts ont permis au Pr. Lévy et collaborateurs de proposer que l'apathie pouvait résulter d'au moins **3 mécanismes différents** représentés sur la Figure 17 ci-dessous (Levy, 2012).



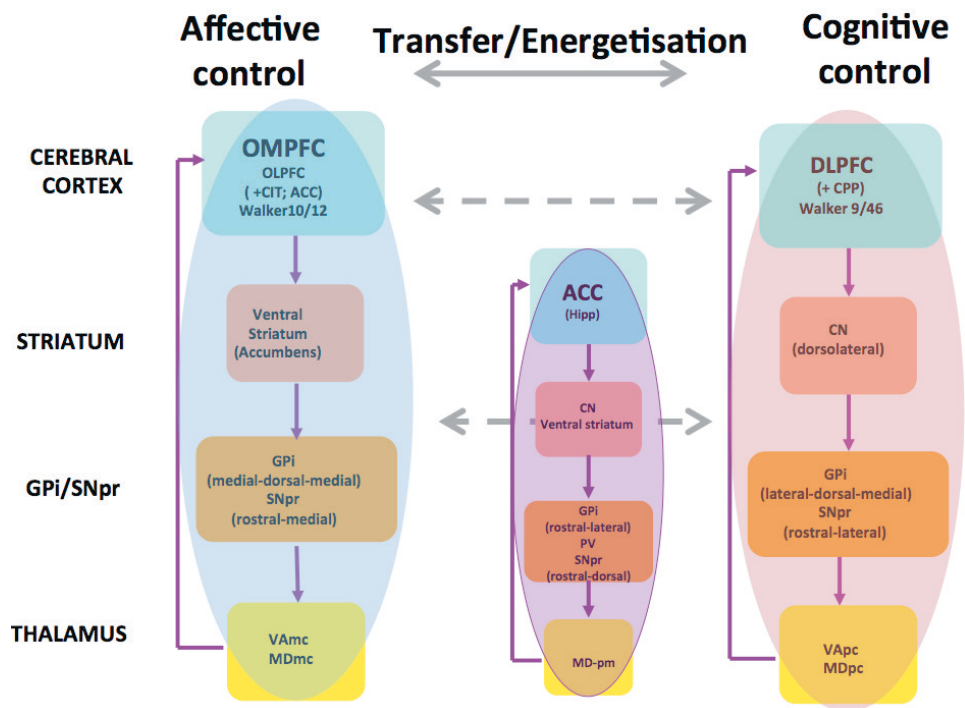


Figure 17. Hypothèses mécanistiques et corrélats neuronaux de l'apathie (Levy, 2012). 1. A gauche : déconnexion du circuit limbique dans l'hypothèse d'un manque de motivation. 2. A droite : déconnexion du circuit associatif dans l'hypothèse d'un déficit cognitif. 3. Au milieu : déconnexion directe ou indirecte entre les circuits limbique et associatif dans l'hypothèse d'un déficit de transfert/d'énergétisation.

ACC = anterior cingulate cortex ; CN = caudate nucleus ; CPP = posterior parietal cortex ; DLPFC = dorso-lateral prefrontal cortex ; GPi = globus pallidus internal portion ; Hipp = hippocampus ; OLPFC = orbital-lateral prefrontal cortex ; OMPFC = orbital-medial prefrontal cortex ; SNpr = substantianigra pars reticulata ; VAmc = ventral medial nucleus pars magnocellularis ; VApc = ventral medial nucleus pars parvocellularis ; VMmc = ventral-medial nucleus pars magnocellularis ; MDpc = ventral-medial nucleus pars magnocellularis.

1) Une difficulté à attribuer correctement une valeur affective (*affective control* sur la Figure 17) à un comportement donné (« *a-motivation* »). Cette forme d'apathie serait secondaire à une altération de boucles reliant les régions ventro-médiales du cortex frontal (Aire de Brodmann 13, 14, ventral 10) aux régions limbiques des ganglions de la base (striatum ventral, pallidum ventral).

2) Une difficulté à élaborer la séquence d'actions à effectuer (déficit de planning) ou à retrouver les informations à partir de la mémoire à long terme, ou encore un oubli de l'objectif recherché à cause d'un déficit attentionnel ou de la mémoire de travail (*cognitive control* sur la Figure 17), alors que la motivation est normale (« *inertie cognitive* »). Les lésions siègeraient plutôt dans le système dorsal (cortex préfrontal dorso-latéral [Aire de Brodmann 9/46/Lateral 10], noyau caudé, pallidum dorsal).

3) Une *déconnexion entre la motivation et le système exécutif cognitif*, empêchant les systèmes motivationnel et cognitif d'interagir (« *déficit de transfert* » sur la figure 17). Les lésions seraient situées à l'interface entre les deux systèmes (cortex préfrontal médial) ou affecteraient les deux systèmes (atteintes des systèmes associatif et limbique des ganglions de la base).

CHAPITRE III. FOCUS SUR LA DÉRÉALISATION/DÉPERSONNALISATION

III. 1. HISTORIQUE ET DÉFINITION DU CONCEPT

La **séparation** des concepts de **déréalisation** et de **dépersonnalisation** est **délicate**. Ces deux aspects ont rarement été considérés séparément et l'un n'exclut pas l'autre dans la littérature. Ils seront donc souvent associés dans les considérations qui vont suivre. De plus, si ce symptôme peut apparaître dans diverses conditions pathologiques, il peut aussi constituer une pathologie à part entière, ce qui rend l'analyse physiopathologique plus complexe.

Les premières descriptions correspondant à la dépersonnalisation datent de la **fin du XIX^{ème} siècle** (Berrios and Sierra, 1997). Le Docteur Krishaber, en 1873, parle de « névropathie cérébro-cardiaque » et décrit une série de 38 patients présentant des symptômes d'asthénie, d'anxiété et de dépression dont un tiers déclare avoir une perte du sentiment de réalité (Krishaber, 1873). Il suggère que ce phénomène résulte d'un **dysfonctionnement sensoriel**. En 1896, M. Théodule Ribot, philosophe français, cite l'impression étrange d'un cas qu'il décrit comme ayant une « folie du doute » (Ribot, 1896) : « J'existe, dit un sujet, mais en dehors de la vie réelle... Mon individualité a complètement disparu ; la manière dont je vois les choses me rend incapable de les réaliser, de sentir qu'elles existent. Même en touchant et en voyant, le monde m'apparaît comme une gigantesque hallucination... J'ai parfaitement conscience de l'absurdité de ces jugements, mais je ne peux les surmonter ». Dans la *Revue philosophique de la France et de l'Étranger*, le philosophe Ludovic Dugas donne le nom de « dépersonnalisation » à cet état de « perversion sensorielle » (Dugas, 1898b). Il parle d'une « cause qui paraît être une intoxication qui gagne le cerveau tout entier, mais **affecte tout particulièrement les centres visuels** » (Dugas, 1898a). Pierre Janet, dans *Les obsessions et la psychasthénie*, considère que la dépersonnalisation correspond au **sentiment d'incomplétude lié à la perception de soi** (Janet, 1903). La sensation pour un sujet d'avoir perdu son « soi », peut s'accompagner d'un sentiment de dédoublement dont il donne un exemple : « J'éprouve un sentiment qui me fait horreur, je marche comme dans un rêve, ma tête me semble nettement divisée en deux parties ; l'une tout entière plongée dans l'inertie la plus profonde dans une sorte de rêve, l'autre partie reste lucide et m'appartient, c'est insupportable ». P. Janet note que cet état d'angoisse intervient chez des sujets qui sont obsédés par l'idée de ne plus avoir d'émotions et d'être devenus insensibles, malgré la conservation de leurs autres fonctions psychologiques. Quelques années plus tard, en 1911, L. Dugas et le neurologue F. Moutier soulignent l'**aspect lucide** de ce phénomène **vécu en toute conscience** par les sujets (Dugas and Moutier, 1911). Ils établissent un lien étroit entre dépersonnalisation et émotion, insistant sur le fait que la dépersonnalisation est « une dissolution de l'attention, provenant d'un affaiblissement général des émotions ». Et ils ajoutent que « l'apathie, tant affective qu'intellectuelle, paraît être le trait essentiel et la cause de la dépersonnalisation ». Ainsi, pour eux, l'émoussement émotionnel interviendrait comme perturbateur de la perception de la réalité, aussi bien au niveau perceptif (perversions sensorielles) qu'interprétatif (dépersonnalisation). Pour appuyer le fait que la dépersonnalisation n'est pas un trouble perceptif pur, L. Dugas décrit l'inconstance des perceptions visuelles, tantôt altérées, tantôt non altérées, selon les objets d'observation, avec « une préférence marquée pour ceux sur lesquels l'attention s'était fixée pendant un certain temps ». Il suggère ainsi que : « ce sont là des ca-

ractères qui ne peuvent appartenir qu'à une « **illusion de l'esprit** » et non à une « illusion des sens », qu'à une illusion résultant d'un processus intellectuel plus ou moins conscient, et non d'un trouble de la perception brute ».

La **distinction** entre la dépersonnalisation pure (modification de la perception du sujet lui-même) et une variante de la dépersonnalisation appelée **déréalisation** (modification perçue du monde environnant) ne se fera que plus tard, en **1935**, par Mayer-Gross et Mapother (Mayer-Gross and Mapother, 1935).

III. 2. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES ET SÉMIOLOGIE CLINIQUE

Le trouble de la dépersonnalisation est à différencier du symptôme de dépersonnalisation lui-même qui peut arriver de façon tout à fait isolée sans constituer une pathologie à proprement parlé. Mais il nous a paru important de définir la pathologie pour mieux comprendre le symptôme.

Selon les critères du **DSM-5** (American Psychiatric Association, 2013) et l'**ICD-10** (World Health Organization, 2013) (cf. encadré ci-dessous), le trouble de dépersonnalisation fait partie des troubles dissociatifs considérés comme « **une altération soudaine de fonctions normalement intégrées concernant la conscience, l'identité, la mémoire ou la perception de l'environnement** », et plus particulièrement, il se définit comme un trouble de la conscience de soi **prolongé ou récurrent**. Même si la déréalisation a plus un lien avec la perception du monde qu'avec la perception de soi, il semblerait qu'elle soit issue du même mécanisme que la dépersonnalisation, même si cela a parfois été réfuté (Sierra, *et al.*, 2002). Elle a été intégrée dans le trouble de dépersonnalisation du DSM-5, notamment sur les recommandations de Spiegel *et al.* (Spiegel, *et al.*, 2011)

Critères DSM-5 : Trouble de dépersonnalisation-déréalisation

A. Le sujet doit avoir un sentiment prolongé ou récurrent de dépersonnalisation et/ou de déréalisation.

- *Dépersonnalisation* : Expériences d'irréalité, de détachement ou d'être un observateur extérieur de ses pensées, sentiments, sensations, de son corps ou de ses actions (par exemple des altérations de la perception, une distorsion du temps, un soi absent ou irréel, un émoussement émotionnel et/ou un engourdissement physique).
- *Déréalisation* : Expériences d'irréalité ou de détachement de l'environnement (par exemple, les individus ou les objets sont perçus comme irréels, comme dans un rêve, dans la brume, sans vie ou visuellement déformés).

B. Pendant les expériences de dépersonnalisation ou de déréalisation, l'appréciation de la réalité demeure intacte (conscience des troubles).

C. Les perturbations ne sont pas attribuables aux effets physiologiques d'une substance (abus de drogue, de médicament) ou à une autre condition médicale (ex : épilepsie).

D. Les perturbations ne sont pas mieux expliquées par un autre trouble mental.

Critères ICD-10 : Syndrome de dépersonnalisation-déréalisation

Rare trouble dans lequel le patient se plaint spontanément que son activité mentale, son corps et l'environnement sont qualitativement changés pour devenir irréels, lointains ou automatisés. Parmi les symptômes variés qui s'expriment autour du syndrome, les patients se plaignent le plus fréquemment d'une perte des émotions et d'un sentiment d'éloignement ou de détachement de leurs pensées, de leur corps ou de l'environnement. En dépit de la nature dramatique de l'expérience, le patient est conscient de l'irréalité du changement. Le sensorium est normal et la capacité d'expression émotionnelle intacte. Les symptômes de dépersonnalisation-déréalisation peuvent se manifester dans la schizophrénie, la dépression, la phobie ou les troubles obsessionnels compulsifs. Dans ces cas là, le diagnostic doit être celui de la pathologie principale.

Simeon et collaborateurs définissent finalement le cœur de la dépersonnalisation par les symptômes suivants (Simeon and Abugel, 2006) :

- déréalisation visuelle,
- altération de l'expérience par le corps (vision, toucher, douleur, odorat, ouïe, goût),
- émoussement émotionnel,
- perte du sentiment d'agentivité,
- et changement dans l'expérience subjective de la mémorisation des événements.

Dans l'ouvrage *Les troubles de la personnalité* (Féline, *et al.*, 2002), A. Féline et collaborateurs suggèrent que la dépersonnalisation se distingue en **trois éléments cliniques** : la désamination (perte de l'intégrité psychique), la désincarnation (perte de l'intégrité corporelle), et la déréalisation ». Ils décrivent :

1) « La **désamination** se manifeste par l'anxiété de ne plus être soi-même, d'avoir perdu le sentiment de soi. Le sujet ne reconnaît plus ses sensations, ses sentiments, ses actes et ses souvenirs. Ce doute sur soi peut prendre la forme d'un sentiment de vide intérieur, d'anéantissement ou de mort psychique (« Est-ce que je suis encore vivant ? »), d'une perte ou d'un défaut de reconnaissance de soi, d'un vécu de dédoublement pouvant aller jusqu'à l'héautoscopie.

2) « La **désincarnation**, quant à elle, est une altération de la conscience de l'image du corps. Elle peut prendre de multiples formes (vertiges, vécu de séparation du corps et de l'esprit, vécu de transformation corporelle allant jusqu'à la dysmorphophobie) ».

3) « Enfin, la **déréalisation** est une sensation de perte du sentiment de réalité et de familiarité de l'environnement extérieur associé à une perte des repères spatio-temporaux ».

La déréalisation est le plus souvent associée à la dépersonnalisation auto-psychique, celle qui est impliquée dans un véritable changement subjectif de la personnalité (Moyano, *et al.*, 2001). En effet, dans la psychiatrie classique française, **le sentiment d'irréalité de l'environnement est considéré comme étroitement lié au sentiment d'irréalité de soi-même** (Lemperière, *et al.*, 1977).

De façon intéressante, le déréalisé s'exprime souvent par comparaison (« c'est comme si... »), et la symptomatologie est vécue avec un sentiment d'étrangeté, comme dans un rêve éveillé. Cela avait déjà été souligné par le Docteur Krishaber à la fin du XIX^{ème} siècle dans les premières descriptions : « Nous ne pouvons concevoir les faits qui nous sont étrangers que par analogie avec ceux qui tombent sous notre expérience. (...) Ainsi, le sujet croit expliquer son cas en disant qu'il rêve, et, de notre côté, nous croyons entendre ce qu'il désigne alors par là. Mais l'illusion dont nous parlons serait d'abord un rêve *renversé*, le sujet prenant la réalité pour une hallucination, tandis que le rêveur prend ses hallucinations pour une réalité ». D'après un patient avec KLS, l'impression d'irréalité peut s'illustrer par la célèbre lithographie de l'artiste néerlandais M. C. Escher, où les lois normales de la gravité ne s'appliquent pas au monde représenté (Figure 18 ci-dessous).

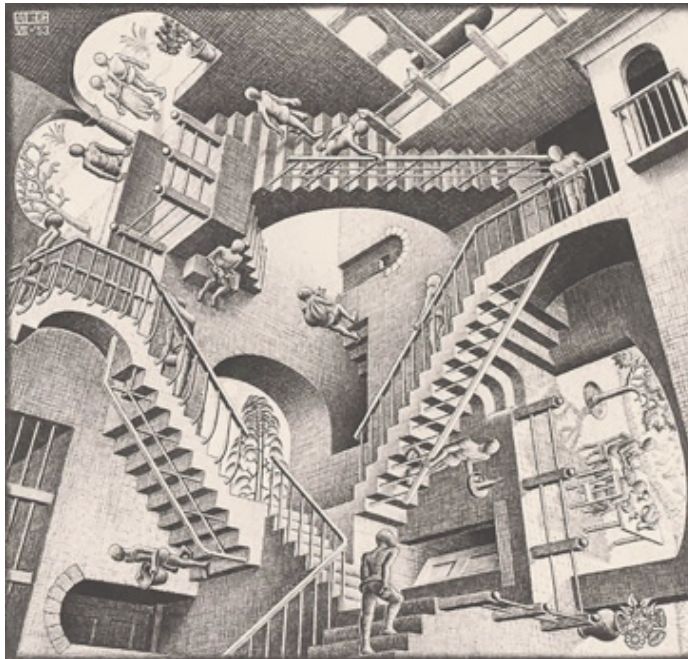


Figure 18. « Relativité », gravure de M.C. Escher (1953)

Une dimension importante de la dépersonnalisation apparaît : l'**introspection**, c'est-à-dire la façon dont le dépersonnalisé décrit le phénomène. Cette autoanalyse donnerait un aspect **mobile**, **variable** et **dynamique** qui peut aller de la reprise de la conscience du réel (réduction de l'introspection) à une dépersonnalisation confirmée avec ou non des délires hallucinatoires (Follin and Azoulay, 1961). S. Follin nous prévient : « De là aussi le danger de prendre ces malades aux mots, de confondre les comparaisons dont ils se servent avec les raisons et de prendre la métaphore pour le processus réel, bien qu'elles le reflètent ».

III. 3. EPIDÉMIOLOGIE

Dans la population générale

Des symptômes de déréalisation/dépersonnalisation sont décrits principalement dans les troubles mentaux notamment dans la pathologie psychotique, mais ils peuvent également s'observer chez le **sujet normal** dans des situations ponctuelles de **stress aigu**, de **troubles de la vigilance** (fatigue, endormissement, baisse de la vigilance) ou dans la **prise de drogues** (Mathew, *et al.*, 1999). Ils

sont alors transitoires et, en général, non récurrents. Ils ont été décrits chez un tiers des accidentés de la route et chez 66 % des sujets ayant frôlé la mort (Noyes and Kletti, 1977). De façon plus générale, cette expérience transitoire n'est pas rare, puisqu'en 2004 une méta-analyse a révélé que 26 à 74 % de la population générale l'aurait expérimentée au cours de sa vie, en l'absence d'un évènement traumatique (Hunter, *et al.*, 2004). Pourtant, un entretien clinique standardisé révèle que seulement 1 à 2 % répondent aux critères d'un trouble de dépersonnalisation.

Associée à un état pathologique psychiatrique

La dépersonnalisation est associée à **80 % des pathologies psychiatriques**, et devient sévère et persistante dans 12 % des cas (Brauer, *et al.*, 1970).

Elle est souvent associée aux états anxieux, notamment dans les formes aiguës et sévères. Elle apparaît dans 8 à 83 % des cas de trouble panique (Hunter, *et al.*, 2004). Cette prévalence peut être sous-estimée en fonction des considérations culturelles, comme le soulignent certains auteurs (Shioiri, *et al.*, 1996). Les patients souffrant de dépersonnalisation au cours d'une attaque de panique diffèrent des autres par certaines caractéristiques : ils sont plus jeunes, souffrent d'une pathologie anxieuse à début plus précoce, à accès plus intenses et plus fréquents avec une majoration des conduites d'évitement (Cassano, *et al.*, 1989 ; Segui, *et al.*, 2000). Ces patients ont aussi un risque plus élevé de comorbidité psychiatrique, notamment avec les troubles obsessionnels compulsifs.

La dépersonnalisation est fréquemment observée au cours des **psychoses**, notamment dans la schizophrénie, où elle est présente sous une forme extrêmement sévère avec une menace de morcellement et de désintégration de l'identité du patient (Saladini and Luauté, 2003). Elle prend l'aspect d'une transformation du corps vécue à la fois de l'intérieur et de l'extérieur où le sujet se sent modifié (ne se reconnaît pas dans le miroir) et où il devient autre que lui-même, autant psychologiquement que physiquement. Les sentiments de dépersonnalisation s'étendent alors au monde des objets (déréalisation, sentiment d'étrangeté de l'ambiance). Ces formes de schizophrénie avec troubles de la cénesthésie (troubles de la conscience du fonctionnement du corps suscitant le sentiment d'exister, indépendamment du rôle spécifique des sens) ou de l'image du corps pourraient constituer un sous-groupe de patients (Rohricht and Priebe, 2002).

Dans la **dépression unipolaire**, des phénomènes de dépersonnalisation peuvent se manifester dans 80 % des cas (Brauer, *et al.*, 1970). Certains auteurs ont même mis en évidence une dépersonnalisation dépressive, évoluant sur un mode continu, qui serait un obstacle pour l'efficacité des traitements antidépresseurs (Nuller, 1982).

Associée à un état pathologique neurologique

L'**épilepsie temporale** et les **états migraineux** sont les pathologies neurologiques présentant le plus de phénomènes de dépersonnalisation (Lambert, *et al.*, 2002). Déjà à la fin du XIX^{ème} siècle, des épisodes de « depersonalization-like » (*epileptic dreamy-state*) étaient décrits en association avec

l'épilepsie, suggérant un mécanisme physiopathologique commun. D'autre part, l'association avec les migraines a été mise en évidence par l'observation que 38 % des patients souffrant de dépersonnalisation étaient des migraineux (Shorvon, 1946).

La dépersonnalisation n'est donc pas du tout spécifique d'une pathologie et peut se manifester dans de **nombreuses autres affections neurologiques** comme des encéphalites, tumeurs et accidents vasculaires cérébraux (Lambert, *et al.*, 2002).

III. 4. LES HYPOTHÈSES NEUROBIOLOGIQUES ET L'IMAGERIE CÉRÉBRALE

La dépersonnalisation est considérée par certains auteurs comme un **mécanisme archaïque de survie** en réaction à un danger vital. D'un côté, il y aurait une augmentation des systèmes d'alerte, et de l'autre, un émoussement des réponses émotionnelles, potentiellement délétères pour l'individu (Noyes and Kletti, 1977).

Les rares études neuropsychologiques ont associé l'état de déréalisation à un **déficit** dans le **raisonnement intellectuel** faisant intervenir un traitement **spatial**, à des **troubles** de la **mémoire** et de la **concentration**, notamment dans la capacité à contrôler la focalisation de son attention (Guralnik, *et al.*, 2000). Ce dernier déficit se répercuterait dans les **phases précoces de la mémoire verbale et visuo-spatiale** (mémoire à court terme, début des processus de mémorisation) mais n'aurait pas d'impact sur la capacité à conceptualiser et à manipuler des informations correctement encodées. Notamment, les performances des patients dépersonnalisés comparées à celles d'un groupe contrôle sont moins bonnes pour le rappel libre immédiat verbal et visuel mais ne sont pas diminuées pour le rappel différé (Guralnik, *et al.*, 2007). De façon intéressante, la sévérité de la dissociation est corrélée à la **réduction de la vitesse de traitement de l'information**. La mémoire de travail, les capacités intellectuelles (QI) ou l'attention sélective ne sont par contre pas perturbées.

Le premier **modèle neurobiologique de la dépersonnalisation** (Figure 19) a été proposé à la fin du XX^{ème} siècle par Sierra et Berrios (Sierra and Berrios, 1998). Les auteurs expliquent la dépersonnalisation par des **déconnexions cortico-limbiques**, impliquant une activation du cortex préfrontal et une inhibition réciproque de structures limbiques conduisant à une hypo-émotionnalité.

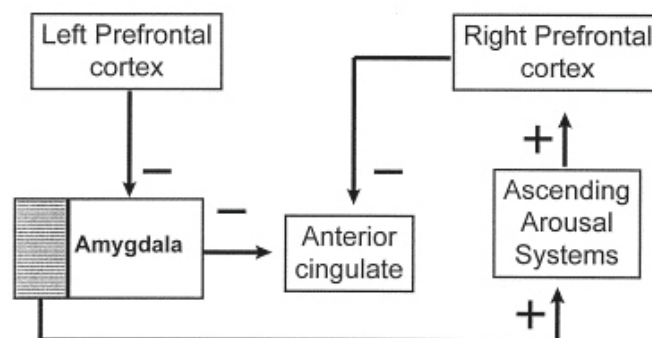


Figure 19. Modèle neurobiologique de la dépersonnalisation proposé par Sierra et Berrios (Sierra and Berrios, 1998). La dépersonnalisation résulterait de deux mécanismes : (i) une inhibition de l'amygdale (et indirectement d'autres structures comme le cingulaire antérieur) par le cortex préfrontal gauche, induisant une réduction des réponses émotionnelles et réduisant l'activité du système nerveux sympathique ; (ii) une excitation des systèmes d'éveil cholinergiques et monoaminergiques par la partie de l'amygdale non inhibée (en hachuré), induisant une activation du cortex préfrontal droit.

Les **rare études d'imagerie** ont ensuite révélé la complexité du phénomène. Certaines études sur des cas isolés ou de petites séries, utilisant des techniques différentes, sont résumées dans le Tableau 5 ci-dessous.

Technique (auteurs)	Nb de patients	Diagnostic	Type d'analyse	Résultats
SPECT (Hollander 1992)	1 (âge : 23 ans)	Trouble de la dépersonnalisation	Visuel	Hypoperfusion noyau caudé gauche. Hyperperfusion de la région fronto-temporale gauche .
TEP ¹⁸ F-fluoro-deoxyglucose (Simeon 2000)	8	Trouble de la dépersonnalisation	vs 24 contrôles	Hypométabolisme des gyrus temporaux supérieurs et moyens droit (AB 21 et 22). Hypermétabolisme des aires pariétales AB 7B et AB 39, et de l'aire occipitale BA 19.
IRM fonctionnelle avec tâche d'activation (photos averages) (Phillips 2001)	6 (âge moyen : 33,8 ans)	Trouble de la dépersonnalisation	Tâche d'activation vs 6 contrôles	Hypoactivité de l'insula gauche, du gyrus cingulaire antérieur bilatéral (AB 24/32), de l'aire visuelle secondaire et associative (AB 18 et 19), du gyrus temporal supérieur (AB 22/42) et du lobule pariétal inférieur gauche (AB 40). Hyperactivité du cortex préfrontal ventral droit (AB 47).
IRM fonctionnelle avec tâche d'activation (photos de soi vs visages non familiers) (Ketay 2014)	9	Trouble de la dépersonnalisation	Tâche d'activation vs 10 contrôles	Photos de soi > visages non familiers Hyperactivité du cortex cingulaire antérieur droit, du cortex préfrontal médian bilatéral (AB 6/9) et du gyrus frontal moyen gauche (AB 6). Corrélations positives entre sévérité de la dépersonnalisation et l'hyperactivité des 2 dernières régions.
IRM fonctionnelle Resting-state avec 3 tâches mentales : extéroception, pensées, intéroception (Sedeño 2014)	1 (âge : 23 ans)	Trouble de la dépersonnalisation/déréalisation (nouvelle nomenclature)	vs 5 contrôles	Baisse de la connectivité fonctionnelle globale en condition intéroceptive (penser à ses battements cardiaques), associée à des troubles de l'empathie affective.

Tableau 5. Etudes en imagerie fonctionnelle du trouble de dépersonnalisation/déréalisation.

L'étude de Simeon *et al.* a mis en évidence des anomalies dans les **aires associatives sensorielles** (auditives, visuelles, somatosensorielles) et dans les aires impliquées dans l'**intégration du schéma corporel** (aires associatives multi-sensorielles) en TEP-scan chez 8 cas de dépersonnalisation comparés à des volontaires sains (Simeon, *et al.*, 2000b). Les scores de dissociation et de dépersonnalisation sont d'autant plus élevés que le métabolisme de l'aire pariétale 7B est élevé. Les auteurs suggèrent alors que des perturbations fonctionnelles du **cortex somatosensoriel** peuvent sous-tendre les **troubles multi-sensoriels** conduisant à une perception altérée de soi.

L'étude de Hollander *et al.* a montré que les aires dont le fonctionnement est anormal chez un patient souffrant de trouble de dépersonnalisation ont déjà été rapportées comme fonctionnant anormalement dans les troubles obsessionnels compulsifs (Hollander, *et al.*, 1992). Ce n'est pas la première fois qu'un mécanisme commun aux deux pathologies est évoqué. Certains auteurs suggèrent que la dépersonnalisation est entretenue par un **processus compulsif d'auto-évaluation** pouvant avoir un lien avec des comportements compulsifs en général (Torch, 1978). Cependant, les patients avec des troubles obsessionnels compulsifs ne montrent pas les mêmes patterns d'activation neuronale en

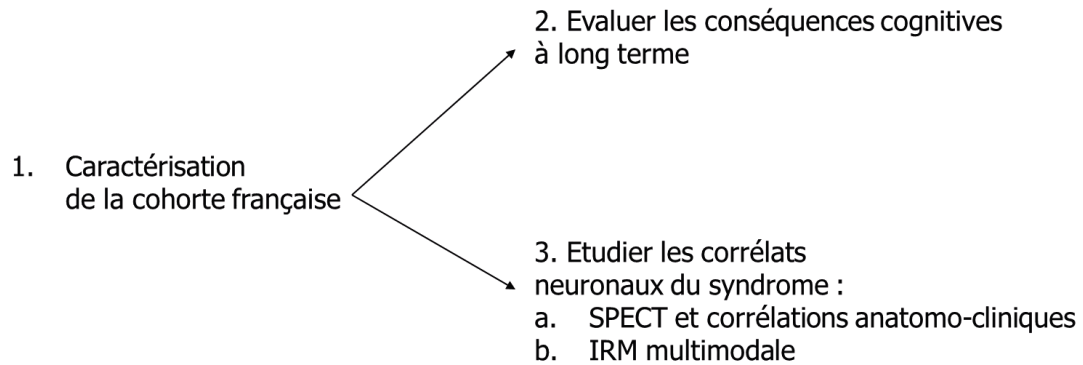
IRM fonctionnelle face à des stimuli aversifs, comparés à des patients dépersonnalisés (Phillips, *et al.*, 2001). Notamment, face à des stimuli aversifs, les patients souffrant de trouble de dépersonnalisation comparés à des contrôles, ont d'une part une **plus faible activité** des régions du **traitement des émotions négatives** (insula), et des régions du **traitement de l'information visuelle** (cortex occipito-temporal), et d'autre part une **activité plus forte** des régions associées à la **régulation des émotions** (cortex ventral préfrontal droit) (Phillips, *et al.*, 2001). Alors que l'insula s'active dans des situations de dégoût chez les contrôles, elle ne s'active que lors de la présentation des stimuli neutres chez les patients dépersonnalisés. Les **réponses émotionnelles** semblent donc **inadéquates et désorganisées** dans la dépersonnalisation. Les études en imagerie cherchent actuellement à étudier cette réponse émotionnelle anormale. Plus les patients sont dépersonnalisés, plus ils activent des régions frontales (cortex préfrontal médian et gyrus frontal moyen) lorsqu'ils visualisent leur propre visage, comparé à une situation de visualisation de visages non familiers, et comparés à des volontaires sains (Ketay, *et al.*, 2014). Les auteurs concluent à une **difficulté de traitement implicite de l'information provenant de soi**. Ainsi, plus tard, un lien a été fait entre intéroception et résonance affective. Une étude a mis en évidence que l'**attention intéroceptive** (sensations internes du corps comme les battements cardiaques ou la respiration) et l'**empathie affective** avaient des mécanismes communs et étaient **tous deux affectés** dans la dépersonnalisation (Sedeno, *et al.*, 2014).

Depuis peu, la dépersonnalisation est considérée comme un **trouble de l'attention émotionnelle** (Sierra and David, 2011). De plus, les patients souffrant de dépersonnalisation expérimentent une **déconnexion du système émotionnel et du système cognitif** : face à des stimuli auditifs émotionnels, les patients se montrent moins concernés par l'impact émotionnel alors qu'ils ont de plus fortes réactions du système nerveux autonome, par rapport à une population contrôle (Michal, *et al.*, 2013).

Si jusque-là les études étudiaient la déréalisation sur le plan fonctionnel, l'avancée des techniques d'imagerie permet depuis peu d'explorer les corrélats anatomiques des symptômes. Ainsi, une étude en IRM a récemment révélé des **différences morphologiques** chez les patients souffrant de dépersonnalisation : comparés à 25 volontaires sains, les 23 patients avaient un plus faible volume de matière grise dans le **noyau caudé droit**, le **thalamus droit** (notamment postérieur) et le **cunéus droit**, tandis que le volume était augmenté au niveau du **cortex préfrontal dorso-médian** gauche (notamment AB 6 et 8) et de la **région somatosensorielle droite** (Daniels, *et al.*, 2015).

OBJECTIFS

L'évaluation des mécanismes et des conséquences à long terme du KLS nous permettra de mieux définir la physiopathologie sous-jacente et l'impact réel de la maladie sur les patients. Plusieurs objectifs devront être atteints :



1) Décrire et caractériser la cohorte française, de façon démographique et clinique, décrire les diagnostics différentiels et évaluer la sévérité de la maladie.

2) Evaluer le fonctionnement cognitif des patients en dehors des épisodes : y a-t-il des anomalies intercritiques et un impact du syndrome à long terme ?

3) Etudier les corrélats neuronaux du syndrome : identifier les régions cérébrales dont la perfusion est anormale en scintigraphie, en crise et en dehors des crises. Mettre en évidence des corrélations anatomo-cliniques entre les régions atteintes et la sévérité de la maladie (sévérité des symptômes, durée des crises). En perspective, cela permettra d'identifier les réseaux neuronaux dont la connectivité est altérée dans la maladie, par l'IRM multimodale, et tester des hypothèses mécanistiques (réseau mode par défaut, réseau de saillance, réseau impliqué dans la motivation, réseaux attentionnels fronto-pariétaux).

MÉTHODES

SUJETS

MODES DE RECRUTEMENT

Tous les sujets adressés depuis 2006 au service des pathologies du sommeil de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière et au centre de référence pour suspicion de KLS ont été investigués. Un entretien individuel et en présence d'un parent ou de la famille a systématiquement été effectué par le psychiatre et par le neurologue spécialisés dans les pathologies du sommeil. Le diagnostic était clinique, par élimination des autres pathologies confondantes, et basé sur les critères internationaux des troubles du sommeil (American Academy of Sleep Medicine, 2005). Les sujets ont ainsi été divisés en trois groupes : les patients souffrant d'un KLS typique, les patients souffrant d'un KLS atypique et les patients présentant un diagnostic différentiel.

Les volontaires sains ont été recrutés de différentes manières selon les études. La plupart du temps par bouche à oreille et affichage public. Dans l'étude 2, les volontaires sains ont été spécifiquement recrutés par le Centre d'Investigation Clinique Paris-Est de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, et appariés en âge, sexe et niveau socio-culturel par rapport aux patients.

CRITÈRES D'INCLUSION

Tous les patients avec diagnostic de KLS répondaient aux critères internationaux des troubles du sommeil détaillés dans le chapitre 1.3. « Critères diagnostiques ».

Les volontaires sains de l'étude 1 (étude de la cohorte française) ont été sélectionnés selon les critères suivants :

- absence de diagnostic clinique d'hypersomnolence, validé par un score d'Epworth inférieur à 9
- parlant et comprenant le français
- assurés par la sécurité sociale

Les volontaires sains ont été strictement appariés en âge, sexe et niveau d'éducation aux patients seulement dans les études d'imagerie (étude 2 et 4). Pour les appariements entre patients et volontaires sains, sept niveaux d'éducation ont été considérés (Niveau 1 à 2 : avant BEPC ; Niveau 3 : BEPC ; Niveau 4 à 5 : Lycée avant BAC ; Niveau 6 : BAC ; Niveau 7 : BAC + 2 minimum). Ils devaient répondre également aux critères ci-dessous :

- pas de pathologie neurologique ou psychiatrique connue
- pas de consommation excessive d'alcool (c'est-à-dire consommant plus de 3 doses d'alcool par jour en moyenne)
- contraception efficace ou pas de risque de grossesse pour les femmes

ECHELLES ET AUTOQUESTIONNAIRES

QUESTIONNAIRE DE STANFORD

Le questionnaire créé par I. Arnulf à Stanford (Arnulf, *et al.*, 2008b) a été réutilisé dans le cadre de l'étude de la cohorte française (étude 1) (cf. Annexe 1). Il contient des données démographiques et cliniques concernant les origines ethniques des patients, les antécédents médicaux, les antécédents familiaux, l'histoire de la maladie, les symptômes en crise, et aussi en période asymptomatique la qualité du sommeil, la présence de parasomnies ou de troubles du sommeil en général, le niveau d'anxiété/dépression (Hospital Anxiety and Depression Scale, HAD) et le comportement alimentaire (Eating Attitudes Test, EAT-26).

Les patients et volontaires sains ont rempli le même questionnaire (sauf concernant l'histoire de la maladie et les symptômes en crise) dans le but de vérifier la normalité des patients entre les crises concernant le sommeil, l'alimentation et le niveau d'anxiété.

QUESTIONNAIRE COMPLÉMENTAIRE

Un questionnaire complémentaire a été élaboré pour évaluer un sous-groupe de 20 patients (étude 4) (cf. Annexe 4). Il contient des données actualisées sur le nombre et la fréquence d'épisodes, l'évolution de la maladie depuis la première visite au centre de référence (depuis le remplissage du questionnaire de Stanford). Il contient également un interrogatoire sur le dernier épisode spécifiquement. De plus, les questionnaires de symptomatologie dépressive (Beck Depression Inventory, BDI-21) et d'anxiété état-trait (State Trait Anxiety Inventory, STAI) ont été ajoutés, et ont été également remplis par des volontaires sains appariés.

QUESTIONNAIRE DE TYPOLOGIE CIRCADIENNE

Pour étudier les rythmes biologiques des patients, tous les sujets ont rempli une échelle de typologie circadienne (êtes-vous du soir ou du matin ?). Celle de **Horne & Ostberg** (Horne and Ostberg, 1976) est l'échelle de référence et a été validée en français dès 1986. Cette échelle est indirectement le reflet de la courbe du rythme biologique circadien de la température interne.

ECHELLES D'APATHIE

L'évaluation clinique de l'apathie chez les patients a été complétée par des outils de quantification. Nous avons choisi d'utiliser un autoquestionnaire très utilisé dans le domaine de l'apathie, l'**échelle de Starkstein** (*Apathy Scale*, AS) (Starkstein, *et al.*, 1992). Elle évalue la motivation à travers 14 questions auxquelles le sujet doit répondre par « pas du tout », « un peu », « oui » ou « beaucoup », offrant un score compris entre 0 (pas du tout apathique) et 42 (apathie majeure).

Pour un sous-groupe de patients (n = 20), nous sommes allés plus loin pour affiner l'étude de l'apathie combinée à l'IRM multimodale (étude 4 en cours) en utilisant un hétéroquestionnaire, l'**échelle d'apathie de Lille** (*Lille Apathy Rating Scale*, LARS) (Dujardin, *et al.*, 2008). Elle comprend 33 questions regroupées en neuf domaines. Elle débute par une description des activités de la vie quotidienne. Les réponses peuvent varier entre « aucune activité » et une description détaillée d'une journée remplie d'activités. Ensuite, le sujet est interrogé sur ses centres d'intérêt et est invité à donner des exemples en précisant la fréquence des activités. Ensuite, il y a des questions concernant la prise spontanée d'initiatives, l'intérêt pour la nouveauté, le besoin de faire des efforts volontaires ainsi que la persistance dans l'accomplissement des activités et la tendance à y renoncer. Il y a aussi des questions concernant l'intensité des émotions avec dépistage d'une diminution des réactions émotionnelles ou la présence d'éventuelles préoccupations. Les derniers domaines évalués sont le comportement social et la capacité d'autocritique. Ainsi, 9 domaines sont cotés chacun entre - 4 (pas apathique) à + 4 (très apathique) :

- activités de la vie quotidienne
- centres d'intérêt
- prise d'initiative
- intérêt pour la nouveauté
- efforts volontaires (motivation)
- intensité des émotions
- inquiétude
- vie sociale
- capacité d'autocritique

Le score total est obtenu en additionnant les 9 sous-scores et permet de qualifier l'état général des patients :

Score total	Classification
[-36 ; -22]	Non apathique
[-21 ; -17]	Tendance à l'apathie
[-16 ; -10]	Apathie modérée
[-9 ; +36]	Apathie sévère

De plus, il est possible de regrouper ces 9 scores en 4 sous-scores factoriels :

- 1) **Curiosité intellectuelle** = (centres d'intérêt + intérêt pour la nouveauté + efforts volontaires + vie sociale)/4
- 2) **Implication émotionnelle** = (intensité des émotions + inquiétude)/2
- 3) **Activité/Prise d'initiative** = (activités de la vie quotidienne + prise d'initiative)/2
- 4) **Capacité d'auto-critique**

ECHELLES DE DÉPERSONNALISATION/DÉRÉALISATION

Nous avons choisi de faire passer l'**inventaire de Cox et Swinson** (Cox and Swinson, 2002) car il comprenait beaucoup d'items concernant la déréalisation, qui est une plainte clinique plus marquée que la dépersonnalisation pure chez les patients souffrant d'une crise de Kleine-Levin. Cet inventaire comprend 28 items pour lesquels il faut évaluer une sensation par « jamais » (score = 0), « un peu », « moyennement », « beaucoup » ou « extrêmement » (score = 4). Plus le score est élevé, plus la dépersonnalisation/déréalisation est forte, le score total pouvant aller jusqu'à 112. Il n'existe pas de version française validée. Nous l'avons donc traduite une première fois en français puis avons demandé à un psychiatre bilingue français-anglais (Dr Julia De Meringo) de la retraduire en anglais pour comparer la version d'origine. La version finale utilisée dans notre étude est annexée à la thèse (cf. Annexe 2). Les sujets ont pour consigne de cocher ce qui correspond à leurs sensations pendant un épisode de KLS ou de façon générale dans les quatre dernières semaines (pour les évaluations hors crise et pour les volontaires sains).

Afin d'aller plus loin dans la qualification et la quantification de la dépersonnalisation/déréalisation, nous avons cherché à utiliser une échelle évaluant différentes dimensions de ce symptôme. L'échelle d'expériences dissociatives (DES pour Dissociative Experience Scale) très souvent utilisée en psychopathologie ne semblait pas adaptée à l'expérience de nos patients. D'une part parce que les réponses à chaque item doivent être comprises entre 0 et 100 %, et cela n'est pas adapté à une pathologie « on-off ». Et d'autre part, ce questionnaire ne permet pas de quantifier spécifiquement et de manière séparée la dépersonnalisation et la déréalisation. Il est par contre possible de séparer de façon plus claire la déréalisation de la dépersonnalisation grâce à un entretien clinique structuré appelé le **SCI-DER**, pour « **Structural Clinical Interview Derealisation-Depersonalisation** » (Mula, *et al.*, 2008). Cet entretien a été validé en Italie avec une bonne cohérence avec l'échelle d'expériences dissociatives. Le patient doit répondre par « oui » ou par « non » à différentes sensations ou expériences vécues pendant une crise (pour les patients), ou de façon générale au moins une fois dans sa vie (pour les volontaires sains). L'entretien est séparé en 4 grands domaines d'intérêt : la déréalisation (9 questions), la dépersonnalisation somato-psychique (15 questions), la dépersonnalisation auto-psychique (16 questions) et la dépersonnalisation affective (8 questions). Comme pour l'inventaire de déréalisation de Cox & Swinson, nous l'avons fait traduire par une neuropsychologue bilingue français-italien (Ginevra Ugucioni). La version finale utilisée dans notre étude est en annexe de la thèse (cf. Annexe 3). Les scores sont obtenus en comptant 0 pour « non » et 1 pour « oui » et peuvent aller de 0 à 48 pour la totalité du questionnaire.

BILAN NEUROPSYCHOLOGIQUE

Nous avons étudié différents domaines de la cognition : le raisonnement logique non verbal, la vitesse de traitement de l'information, l'attention, les fonctions exécutives, les capacités visuo-constructives, la mémoire épisodique verbale et non verbale. Certains tests recouvrent plusieurs domaines et plusieurs fonctions en même temps.

FONCTIONS EXÉCUTIVES, MÉMOIRE DE TRAVAIL ET ATTENTION

Les fonctions exécutives correspondent à des processus cognitifs de haut niveau permettant la planification, l'élaboration de stratégies et la résolution de problème en fonction de son environnement. Elles sont révélatrices de la capacité de contrôle cognitif d'un individu. Elles font appel à la mémoire à court terme, ainsi qu'à la mémoire de travail qui permet de manipuler l'information afin d'avoir un comportement dirigé vers un but. Elles mettent en œuvre des processus attentionnels, une capacité d'inhibition (permettant d'écarter les informations non pertinentes) et une capacité de passage d'une tâche à une autre (shifting), révélateurs de l'adaptabilité. Les tests utilisés dans notre étude sont détaillés ci-dessous.

Empan auditivo-verbal

L'empan est une mesure de la capacité de stockage de la **mémoire à court terme** et de la **mémoire de travail** et correspond au plus grand nombre de chiffres dont le sujet est capable de se rappeler immédiatement. Il est utilisé couramment dans la passation de l'échelle d'intelligence de Wechsler (Wechsler, 1997). Pour la tâche d'empan endroit, le sujet doit respecter l'ordre des chiffres donnés par l'investigateur (mémoire à court terme qui met en place un système de stockage temporaire). Pour la tâche d'empan envers, le sujet doit se rappeler des chiffres dans l'ordre inverse de présentation (mémoire de travail qui met en place un système de traitement et de manipulation de l'information).

5 8 2
 6 4 3 9
 4 2 7 3 1
 6 1 9 4 7 3
 5 9 1 7 4 2 8
 5 8 1 9 2 6 4 7
 2 7 5 8 6 2 3 6 5

Empan auditivo-verbal

Trail Making Test (TMT)

Le TMT va d'une part mesurer la **vitesse de traitement visuo-spatial** par le TMT-A, et d'autre part l'**attention divisée** par le TMT-B (Reitan, 1958). La différence de temps entre les deux tâches informe sur la **flexibilité mentale** (capacité de shifting) du sujet. Dans le TMT-A, il s'agit de relier les chiffres de 1 à 24 le plus vite possible. Dans le TMT-B, il faut alterner une lettre et un chiffre (1-A-2-B-3-C, etc.), toujours le plus vite possible.



Représentation des planches de passation TMT-A et TMT-B.

Test de Stroop

Le Stroop est constitué de 3 planches (Stroop, 1935). La planche 1 (ou A) contient des mots de couleurs écrits en encre noire (cf. figure ci-dessous). La planche 2 (ou B) contient des noms de couleurs écrits en encre de couleur. La planche 3 (ou C) contient des rectangles de couleurs. Chaque planche doit être « lue » en 45 secondes, et on retiendra comme score le nombre de mots lus ou de couleurs dénommées durant ce laps de temps.

Les scores sont divisés en 4 parties. Les parties I et II correspondent à la lecture des mots, quelque soit leur couleur, respectivement sur les planches 1 et 2. Elles permettent ainsi de mesurer la **vitesse de traitement de l'information verbale**. La partie III sert de contrôle et correspond à la dénomination des couleurs de la planche 3. La partie IV *révèle* la **capacité d'inhibition** de l'information verbale car la lecture du mot, considérée comme un processus automatisé, doit être inhibée pour dénommer la couleur de l'encre avec laquelle il est écrit. Un **score d'interférence** est calculé en soustrayant le score de la partie IV avec celui de la partie III.



Exemples tirés de chacune des trois planches du Stroop.

Fluence verbale catégorielle et littérale

La fluence verbale est le nombre de mots émis en 1 minute, soit dans une catégorie sémantique (ex : animaux), soit avec une consigne littérale (ex : mots commençant par « M » ou par « P »). Elle teste l'accès à la **mémoire sémantique** et le **débit verbal**.

Hayling Test

Ce test comprend 30 phrases dont il manque le dernier mot (Burgess and Shallice, 1997). La version utilisée est la version B du test adapté par Nancie Rouleau (cf. Annexe 5). Il se divise en 2 parties : 15 phrases à compléter en condition « automatique » (mot qui vient naturellement à la fin de la phrase), et 15 phrases à compléter en condition d' « inhibition » (inhiber ce mot automatique pour donner un mot qui n'a aucun sens dans la phrase, et qui sort de la catégorie sémantique). Il faut à la fois être le plus rapide possible (calcul du temps de passation pour chacune des conditions) et faire le moins d'erreurs possibles (nombre d'erreurs par condition). Ce test met en évidence la **vitesse de traitement de l'information verbale** et la **capacité d'inhibition verbale**.

CAPACITÉS VISUO-CONSTRUCTIVES ET MÉMOIRE NON VERBALE

Figure de Rey-Osterreith

Ce test consiste à copier (**capacités visuo-constructives**) puis à reproduire de mémoire, 3 minutes plus tard (**mémoire non-verbale**), une figure géométrique complexe, comme représentée sur la figure ci-dessous (Osterreith, 1944). Composée de 18 éléments, elle est organisée en 3 parties : une forme globale (le grand rectangle), des éléments externes (carrés, croix, losange) et des éléments internes (lignes, rond,...). Le temps de réalisation est libre et chronométré, et l'exercice ne demande pas de capacités graphiques particulières. Par contre, il met en évidence une **activité perceptive et organisatrice**. La cotation repose sur deux méthodes indépendantes : la classification en différents types (de I à VII), témoignant de l'ordre de reproduction des traits, et un chiffrage (de 0 à 36), selon la conformité des différents éléments constituant la figure.

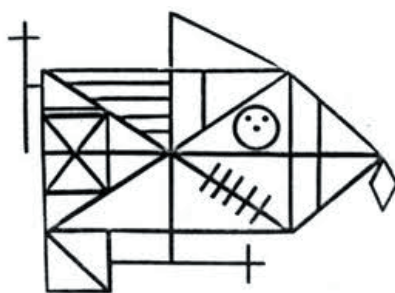


Figure de Rey-Osterreith

Les types de reproduction utilisés sont plus ou moins pathologiques, selon la technique de scorage qualitatif de Wallon et Mesmin (von Rhein, *et al.*, 2014). Le type I est le plus classique, considéré non pathologique : le sujet commence le dessin par le grand rectangle qui constitue l'armature, puis ajoute les différents détails. Le type VII est considéré comme le plus pathologique : le sujet effectue un gribouillage dans lequel on ne reconnaît ni détail ni forme globale de la figure.

Nous avons utilisé une figure alternative pour pallier aux effets test-retest chez les patients évalués une deuxième fois dans l'étude 3 : la **figure de Taylor** (Hubley and Jassal, 2006).

MÉMOIRE VERBALE À LONG TERME

Le test que nous avons utilisé est le test des rappels libres-rappels indicés (RL-RI) de Grober & Buschke, l'une des épreuves les plus utilisées pour évaluer la **mémoire épisodique** (Grober, *et al.*, 2000). Il consiste à apprendre 16 mots, de 16 catégories sémantiques différentes. Les mots sont présentés par planche de 4. Différents troubles peuvent être mis en évidence grâce aux 4 phases de passation :

- phase d'encodage avec rappel indicé immédiat (l'indication correspond à l'indication par l'expérimentateur de la catégorie sémantique)
- phase de trois rappels libres et de trois rappels indicés (le même indice catégoriel utilisé lors de l'encodage est utilisé pour les mots non évoqués en rappel libre)
- phase de reconnaissance
- phase de rappel libre/indiqué différé (20 minutes plus tard)

Ainsi, ce test permet de mettre en évidence des troubles de l'encodage (si les indices sont peu efficaces et la reconnaissance est déficitaire), du stockage (si taux d'oubli à long terme) et de la récupération (si l'amélioration des performances est seulement partielle grâce aux indices).

Catégorie	Item	Catégorie	Item	Catégorie	Item	Catégorie	Item
Poisson	Hareng	Prof.	Dentiste	Oiseau	Mésange	Danse	Valse
Vêtement	Gilet	Fruit	Groseille	Arbre	Tilleul	Maladie	Rougeole
Jeu	Domino	Métal	Cuivre	Sport	Judo	Meuble	Tabouret
Fleur	Jonquille	Instr. mus	Harpe	Légume	Céleri	Science	Géographie

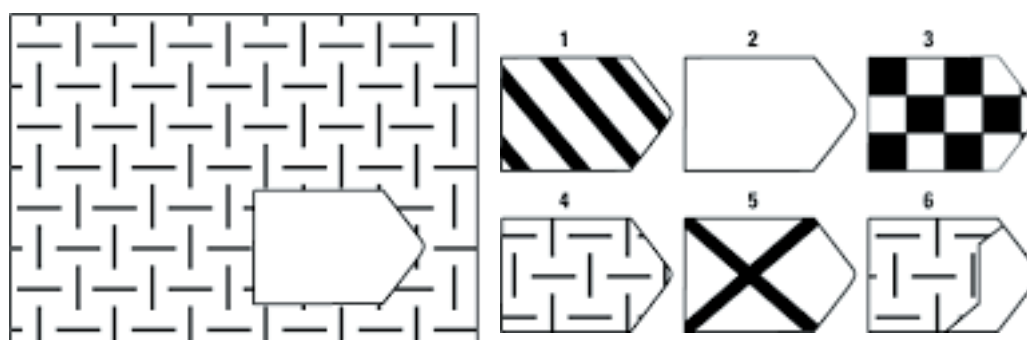
Fiche 1	Fiche 2	Fiche 3	Fiche 4
gilet jonquille	dentiste groseille	mésange céleri	tabouret valse
domino hareng	harpe cuivre	judo tilleul	géographie rougeole

Planches de présentation des mots du test RL-RI (en bas). Planches de l'expérimentateur avec les catégories sémantiques (indices) associées (en haut).

RAISONNEMENT LOGIQUE NON VERBAL

Matrices progressives de Raven (PM38)

La PM38 compte 60 planches (dont un exemple est présenté ci-après) divisées en cinq groupes de 12. Les 60 problèmes à résoudre en 30 minutes maximum sont présentés en noir sur fond blanc et ont un facteur croissant de difficulté. Le sujet doit choisir quel item, parmi ceux proposés, peut compléter de façon logique la figure principale. Les cinq groupes procurent cinq occasions de comprendre la méthode et cinq évaluations progressives de la capacité du sujet. Ils évaluent une composante essentielle de l'intelligence : la **capacité inductive**. La capacité inductive se définit comme la capacité d'une personne à formuler de nouveaux concepts face à de nouvelles informations, à extraire du sens de la confusion ou de l'ambiguïté, et à penser les situations et événements complexes de façon claire. C'est le reflet du **raisonnement logique**. Ce test donne d'abord un score brut, correspondant au nombre de planches résolues en 30 minutes, puis un **Quotient Intellectuel non verbal (QInv)**.



Exemple d'une planche utilisée pour la passation des matrices de Raven.

Echelle non verbale d'intelligence (Wechsler)

Nous avons utilisé la version longue de l'échelle de Wechsler qui comprend 4 subtests : les cubes de Corsi, les matrices, le code et l'arrangement d'images (Wechsler and Naglieri, 2009). Cette échelle a été utilisée seulement pour l'étude 4 (sous-population de 20 patients avec 20 volontaires sains appariés).

Les cubes de Corsi évaluent la **mémoire spatiale**, tant la mémoire **à court terme** que la mémoire **de travail**, à partir de stimuli visuo-spatiaux. A l'image de la mesure de l'empan auditivo-verbal, il s'agit de montrer une séquence de cubes dans le même ordre, puis dans l'ordre inverse de l'expérimentateur. Le nombre de cubes maximum pouvant être mémorisé correspond respectivement à l'empan spatial endroit et l'empan spatial envers.

Les matrices de l'échelle de Wechsler répondent au même principe que les matrices de Raven (PM38), mais le temps n'est pas limité et les images sont en couleur. Le sujet doit discerner comment différentes formes et éléments géométriques sont entremêlés dans une organisation spatiale logique et trouver l'option qui décrit la relation entre les éléments. Ces figures sont colorées en noir, blanc, jaune, bleu et/ou vert afin de maintenir l'intérêt et pour éviter que l'éventualité d'une vision déficitaire des couleurs ait une influence sur le résultat. Le score correspond au maximum de planches résolues (le test s'arrête après 4 échecs consécutifs) et mesure l'**aptitude cognitive générale**, impliquant notamment le **raisonnement perceptif** et les **processus simultanés**.

Le code correspond à la copie de symboles simples (par exemple un tiret ou un petit arc) appariées à des chiffres (de 1 à 9). En utilisant un code (règle du jeu), le sujet dessine chaque symbole dans la case correspondante dans une durée limitée de 120 secondes. Trois des neufs symboles sont des variantes ayant subi des rotations. Le score correspond au maximum de cases complétées et reflète la **vitesse graphomotrice**.

L'arrangement d'images est un subtest faisant appel à l'**organisation spatiale**. Le sujet ordonne des images, présentées dans un ordre donné, pour reconstituer une histoire cohérente.

IMAGERIE CÉRÉBRALE FONCTIONNELLE

SCINTIGRAPHIE CÉRÉBRALE (TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION MONOPHOTONIQUE)

Nous avons utilisé une méthode de scintigraphie cérébrale appelée tomographie d'émission monophotonique, dont on utilisera l'acronyme anglais « **SPECT** » (Single Photon Emission Computed Tomography). Le marqueur radioactif utilisé était le technetium-99m ethyl cysteinate dimer (^{99m}Tc -ECD). La scintigraphie cérébrale permet de faire une « photographie » du fonctionnement cérébral à un moment donné grâce à l'injection d'un traceur radioactif qui se fixe de façon transitoire dans le cerveau. Les produits utilisés sont des molécules lipophiles capables de passer la barrière hémato-encéphalique, et qui sont ensuite spontanément transformés en complexes hydrophiles, restant ainsi piégés en intra-cérébral. Dans notre étude, l'ECD a été préalablement marqué par un radioisotope, le Technétium 99 (^{99m}Tc). Ce complexe ^{99m}Tc -ECD se fixe en fonction du flux sanguin : la fixation est diminuée dans les régions peu fonctionnelles, et augmentée dans les régions très actives.

Ces produits marqués émettent des rayons gamma qui sont mesurés à l'aide d'une gamma-caméra, reflétant ainsi la perfusion cérébrale au moment de l'injection (le produit fixé restant mesurable dans les 2h après l'injection).

Les scintigraphies cérébrales ont été réalisées au centre de médecine nucléaire de l'hôpital Pitié-Salpêtrière sous la direction du Pr. Aurélie Kas.

Dans notre étude, les acquisitions et les traitements d'images ont été identiques pour les patients (hors crise et en crise) et pour les volontaires sains. Cent vingt projections ont été acquises 30 minutes après l'injection intraveineuse de 740 MBq de ^{99m}Tc -ECD dans une matrice 128 x 128 avec une gamma caméra à trois têtes avec des collimateurs parallèles haute résolution (Irix, Philips Medical Systems). Les projections ont été reconstruites par un algorithme itératif et corrigé pour l'atténuation par la méthode de Chang (coefficient d'atténuation $\mu = 0.12 \text{ cm}^{-1}$). Les volumes reconstruits ont été normalisés spatialement dans l'espace MNI (Institut Neurologique de Montréal) avec le logiciel de statistique SPM 8 (Statistical Parametric Mapping, Welcome Department of Cognitive Neurology, University College, London), en utilisant un modèle (template) de perfusion SPECT. Une transformation affine, caractérisée par 12 paramètres, a été utilisée, avant une estimation non linéaire des déformations requises pour un enregistrement optimal. Les images normalisées ont été lissées au moyen d'un noyau isotrope Gaussien de 12 mm. Les dimensions des voxels résultants étaient $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$. La normalisation globale a été réalisée en utilisant l'échelle proportionnelle à un débit cérébral de 50 ml/min pour 100 g.

IMAGERIE MULTIMODALE

L'imagerie morphologique classique de type IRM ou en scanner n'est souvent pas assez puissante pour détecter des anomalies fines du cerveau. Nous avons utilisé un **système 3 Tesla** (VERIO, Siemens, Allemagne) disposant de la technologie TIM (Total Imaging Matrix), avec une antenne matricielle corps à 6 éléments et une antenne tête à 32 canaux. Un **eye tracker**, calibré au début de chaque séance d'acquisition, enregistre simultanément le mouvement d'un œil, permettant de s'assurer que le sujet ne dormait pas lors des séquences nécessitant l'éveil du sujet (imagerie cérébrale au repos).

Les acquisitions ont été réalisées au centre de Neuroimagerie de recherche (CENIR) de l'institut du cerveau et de la moelle épinière à Paris, sous la direction du Pr. Stéphane Lehericy.

L'IRM multimodale d'une durée d'une heure contenait les séquences d'acquisition suivantes :

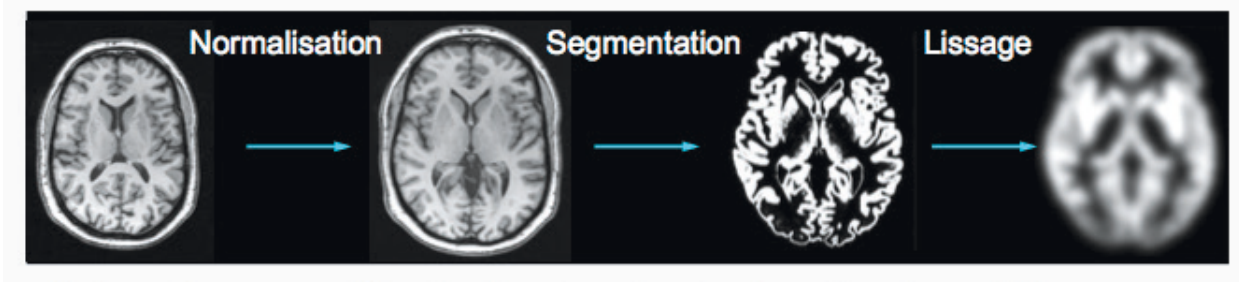
- 1) Séquences anatomiques pondérées T2 en 3D ;
- 2) Séquence anatomique multi-paramétrique MP2RAGE qui nous donne notamment deux contrastes : UNI, un contraste équivalent à une image pondérée T1 mais avec un meilleur contraste, et une image de relaxométrie T1 ;
- 3) Imagerie cérébrale fonctionnelle au repos par mesure du contraste Blood-Oxygen-Level Dependent (200 répétitions, taille de voxel 3mm, TR 3 secondes, TE 30 ms) ;
- 4) Imagerie du tenseur de diffusion (taille du voxel 1,8 mm, TR/TE : $\sim 14 \text{ s} / \sim 80 \text{ ms}$, 64 directions de gradient de diffusion sur cerveau entier, valeur de b 1500 s/mm², 6 images b_0)

sans gradient de diffusion.

5) Imagerie de perfusion cérébrale par la technique du marquage des spins artériels.

En résultats préliminaires, seules les séquences anatomiques MP2RAGE ont été analysées.

a) Pour les analyses en **volumétrie voxel à voxel** (VBM pour voxel-based morphometry), la procédure impliquait une normalisation spatiale des images de tous les sujets dans un même espace stéréotaxique avec le logiciel SPM (selon l'atlas MNI).



*Différentes étapes menant aux analyses en VBM.
Issu de Wellcome Departemet of Cognitive Neurology, Londres, Good Neuroimage 2001.*

Ensuite, la matière grise et la matière blanche contenues dans les images normalisées ont été segmentées. Enfin les segments de chaque matière ont été lissés (modèle Gaussien). Ce sont ces dernières images, obtenues dans le groupe de patients et dans le groupe de volontaires sains, qui ont été comparées, évaluant les différences de concentration en matière grise et en matière blanche dans les deux groupes.

b) Pour les mesures de l'**intégrité tissulaire**, nous avons utilisé une méthode de relaxométrie basée sur le voxel (voxel-based relaxometry).

c) Pour les mesures de l'**épaisseur corticale**, le logiciel Freesurfer a été utilisé. Dans un premier temps, les interfaces substance grise/substance blanche et substance grise/LCR ont été extraites. Ensuite, l'épaisseur entre les deux surfaces a été calculée et recalée dans un espace commun.

ANALYSES STATISTIQUES

POUR TOUTES LES ÉTUDES

Les données ont été exprimées en moyennes \pm écart-types (données quantitatives) et en pourcentages (données qualitatives).

Nous avons utilisé un test t de Student pour comparer les données quantitatives de deux groupes, et un test du χ^2 (khi-deux) ou un test exact de Fisher (pour les échantillons plus petits) pour les comparaisons de données qualitatives.

Nous avons considéré un seuil de significativité $p < 0,05$ pour les différences entre les groupes (quelque soit l'étude, sauf exception détaillée ci-dessous).

SPÉCIFICITÉS DE L'ÉTUDE 1 (COHORTE FRANÇAISE)

Les corrélations entre variables quantitatives ont été évaluées et testées par le coefficient de corrélation de rangs de Spearman. Tous les tests ont été réalisés par le logiciel SAS V9 (SAS Institute, Cary, NC). Au vu des multiples corrélations recherchées, nous avons abaissé pour cette partie de l'étude le seuil de significativité à $p < 0,01$.

Les comparaisons de l'incidence et de la prévalence du syndrome entre les différentes régions de France ont été effectuées par des tests de rapport de vraisemblance (likelihood ratio) basées sur les distributions binomiales des cas. Ces tests ont été réalisés via le logiciel Excel (Microsoft, Redmond, WA).

SPÉCIFICITÉS DE L'ÉTUDE 2 (SCINTIGRAPHIE CÉRÉBRALE)

Au sein du groupe de patients avec KLS, les différences de scores cliniques (apathie, déréalisation) entre les phases asymptomatique et symptomatique ont été évaluées par un test t pour données appariées. Les corrélations entre les scores cliniques ont été réalisées par le test de corrélation de Pearson.

Les profils de perfusion cérébrale ont été comparés entre les patients avec KLS et les volontaires sains par un test t à l'échelle du voxel grâce au logiciel SPM8. Nous avons considéré un seuil de significativité statistique à $p < 0,001$ non corrigé pour les tests multiples. Seulement les clusters de plus de 100 voxels ont été considérés. Les changements de perfusion entre les phases asymptomatique et symptomatique ont été déterminés dans un sous-groupe de patients par un test t pour données appariées. La perfusion à l'échelle du voxel a été corrélée avec la durée de la maladie, la durée moyenne des épisodes et les scores de déréalisation et d'apathie, indépendamment de l'âge des patients. A cause du faible nombre de patients pour effectuer des corrélations, nous avons considéré un seuil de significativité à $p < 0,005$, ce qui est accepté dans les procédures classiques (Desgranges, *et al.*, 1998). Les coefficients de corrélations ont été calculés via le logiciel MarsBaR (<http://marsbar.sourceforge.net/>).

SPÉCIFICITÉS DE L'ÉTUDE 3 (NEUROPSYCHOLOGIE)

Les performances cognitives ont été exprimées en z-score (écart-type à partir des mesures normales obtenues dans la population française du même âge, sexe et niveau d'éducation).

Les contrôles avaient un QInv et un niveau d'éducation plus élevés que les patients : les moyennes des scores cognitifs ont été comparées par une ANOVA déséquilibrée après ajustement sur ces deux variables.

Les corrélations ont été évaluées par le test de coefficient de corrélation de rangs de Spearman. Les différences intra-sujets entre les scores cognitifs moyens à la visite 1 et à la visite 2 ont été testées par le test *t* pour données appariées. Les comparaisons entre les patients avec et sans score pathologique ont été évaluées par le test de Wilcoxon, car l'un des échantillons était petit. Toutes les comparaisons ont été effectuées via le logiciel SAS-V9 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

SPÉCIFICITÉS DE L'ÉTUDE 4 (IRM MULTIMODALE)

Seules trois types d'analyses sur cerveau entier ont été réalisés pour le moment, à partir de l'acquisition anatomique MP2RAGE (voir plus haut dans les méthodes). Les comparaisons ont été effectuées d'une part entre le groupe de 20 patients hors crise et le groupe de volontaires sains, et d'autre part entre les données appariées en crise vs hors crise chez les patients.

- 1) Analyse voxel à voxel par les méthodes de morphométrie du logiciel SPM8 : les comparaisons par *t*-test à l'échelle du voxel ont été réalisées à $p < 0,001$ non corrigé à l'échelle du voxel, pour des clusters d'une taille minimum de 100 voxels. Ce type d'analyse a été effectué sur les images segmentées avec la matière grise et sur celles avec la matière blanche.
- 2) Analyse en relaxométrie basée sur le voxel : les temps de relaxation ont été comparés par des *t*-test à $p < 0,001$ non corrigé à l'échelle du voxel, pour des clusters d'une taille minimum de 100 voxels.
- 3) Analyse de l'épaisseur corticale par le logiciel Freesurfer. Des comparaisons par *t*-test ont été réalisées dans chaque vertex de la surface corticale à $p < 0,001$ non corrigé.

Les corrélations présentées dans l'étude ont été systématiquement effectuées en ajustant avec deux co-variables de non intérêt : âge et sexe des patients.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

ETUDE 1 : CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DE LA MALADIE EN FRANCE

Article publié dans *Annals of Neurology* 2015.

INTRODUCTION

Le phénotype clinique du KLS reste débattu : les critères diagnostiques évoluent avec les connaissances sur cette maladie. Or, depuis un siècle, de nombreuses études de cas ont été publiées mais très **peu d'études de cohorte**. Pourtant les études de cohorte permettent de souligner les points communs de tous les patients qui, souvent, ont des symptomatologies et une évolution hétérogènes. Les rares cohortes étudiées, 30 enfants à Taïwan (Huang, *et al.*, 2012), 30 patients en Europe (Dauvilliers, *et al.*, 2002), 18 patients en Suède (Engström, *et al.*, 2014), n'ont pas permis de différencier des formes plus ou moins sévères de KLS. La plus grande étude transversale mondiale a été réalisée à l'Université de Stanford en 2008 (Arnulf, *et al.*, 2008b) et a permis, grâce à l'utilisation d'un questionnaire très précis, de définir les symptômes constituant le cœur du syndrome (hypersomnie, troubles cognitifs, déréalisation). Notamment, à l'encontre d'une mauvaise idée reçue, la présence de désinhibition comportementale, comme la mégaphagie ou l'hypersexualité, ne concernait respectivement que 60 % et 30 % des patients. Aucune étude n'a cependant révélé les difficultés de poser un diagnostic de KLS, alors que les patients errent parfois pendant plusieurs années dans les services d'urgence de psychiatrie avant de donner un nom à leur maladie. Plus rarement, certains patients ayant une autre maladie peuvent être à tort étiquetés comme atteints de KLS. Notre étude vise ainsi dans un premier temps à répertorier les **diagnostics différentiels** des patients adressés au centre de référence. Ensuite, elle a pour but de décrire les **caractéristiques démographiques et cliniques** de la cohorte nationale française (prévalence, symptômes, sévérité), cohorte relativement homogène en termes d'ethnicité. Enfin, nous avons cherché à caractériser une forme plus grave, plus invalidante du syndrome, en étudiant particulièrement les patients ayant eu **au moins un épisode de plus d'un mois**, une durée qui était considérée comme **atypique** dans les premiers critères diagnostiques de la maladie.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Tous les patients adressés au centre de référence pour suspicion de KLS entre 2006 et 2012 ont été investigués par une équipe constituée d'un psychiatre, d'un neurologue et d'un neuropsychologue, pour ceux qui étaient suivis à l'hôpital Pitié Salpêtrière (n = 115). Ont été ajoutés 5 patients suivis à Lyon, Montpellier et à l'hôpital Robert Debré à Paris. Les patients ne répondant pas à la définition du KLS selon les critères internationaux des troubles du sommeil (American Academy of Sleep Medicine, 2005) étaient considérés comme ayant un **diagnostic différentiel**. Les patients qui répondaient aux critères mais qui présentaient par ailleurs des caractéristiques inhabituelles étaient considérés comme **cas atypiques**. Enfin, les patients présentant une maladie neurologique concomitante étaient considérés comme ayant un **KLS secondaire**. Seuls les patients avec un **KLS primaire typique** ont rempli ensuite des questionnaires spécifiques : le questionnaire KLS de Stanford (cf. Annexe 1),

préalablement utilisé dans l'étude d'I. Arnulf, (Arnulf, *et al.*, 2008b), des échelles de quantification de la déréalisation (cf. Annexe 2) (Cox and Swinson, 2002) et de l'apathie (Starkstein, *et al.*, 1992) à remplir hors crise et en crise de façon rétrospective, et une échelle de matinalité-vespéralité (Horne and Ostberg, 1976). Des volontaires sains de même âge et sexe ont été recrutés pour répondre aux mêmes questionnaires. Les patients ont eu en plus un typage HLA de basse résolution et un caryotype.

RÉSULTATS

Diagnostics différentiels

Sur les 166 patients adressés au centre de référence **entre 2006 et 2012**, 29 patients ne répondaient pas aux critères internationaux du KLS et avaient des symptômes continus (n = 10) ou discontinus (n = 19). La majorité des diagnostics différentiels des patients avec des symptômes discontinus avait pour origine une pathologie **psychiatrique** (n = 13), tandis que les patients avec des symptômes continus avaient plutôt un trouble **neurologique** affectant leur sommeil (n = 6) ou leur comportement (n = 4). Sept patients présentaient un KLS atypique caractérisé par un **début inhabituel** (épisodes psychotiques aigus sans hypersomnie), la **persistance de certains symptômes** entre les crises, des épisodes de moins de 24h (états pseudo-confusionnels), des fluctuations de la symptomatologie au sein de la même journée d'une crise ou un diagnostic rétrospectif ancien, laissant planer une incertitude. Quatre patients avaient une affection neurologique concomitante (sclérose en plaque, dysplasie cérébrale avec épilepsie temporale partielle, syndrome d'Asperger et retard mental avec délétion sur le chromosome 7) : ils étaient considérés comme ayant un KLS secondaire. Enfin, 6 patients avaient un KLS primaire mais n'avaient pas rempli les questionnaires de l'étude. La symptomatologie des 120 patients étudiés est détaillée dans les données supplémentaires (Figure supplémentaire 2).

Démographie

La prévalence française du syndrome a été ainsi évaluée à **1,8/million d'habitants** ; elle était augmentée en Pays de la Loire (5,4 cas/million) et en Picardie (4,7 cas/million). Les 120 patients avec données complètes étaient en moyenne âgés de **22 ans** et étaient majoritairement (64 %) des **hommes**. La majorité des cas se manifestait de façon sporadique, sauf **pour 4 cas familiaux**. Un arbre généalogique d'une des familles, répertoriant trois cas de KLS, est détaillé dans les données supplémentaires (Figure supplémentaire 1). Les patients avaient la même origine ethnique que les contrôles (92-96 % d'origine caucasienne et 5 % d'origine juive), étaient plus souvent prématurés (20 % vs 5 %) ou avaient eu plus de problèmes à la naissance (25 % vs 12 %) ou des anomalies du développement peu sévères (14 % vs 3 %). L'histoire familiale des patients montrait plus de cas d'épilepsie que celle des contrôles (15 % vs 4 %) tandis qu'il n'y avait pas plus de cas de dépression ou de déficit de l'attention/hyperactivité dans les familles des patients. Les caryotypes des patients (n = 102) étaient tous normaux. Les fréquences alléliques du HLA étaient de 25 % pour le DQB1*02 et de 24 % pour le DQB1*06. En haute résolution, le HLA DQB1*06 : 02 était présent chez 19 % des patients.

Quantification de l'apathie et de la déréalisation

Le score moyen à l'inventaire de déréalisation/dépersonnalisation atteint en crise **63,9 ± 21,7/112**, tandis qu'il redescend à $14,5 \pm 20,7$ hors crise ($p < 0,0001$) et devient comparable à celui des volontaires sains ($13,0 \pm 15,0$) (Figure supplémentaire 3). D'après les scores obtenus chez 77 jeunes volontaires sains : le score est anormal au-dessus du 95^{ème} percentile, soit au-dessus de 46/112. Ainsi, 69/80 (**86 %**) de nos patients ont un score pathologique en crise.

Le score moyen à l'échelle d'apathie de Starkstein atteint en crise **31,7 ± 7,3/42**, tandis qu'il redescend à $8,9 \pm 3,9$ ($p < 0,0001$) et devient comparable à celui des volontaires sains ($10,1 \pm 8,8$) (Figure supplémentaire 4). D'après les scores obtenus chez 77 jeunes volontaires sains : le score est anormal au-dessus du 95^{ème} percentile, soit au-dessus de 20/42. Ainsi, 72/80 (**90 %**) de nos patients ont un score pathologique en crise.

Corrélation entre les symptômes intercritiques et la sévérité de la maladie

L'augmentation du temps de sommeil intercritique (30 min de plus par rapport aux volontaires sains du même âge) n'était pas corrélée aux critères de sévérité de la maladie (durée de la maladie et temps passé en crise, nombre et fréquence des épisodes). Le score résiduel de somnolence d'Epworth était d'autant plus élevé que la durée du premier épisode était longue ($p < 0,01$; $r = 0,25$) et avait tendance à être plus élevé lorsque la durée moyenne des épisodes était longue ($p = 0,01$; $r = 0,23$). Les sous-scores d'anxiété et de dépression de l'échelle HAD étaient d'autant plus élevés que le premier épisode avait été long (respectivement $p < 0,001$; $r = 0,34$ et $p < 0,01$; $r = 0,27$) et que le début de la maladie était ancien (respectivement $p < 0,01$; $r = 0,24$ et $p = 0,04$; $r = 0,19$ (tendance)). Il existait une forte corrélation entre les scores intercritiques de dépression et d'apathie ($p < 0,0001$; $r = 0,45$). Le score à l'échelle des habitudes alimentaires EAT-26 était d'autant plus grand que les scores intercritiques de dépression et d'anxiété de l'HAD étaient élevés ($p < 0,001$; $r = 0,23$ et $r = 0,26$ respectivement). Ni le score d'apathie hors crise ni le score à l'EAT-26 n'étaient corrélés aux critères de sévérité de la maladie (ancienneté, durée moyenne, nombre et fréquence des épisodes).

Patients souffrant de longs épisodes (plus de 30 jours)

Les patients ayant eu au moins un épisode de plus de 30 jours ont été considérés comme des « longs criseurs » et représentaient 29 % des patients. Ils étaient un peu plus âgés que les courts criseurs avec une moyenne d'âge de 26 ans. La durée du premier épisode était déjà significativement plus longue (32 jours en moyenne) chez les longs que chez les courts criseurs (10 jours en moyenne). Ils avaient aussi une moyenne de durée des crises plus élevée tout au long de la maladie (23 jours vs 10 jours). Les épisodes étaient chez eux cependant plus espacés (5 mois de répit en moyenne contre 3 mois chez les courts criseurs). Tandis qu'ils dormaient plutôt moins pendant les crises (16h/24 vs 18h/24), ils étaient plus anxieux, plus agités, avec un sentiment de séparation du corps et de l'esprit plus marqué et une amnésie totale des événements plus fréquente pendant les crises par rapport aux courts criseurs. Ces longs criseurs avaient aussi plus de difficultés à récupérer entre les crises, avec une plus grande fatigue (28 % des patients ressentaient une somnolence pendant la journée contre

11 % des courts criseurs) compensée par plus de siestes par semaine et une latence d'endormissement plus courte. Ils avaient des scores d'anxiété et de dépression plus élevés en dehors des crises par rapport aux courts criseurs.

DISCUSSION

Dans cette **première cohorte française** de 120 patients avec un KLS primaire, près d'un tiers des patients ont eu une crise d'au moins un mois, avec une plus grande période d'invalidité sur toute la durée de la maladie. Nos données suggèrent un **impact de la sévérité de la maladie** sur le score d'Epworth résiduel et les niveaux d'anxiété/dépression, d'autant plus important pour les formes de KLS à longues crises. Ces formes longues n'ont pas été préalablement étudiées : nos résultats montrent que les patients concernés sont plus sévères pendant les crises et ont plus de mal à récupérer en dehors des épisodes, et ce, dès le premier épisode. Ces observations vont dans le même sens que les études de petite taille révélant des **anomalies intercritiques** dans le fonctionnement cognitif ou cérébral des patients (Landtblom, *et al.*, 2003 ; Engström, *et al.*, 2009). De plus, en scintigraphie cérébrale, les régions préfrontale et temporo-pariétale restent d'autant plus hypoperfusées entre les crises que la moyenne de durée des crises est longue, témoignant d'une véritable **persistance de la souffrance cérébrale** (Kas, *et al.*, 2014).

Ainsi, ces découvertes remettent en cause le caractère bénin de la maladie et pourraient inciter les médecins à utiliser des traitements préventifs plus tôt pour éviter les longues crises. D'autre part, la prévalence importante de diagnostics différentiels à caractère psychiatrique montre l'intérêt d'un **entretien multidisciplinaire** faisant intervenir neurologue et psychiatre spécialisés dans les pathologies du sommeil.

Données supplémentaires

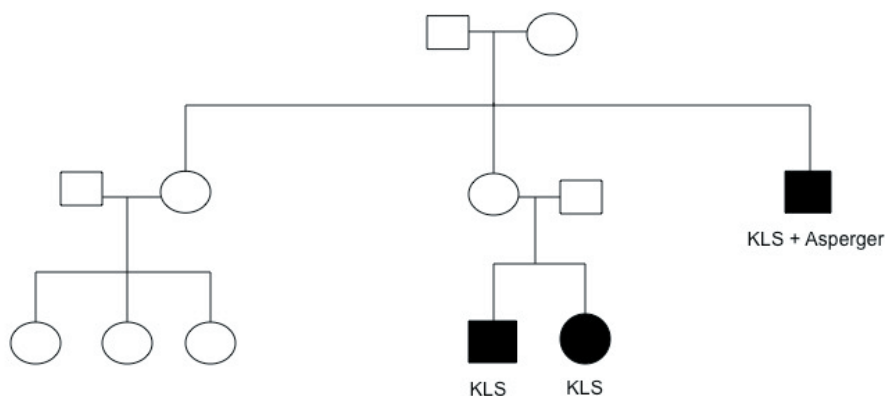


Figure supplémentaire 1 : Arbre généalogique d'une famille de la cohorte française avec un oncle et ses deux neveux touchés par le syndrome. L'oncle avait un syndrome d'Asperger concomitant au syndrome de Kleine-Levin (KLS secondaire non comptabilisé dans les 120 cas de KLS primaire décrits dans la cohorte).

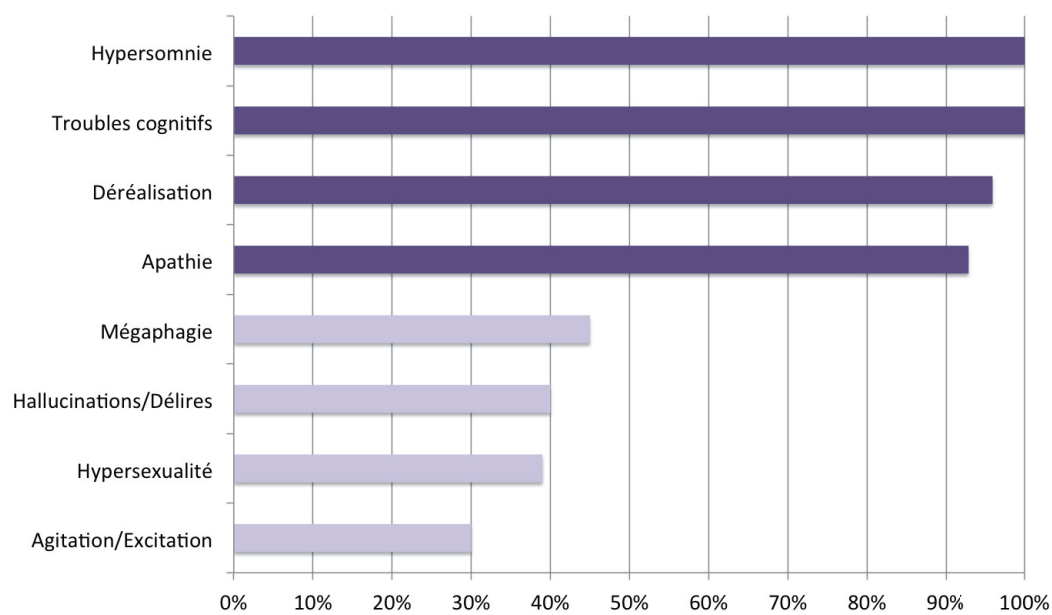


Figure supplémentaire 2 : Présence des symptômes rapportés au moins une fois au cours d'un épisode de KLS dans la cohorte française (n = 120).

% de patients ayant eu en crise au moins une fois les symptômes suivants					
Troubles du sommeil	100,0	Troubles cognitifs	100,0	Comportement social anormal	98,3
Hypersomnie	100,0	Difficultés de concentration	98,3	Apathie	92,5
Ivresse de sommeil	82,6	Confusion	91,3	Désinhibition sociale	86,7
Rêves intenses	62,2	Désorientation spatiale	56,9	Irritabilité	60,8
Paralysies du sommeil	14,7	Désorientation temporelle	90,4		
		Amnésie antérograde	77,4	Troubles du comportement alimentaire	95,0
Perceptions altérées	95,8	Maladresse	69,5	Mégaphagie	44,8
Perturbation des sens	65,5	Difficultés à lire	92,0	Modification des habitudes alimentaires	55,0
Sentiment de détachement de l'environnement	73,9	Difficulté à prendre une décision	89,1	Augmentation de l'appétit	45,0
Sentiment d'irréalité	89,1			Diminution de l'appétit	39,2
Sentiment de séparation du corps et de l'esprit	47,9	Troubles du langage	95,8		
		Lenteur de la parole	75,6	Troubles de la sexualité	48,7
Symptômes méningés et autonomiques	89,2	Langage pauvre ou régressif	85,7	Hypersexualité/désinhibition sexuelle	38,9
Photophobie	65,5	Désinhibition du langage	28,6	Diminution de la sexualité	8,9
Phonophobie	59,7				
Céphalées	49,6			Autres symptômes psychiatriques	89,8
Transpiration	47,5	Symptômes post-épisode	83,3	Humeur déprimée (tristesse)	70,3
Bouffées de chaleur	39,8	Insomnie fréquente	53,3	Anxiété	50,0
Nausée	25,8	Amnésie partielle des événements pendant l'épisode	56,3	Hallucinations / Délires	39,8
		Amnésie totale des événements pendant l'épisode	6,7	Agitation / Excitation	29,7

Table supplémentaire 1 : Nature et fréquence des symptômes rapportés au moins une fois au cours d'un épisode de KLS dans la cohorte française (n = 120).

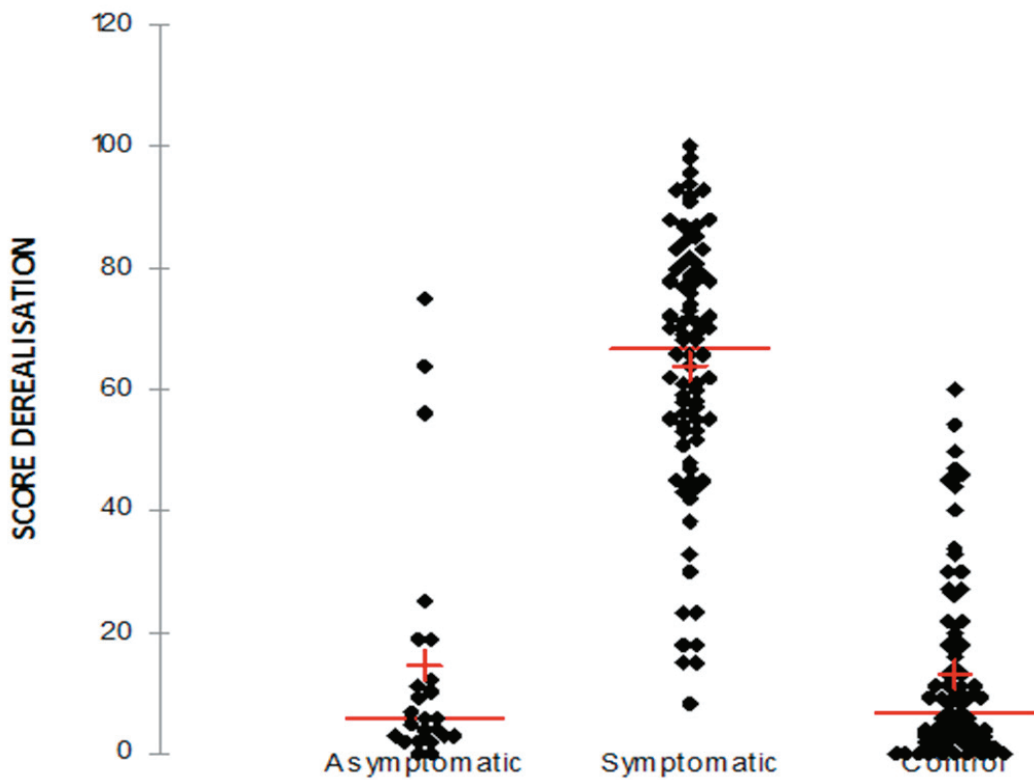


Figure supplémentaire 3 :
 Score de déréalisation /112 de l'inventaire de déréalisation/dépersonnalisation de Cox et Swinson chez 80 patients en crise, hors crise et chez 77 volontaires sains appariés en âge et sexe (chaque losange représente un sujet).

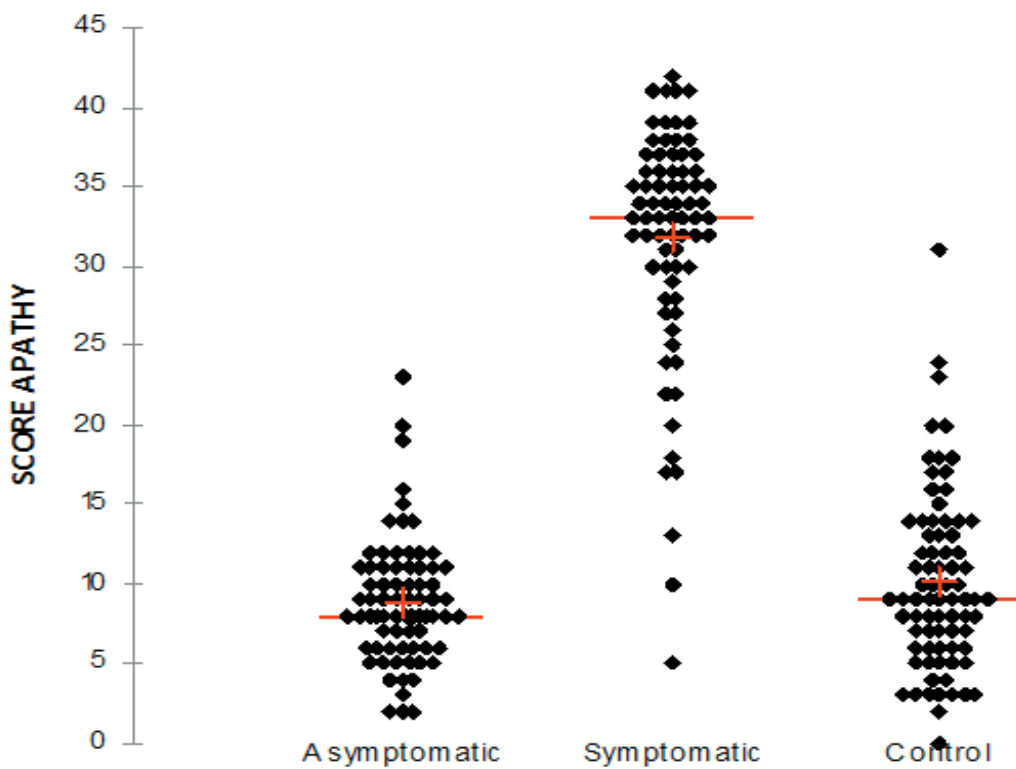


Figure supplémentaire 4 :
 Score d'apathie /42 à l'échelle de Starkstein chez 80 patients en crise, hors crise et chez 77 volontaires sains appariés en âge et sexe.

RESEARCH ARTICLE

Kleine–Levin Syndrome in 120 Patients: Differential Diagnosis and Long Episodes

Sophie Lavault, MS,^{1,2,3} Jean-Louis Golmard, MD, PhD,^{1,4} Elisabeth Groos, MD,^{1,3}

Agnès Brion, MD,^{1,3} Yves Dauvilliers, MD, PhD,^{3,5} Michel Lecendreux, MD,^{3,6}

Patricia Franco, MD, PhD,^{3,7} and Isabelle Arnulf, MD, PhD^{1,2,3}

Objective: Kleine–Levin syndrome is a rare disease characterized by recurrent episodes of hypersomnia with behavioral and cognitive disturbances. We aimed at describing the diagnosis procedure, risk factors, and severe forms.

Methods: In consecutive patients referred for suspected Kleine–Levin syndrome, we detailed differential diagnoses, and atypical and secondary cases, compared typical patients with healthy subjects, and examined the characteristics of patients with prolonged (>30 days) episodes.

Results: Among 166 referred patients, 120 had typical primary Kleine–Levin syndrome (syndrome secondary to brain diseases; n = 4, atypical syndrome, n = 7; differential diagnoses that were mostly psychiatric, n = 29; incomplete information, n = 6). The prevalence in France was 1.8 per million. The patients were often male (64%) and had more frequent birth and developmental abnormalities (45%) than controls (despite normal karyotypes), and most (80%) had teenage onset, with no difference between patients with prolonged (n = 34) and short (n = 85) episodes. In patients with prolonged episodes, the durations of the first episode (32 ± 33 vs 11 ± 6 days) and subsequent episodes were longer (mean episode duration = 23 ± 19 vs 10 ± 3 days) and the disease course tended to be longer (9 ± 6 vs 6 ± 4 years). During episodes, patients with prolonged episodes had shorter sleep time, higher levels of anxiety, increased agitation, and more feelings of disembodiment and amnesia. Between episodes, they were more tired, needed more naps, fell asleep more rapidly, and had higher anxiety/depression scores.

Interpretation: Mental disorders are frequent differential diagnoses of Kleine–Levin syndrome. One-third of patients have prolonged (>1 month) episodes with more frequent immediate and long-term consequences of the disease, prompting therapeutic trials.

ANN NEUROL 2015;00:000–000

Kleine–Levin syndrome (KLS) is a rare (1 per million) neuropsychiatric disease affecting mostly teenagers and young adults. Patients experience recurrent episodes with sustained hypersomnia, confusion, derealization, apathy, disinhibited behavior (hypersexuality, megaphagia), altered mood, and hallucinations. The episodes last 1 to several weeks and alternate with long periods of normal sleep, cognition, mood, and behavior.¹ Typically, they tend to be less profound with age, and disappear when patients are in their 30s. Despite this unique picture, the diagnosis of KLS may be challenging in a sleepy

teenager, because of adolescence-related physiological and psychological changes that may affect sleep and behavior, and more frequent sleep and mental disorders.² The causes of the syndrome are unknown. In functional brain imaging performed in large samples, the thalamus, caudate nucleus, and anterior cingulate, orbitofrontal, and right temporal cortices remain hypoperfused during asymptomatic periods.^{3–6} Two additional hypoperfused areas, the right dorsomedial prefrontal cortex and the right parietotemporal junction, emerge during symptomatic periods in conjunction with the symptoms and

View this article online at wileyonlinelibrary.com. DOI: 10.1002/ana.24350

Received Jul 15, 2014, and in revised form Dec 15, 2014. Accepted for publication Dec 22, 2014.

Address correspondence to Dr Arnulf, Service des pathologies du sommeil, Hôpital Pitié Salpêtrière, 47–83 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France. E-mail: isabelle.arnulf@psl.aphp.fr

From the ¹Sleep Disorders Unit, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Public Hospital Network of Paris, Paris; ²Brain Research Institute, Sorbonne Universities, Pierre and Marie Curie University, Paris; ³National Reference Center: Narcolepsy, Hypersomnia, and Kleine–Levin Syndrome, Paris; ⁴Department of Biostatistics, Pitié-Salpêtrière Hospital, Pierre and Marie Curie University, Paris; ⁵Department of Neurology, Gui de Chauliac University Hospital, Montpellier; ⁶Child Sleep Disorder Unit, Robert Debré University Hospital, Public Hospital Network of Paris, Paris; and ⁷Neurological Functional Investigations, Child University Hospital, Civilian Hospitals of Lyon, Lyon, France

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

© 2015 American Neurological Association 1

severity of the disease.⁶ An inflammatory or autoimmune encephalitis is suspected, because the episodes are often triggered by trivial infections and are recurrent (like relapses in multiple sclerosis), and because 3 cases with neuropathology have demonstrated local brain inflammation.⁷⁻⁹ However, measures in the cerebrospinal fluid have been normal to date, except for minor changes in hypocretin-1 levels.

During the past century, isolated case reports were described. Large series of patients with KLS were collected during the past decade, providing new information on the disease. A series of 30 children with KLS in Taiwan highlighted a time association between seasonal upper airway infections and KLS relapses.¹⁰ In a sample of 30 European patients, human leukocyte antigen (HLA) DQB1*02 was more frequent in patients versus controls, whereas polymorphisms in the catechol-O-methyl transferase and tryptophan hydroxylase genes did not differ between groups.¹¹ A multinational controlled series of 108 patients (having completed a common auto-questionnaire and given blood samples) at Stanford did not confirm this association (especially when controlling for the exact HLA DRB1*03:01-DQB1*02:01 haplotype). It also highlighted hypersomnia, cognitive disturbance, and derealization as core symptoms of the syndrome, compared to less frequent symptoms of disinhibited behavior, including megaphagia in 60% and hypersexuality in 30% of patients.¹² The disorder was mostly sporadic, but the presence of 5% of familial cases (including 2 concordant homozygous twin pairs) has prompted genome studies, but with negative results to date.¹²⁻¹⁴ Eighteen patients from Sweden rarely complained of impaired cognition during asymptomatic periods, but they needed to recruit larger brain areas than controls to perform the same cognitive task during functional magnetic resonance imaging, suggesting that they compensated for cognitive impairment.¹⁵

In 2006, the Orphan Disease Program established reference centers in France for rare diseases and recommended that suspected patients should be examined (with DNA collection), diagnosed, and advised for treatment in these centers free of charge. As a National Reference Center for KLS, we interviewed and examined all patients referred for suspicion of KLS between 2006 and 2012, and performed follow-up examinations on average once per year. We were surprised to find several KLS mimics (not mentioned in previous series) and identified many patients with prolonged (>30 days) episodes, a particularity that was mentioned before in only 8 patients in 50 years.^{7,16-22} We aimed to describe differential diagnoses, characterize the disease in France (including a focus on location of patients), and identify the risk factors for long episodes.

Subjects and Methods

Subjects

Between 2006 and 2012, all patients referred by a physician for suspicion of KLS were investigated. Patients with defined KLS were required to meet the international KLS criteria,²³ including: (1) episodes of excessive sleepiness lasting >2 days and <4 weeks, occurring at least once per year; (2) episodes intermixed with long intervals of normal alertness, mood, cognition, and behavior lasting usually months to years; (3) episodes recurred at least every year interspersed with long periods of normal sleep; and (4) the disease could not be better explained by a sleep disorder, neurological disorder (eg, idiopathic recurrent stupor, epilepsy), mental disorder (eg, bipolar disorder, psychiatric hypersomnia, depression), or the use of drugs (eg, benzodiazepines, alcohol). In addition, during these recurrent episodes of hypersomnia, patients with KLS should experience at least 1 of the following symptoms: hyperphagia, hypersexuality, odd behavior, or cognitive disturbances (eg, confusion, feeling of derealization or hallucinations). Patients who did not meet the full criteria were considered as mimics. Patients with all KLS criteria but with unusual associated symptoms were considered atypical. Patients with an identified concomitant neurological disease were considered secondary KLS. Normal controls were recruited between 2009 and 2013 through word of mouth and matched for age and sex with patients. All participants (and the parents of minors) signed a written consent form for the study, which was approved by the local ethics committee Ile de France 06.

Investigations

Patients had an interview with the neurologist, a review of all tests performed before being referred, a neurological and general physical examination, and a specific interview with a psychiatrist. They completed the Stanford KLS questionnaire (which was a face-to-face interview with a neurologist),¹² the Depersonalization-Derealization Inventory,²⁴ the Starkstein apathy scale in and out of episodes,²⁵ and the Morningness-Eveningness questionnaire.²⁶ Ethnicity was self-determined. All minor patients were accompanied by their parents, who were also interviewed about the signs that they observed during episodes. The adult patients were accompanied by a sibling, parent, or spouse, for the same reason. Half of the patients had completed a single visit at time of writing (2013), and the others had completed several visits to the center. Normal control subjects completed the same questionnaires. The patients (but not controls) underwent karyotyping and a low-resolution DQB1 HLA typing that included the exact determination of HLA DQB1*06:02 positivity. The full diagnosis procedure also took into account the psychiatric interview, the results of brain morphological and functional (magnetic resonance imaging) (positron emission tomography scan and single-photon emission computed tomography), biological measures including ammonemia, alcohol, substance and drug levels during episodes, spinal tap in the case of fever, and 48-hour sleep polysomnography (not detailed here).

Statistical Analysis

Qualitative variables were described using percentages, and quantitative variables were described by means and standard

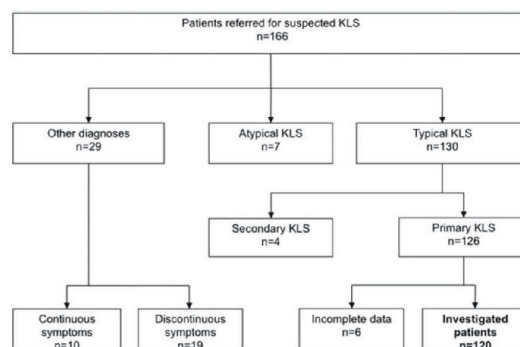


FIGURE 1: Flow chart of patients referred to the National Reference Center between 2008 and 2012 for suspicion of Kleine-Levin syndrome (KLS).

deviations. Comparisons between groups were performed using chi-square or Fisher exact tests for qualitative variables and Student *t* tests for quantitative variables. Correlations between quantitative variables were assessed and tested using Spearman rank correlation coefficients. Comparisons of KLS incidence and prevalence between French regions were tested by maximum likelihood ratio tests based on binomial distributions for cases, first by a global test and second by 1 test for each region. All tests were 2-sided, and $p < 0.05$ was considered statistically significant. Computations were performed using the SAS V9 statistical package (SAS Institute, Cary, NC), except for the likelihood ratio tests, which were performed using Excel software (Microsoft, Redmond, WA).

Results

Selection of Patients and Differential Diagnoses

One hundred sixty-six patients were referred to the National Reference Center for suspicion of KLS between 2006 and 2012 (Fig 1). No participant (except 1 treated with carbamazepine) had any treatment (eg, lithium, anti-epileptic agents) at time of interview. Twenty-nine patients were ruled out because they did not meet the KLS international criteria, having differential diagnoses, including continuous symptoms ($n = 10$) or recurrent symptoms with another better explanation ($n = 19$, Fig 2). All but 1 patient with continuous symptoms had a neurologic or sleep disorder, and 68% of patients with noncontinuous symptoms had a mental disorder. Seven patients had atypical KLS, including unusual onset, persistence of some symptoms between episodes, ultrashort episodes, fluctuation of symptoms within the same day, or retrospective diagnosis. A 25-year old man started with 2 acute psychotic episodes with auditory hallucinations ordering him to kill his father, without any hypersomnia, and then had recurrent episodes of hypersomnia, confusion, and megaphagia. A 30-year-old woman had 3 long (>5 months) episodes with derealization, mild (12 hours of sleep per 24 hours) hypersomnia, confusion, optic ataxia, and puerility,

but she remained depressed and childish between these episodes. A 40-year-old woman had recurrent episodes of increased sleepiness (without any increased sleep time on sleep monitoring and a normal electroencephalogram [EEG]) with megaphagia, primarily concomitant with menstruations and then more continuous out of these periods. A 42-year-old woman experienced recurrent ultrashort (2 days) episodes with sleepiness, apathy, and a complete loss of interest in her children, which totally disappeared with valproate treatment. A 35-year-old man experienced 2 episodes of 3 months, but cognitive impairment and sleepiness fluctuated within the same day with periods of normal cognition and alertness. Two cases were difficult retrospective diagnoses: a 44-year-old woman with present severe bipolar disorder had during her teenage years 7 episodes lasting 1 week with sleepiness, cognitive impairment, slowness, and slower EEG background when her medical history was investigated²⁷; a 44-year-old man reported frequent episodes with hypersexuality, cognitive impairment, and fatigue, which occurred over a 10-year period without being recognized as abnormal by his parents and wife. During an episode, he was very excited in front of his 5-year-old daughter and took 300 pictures of her as she was totally naked. He was sent to jail and was released after an expert diagnosed him with KLS.

One hundred thirty patients finally met the international KLS criteria. Among them, 4 patients had a concomitant neurological disease and were considered as KLS secondary to a brain disease, including a teenager with 2 episodes of typical KLS 1 year before the first 2 relapses of multiple sclerosis with spinal demyelination and later brain demyelination, a patient with brain dysplasia with partial temporal epilepsy, a patient with Asperger syndrome, and a patient with mental retardation and a deletion on chromosome 7. Six patients had primary KLS but were not enrolled in this study due to incomplete data. The patients with primary KLS plus complete data

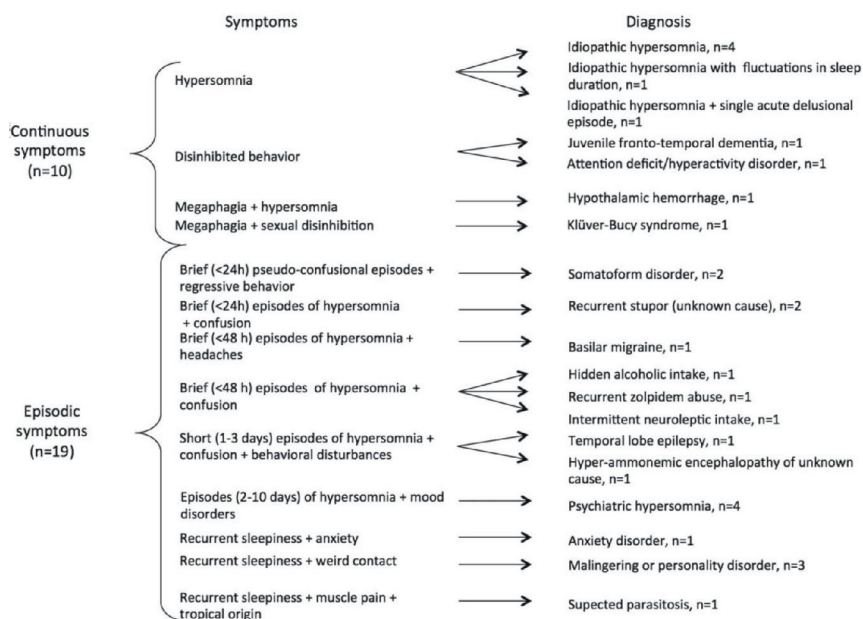


FIGURE 2: Differential diagnoses found in 29 patients referred to the National Reference Center for suspicion of Kleine-Levin syndrome.

included in this study totaled 120 patients with typical primary KLS. The 34 (28.6%, $n = 119$, 1 missing value) patients who had at least 1 episode lasting >30 days were considered patients with prolonged episodes.

Demography and Family and Personal History

The 120 patients with typical primary KLS resided in France ($n = 112$; French Guyana, $n = 1$), England ($n = 3$), Switzerland ($n = 2$), Germany ($n = 1$), and the Netherlands ($n = 1$). They were referred to the Pitié-Salpêtrière hospital ($n = 115$) and the Robert Debré child hospital ($n = 2$) in Paris, the child hospital in Lyon ($n = 2$), and the Montpellier hospital ($n = 1$). The distribution of residence of French patients across French regions (Fig 3), but not overseas regions, was examined as the number of patients per region divided by the census population of 2009 (www.recensement.insee.fr). The prevalence estimate was 1.8 per million in France, with significant geographical differences including higher prevalence in the Pays de la Loire (5.4 per million; $p < 0.001$) and Picardie (4.7 per million; $p = 0.01$) regions and lower prevalence in the South of France (<0.4 per million in Midi-Pyrénées, Languedoc-Roussillon, and Provence-Alpes-Côte d'Azur), Basse Normandie, and Champagne-Ardennes (no case; $p < 0.05$). As indicated in Table 1, there were more male (64%) than female patients ($p = 0.002$). The patients with prolonged episodes were older at the time of the first interview than

patients with short episodes, but without any difference in sex ratio. Most patients were Caucasian, whereas Jewish origin was exceptional ($n = 6$, 5% of the sample, with only 1–2 of the 4 grandparents of Jewish origin) and as frequent as in the control group, which was not specifically matched for ethnicity. Three patients were black (French West Indies and Africa). There were more cases of prematurity, birth difficulties, and developmental problems in patients (45.3%) than in controls (25.6%), with no further difference between patients with long versus short episodes. There was a higher frequency of a family history of epilepsy in the patients than in the control group, but only 2 patients had multiple cases in the family. There were no other differences (including genetic diseases, autoimmune diseases, stroke, and neurodegenerative diseases) in the family history of patients compared to controls. The patients with prolonged episodes were not different from other patients for family history.

Genetics

All patients had sporadic KLS, except for 4 patients from 2 multiplex families, including a male patient and his daughter (both included in this study), a brother (index case) and his sister both with KLS episodes exclusively triggered by alcohol (both included in the study), and their uncle, who had 4 episodes of KLS as a teenager and had concomitant severe Asperger syndrome (he was



FIGURE 3: Location of the French patients with Kleine–Levin syndrome referred in the national center (each point represents a patient). Map built from ©2014 Basarsoft, Geobasis-DE/BKG (© 2009), © 2011 IGN France, <https://maps.google.com>.

considered as a secondary KLS patient and not included in this study). The karyotypes ($n = 102$) were normal in patients. HLA DQB1*06:02 positivity was found in 21 of 112 (18.8%) patients (all heterozygous). The allelic low-resolution HLA frequencies were 25.3% for DQB1*02, 29.3% for DQB1*03, 3.1% for DQB1*04, 17.8% for DQB1*05, and 24.4% for DQB1*06. There was no difference in the HLA allelic frequencies between patients with long versus short episodes.

Disease Course

The age at first episode ranged from 6.3 to 44.6 years (mean \pm standard deviation = 16.0 ± 4.7) with no difference between men and women, or between patients with long versus short episodes. The disease onset was in childhood (≤ 12 years) in 10% of patients, in adolescence in 80% of patients, and in adulthood (≥ 20 years) in 10% of patients. Patients had up to 19 episodes during the first year (4.9 ± 3.6 , median = 4). At the time of the first interview, patients had suffered from 1 to 325 episodes (17 ± 33) with a disease course lasting from 1 month to 49 years (6.4 ± 7.7 years). The episodes lasted between 1 and 360 days (13.0 ± 11.4). The first episode

duration correlated with the mean ($r = 0.45$, $p < 0.0001$) and longest episode duration ($r = 0.5$, $p < 0.0001$), the time between episodes ($r = 0.3$, $p < 0.01$), and the disease duration ($r = 0.2$, $p < 0.05$). No correlation was found between the first episode duration and the severity of hypersomnia, apathy, or derealization during symptomatic periods. An infection (upper respiratory tract infection, $n = 32$; gastroenteritis, $n = 10$; fever, $n = 3$; mononucleosis, $n = 2$; or H1N1 influenza, $n = 3$) was present in 42% of patients at KLS onset, and a vaccine shot was reported within 3 months before KLS onset in 4 patients (H1N1 vaccine, Pandemrix,[®] $n = 3$; papillomavirus vaccine, Gardasil,[®] $n = 1$). Other triggering factors (which could be combined) at KLS onset included sleep deprivation, stress, and mental effort in 54 (45%) patients, alcohol intake in 24 (20%) patients, traveling in 24 (20%) patients, menses in 7 (16.3% of women) patients, marijuana or drug intake in 9 (7.5%) patients, and head trauma in 6 (5%) patients. There was no triggering factor in 15 (12.5%) patients. The same factors were found at least once at the time of recurrent episodes, but 18 (15.3%) patients could not identify any factor for relapses. The triggering factors were not

TABLE 1. Demographic and Clinical History of Patients with KLS and Controls

Characteristics	KLS Patients	Patients with Prolonged (>30 days) Episodes	Patients with Short (<30 days) Episodes	Control Subjects
Subjects, No.	120	34	85	120
Age at interview, yr	22.4 ± 9.9	25.6 ± 9.8 ^a	21.1 ± 9.8	23.6 ± 7.4
Male sex, %	64.2	55.9	67.1	64.2
Left-handed or ambidextrous, %	20.0	17.9	21.1	12.5
Caucasian, %	96.7	100.0	95.3	92.4
Jewish origin, %	5	5.9	4.7	5
Personal history, % patients with				
Premature birth	20.3 ^b	18.8	21.2	4.8
Birth difficulties ^c	24.6 ^b	18.8	27.1	11.9
Abnormal or delayed development ^d	13.7 ^b	18.8	11.9	2.6
Family history, % family with				
KLS	1.7	0	2.4	0
Depression	34.8	41.2	32.5	25.7
Attention deficit/hyperactivity	2.5	0	4.8	3.8
Seizures	15.3 ^b	8.8	18.1	3.8

^a $p < 0.05$ for the difference between patients with long episodes and those with short episodes.
^b $p < 0.01$ for the difference between patients and controls.
^cDifficult labor requiring a Caesarean section, $n = 8$; prolonged labor, $n = 7$; requiring oxygen supplementation, $n = 1$; intubation, $n = 1$; umbilical cord around the neck, $n = 5$; use of forceps for extracting the baby, $n = 4$; post-term birth, $n = 4$; infection of the amniotic fluid, $n = 1$. Eventually 2 babies were transferred to the intensive care unit.
^dDyslexia ($n = 3$) and stepping stone delays for speaking ($n = 4$) and walking ($n = 3$).
KLS = Kleine-Levin syndrome.

different between patients with long versus short episodes, except for stress, mental effort, and sleep deprivation, which were less commonly present at disease onset in patients with long episodes (26.5% vs 52.9%; $p < 0.01$).

As shown in Table 2, patients with prolonged episodes were not different in age at disease onset, but tended to have longer disease duration ($p = 0.05$). Patients with prolonged episodes had a longer first episode (from 3 to 135 days), less frequent episodes during the first year (median = 3 episodes), and persistence of prolonged episodes throughout the disease even when one considers the mean episode duration, the shortest episode (12.7 ± 7.8 vs 6.8 ± 5.9 days; $p = 0.02$), and the longest episode (70.6 ± 68.2 vs 14.0 ± 4.9 days; $p < 0.0001$). Three patients never had any episode shorter than 30 days, despite 1 to 9 years of disease evolution. The time between episodes was longer in the subgroup with long episodes, but the number of episodes was not increased in this subgroup.

Symptoms of KLS

The symptoms that were reported in at least 1 episode are described in the Table 2 and Supplementary Table. The most common symptoms were sleep disorders and cognitive impairment (100% of patients), altered perception (95.8%), eating behavior disturbances (95%, with approximately the same proportion of patients eating less and eating more than usual), and apathy (94.1%). The apathy score was higher in patients during symptomatic versus asymptomatic periods (31.7 ± 7.3 vs 8.9 ± 3.9 ; $p < 0.0001$) and was comparable to the score of controls (10.1 ± 8.8) in patients during asymptomatic periods. Similarly, the derealization score was higher during symptomatic period versus asymptomatic period (63.9 ± 21.7 vs 14.5 ± 20.7 ; $p < 0.0001$) and became comparable to that of controls (13.0 ± 15.0) during asymptomatic period. Among the items of the derealization scale (the maximum score per item was 4), the highest rated items included difficulty focusing attention (3.3 ± 0.8), feeling as though their own personality was different (3.1 ± 1.1),

TABLE 2. History and Frequency of Symptoms Reported during at Least 1 Episode of Kleine–Levin Syndrome in the Patients with Long versus Short Episodes

Clinical Characteristics	Patients with Long (>30 days) Episodes	Patients with Short (<30 days) Episodes	<i>p</i>
Patients, No.	34	85	
Age at disease onset, yr	17.0 ± 6.3	15.5 ± 3.9	NS
Disease duration, yr	8.6 ± 6.3	5.5 ± 3.8	0.05
First episode duration, days	31.8 ± 33.1 ^a	10.5 ± 5.7	<0.001
Number of episodes in the year after disease onset	3.7 ± 3.2 ^a	5.4 ± 3.6	0.040
Total number of episodes	17.6	15.4	NS
Mean episode duration, days	22.9 ± 18.6 ^a	9.6 ± 3.3	<0.001
Time between episodes, wk	22.9 ± 21.5 ^a	13.8 ± 16.0	0.023
Absence from work/school past year, days	87.1 ± 87.5 ^a	30.3 ± 34.6	0.005
Cumulated absence from work/school, wk	50.7 ± 49.1 ^a	10.3 ± 12.7	<0.001
Sleep symptoms during symptomatic periods			
Hypersomnia, % patients	100.0	100.0	NS
Time asleep in episode, h/24 h	15.9 ± 3.3 ^a	17.7 ± 2.7	0.004
Cognitive symptoms, % patients			
Cognitive impairment	100.0	100.0	NS
Impaired speech	97.1	95.3	NS
Confusion	93.9	90.1	NS
Altered perception/derealization	97.1	96.4	NS
Apathy	97.0	92.9	NS
Eating behavior disturbances, % patients			
Megaphagia	56.7	40.0	NS
Decreased appetite	36.4	42.7	NS
Sexual disturbances, % patients			
Hypersexuality or disinhibition	46.9	36.3	NS
Other psychiatric symptoms, % patients			
Hallucinations or delusions	43.8	42.9	NS
Split body/mind, feeling of disembodiment	66.7 ^a	43.2	0.023
Agitation or excitation	53.1 ^a	23.4	0.003
Anxiety	71.9 ^a	46.8	0.017
Meningeal symptoms, % patients			
Photophobia	69.7	64.6	NS
Hyperacusia	67.7	57.1	NS
Headache	60.6	45.8	NS
Postepisode symptoms, % patients			
Incomplete recollection of episodes	45.5	61.2	NS
Total amnesia of most events during episode	15.2 ^a	3.5	0.032

^a*p* < 0.05 for the difference between groups.
NS = not significant.

and feeling as though they were in a dream (3.0 ± 1.3). The patients with long episodes slept less during episodes than the other patients. A higher percentage of patients with longer rather than with shorter episodes had feelings of separation of the mind and body, agitation and anxiety during the episode, and complete amnesia regarding most events after the episode. The other symptoms, as well as the derealization and apathy scores, during episodes were not different between groups. As many as 21% of the patients had been hospitalized in a psychiatric hospital before or after the definitive diagnosis of KLS, regardless of whether they had short or long episodes.

Sleep, Anxiety, Mood, and Eating Behavior during Asymptomatic Periods

During asymptomatic periods, patients slept longer and better than controls, and went to bed earlier, as indicated by less frequent sleep complaints, longer time asleep, higher sleep efficiency, higher morning–evening scores, and lower daytime sleepiness (Table 3). The patients with long episodes had shorter sleep onset latency, took more naps per week, and had more difficulties remaining fully awake during the day, despite having similar sleep time, sleep quality, and morning–evening scores. The scores on the anxiety and depression rating scale and the eating attitude test scores were not different between patients and controls, but the patients with long episodes had higher anxiety and depression scores than the other patients. The body mass index was similar between groups, and highly correlated with disease duration ($r = 0.8$, $p < 0.0001$) and age ($r = 0.3$, $p < 0.0001$).

Evolution of the Disease

The evolution of KLS was examined in the 53 patients who had a disease course >5 years at the time of the first interview. The episode duration was unchanged (63%), shorter (19%), or longer (18%) during the course of the disease. The frequency of episodes decreased in 63% of the patients and increased in 10% after 5 years of the disease. The total sleep time decreased during episodes as the disease progressed in 52% of the patients. A decreased performance at school or at work was experienced by almost half of the patients ($n = 52$ of 112). They had been absent from work or school up to 225 weeks (20.2 ± 31.5 weeks) since the beginning of the disease, with a quarter of patients unable to work for at least 6 months, and a mean of 46 days in the last 12 months before the study. The patients with prolonged episodes reported more changes in the frequency and duration of episodes with the evolution of the disease (82.8% vs 56%; $p = 0.01$) than patients with exclusively

short episodes, with a trend toward increasing episode duration and frequency ($p = 0.06$). As a consequence, patients with prolonged episodes missed more work or school days, with more than half of them absent at least 2 months in the past year.

Discussion

In this new series of 120 patients with typical primary KLS, 29% of patients had episodes >1 month, with a major impact on their familial, academic, work, and social life (1 full year of cumulated sick leave on average). Although a few cases with prolonged episodes had been individually reported previously,^{7,16–22} this new, large sample shows for the first time that these long episodes are not rare occurrences. Most prolonged episodes were predictable at disease onset, because the first episode was longer in this subgroup. The condition was desperately chronic, as episodes tended to be more frequent and longer with time, and the disease course tended to be longer. The group with long episodes also differed from the group with short episodes regarding triggers (the disease was less frequently triggered by stress or sleep deprivation), symptoms during episodes (shorter time asleep, more frequent feelings of mind/body split, agitation, anxiety, and postepisode amnesia), and residual symptoms (lower daytime alertness, higher anxiety and depression levels). This last point suggests that the prolonged episodes may lead to a mild, residual neuropsychological impairment during asymptomatic periods, as if the brain networks have difficulty restoring normal functioning after long episodes. Moreover, a mild, residual cognitive impairment (reduced short time visual and verbal memory on formal tests) has been reported in 4 patients with KLS, although the duration of episodes was not indicated.²⁸ Notably, we previously found that patients with KLS had persistent brain hypoperfusion in several subcortical and cortical associative areas during asymptomatic periods.⁶ In addition, the right dorsomedial prefrontal cortex and parietotemporal junction remained more affected between episodes when the mean episode duration was longer.⁶ Although the cause of KLS has not yet been determined, these 2 patterns (short episodes with no aftereffects vs long episodes with residual mild symptoms) are reminiscent of the relapsing/remitting versus progressive forms of multiple sclerosis. Overall, the patients with prolonged episodes challenge the concept of KLS as a benign disease and suggest preventive treatment early in the disease, as soon as a long episode is identified (as early as the onset of the disease).

In addition, this new series of patients identified several potential mimics. Most patients with discontinuous symptoms who did not meet KLS criteria had a

TABLE 3. Psychological, Eating, and Sleep Characteristics during Asymptomatic Periods in Patients with Kleine–Levin Syndrome (with Long vs Short Episodes) and Controls

Characteristic	All KLS Patients	Patients with Long (>30 days) Episodes	Patients with Short (<30 days) Episodes	Control Subjects
No.	120	34	85	120
Nighttime sleep				
Do not sleep well, %	7.6 ^a	9.4	7.1	16.8
Sleep latency, min	26.2 ± 28.5	19.3 ± 13.0 ^b	29.1 ± 32.4	23.2 ± 22.4
Time asleep, min	507 ± 78.0 ^c	512.0 ± 77.7	507.6 ± 75.1	471 ± 80
Restless legs syndrome, %	16.2	21.9	14.3	21.9
Sleepwalking, %	18.1	18.8	18.1	14.5
Night terrors, %	16.2	17.2	16.1	12.0
Snoring, %	6.0	3.1	7.1	11.9
Nightmares, %	10.4	18.8	7.3	12.8
Witnessed apnea, %	5.2	3.1	6.0	3.4
Go to bed before 11 PM, %	80.9 ^c	81.8	80.5	29.9
Morning–evening score	51.8 ± 7.9 ^a	51.1 ± 8.4	52.1 ± 7.8	48.7 ± 8.6
Daytime alertness				
Sleepiness during the day, %	15.3 ^a	28.1 ^b	10.6	27.1
Epworth sleepiness score, 0–24	5.7 ± 4.7	7.3 ± 6.0	5.1 ± 3.9	6.8 ± 3.7
Number of naps/wk	1.0 ± 1.6	1.5 ± 1.8 ^b	0.7 ± 1.5	1.2 ± 1.5
Refreshing naps, %	82.0	76.2	86.2	76.4
Mood and anxiety (Hospital Anxiety and Depression Rating Scale)				
Anxiety score	6.0 ± 3.7	7.2 ± 4.0 ^b	5.5 ± 3.5	6.5 ± 3.3
Depression score	3.0 ± 3.1	4.4 ± 4.1 ^b	2.4 ± 2.5	3.1 ± 3.0
Eating behavior (Eating Attitude Test-26)				
Score	4.7 ± 5.1	4.8 ± 4.8	4.7 ± 5.3	4.9 ± 8.8
Body mass index, kg/m ²	22.3 ± 4.0	22.2 ± 3.4	22.3 ± 4.2	22.1 ± 3.1

^a*p* < 0.05 for the difference between patients and controls.
^b*p* < 0.05 for the difference between patients with long episodes and those with short episodes.
^c*p* < 0.001 for the difference between patients and controls.

psychiatric condition, highlighting the importance of a psychiatric interview (and sometimes a psychiatric follow-up) in KLS reference centers. Sleep and neurological disorders were difficult to diagnose when they were intermittent (temporal lobe epilepsy, intermittent hyperammonemic encephalopathy) or even rarer than KLS (Klüver–Bucy syndrome,²⁹ juvenile frontotemporal dementia³⁰) or when idiopathic hypersomnia showed mild fluctuations, which is unusual. KLS has no biological marker yet, but its clear-cut clinical definition (recurrent association of symptoms, normality between episodes) allowed us to rule out most other disorders. In addition,

an interview with a neurologist, a psychiatrist, and a sleep specialist (and sometimes sleep recordings during asymptomatic periods), as well as numerous neurological investigations (EEG; brain morphological and functional imaging; biological measures including ammonemia, alcohol, substance, and drug levels during episodes; and spinal tap in the case of fever) helped in the diagnosis process. Some cases were classified as atypical rather than differential diagnoses because they fulfilled the criteria, but some elements were unusual (eg, KLS onset preceded by 2 delusional episodes, patients with residual symptoms between episodes, vague interview). In all, 17.5% of patients

referred to our tertiary center did not have the diagnosis they were referred for and most received a final psychiatric diagnosis. This is in accordance with the experience of tertiary centers, that is, the epilepsy tertiary centers that diagnose 5 to 20% of patients with psychogenic nonepileptic seizures.³¹

This cohort confirms and extends some important demographical and clinical features found in the previous American–European KLS series of 108 patients.¹² These include a male predominance (although males were only 64% of patients here, lower than the 76% males from the Stanford cohort, possibly because more clinicians are now aware that women are also affected). Our cohort also confirms a young age of onset (averaging 16 years old, with the same percentages of child and adult forms [10%] of the disease), a high rate of birth difficulties, approximately 4% familial cases, and mostly Caucasian patients. There was, however, no higher prevalence of Jewish origin in this French–European sample. As in the Stanford study, no particular family history has been found, except for higher occurrence of epilepsy. As most cases were sporadic in families, with only 2 multiplex epilepsy families, and as epilepsy was ruled out in KLS cases, this result might not indicate a possible causal link. For the first time, we performed a high-definition karyotype in 102 patients with primary KLS and found it normal, suggesting that chromosomal abnormalities are exceptional in KLS. Notably, the frequency of HLA DQB1*06:02 positivity (18.8%) was similar to that of 499 healthy controls (18.8%) in France.³² Also, the allelic low-resolution HLA frequencies (especially regarding HLA DQB1*02, which merges 02:01 and 02:02 groups) were in the same range (25%) as in the previous series of 108 patients (20.4%),¹² and in normative DNA collections in France (from 15.4 to 26.9%, www.allele-frequencies.net). Clinical features of KLS were remarkably similar, including triggering factors (although infection was less frequent here) and mean duration of episodes. The French patients had a shorter disease course at the time of inclusion (6.4 vs 13.6 years) than the patients from the Stanford study, suggesting that they were referred earlier. This may be due to increased awareness about the disease (media, scientific publications) and to the National Rare Disease Program, which is financed by the state and free for the patients. Hence, the prevalence of 1.8 per million is most likely a fair estimate of KLS prevalence (although we cannot be sure that all patients are referred). We identified 2 clusters of increased prevalence in specific regions of France, Pays de la Loire and Picardie. These regions are mostly rural, but there is no other explanation for this local particularity, as clustering regularly occurred over the past 9 years despite national

media and Internet campaigns, independently of local awareness about the disease. The symptoms (consistent hypersomnia, altered perception and cognition) were similar to the Stanford sample. We, however, observed a striking apathy in almost all patients, whereas this occurred in only 54% in the Stanford sample. This discrepancy may be related to the mode of interview (face-to-face interview of patients and family in France vs a written questionnaire in Stanford that used the word “apathy,” which may be misunderstood), hence the diagnosis of major apathy here is more robust. In a future written questionnaire, it would be useful to provide examples of apathetic behaviors (ie, to ask whether patients stop using their cell phone, TV, Internet connection, or games during episodes). The apathy scale was new here, and highlighted a marked auto-activation deficit in all but 2 patients, with scores higher than in patients with severe bilateral lesions of the striatum.³³ These results suggest that apathy belongs to the core symptoms of KLS, in addition to hypersomnia, derealization, and cognitive abnormalities. We confirmed that megaphagia (45%) and hypersexuality (39%), which were highlighted by some authors³⁴ as mandatory for defining “true” or “full-blown” KLS, were less frequent in comparison to the core symptoms. In addition, as many as 39% of patients ate less and 9% had decreased sexuality, possibly as consequences of apathy and fatigue. Although not formally measured here, our clinical experience shows that apathy, cognitive disturbances, and derealization are consistent over episodes, whereas hypersomnia tends to decrease with episodes, and hypersexuality and megaphagia are only present in the first episodes.

Between episodes, patients had no more symptoms and had anxiety, depression, and eating attitude scores similar to controls (as in the Stanford study, except for anxiety). However, patients with prolonged episodes felt more anxious and had higher anxiety scores than patients with short episodes. It is possible that a longer disease course (as in the Stanford study) increases anxiety, as a consequence of any chronic intermittent disorder. Similarly, patients did not have a higher body mass index than controls (unlike the Stanford study). This discrepancy may relate again to disease duration. Longer disease course correlated with higher body mass index in the French sample, and the disease course was longer at the time of the interview in the Stanford than in the French sample, suggesting that patients gain weight with longer disease course (or treatment). Unlike the Stanford series, we found here that patients with KLS went to sleep earlier, slept better and longer (half an hour on average), and had higher alertness during the daytime than controls. Whether they spontaneously noticed that sleep

deprivation could trigger episodes and consequently had better sleep hygiene than controls, or whether this is a long-term consequence of repeated episodes of hypersomnia is unknown. The residual hypoperfusion within the thalamus and hypothalamus (which contain arousal and circadian systems) may underlie this persistent sleep time increase. Notably, half of the patients noted decreased work or academic performance. Overall, these results suggest that patients with KLS have some mild, long-term consequences of the episodes, at least in terms of sleep, circadian rhythm, and work performance.

In conclusion, differential diagnoses of KLS are mostly psychiatric, and less frequently sleep and neurological disorders, highlighting the necessity of a multidisciplinary diagnosis approach. Several associations (birth difficulties, teenage onset, male predominance, and homogeneous core symptoms including hypersomnia, derealization, cognitive disturbances, and now apathy) in this largest cohort of patients examined face-to-face and followed up confirm our previous findings from the Stanford sample, but not the more frequent Jewish origin or higher body weight of patients. New associations (increased sleep time during asymptomatic periods, more frequent morning type, and decreased performance in patients) reveal some long-term, residual symptoms in the patients, suggesting a more severe form of KLS, especially in patients with prolonged episodes. The awareness that KLS episodes are prolonged in one-third of the patients challenges the concept of a benign disorder, and should prompt future therapeutic trials, especially in this subgroup of patients.

Acknowledgment

This was not an industry-sponsored study. It was part of a larger study financed by PHRC AOM07–138 from the French Health Ministry. It was promoted by the institution regrouping public Paris hospitals (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris).

Authorship

S.L. collected the data, recruited controls, and wrote the first draft of the manuscript (with I.A.). J.-L.G. and S.L. performed the statistics. I.A. obtained funding, organized the study, and recruited most patients. E.G. and A.B. were the psychiatrists for the study (differential diagnoses). M.L., P.F., and Y.D. recruited some patients. All coauthors reviewed and accepted the final manuscript.

Potential Conflicts of Interest

Y.D.: consultancy, speaking fees, travel expenses, UCB Pharma; travel expenses, Jazz Pharmaceutical; personal

fees, Novartis. M.L.: consultancy, speaking fees, UCB Pharma. P.F.: speaking fees, UCB Pharma. I.A.: consultancy, UCB Pharma, Jazz Pharmaceutical; speaking fees, UCB Pharma.

References

1. Arnulf I, Rico T, Mignot E. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. *Lancet Neurol* 2012;11:918–928.
2. Landtblom AM, Engstrom M. The sleepy teenager—diagnostic challenges. *Front Neurol* 2014;5:140.
3. Landtblom AM, Dige N, Schwerdt K, et al. A case of Kleine-Levin syndrome examined with SPECT and neuropsychological testing. *Acta Neurol Scand* 2002;105:318–321.
4. Huang YS, Guilleminault C, Kao PF, Liu FY. SPECT findings in the Kleine-Levin syndrome. *Sleep* 2005;28:955–960.
5. Haba-Rubio J, Prior JO, Guedj E, et al. Kleine-Levin syndrome: functional imaging correlates of hypersomnia and behavioral symptoms. *Neurology* 2012;79:1927–1929.
6. Kas A, Lavault S, Habert MO, Arnulf I. Feeling unreal: a functional imaging study in 41 patients with Kleine-Levin syndrome. *Brain* 2014;137:2077–2087.
7. Carpenter S, Yassa R, Ochs R. A pathologic basis for Kleine-Levin syndrome. *Arch Neurol* 1982;39:25–28.
8. Takrani LB, Cronin D. Kleine-Levin syndrome in a female patient. *Can Psychiatr Assoc J* 1976;21:315–318.
9. Fenzi F, Simonati A, Crosato F, et al. Clinical features of Kleine-Levin syndrome with localized encephalitis. *Neuropediatrics* 1993;24:292–295.
10. Huang Y, Guilleminault C, Lin K, et al. Relationship between Kleine-Levin Syndrome and upper respiratory infection in Taiwan. *Sleep* 2012;35:123–129.
11. Dauvilliers Y, Mayer G, Lecendreux M, et al. Kleine-Levin syndrome: an autoimmune hypothesis based on clinical and genetic analyses. *Neurology* 2002;59:1739–1745.
12. Arnulf I, Lin L, Gadoth N, et al. Kleine-Levin syndrome: a systematic study of 108 patients. *Ann Neurol* 2008;63:482–493.
13. Bahammam A, Gadelrab M, Owais S, et al. Clinical characteristics and HLA typing of a family with Kleine-Levin syndrome. *Sleep Med* 2008;9:575–578.
14. Peraita-Adrados R, Vicario JL, Tafti M, et al. Monozygotic twins affected with Kleine-Levin syndrome. *Sleep* 2012;35:595–596.
15. Engstrom M, Landtblom AM, Karlsson T. Brain and effort: brain activation and effort-related working memory in healthy participants and patients with working memory deficits. *Front Hum Neurosci* 2013;7:140.
16. Azuma H, Murakami M, Mori J. A case of Kleine-Levin syndrome [in Japanese]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1965;54:342–348.
17. Katz JD, Ropper AH. Familial Kleine-Levin syndrome: two siblings with unusually long hypersomnic spells. *Arch Neurol* 2002;59:1959–1961.
18. Vlach V. Periodical somnolence, bulimia and mental changes (Kleine-Levin Syndrome). *Cesk Neurol* 1962;25:401–405.
19. Garland H, Sumner D, Fourman P. The Kleine-Levin syndrome. Some further observations. *Neurology* 1965;15:1161–1167.
20. Chiles JA, Wilkus RJ. Behavioral manifestations of the Kleine-Levin syndrome. *Dis Nerv Syst* 1976;37:646–648.

ANNALS of *Neurology*

21. Smolik P, Roth B. Kleine-Levin syndrome etiopathogenesis and treatment. *Acta Univ Carol Med Monogr* 1988;128:5-94.
22. Lu ML, Liu HC, Chen CH, Sung SM. Kleine-Levin syndrome and psychosis: observation from an unusual case. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000;13:140-142.
23. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders, revised. Chicago, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
24. Cox BJ, Swinson RP. Instrument to assess depersonalization-derealization in panic disorder. *Depress Anxiety* 2002;15:172-175.
25. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, et al. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4:134-139.
26. Horne J, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976;4:97-110.
27. Geoffroy P, Amulf I, Etain B, Henry C. Kleine-Levin syndrome and bipolar disorder: a differential diagnosis of recurrent and resistant depression. *Bipolar Disord* 2013;15:899-902.
28. Landtblom AM, Dige N, Schwerdt K, et al. Short-term memory dysfunction in Kleine-Levin syndrome. *Acta Neurol Scand* 2003;108:363-367.
29. Terzian H, Dalle-Ore P. Syndrome of Kluver and Bucy reproduced in man by bilateral removal of the temporal lobes. *Neurology* 1955;5:373-380.
30. Nagaoka S, Arai H, Iwamoto N, et al. A juvenile case of fronto-temporal dementia: neurochemical and neuropathological investigations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995;19:1251-1261.
31. LaFrance WC Jr, Benbadis SR. Avoiding the costs of unrecognized psychological nonepileptic seizures. *Neurology* 2006;66:1620-1621.
32. Tafti M, Hor H, Dauvilliers Y, et al. *DOB1* locus alone explains most of the risk and protection in narcolepsy with cataplexy in Europe. *Sleep* 2014;37:19-25.
33. Leu-Semenescu S, Ugucioni G, Golmard JL, et al. Can we still dream when the mind is blank? Sleep and dream mentations in auto-activation deficit. *Brain* 2013;136:3076-3084.
34. Billiard M, Jaussent I, Dauvilliers Y, Besset A. Recurrent hypersomnia: a review of 339 cases. *Sleep Med Rev* 2011;15:247-257.

ETUDE 2 : BASES NEURONALES DU SENTIMENT D'IRRÉALITÉ DANS LE SYNDROME DE KLEINE-LEVIN

Article publié dans *Brain* 2014.

INTRODUCTION

Les études en imagerie cérébrale sur le KLS ont été réalisées sur de **petites séries** de patients ou sur des **cas isolés**, en analyse semi-quantitative ou visuelle, et en **l'absence de sujets contrôles**. Dans la majorité des cas, des anomalies critiques et intercritiques ont été mises en évidence mais elles montraient des résultats **hétérogènes** avec des hypoperfusions thalamiques, hypothalamiques, temporales et frontales. Certaines anomalies décelées pendant les épisodes persistaient en dehors des épisodes dans différentes études de SPECT. Ainsi, les régions dont l'hypoperfusion persistait entre les épisodes étaient le plus souvent au niveau des régions temporales, parfois mésio-temporales, fronto-temporales ou temporales antérieures (Portilla, *et al.*, 2002 ; Landtblom, *et al.*, 2003 ; Huang, *et al.*, 2005 ; Hong, *et al.*, 2006), mais ces anomalies n'étaient pas retrouvées de façon systématique. Dans une étude dont la méthodologie est peu détaillée, 27 patients en crise ont eu un examen SPECT. En comparaison visuelle entre la perfusion de l'hémisphère droit et gauche, la plupart des cas étudiés avaient une hypoperfusion du thalamus gauche, tandis qu'une minorité des patients présentaient une hypoperfusion du thalamus droit et des ganglions de la base, mais les autres structures corticales et sous-corticales n'étaient pas mentionnées (Huang, *et al.*, 2012). Avec une autre méthode, le TEP scan, deux patients avaient un hypométabolisme en crise au niveau de l'hypothalamus, des aires parasagittales frontale et orbito-frontale et des régions postérieures bilatérales, avec cette fois-ci un hypermétabolisme des noyaux caudés, du cortex cingulaire et du cortex pré-moteur (Haba-Rubio, *et al.*, 2012). Toutes ces études ont mis en évidence une très grande variabilité tant des symptômes que de l'imagerie cérébrale des patients, d'autant plus que les techniques utilisées étaient très limitées. Aucune n'a fait de corrélation avec la sévérité des symptômes. Ainsi, nous avons constitué **la plus grande cohorte d'étude contrôlée en SPECT dans le syndrome de Kleine-Levin**, et avons cherché à établir des corrélations anatomo-cliniques en nous intéressant à la sévérité de la maladie (nombre d'épisodes, durée de la maladie, durée moyenne des épisodes) et à la sévérité des symptômes (hypersomnie, déréalisation et apathie).

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Parmi les 70 patients avec un KLS diagnostiqué entre 2007 et 2011, **41** ont bénéficié d'une **SPECT** avec injection de 740 MBq de technetium-99m ethyl cysteinate dimer (^{99m}Tc-ECD) dans leur suivi médical habituel. **Onze** d'entre eux ont eu une SPECT **en crise** exploitable, et réalisée entre 1 et 22 jours après le début de la crise. Les deux examens n'étaient pas éloignés de plus de huit mois et ont été effectués avec les mêmes procédures d'acquisition. Les clichés individuels ont été normés par rapport à un cerveau type en suivant la technique de MNI (Montreal Normalization Imaging). Les comparaisons inter-groupes et intra-patients ont été effectuées avec le logiciel SPM8 (Statistical Parametric Mapping software). Chaque patient a rempli un questionnaire évaluant l'histoire de la maladie et la sévérité des symptômes en crise, notamment la déréalisation, grâce au **questionnaire de Cox et Swinson**, et l'apathie, grâce à l'échelle de Starkstein. Quinze sujets jeunes (moyenne d'âge =

22,6 ± 4,7 ans), **volontaires sains** rémunérés, sans pathologie neurologique ou psychiatrique, ont été recrutés par le Centre d'Investigation Clinique de Paris-Est de sorte qu'il n'y ait pas de différence d'âge et de sexe ratio entre les patients et les volontaires sains. Ils ont passé le même examen et rempli les mêmes questionnaires.

RÉSULTATS

Les 11 patients vus en crise présentaient tous une hypersomnie majeure avec **16 heures de sommeil par jour** en moyenne, une déréalisation et une grande apathie. Ils avaient également des difficultés attentionnelles (n = 10), une lenteur à la parole (n = 10), des difficultés de lecture (n = 9), une anxiété (n = 9), un trouble aigu de l'humeur (n = 8) avec parfois des hallucinations (n = 6) et plus rarement des comportements désinhibés comme de l'hypersexualité (n = 4) ou de l'hyperphagie (n = 3). Les 41 patients ont rétrospectivement évalué leur niveau de déréalisation lors des épisodes à 70 ± 22,2 sur l'échelle de déréalisation (0-112), avec une grande variabilité au sein des sujets, contre 13,1 ± 17,9 ($p < 0,0001$) en dehors des épisodes, score qui devenait comparable à celui des contrôles. La sévérité des différents items de l'échelle sont indiqués dans le Tableau supplémentaire 1. Plus de deux tiers des patients estiment subjectivement que leur vue et leur ouïe étaient perturbées en crise, constituant les sens les plus affectés (cf. figure supplémentaire 1). Les anomalies concernaient la perception du mouvement pour 75 % d'entre eux, la perception en 3D (vision en 2D, difficulté à voir les perspectives) pour 38 % d'entre eux et la discrimination des contours, des couleurs et des contrastes pour un quart d'entre eux. Les sons perçus étaient modifiés dans leur intensité (plus forte ou moins forte) chez 60 % d'entre eux, et dans leur fréquence (plus grave ou plus aiguë) dans 10 % des cas. Les sensations somatosensorielles, comprenant des troubles de la sensation de frottement par exemple dans presque la moitié des cas, étaient affectées chez plus de 60 % des patients. La distinction de la température sous la douche (chaud/froid) et la perception de la douleur étaient difficiles pour la moitié de ces patients. Quelques exemples de *verbatim* des patients, détaillant, sens par sens, ce que peut être l'**expérience de déréalisation** sont indiqués sur la table supplémentaire 2. Outre ces difficultés de perceptions sensorielles unimodales, les patients décrivent une difficulté d'interprétation globale de l'environnement, avec parfois des délires associés (cf. table supplémentaire 3). Les examens hors crise ont eu lieu 51 jours en moyenne après la fin d'un épisode. Comparés aux 15 volontaires sains, les patients présentaient une **hypoperfusion sous-corticale persistante** au niveau du thalamus (bilatéral, mais plutôt postérieur droit), de l'hypothalamus et des noyaux gris centraux (bilatéraux, mais plutôt noyau caudé gauche), ainsi qu'une **hypoperfusion corticale persistante** au niveau orbito-frontal (Aire de Brodmann [AB] 11), cingulaire antérieure (AB 25) et temporal supérieur gauche jusqu'à l'insula (AB 22). Les patients en crise avaient une hypoperfusion supplémentaire de deux régions, par rapport à leur état fonctionnel hors crise : au niveau du cortex préfrontal dorso-médian (AB 8) et de la partie postérieure du cortex temporal supérieur droit s'étendant jusqu'au cortex temporal médian et au gyrus angulaire (AB 21, 22 et 39). Plus on s'éloignait de la crise, plus la perfusion du cortex frontal s'améliorait. Par contre, plus les épisodes étaient longs, plus l'hypoperfusion était persistante dans les régions du cortex préfrontal dorso-médian (AB 8) et du carrefour temporo-pariétal droit (AB 39-40). Enfin, plus le score de déréalisation en crise était élevé, plus l'hypoperfusion était marquée au niveau du cortex postérieur associatif, spécialement au niveau du gyrus temporal médian gauche

(AB 39). Aucune corrélation avec le score d'apathie n'a été trouvée, mais ce score était très élevé et peu variable entre les individus ($30,4 \pm 8,3$ sur 42). De plus, aucune corrélation n'a été retrouvée avec le temps moyen passé à dormir en crise (quantification de l'hypersomnie).

DISCUSSION

Le résultat principal est l'**hypoperfusion persistante dans plusieurs aires corticales et sous-corticales**, observée dans un grand groupe de patients en dehors des crises, comparé à un groupe de volontaires sains, contrastant avec la normalité du sommeil, de l'humeur et du comportement. Cependant, il peut exister de **petites altérations cognitives** chez quelques patients qui souvent ne se plaignent pas, mais qui sont détectées par des tests spécifiques (Landtblom, *et al.*, 2003). De plus, pour une même tâche de mémoire de travail, à performance égale ou inférieure, les patients utilisent un circuit d'activation différent de celui des contrôles (incluant une augmentation de l'activité thalamique et une diminution de l'activité cingulaire et du cortex préfrontal), suggérant que les patients **compensent** un processus anormal (Engström, *et al.*, 2009 ; Vigren, *et al.*, 2013). Notre étude est venue appuyer ce résultat et permet de mettre en évidence un **impact de la sévérité des crises** : en effet, la durée des épisodes et la sévérité de la déréalisation sont corrélées à la souffrance cérébrale au niveau de la jonction pariéto-temporale et du cortex préfrontal dorso-médian. De plus, ce sentiment désagréable de rupture avec l'environnement vécu en crise par les patients, semble appuyé par un plus grand dysfonctionnement de la **jonction pariéto-temporale**, région indispensable à l'**intégration multisensorielle**. Ainsi, le KLS n'est pas seulement épisodique, mais correspond à une condition continue qui est exacerbée en période symptomatique.

Données supplémentaires

Tableau supplémentaire 1				
Item	% patient	Moyenne	SD	Sévérité
1. L'environnement me paraît étrange et irréel	92	3,06	1,39	7
2. Le temps semble passer très lentement	86	2,28	1,30	17
3. Mon corps sent les choses de façon étrange ou différente	94	2,67	1,22	14
4. J'ai un sentiment de « déjà vu »	78	2,14	1,50	21
5. J'ai l'impression d'être dans un rêve	94	3,22	1,15	4
6. Mon corps est engourdi	83	1,94	1,29	23
7. J'ai le sentiment d'être détaché ou séparé de l'environnement	97	3,06	1,12	8
8. J'ai du mal à ressentir les émotions	83	2,17	1,38	20
9. Les gens et les objets me paraissent lointains	72	2,19	1,65	19
10. J'ai le sentiment d'être séparé de mon corps	72	2,06	1,58	22
11. Mes pensées semblent brouillées	100	2,92	1,05	9
12. Les événements semblent se produire au ralenti	89	2,31	1,39	16
13. Je me sens comme déconnecté de mes émotions	89	2,33	1,24	15
14. J'ai le sentiment de ne pas être maître de moi-même	94	2,86	1,24	11
15. Les gens semblent étranges ou irréels	92	2,83	1,27	12
16. J'ai des vertiges	67	1,49	1,38	27
17. L'environnement apparaît comme dans un brouillard	78	2,20	1,49	18
18. Ma vision est floue	64	1,60	1,54	25
19. J'ai l'impression que le sol se dérobe sous mes pieds	56	1,09	1,17	28
20. J'ai du mal à comprendre ce que les autres me disent	92	2,89	1,35	10
21. J'ai des difficultés à maintenir mon attention sur quelque chose	100	3,34	0,87	2
22. J'ai l'impression d'être dans un état de transe	64	1,71	1,58	24
23. Je ne distingue pas bien la différence entre ce qui est proche et ce qui est lointain (l'évaluation des distances est mauvaise)	61	1,54	1,54	26
24. J'ai du mal à me concentrer	100	3,29	0,96	3
25. J'ai l'impression que ma personnalité est différente (mon caractère n'est pas comme d'habitude)	100	3,43	0,92	1
26. J'ai le sentiment d'être déboussolé ou perplexe	97	3,11	1,08	5
27. Je me sens isolé du monde	92	3,09	1,29	6
28. J'ai l'impression de planer	86	2,71	1,51	13

Statistiques descriptives de l'inventaire de dépersonnalisation-déréalisation chez les patients avec KLS pendant un épisode. Les items sont présentés dans l'ordre où ils apparaissent sur l'inventaire original administré aux patients. Les items sont scorés sur une échelle à 5 points où 0 = jamais et 4 = extrêmement.

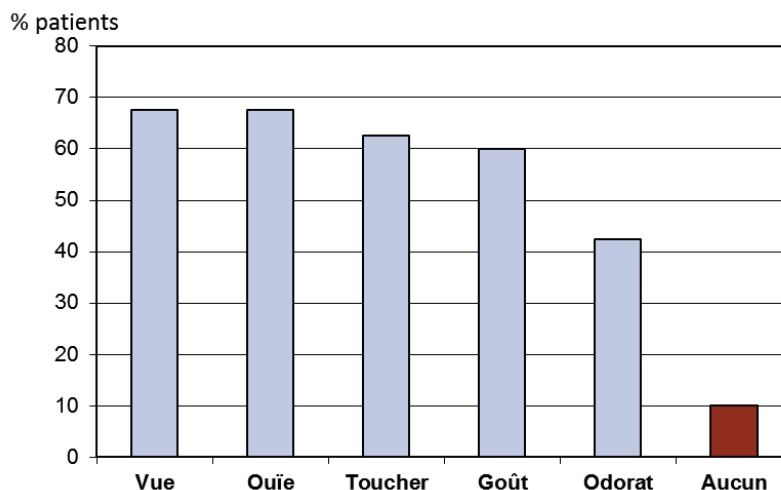


Figure supplémentaire 1 : Altération des perceptions unimodales chez les patients (sensation subjective). Seuls 10 % des patients ne perçoivent pas d'altération de leur sensorialité pendant les crises.

Tableau supplémentaire 2	
Sens	Verbatim
Vue	« C'est comme la représentation d'un rêve dans un film : flou autour et un peu moins au centre. Impression de ne pas pouvoir bouger les yeux, seulement la tête. Je perçois tout au ralenti. »
	« Quand quelque chose est en mouvement, je ne vois que quelques unes « des images » (comme une vidéo avec peu d'images/seconde). »
	« Je mets plus de temps pour percevoir les choses. »
	« Difficulté de mise au point. Champ de vision rétréci. »
	« Lorsque j'essaie de lire, les lettres se mélangent, il m'est impossible de lire quelques lignes »
	« Les objets ne sont pas les mêmes. »
	« Je passe devant un miroir et me regarde longuement pour voir ce qui ne va pas, et j'ai l'impression que mes yeux sont plus gros. »
Ouïe	« J'entends trop fort quand je ne veux pas écouter. Ca me fait mal aux oreilles (couverts, portes, voix). Et je n'entends pas assez fort quand je cherche à écouter. »
	« Parfois des personnes me parlent, mais si elles ne sont pas en face de moi (en me regardant), je ne fais pas attention à ce qu'elles racontent ; comme si la voix était lointaine. »
	« Je mets plus de temps à entendre. »
	« Je demande aux gens de répéter plusieurs fois lorsqu'ils me parlent. Parfois le bruit me gêne beaucoup, parfois je n'entends même pas le radio-réveil. »
	« Les voix me paraissent étranges, fortes et angoissantes parfois. »
	« Je me demande si la personne qui me parle me parle réellement (je me demande si j'hallucine ou pas). Quand on me parle, je réponds un moment après. »
	« Sensation d'écho, de sons lointains (même si c'est juste à côté). »
Toucher	« Sensation de température et de douleur absente. Sous la douche, je ne sens pas la température de l'eau. »
	« Sensation de chaud et de froid qui tarde à se sentir. Je me suis brûlée avec l'eau de ma douche en testant l'eau. »
	« Je ne perçois pas les choses comme d'habitude. Lorsque je me touche moi-même ou une autre personne, je sens que ce n'est pas comme d'habitude. »
	« Lorsque je me gratte, je ne sens pas que je me gratte. »
	« J'ai du mal à sentir les textures, par exemple, les arrêtes du poisson. » (perte de la sensibilité dans la bouche)
	« Les différents matériaux sont difficilement identifiables. »
	« Sensations bizarres au toucher. »
Goût	« Je ne sens pas le goût des aliments. Je ne sais pas ce que je mange. »
	« Changement des cuissons (devenu sans importance). Peu m'importe de manger des bananes trop mûres même si elles sont presque pourries. »
	« Je mange très salé ou très sucré pour chercher de vraies sensations (sinon, je ne sens pas le goût). »
	« Je mets plus de temps à analyser le goût. »
	« Je ne sens que les goûts forts, ou alors j'ai besoin de beaucoup de concentration. »
	« Certains aliments me paraissent moins bons, et d'autres meilleurs que d'habitude. »
	« Je n'ai envie que de salé. Je peux avoir des fringales sur un aliment. »
Odorat	« Je ne sens quasiment plus rien. »
	« Sentiment que ça sent mauvais. »
	« Je mets plus de temps à analyser les odeurs. »
	« J'ai peur de ne pas pouvoir sentir (ex : ma transpiration). »
	« Je sens des odeurs inexistantes (hallucinations olfactives). »
	« Odeurs différentes, ou pas d'odeur. »

Verbatim de patients décrivant l'altération d'une perception sensorielle unimodale en crise, dans un sous-groupe de patients.

Tableau supplémentaire 3	
Irréalité	« Sensation d'être morte, d'inventer tout ce qui se passe. »
	« Sensation d'être dans un monde parallèle, sans pouvoir être acteur de celui-ci. »
	« Comme dans du coton, détachée du réel, du temps. »
	« Je touchais les gens à plusieurs reprises pour savoir si j'étais dans mon rêve ou non. »
Intégration cognitive	« J'ai bien entendu la phrase, mais je n'arrive pas à comprendre ce qu'on me dit. Sensation de difficulté de traitement de l'information. Quand on me pose une question, je suis incapable de répondre, je dis « je ne sais pas » tout le temps. »
	« Sensation de ne pas exister : lié à la perturbation de tous les sens. On perd aussi le sens des choses. Je vois le soleil mais je ne suis pas sûr qu'on soit le jour. Je demande à ma mère : c'est le jour ou la nuit ? »
Délires	« Sensation de pouvoir obtenir quelque chose ou faire changer une situation rien que par la pensée ; d'avoir des « pouvoirs » surnaturels psychologiques. »
	« Lorsque je regarde pour la première fois un film, j'ai l'impression de connaître l'histoire à l'avance. »

Verbatim de patients décrivant l'altération d'une intégration cognitive ou de la perception de la réalité à partir de perceptions sensorielles.

Feeling unreal: a functional imaging study in patients with Kleine-Levin syndrome

Aurelie Kas,^{1,2,*} Sophie Lavault,^{3,4,5,*} Marie-Odile Habert^{1,2} and Isabelle Arnulf^{3,4,5}

1 Nuclear Medicine Department, Pitié-Salpêtrière University Hospital, APHP, Paris, France

2 Sorbonne University, UPMC Univ Paris 06, Laboratoire d'Imagerie Fonctionnelle, INSERM UMR S 678, Paris, France

3 Sorbonne University, UPMC Univ Paris 06, Brain Research Institute (CRICM), Inserm UMR-S975, CNRS UMR7225, Paris, France

4 Clinical Investigation Centre Paris Est (CIC-9304), Paris, France

5 Sleep Disorders Unit, National Reference Centre for Kleine-Levin Syndrome, Pitié-Salpêtrière University Hospital, APHP, Paris, France

*These authors contributed equally to this work.

Correspondence to: Isabelle Arnulf,
Service des Pathologies du Sommeil,
Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière,
47-83 boulevard de l'Hôpital,
75651 Paris Cedex 13,
France
E-mail: isabelle.arnulf@psl.aphp.fr

Kleine-Levin syndrome is characterized by relapsing-remitting episodes of severe hypersomnia, cognitive impairment, apathy, derealization and behavioural disturbances. Between episodes, patients have normal sleep, mood and behaviour. Functional imaging studies performed in small series of patients with Kleine-Levin syndrome with visual or semi-quantitative, uncontrolled analysis yielded equivocal brain changes. Using whole brain voxel-based group analysis, we compared brain perfusion scintigraphy during and between episodes in consecutive patients with Kleine-Levin syndrome versus healthy control subjects and correlated perfusion changes with disease severity and symptoms, focusing on less studied but disabling symptoms, such as apathy and derealization. During asymptomatic periods, 41 patients (mean age of 22.3 ± 8.1 years, 56.1% male) and 15 age- and sex-matched healthy control subjects underwent single-photon emission computed tomography scanning with technetium-99m ethyl cysteinate dimer. Eleven patients repeated the test during a symptomatic period. Compared with controls, patients during asymptomatic periods had persistent hypoperfusion in the hypothalamus, the thalamus (mainly the right posterior part), the caudate nucleus, and cortical associative areas, including the anterior cingulate, (Brodmann area 25), the orbito-frontal (Brodmann area 11) and the right superior temporal cortices (Brodmann area 22), extending to the insula ($P < 0.001$ in all area). Two additional hypoperfused areas emerged during symptomatic periods ($P < 0.001$), located in the right dorsomedial prefrontal cortex (Brodmann area 8) and the right parieto-temporal junction (Brodmann areas 22 and 39). These two areas were more affected between episodes, when the mean episode duration was longer ($r = -0.53$; $P < 0.001$). The score for the Depersonalization/Derealization Inventory during symptomatic periods strongly correlated with the hypoperfusion of the right ($r = -0.74$, $P < 0.001$) and left ($r = -0.59$, $P < 0.005$) parieto-temporal junctions. No hyperperfusion was found. Because the parieto-temporal junction (including the angular gyrus) is involved in cross-modal association between somato-sensory (body knowledge), auditory and visual information, the robust hypoperfusions and correlations observed in this area may underlie the striking derealization reported by patients during episodes. Defects in the dorsomedial prefrontal cortex may cause apathy. Persistent hypoperfusion in the diencephalic and associative cortical area during asymptomatic periods is a marker of the disease, suggestive of a scenario wherein patients compensate for these deficient circuitries.

Received December 21, 2013. Revised February 21, 2014. Accepted March 17, 2014. Advance Access publication April 30, 2014
© The Author (2014). Published by Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain. All rights reserved.
For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

Keywords: derealization; Kleine-Levin Syndrome; apathy; brain scintigraphy

Abbreviation: SPECT = single-photon emission computed tomography

Introduction

With only two cases per million, Kleine-Levin syndrome is a rare neurological disorder that mainly affects adolescents. It is characterized by relapsing-remitting episodes of severe hypersomnia, cognitive impairment, apathy, derealization, and psychiatric and behavioural disturbances, which last usually 1 to 4 weeks (Arnulf *et al.*, 2012). These serious episodes alternate with periods of normal sleep, cognition and behaviour, which typically last several months. The mechanism of Kleine-Levin syndrome is unknown (brain MRI and CSF are unremarkable), but inflammatory or autoimmune hypotheses have been proposed (Carpenter *et al.*, 1982; Dauvilliers *et al.*, 2002). Most meta-analysis initially focused on hypersomnia and visible but less frequent signs such as hypersexuality and megaphagia (reviewed in Arnulf *et al.*, 2005; Billiard *et al.*, 2011); however, a systematic direct interview of 108 patients showed that apathy and derealization affected almost all patients (Arnulf *et al.*, 2008).

Functional imaging studies are key for understanding the basis of these striking neuropsychiatric symptoms; still, they are mostly performed in single cases, difficult to perform during episodes, uncontrolled and sometimes conflicting. Such studies have revealed various hypoperfusions in the thalamic and hypothalamic regions, as well as in the frontal and temporal lobes, some of which persist during asymptomatic periods. In a child with Kleine-Levin syndrome, we previously found a clear hypoperfusion of the left mesiotemporal structures during an episode that persisted one month after the end of the episode using brain perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT), with no further difference on subtracted images (Portilla *et al.*, 2002). Two of four patients with Kleine-Levin syndrome had persistent temporal and temporo-frontal cortex hypoperfusions on SPECT during asymptomatic periods, whereas all four had cognitive deficits during asymptomatic periods (Landtblom *et al.*, 2003). In another SPECT study performed during asymptomatic periods in seven children with Kleine-Levin syndrome, the individual semi-quantitative analysis identified some local persistent hypoperfusions in only two of seven patients, affecting the left anterior temporal cortex in one patient and the temporal lobe, the right posterior frontal lobe, bilateral parietal and occipital lobes, and the left basal ganglia in the other patient (Huang *et al.*, 2005). A single patient had a hypoperfusion in the right mesial temporal region during an asymptomatic period (Hong *et al.*, 2006). One may note that the most consistent finding in the three studies using visual or semiquantitative analysis was the reduced temporal lobe perfusion during asymptomatic period. During symptomatic episodes, left/right visual SPECT comparisons of the basal ganglia in 27 individual children with Kleine-Levin syndrome showed that 67% of the cases had asymmetric hypoperfusion in the left thalamus, 11% in the right thalamus, 11% in the left basal ganglia and 22% in the right basal ganglia (Huang *et al.*, 2012). However, other subcortical or cortical areas

were not mentioned, and no subtractions were performed during symptomatic versus asymptomatic periods. During the symptomatic episodes, two patients with Kleine-Levin syndrome exhibited a decreased metabolism in the hypothalamus, the orbitofrontal and frontal parasagittal areas, and the bilateral posterior regions, as well as increased caudate, cingulate, and premotor metabolism detected by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-PET compared with asymptomatic periods, although no change was observed in the thalami (Haba-Rubio *et al.*, 2012).

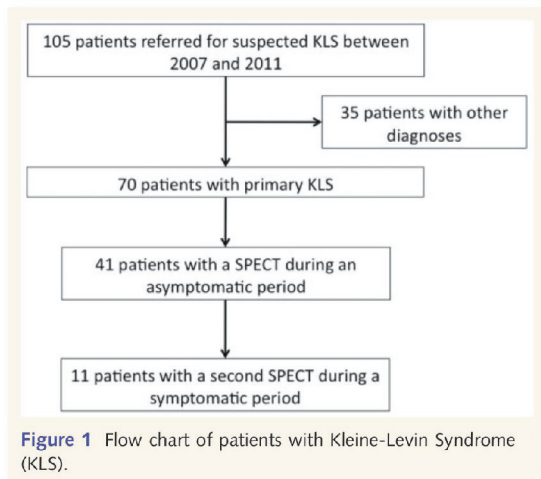
Overall, the previous SPECT or PET studies in Kleine-Levin syndrome are hampered by the small number of subjects or by the absence of quantitative image assessment and a control group to conduct between groups' comparisons. They also highlight a large variability of Kleine-Levin syndrome clinical and imaging presentations. Our first purpose was to explore the brain perfusion patterns and disease related-changes in a large group of patients with Kleine-Levin syndrome, using an automated voxel-based method with statistical parametric mapping. This approach is able to enhance common brain alterations in a large group of subjects and has several advantages over visual- or region of interest-based assessments, because the analysis is performed across the whole brain with minimal user bias. In addition, the method of clinical/imaging correlations allows the study of the anatomical correlates of a cognitive process assessed by a specific test in patients with neurological disorders (Desgranges *et al.*, 2002). Still, this approach has not yet been used in patients with Kleine-Levin syndrome. We compared brain perfusion scintigraphy during and between episodes in consecutive patients with Kleine-Levin syndrome versus healthy control subjects, analysed the brain perfusion profiles according to the disease severity and explored the neural bases of symptoms by studying the voxel-based correlations between SPECT and symptoms scores, focusing on less-studied but disabling symptoms, such as apathy and derealization.

Materials and methods

Subjects

One hundred and five patients were referred to the national reference centre for suspicion of Kleine-Levin syndrome between 2007 and 2011 (Figure 1). Seventy patients met the international criteria of primary Kleine-Levin syndrome (American Academy of Sleep Medicine, 2005) and were regularly followed in the centre. Among them, 41 patients underwent a brain perfusion SPECT with technetium-99m ethyl cysteinate dimer (^{99m}Tc-ECD) between episodes as part of their routine clinical evaluation. The other patients had functional brain imaging with ^{99m}Tc-exametazine ($n = 3$, not analysed here) and no imaging ($n = 26$).

These 29 patients did not differ in age, sex, or severity of the disease (number of episode and cumulated duration of episode) from the sample of 41 patients studied here. In addition, 13 of 41



patients were able and agreed to come to the centre during an episode for a second brain imaging, as the main limitation for this exam was the distance between their home and the centre. In two of these patients, the image acquisitions were impossible to perform because the patients were agitated and delusional. Symptomatic brain SPECT imaging was performed 1 to 22 days after the onset of an episode and was separated from asymptomatic SPECT by 40 days to 8 months. Fifteen young, unrelated healthy control subjects (mean age 22.6 ± 4.7 years, range 18.7–35.2 years; nine males and six females) were recruited by the Clinical Investigation Centre Paris-Est (through their list of healthy control subjects obtained by advertisement), and compensated for taking part in the SPECT study. We could not recruit more controls because of the sudden worldwide cessation of ^{99m}Tc -ECD production. All participants (plus the parents of minors) signed a written consent for the study. The research program was approved by the ethics committee (Comité de Protection des Personnes Ile de France 06).

Clinical measures

The patients were examined by I.A., and completed the Stanford Kleine-Levin syndrome questionnaire (Arnulf *et al.*, 2008), the Epworth sleepiness score (Johns, 1994) and the Hospital Anxiety and Depression Rating Scale (Zigmond and Snaith, 1983), the Depersonalization/Derealization Inventory (Cox and Swinson, 2002) and the apathy scale of Starkstein, in and out of episodes (Starkstein *et al.*, 1992). Later, we asked a consecutive series of 30 patients to specify the nature of abnormal perceptions during an episode by administering a systematic inventory questioning vision (disturbed, loss of 3D vision, colour, contrast, perception of movement), audition (disturbed, frequency change, sound intensity), olfaction (disturbed), tactile sensations (disturbed, impaired sense of friction), and pain (heat/cold discrimination). Symptoms were reported during at least one episode in the questionnaire and at the time of the SPECT during the symptomatic period. The analyses of morphological brain magnetic resonance imaging were unremarkable, except for incidental findings in one patient with a mild ventricular dilatation and a mild atrophy of the corpus callosum in the splenium area. At time of the symptomatic SPECT, patients were treated with lithium ($n=4$), valproic acid ($n=2$, combined with amisulpiride in one patient),

oxcarbazepin ($n=1$), or fluoxetine ($n=1$); three patients did not have any treatment. The treatments were kept at a stable dosage in the symptomatic and asymptomatic periods.

Brain perfusion single-photon emission computed tomography

Image acquisition, reconstruction and post-processing were identical during the asymptomatic and symptomatic periods. One hundred and twenty projections were acquired 30 min after the intravenous injection of ^{99m}Tc -ECD (740 MBq) in a 128×128 matrix with a three-headed gamma camera equipped with parallel, high resolution collimators (Irix, Philips Medical Systems). The projections were reconstructed using an iterative algorithm, post-filtered and corrected for attenuation using the Chang method (attenuation coefficient $\mu = 0.12 \text{ cm}^{-1}$). The reconstructed volumes were spatially normalized to the Montreal Neurological Institute space with Statistical Parametric Mapping software (SPM8, Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College, London), using a SPECT perfusion template. A 12-parameter affine transformation was used, before a non-linear estimation of the deformations required for an optimal registration. Normalized images were smoothed using an isotropic Gaussian kernel of 12 mm. The dimensions of the resulting voxel were $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$. Global normalization was performed using proportional scaling to a global value of cerebral blood of 50 ml/min per 100 g.

Statistical analysis

The clinical measures were compared between groups using chi-square tests for qualitative measures and Student *t*-tests for quantitative measures. The clinical differences during the symptomatic versus asymptomatic periods within the Kleine-Levin syndrome group were assessed using paired *t*-tests. Correlations between clinical scores were performed using the Pearson correlation test.

The brain perfusion profiles were compared between patients with Kleine-Levin syndrome in asymptomatic state and healthy volunteers, using a two-sample *t*-test on the voxel level with SPM8 software. The statistical significance threshold was set at $P < 0.001$ uncorrected for multiple tests. Only clusters of more than 100 voxels were considered. The specific perfusion changes in symptomatic versus asymptomatic periods were determined in the subgroup of 11 patients using a paired *t*-test. The voxel-based brain perfusion was correlated with the disease course (measured in years), the mean duration of symptomatic episodes (in days), and the apathy and derealization scores during asymptomatic periods, independently of age. Considering the small sample size of patients, SPM *T*-maps were displayed at a height threshold of uncorrected $P < 0.005$, which is an accepted procedure in correlation analyses considering the number of subjects (Desgranges *et al.*, 1998). Then, individual adjusted normalized regional activities values were extracted from the eligible clusters to calculate correlation coefficients using the MarsBaR software (<http://marsbar.sourceforge.net/>).

Results

Symptoms

The demography and clinical characteristics of patients and controls at time of the study are shown in Table 1. There were

Table 1 Demographic and clinical characteristics of patients tested with SPECT during asymptomatic and symptomatic periods, and controls

	Patients with SPECT during asymptomatic period	Patients with SPECT during asymptomatic and symptomatic periods	Healthy controls
<i>n</i>	41	11	15
Age at time of study, years	22.3 ± 8.1 (11.4–51.8)	23.0 ± 10.8 (14.4–51.8)	22.6 ± 4.7 (18.7–35.2)
Sex, % male	56.1	54.5	60.0
Right-handed, %	85	72.7	100
Prematurity (<8 months), %	29.3	27.3	0.7
Birth problems ^a , %	31.7	54.5	0*
Developmental delay, %	9.8	18.2	0
Education level, 1–7	4.9 ± 1.5	4.3 ± 1.3	6.0 ± 0.9
Sleepiness score, 0–24	6.2 ± 4.8	7.8 ± 5.6	7.0 ± 2.6
Anxiety and depression score, 0–14	9.2 ± 6.1	10.1 ± 7.6	7.5 ± 3.9
Age at disease onset, years	16.4 ± 5.4 (9.5–44.6)	17.9 ± 9.4 (9.5–44.6)	NA
Disease course, years	5.9 ± 5.8 (0.2–25.6)	5.0 ± 4.2 (0.3–10.8)	NA
Time since last episode, days	51 ± 59	56 ± 70	NA
Number of episodes	14.0 ± 12.8 (2–50)	14.5 ± 12.2 (4–41)	NA
Time incapacitated, days	197 ± 220 (20–800)	249 ± 241(70–651)	NA

NA = not applicable. Data are mean ± SD (range), otherwise specified; **P* < 0.05 for a difference between controls and patients. There were no differences between the two patient subgroups.

^aPrematurity (*n* = 12), difficult labour requiring Cesaerian section (*n* = 5), lack of oxygen at birth or umbilical-cord around the neck (*n* = 4), use of forceps (*n* = 3).

no differences between the 30 patients who had only an asymptomatic SPECT and the 11 patients studied both during asymptomatic and a symptomatic periods. Some triggering factors at the onset of Kleine-Levin syndrome were reported in 37 (90.2%) patients, including infection (upper airways infection, *n* = 10, gastroenteritis, *n* = 5, fever, *n* = 2) in 41.5% patients, jet lag or sleep deprivation in 17 (41.5%) patients, alcohol intake in 10 (24.4%), stressful events in four (9.8%), travel without any sleep perturbation in four (9.8%), head injury in three (7.3%), general anaesthesia in two (4.9%), and trip at high altitude in one (2.4%). The same factors plus menstruation (*n* = 4), marijuana intake (*n* = 2), and staphylococcal pelvic infection (*n* = 1) triggered some recurrent episodes. The specific episode with a symptomatic SPECT was triggered by an infection in two patients (amygdalitis, *n* = 1, bronchitis, *n* = 1), an acute sleep deprivation in one patient and nothing identifiable in eight patients.

The symptoms occurring during at least one episode in the 41 patients are shown in Fig. 2.

The apathy scores were higher during symptomatic than asymptomatic periods (30.4 ± 8.3 versus 9.5 ± 4.6; *P* < 0.0001). During symptomatic periods, patients did not seek novelty and stopped their usually pleasant activities, including reading, watching TV, playing videogames, seeing friends or using social networks, using their cell phone and sending short messages. They exhibited a withdrawn attitude (79%; *n* = 31/39), neglected their hygiene (79%; *n* = 31/39) and lacked motivation (72%; *n* = 28/39). As for derealization, almost all patients (97.6%; *n* = 40/41) felt that their perceptions were unreal or changed, as if in a dream (85%; *n* = 33/39), with an unreal feeling of not being themselves (82%; *n* = 32/39) and of being partly detached from the environment (74%; *n* = 29/

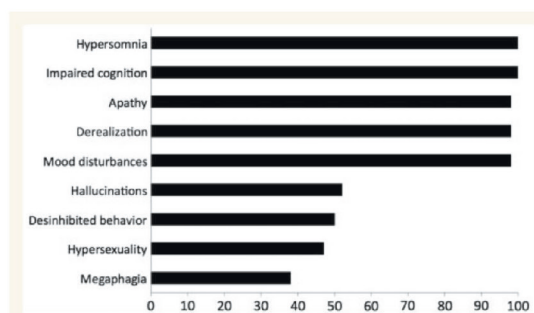


Figure 2 Symptoms having occurred during at least one episode in the 41 patients with Kleine-Levin syndrome.

39) or from their body (54%; *n* = 21/39) but lacking any heautoscopy (seeing one's proper body from an external perspective). A patient described himself as living in a parallel world without being an actor in his life. Another had the feeling of not being alive. As the sun was shining, another patient asked his mother: 'Is it day or night'? Patients had a higher score in versus out of the episodes in the Depersonalization/Derealization Inventory (70 ± 22.2 versus 13.1 ± 17.9; *P* < 0.0001, Supplementary Table 1). There was no significant correlation between the derealization score and the apathy score, both during symptomatic and asymptomatic periods. Among the 30 patients with a specific interview on perceptions, most (70%) reported abnormal visual perceptions during an episode, along with a difficulty evaluating and detecting the movement of cars or other

objects (73%), seeing space in three dimensions (43%), and discerning contours (30%), colours (17%) or contrasts (13%). They had unusual food tastes (63%, 19/30), abnormal smells (50%), and disturbed hearing (73%) for sound intensity (73%) and frequency (10%). Moreover, 70% of patients had abnormal tactile perceptions with an increase in pain threshold (58%) or friction less acutely on their skin (57%). They had a difficulty distinguishing cold from hot water (63%). This also included some striking reports of difficulties dealing with cross-modal sensory stimulations. Some patients saw an interlocutor speaking without hearing his words at the same time as his lips were moving (like a badly dubbed movie). Several patients reported that the showering experience was disagreeable because they could see water flowing on their body without feeling it exactly at the same time, in addition to major difficulties evaluating its temperature. They did not like looking at their faces in the mirror, as they had difficulties recognizing themselves.

At the time of symptomatic SPECT in 11 patients, the symptoms included hypersomnia [$n = 11$ (100%), with a subjective mean 16 ± 4.3 h of sleep/day], major asthenia ($n = 11$), derealization ($n = 11$), apathy ($n = 11$), attention difficulties ($n = 10$), slowed speech ($n = 10$), anxiety ($n = 9$), difficulty reading ($n = 9$) and performing two tasks simultaneously ($n = 8$), depressed mood ($n = 8$), irritability ($n = 7$), difficulty making decisions ($n = 7$), hallucinations ($n = 6$), clumsiness ($n = 6$), anorexia ($n = 5$), baby-like speech ($n = 5$), intense dreaming activity ($n = 4$), hypersexuality ($n = 4$), behavioural agitation ($n = 3$), hyperphagia ($n = 3$) and regressive behaviours requiring their mother's attention ($n = 2$). Notably, there was no

hemispatial neglect, hemiasomatognosia, acalculia, agraphia or left-right disorientation. These 11 patients studied in asymptomatic versus symptomatic periods had similar demography and clinical characteristics as the whole Kleine-Levin syndrome group (Table 1).

Single-photon emission computed tomography analysis during asymptomatic periods

The asymptomatic SPECT was performed after a mean 51 (1–277) days after the end of an episode in the 41 patients. Compared with age-matched controls, there was a hypoperfusion in the bilateral thalami (especially the right posterior part), the hypothalamus, and bilateral basal ganglia (especially the left caudate nucleus) (all $P < 0.001$). Cortical hypoperfusion was observed in the orbitofrontal cortex [Brodmann area (BA) 11], the anterior cingulate (BA25), and the left superior temporal gyrus (BA22), extending to the insula (all $P < 0.001$, Table 2 and Fig. 3). Notably, the thalamus was also hypoperfused during the asymptomatic period in the subgroup of 11 patients compared to controls ($P < 0.001$, data not shown). No hyperperfusion was found. To determine whether the recent termination of an episode would influence the SPECT results, we restricted the analysis to the 36 patients who had finished their last episode for at least 5 days and found the same results (data not shown). Results were also similar when restricted to the 36 right-handed patients.

Table 2 Between-group analyses of brain perfusion SPECT: results of the statistical parametric mapping

Location (BA)	Coordinates x, y, z (mm)	Z score (K_E)	$P_{\text{uncorrected}}$
Hypoperfusion in the Kleine-Levin syndrome group in asymptomatic period ($n = 41$) versus the age-matched control group ($n = 15$)			
Right thalamus	4, -25, -2	4.7 (343)	<0.001
Anterior cingulate (BA25)	2, 11, -4	4.8 (1307)	<0.001
Hypothalamus	-6, -3, -12	4.0	<0.001
Left caudate nucleus	-8, 16, 5	3.7	<0.001
Left superior temporal gyrus (BA22)	-51, 6, -4	4.2 (517)	<0.001
Rectus gyrus (BA11)	0, 57, -18	3.5 (272)	<0.001
Rectus gyrus (BA11)	0, 32, -20	3.7	<0.001
Left orbital gyrus (BA11)	-2, 42, -22	3.4	<0.001
Hypoperfusion in the Kleine-Levin syndrome group in the symptomatic period ($n = 11$) versus the age-matched control group ($n = 15$)			
Right thalamus	6, -25, -1	4.1 (129)	<0.001
Right cuneus (BA18/31)	8, -71, 20	4.1 (318)	<0.001
Left inferior frontal gyrus (BA47)	-32, 19, -18	3.9 (187)	<0.001
Left superior temporal gyrus (BA38)	-44, 22, -20	3.6	<0.001
Right medial frontal gyrus (BA11)	2, 61, -13	3.5 (114)	<0.001
Hypoperfusion in the Kleine-Levin syndrome group in the symptomatic period compared with the asymptomatic period ($n = 11$)			
Right medial frontal gyrus (BA8)	2, 34, 50	7.9 (109)	<0.001
Right superior temporal gyrus (BA22)	46, -50, 15	4.3 (132)	<0.001
Right angular gyrus (BA39)	44, -51, 23	3.6	<0.001

Coordinates are in millimetres relative to the anterior commissure, corresponding to the atlas of Talairach and Tournoux. Statistical maps were thresholded for significance at $P < 0.001$ uncorrected for multiple tests, with a cluster extent of 100 voxels. K_E = number of voxels per significant cluster. Data related to the cluster local maxima are in bold. BA = Brodmann area.

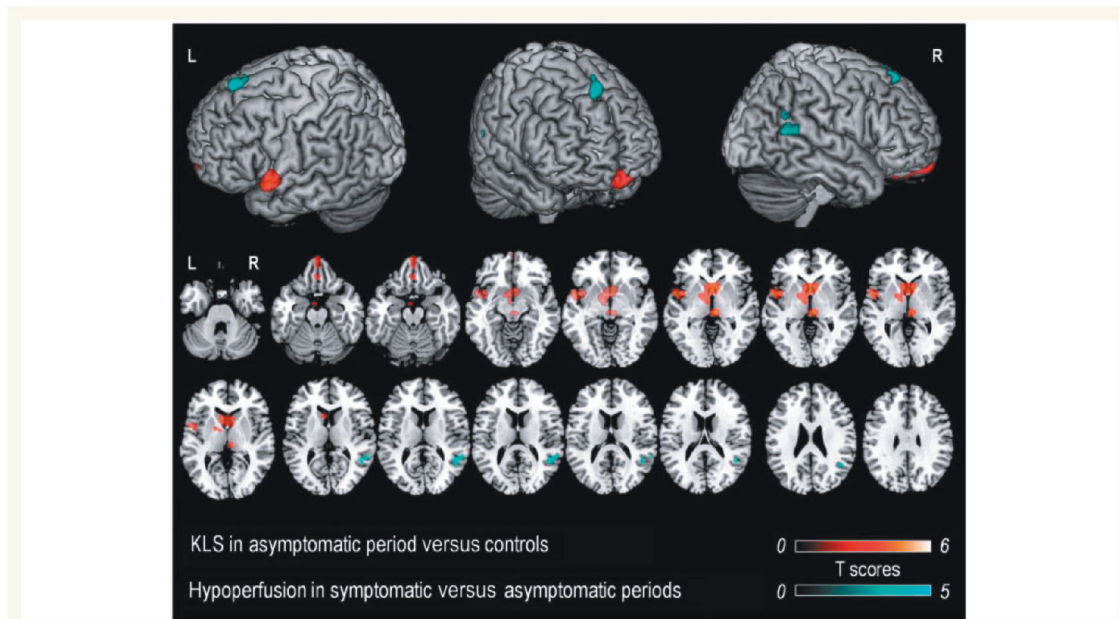


Figure 3 Brain hypoperfusion patterns in asymptomatic period [$n = 41$ patients with Kleine-Levin syndrome (KLS)] versus controls ($n = 15$) (hot colours): the perfusion is significantly decreased in the orbitofrontal cortex, the left superior temporal region and in the insula. Subcortical perfusion is decreased in the thalamus, the hypothalamus, and in the caudate nucleus ($P < 0.001$ uncorrected). Regional hypoperfusion occurring in symptomatic versus asymptomatic periods in 11 patients with Kleine-Levin syndrome (cold colours): during episode, a hypoperfusion is observed in the dorsomedial prefrontal cortex (BA8) and the right parieto-temporal junction (BA22 and BA39). The SPM T-maps are projected onto a surface rendering and onto axial views of the customized MRI template. The axial slices are shown using neurological conventions (right is right). R = right; L = left; BA = Brodmann area.

Single-photon emission computed tomography changes during symptomatic periods

Compared with control subjects, the symptomatic SPECT showed a hypoperfusion in the right thalamus (mostly in its posterior part), in the associative occipital cortex (BA18/31 junction), and in the orbitofrontal cortex (BA11 and 47) (all $P < 0.001$, Table 2). The symptomatic versus asymptomatic SPECT comparison revealed two additionally observed hypoperfused areas emerging during symptomatic periods located in the dorsomedial prefrontal cortex (BA8) and in the posterior part of the right superior temporal (BA22), extending to the middle temporal (BA21) and the angular gyrus (BA39) (all $P < 0.001$, Table 2 and Fig. 3). Other hypoperfused areas were found at a threshold of $P < 0.005$ (uncorrected) in the anterior cingulate (BA32) extending to the orbitofrontal cortex (BA11). There was no hyperperfused area during symptomatic periods, whether versus asymptomatic periods or versus controls. To test the robustness of the results, we restricted the comparisons to the 10 patients who had an asymptomatic scanning after a minimum 6 days since last episode and found the same results (data not shown). We also excluded from the analysis the single patient who was older than 20 at disease onset and found the same results (data not shown).

Correlations between clinical measures and brain perfusion during asymptomatic periods

The hypoperfusion in the left middle orbital frontal cortex (BA10/11), but no other area, improved with time since last episode (Table 3 and Fig. 4). The perfusion during the asymptomatic period in the right parieto-temporal (BA39 and 40, correlation coefficient $r = -0.53$, $P < 0.001$) and dorsomedial prefrontal cortices (BA8, $r = -0.54$, $P < 0.001$) decreased with increasing duration of episodes (but not the number of episodes) (Table 3 and Fig. 5). In addition, there was a tendency toward decreased perfusion in the right parieto-temporal cortex with longer disease course (in years) ($P < 0.06$, Table 3).

The Depersonalization/Derealization Inventory score during symptomatic periods strongly correlated with the perfusion of the bilateral associative posterior cortex (Fig. 6), especially the posterior part of the middle temporal gyrus, showing a left predominance (BA39, $r = -0.74$, $P < 0.001$). The Depersonalization/Derealization Inventory score measured during asymptomatic periods correlated with the perfusion in the left temporo-occipital cortex (BA39, $r = -0.45$, $P < 0.05$). No correlation was observed between brain perfusion and apathy scores (Table 3).

Table 3 Voxel-based correlations between brain perfusion and clinical measures in Kleine-Levin syndrome

Location (BA)	Coordinates x, y, z (mm)	Z-score (K _E)	Correlation coefficient (P-value)
Correlation between brain perfusion and the time since last episode in days (<i>n</i> = 41)			
Left middle orbital frontal gyrus (BA10/11)	−8, 66, −7	3.7 (104)	0.48 (0.002)
Correlation between brain perfusion and the mean duration of the episodes (<i>n</i> = 41)			
Right middle temporal gyrus (BA39)	50, −57, 23	3.7 (313)	−0.53 (<0.001)
Left precentral gyrus (BA6)	−42, −2, 35	3.7 (145)	−0.52 (<0.001)
Left medial frontal gyrus (BA8)	−4, 39, 50	3.6 (252)	−0.54 (<0.001)
Right inferior parietal (BA40)	30, −45, 39	3.3 (279)	−0.50 (<0.001)
Correlation between brain perfusion and the mean duration of the disease (<i>n</i> = 41)			
Right precentral gyrus (BA6)	−63, −12, 34	4.0 (179)	−0.32 (<0.05)
Right middle temporal gyrus (BA21)	65, −41, −1	3.7 (465)	−0.15 (0.06)
Correlation between brain perfusion and the derealization/depersonalization score during symptomatic periods (<i>n</i> = 23)			
Left middle temporal gyrus (BA39)	−46, −66, 11	3.8 (520)	−0.74 (<0.001)
Right middle temporal gyrus (BA39)	38, −55, 25	3.4 (111)	−0.59 (<0.005)
Left inferior occipital gyrus (BA18)	−26, −91, −1	3.3 (164)	−0.54 (<0.01)
Right precuneus (BA7)	4, −53, 65	3.0 (132)	−0.58 (<0.005)
Correlation between brain perfusion and the derealization/depersonalization score during asymptomatic periods (<i>n</i> = 25)			
Left middle temporal gyrus (BA39)	−30, −65, 14	4.8 (367)	−0.45 (<0.05)

Coordinates are in millimetres relative to the anterior commissure, corresponding to the atlas of Talairach and Tournoux. SPM T-maps were thresholded for significance at $P < 0.005$ uncorrected for multiple tests, with a cluster extent of 100 voxels. K_E = number of voxels per significant cluster. BA = Brodmann area.

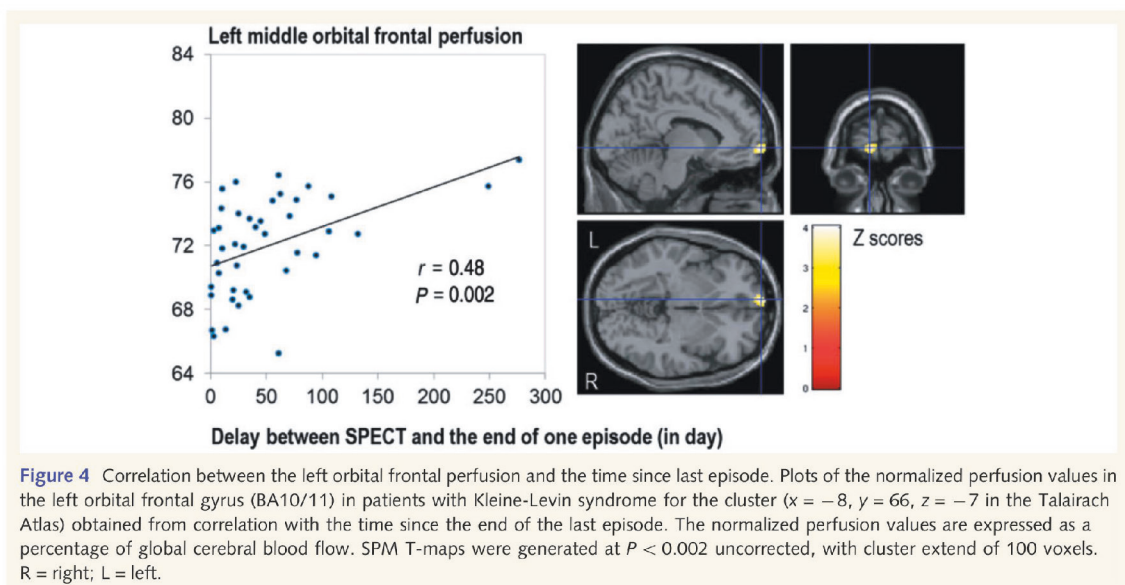


Figure 4 Correlation between the left orbital frontal perfusion and the time since last episode. Plots of the normalized perfusion values in the left orbital frontal gyrus (BA10/11) in patients with Kleine-Levin syndrome for the cluster ($x = -8, y = 66, z = -7$ in the Talairach Atlas) obtained from correlation with the time since the end of the last episode. The normalized perfusion values are expressed as a percentage of global cerebral blood flow. SPM T-maps were generated at $P < 0.002$ uncorrected, with cluster extend of 100 voxels. R = right; L = left.

The voxel-based correlations between perfusion in one hand, and the duration of episodes in days, the derealization score, and the hypoperfused areas occurring with symptoms in the other hand point out the involvement of the posterior associative cortex, especially the posterior part of the right middle temporal cortex, in BA39 (Fig. 7). Notably, we found no correlation between the time asleep during episodes and the SPECT hypoperfusion, whether during symptomatic and asymptomatic periods, nor with the residual Epworth sleepiness score during

asymptomatic periods. The anxiety and depression score did not correlate with any brain hypoperfusion.

Discussion

Patients with Kleine-Levin syndrome demonstrated a persistent hypoperfusion within the thalamus, the hypothalamus and the caudate nucleus, as well as within associative cortical areas,

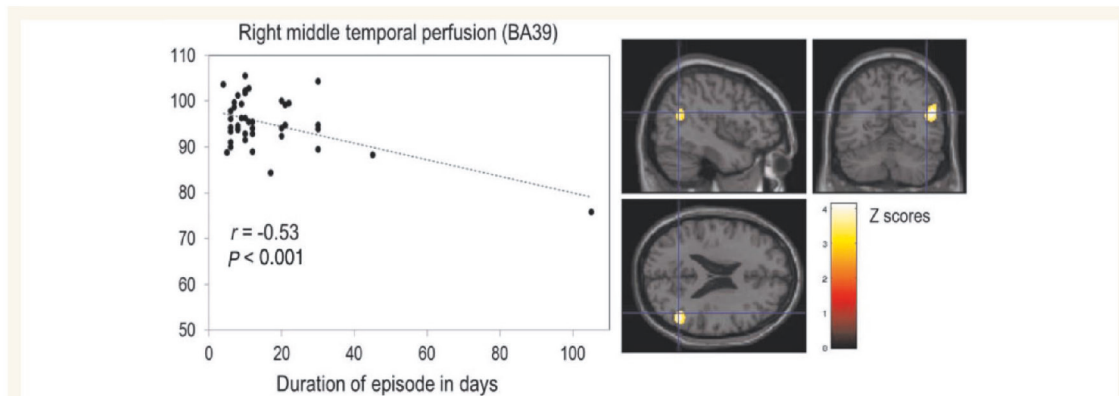


Figure 5 Correlation between the right middle temporal perfusion and the duration of episodes. Plots of the normalized perfusion values in the right middle temporal region (BA39) in patients with Kleine-Levin syndrome for the cluster ($x = 50$, $y = -57$, $z = 23$ in the Talairach Atlas) obtained from correlation with the duration of episode in days. The normalized perfusion values are expressed as a percentage of global cerebral blood flow. SPM T-maps were generated at $P < 0.005$ uncorrected, with cluster extend of 100 voxels.

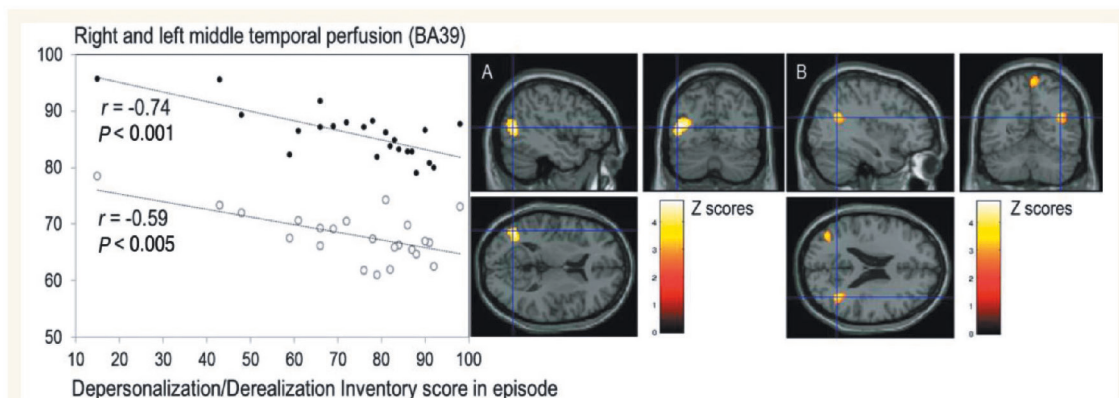


Figure 6 Correlation between the middle temporal perfusion and the derealization depersonalization inventory scores during symptomatic periods. Plots of the normalized brain perfusion values in the left middle temporal regions ($x = -46$, $y = -66$, $z = 11$, filled circles and **A**) and in the right ($x = 38$, $y = -55$, $z = 25$, open circles and **B**) obtained from voxel-based correlation with Derealization/Depersonalization Inventory scores during symptomatic periods in patients with Kleine-Levin syndrome. SPM T-maps were generated at $P < 0.005$ uncorrected, with cluster extend of 100 voxels.

including the orbito-frontal, insular, anterior cingulate and left temporal cortices, during asymptomatic periods compared with controls. Two additional hypoperfused areas emerged during the symptomatic period in the dorsomedial prefrontal cortex and in the right parieto-temporal junction (including the posterior temporal cortex and the angular gyrus). Increased duration of episodes and longer disease course predicted a decreased perfusion at the right parieto-temporal cortex junction, whereas the increased duration of episodes also predicted a dorsomedial prefrontal hypoperfusion during asymptomatic periods. The orbital-frontal hypoperfusion improved with time since last episode. No region was hyperperfused, either in symptomatic versus asymptomatic periods, in symptomatic periods versus controls or in asymptomatic patients versus controls.

Abnormalities during asymptomatic periods

The main result is the persistent hypoperfusion in several subcortical and cortical areas, observed in a large group of asymptomatic patients compared with young healthy volunteers. Until this voxel-based group study, brain perfusion scintigraphy was analysed in smaller samples by visual inspection or semi-quantitative approaches. The involvement of three major subcortical structures during asymptomatic periods (the hypothalamus, the posterior thalamus and the caudate nucleus, as well as the associative cortex, including the orbitofrontal cortex and the left superior temporal gyrus (extending to the insula) is a new finding and raises the question of their clinical impact.

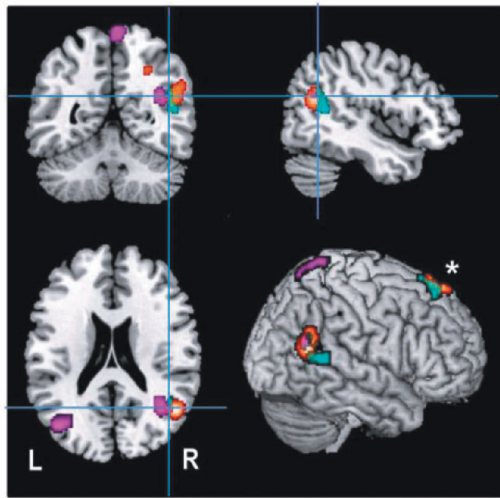


Figure 7 Right middle temporal dysfunction related to symptomatic period in Kleine-Levin syndrome. The figure shows the voxel-based correlations between perfusion, and the duration of episodes in days (in yellow to red tints), the derealization score (in violet tints), and the hypoperfused areas occurring with symptoms (in cyan tints). These results point out the involvement of the posterior associative cortex, especially the posterior part of the right middle temporal cortex (BA39) in the Kleine-Levin syndrome symptoms, the derealization feeling and their duration. Perfusion changes in dorsomedial prefrontal cortex (shown by the asterisk) are also involved in episode and are strongly associated with its duration. R = right; L = left.

Notably, the abnormal functional imaging contrasted with almost normal reported sleep, mood and cognition during asymptomatic periods in our patients. There may, however, exist some subtle residual alteration of cognitive abilities in patients with Kleine-Levin syndrome with or without complaints that would be detected only by complex formal tests (Landtblom *et al.*, 2003). In addition, patients with Kleine-Levin syndrome performing a working memory task needed to recruit a different network (including increased thalamic activity and decreased cingulate activity and adjacent prefrontal cortex, as shown by functional MRI) to achieve similar or lower performances than controls, suggesting a more effortful process in patients (Engström *et al.*, 2009, 2013; Vigren *et al.*, 2013). We suggest that the hypoperfusions observed in Kleine-Levin syndrome did not translate into complaints during asymptomatic periods because most patients compensated for these deficits, depending on their personal cognitive and psychological reserves. They should, however, be studied in greater detail for any effects in the long term psychological and cognitive domains, because these brain dysfunctions may have long-term impacts.

Two pieces of evidence here suggest a cumulative impact of episodes on brain functioning. The right parieto-temporal junction

and the dorsomedial prefrontal cortex were more affected between episodes, when the disease course and mean episode duration were longer, and the same areas were more affected in symptomatic than in asymptomatic periods. Interestingly, the more the patients suffered from derealization during episodes, the more the bilateral associative posterior cortex (especially the right parieto-temporal cortex) remained affected after the episode. Therefore, this brain perfusion defect may be a residual marker of the severity of episodes. All in all, these results suggest that Kleine-Levin syndrome is not an episodic, but rather a continuous and durable condition that is exacerbated during symptomatic periods. The improvement of orbitofrontal hypoperfusion with longer time since last episode, however, suggests that the brain partially recovers with time.

Abnormalities during symptomatic periods

During symptomatic periods, two additional brain areas are affected, including the dorsomedial prefrontal cortex (BA8) and the posterior part of the right temporal cortex (BA21 and 22), extending to the angular gyrus (BA39). The hypoperfusion of this posterior cortical area was the major marker of symptomatic periods, as it (i) emerged during symptomatic periods in 11 patients when compared versus asymptomatic periods (right side); (ii) correlated with longer episodes in 41 patients during asymptomatic period (right side); (iii) tended to correlate with longer disease duration (right side); and (iv) strongly correlated with the severity of derealization (right and left sides).

This posterior associative cortex is involved in several functions. The angular gyrus is involved in complex cross-modal associations between somatosensory (body knowledge), auditory and visual information (Seghier, 2013). Patients with depersonalization disorder have metabolic PET abnormalities in the posterior part of the right temporal cortex (BA21 and 22) and the right angular gyrus (BA39) compared with control subjects (Simeon *et al.*, 2000). The parieto-temporal junction conveys the ability to perceive an embodied self (Corradi-Dell'acqua *et al.*, 2008) alone and in relation with the movements of surrounding people (Pavlova *et al.*, 2010). In this regard, almost all patients with Kleine-Levin syndrome reported difficulties, not only in feeling individual sensorial modalities (dull vision, impaired recognition of temperature and pain, abnormal taste), but also in integrating sensorial information (e.g. patients seeing the water flowing on their bodies but not feeling its temperature at the same time). The derealization score correlated with hypoperfusion of the right precuneus (BA7), the left inferior occipital gyrus (BA18), and not only the right but also the left angular gyrus (the largest cluster and the highest correlation coefficient). These three areas are interconnected and participate in the attention network (Seghier, 2013). The left angular gyrus is involved in left-right orientation, reading and writing, and arithmetic abilities, but these functions were not deficient (when grossly tested, no patients had Gerstmann's syndrome) in our patients during episodes, possibly because only the inferior part of the angular gyrus was affected. Why would Kleine-Levin syndrome specifically

impact the parieto-temporal junction? These structures are some of the last structures to functionally and anatomically mature in the primate brain (Fukunishi *et al.*, 2006). As more than one-third of patients with Kleine-Levin syndrome had birth problems and developmental delays, these areas may have incompletely matured, leaving these regions more vulnerable.

In addition to derealization, all patients exhibit major apathy during an episode. Apathy is a quantitative reduction of self-generated voluntary and purposeful behaviours (Levy and Dubois, 2006). The Starkstein apathy score averaged 31/42 during episodes, which was higher than the apathy scores in several neurological and neurodegenerative diseases and shows an important auto-activation deficit in Kleine-Levin syndrome. As a comparison, apathy scores averaged 22/42 in bilateral pallidum lesions resulting in autoactivation deficits (Leu-Semenescu *et al.*, 2013), which is a syndrome considered to be a major model of apathy. Which structure or system defects could underlie the dramatic apathy in Kleine-Levin syndrome? We suspect that it is caused by the severe right medial prefrontal cortex and orbitofrontal cortex hypoperfusions during episodes. Neuropathological analyses show that these two brain areas are affected in the frontal variant of frontotemporal dementia, which includes severe apathy (Pasquier *et al.*, 1999; Rahman *et al.*, 1999), and is also affected in the frontal lesional variant of autoactivation deficit (Laplaine *et al.*, 1988). Lesions of the orbitofrontal cortex (BA11) resulted in major behavioural changes in primates, including the avoidance of social contacts and isolation, as well as unusual and aberrant eating behaviours (Butter *et al.*, 1969; Myers *et al.*, 1973). In addition, most structures of the prefrontal-basal ganglia loop involved in goal-directed behaviours, including the orbitofrontal cortex, the anterior cingulum, the basal ganglia and the insula (reviewed in Levy and Dubois, 2006), are hypoperfused in patients with Kleine-Levin syndrome versus control subjects. The lack of correlation between apathy scores and specific brain areas may be a ceiling effect, because the scores approached the maximum in almost all patients.

Interestingly, Kleine-Levin syndrome was defined for a century as an intermittent hypersomnia. Some hypoperfusions in arousal systems were implicated, including the hypothalamus (which contains the histamine and hypocretin arousal systems) and the thalamus (which relays the arousal messages arising from the brainstem and hypothalamic nuclei). A clinical–imaging correlation is difficult to propose, as the hypothalamus and the thalamus were equally hypoperfused during asymptomatic and symptomatic periods, whereas patients were hypersomnolent in symptomatic periods and alert in asymptomatic periods (with notably no residual sleepiness compared to controls). We also found no correlation between sleep time during episodes or residual sleepiness and any hypoperfusion on SPECT. The brainstem, which contains most arousal systems and may be affected here, is, however, not easily visible upon scintigraphic analysis.

In conclusion, this first group analysis of brain function in Kleine-Levin syndrome highlights the dysfunction of several subcortical and associative cortical areas, as a minimum common to all patients. This dysfunction is concordant with hypersomnia, apathy and derealization, which are the most specific symptoms of

Kleine-Levin syndrome. It suggests that there are long-term brain consequences in a disease that was considered before as benign and intermittent. The next step will be to determine whether subtle cognitive, psychiatric and sleep consequences may persist during interictal periods and in the long term, especially in patients with long episodes and long disease duration. Also, these brain functional abnormalities support the idea of giving a preventive treatment in patients with Kleine-Levin syndrome.

Acknowledgements

We thank Beny Charbit and Sylvie Delroise for their help in the recruiting the control subjects.

Funding

The Kleine-Levin syndrome foundation (Boston, Ma, USA) provided a grant to pay for the tests in controls. The study was also supported by the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale and the Assistance Publique - Hôpitaux de Paris at the Clinical Investigation Center Paris-Est (CIC-9304) of Pitié-Salpêtrière University Hospital. The collection of clinical information in patients with Kleine-Levin syndrome was part of the PHRC P070138 project (Health Ministry) coordinated by Isabelle Arnulf. The promoter of the study was Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.

Supplementary material

Supplementary material is available at *Brain* online.

References

- American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders—revised. Chicago, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- 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.
- Arnulf I, Rico T, Mignot E. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. *Lancet Neurol* 2012; 11: 918–28.
- Arnulf I, Zeitler JM, File J, Farber N, Mignot E. Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain* 2005; 128: 2763–76.
- Billiard M, Jaussent I, Dauvilliers Y, Besset A. Recurrent hypersomnia: a review of 339 cases. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 247–57.
- Butter C, McDonald J, Snyder D. Orality, preference behavior, and reinforcement value of nonfood object in monkeys with orbital frontal lesions. *Science* 1969; 164: 1306–7.
- Carpenter S, Yassa R, Ochs R. A pathologic basis for Kleine-Levin syndrome. *Arch Neurol* 1982; 39: 25–8.
- Corradi-Dell'acqua C, Ueno K, Ogawa A, Cheng K, Rumiati RI, Iriki A. Effects of shifting perspective of the self: an fMRI study. *Neuroimage* 2008; 40: 1902–11.
- Cox BJ, Swinson RP. Instrument to assess depersonalization-derealization in panic disorder. *Depress Anxiety* 2002; 15: 172–5.

- Dauvilliers Y, Mayer G, Lecendreau 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.
- Desgranges B, Baron JC, de la Sayette V, Petit-Taboue MC, Benali K, Landeau B, et al. The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. A PET study of resting brain glucose utilization. *Brain* 1998; 121 (Pt 4): 611–31.
- Desgranges B, Baron JC, Giffard B, Chetelat G, Lalevee C, Viader F, et al. The neural basis of intrusions in free recall and cued recall: a PET study in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2002; 17: 1658–64.
- Engström M, Landtblom AM, Karlsson T. Brain and effort: brain activation and effort-related working memory in healthy participants and patients with working memory deficits. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 140.
- Engström M, Vigren P, Karlsson T, Landtblom A. Working memory in 8 Kleine-Levin syndrome patients: an fMRI study. *Sleep* 2009; 32: 681–8.
- Fukunishi K, Sawada K, Kashima M, Sakata-Haga H, Fukuzaki K, Fukui Y. Development of cerebral sulci and gyri in fetuses of cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Anat Embryol (Berl)* 2006; 211: 757–64.
- Haba-Rubio J, Prior JO, Guedj E, Tafti M, Heinzer R, Rossetti AO. Kleine-Levin syndrome: functional imaging correlates of hypersomnia and behavioral symptoms. *Neurology* 2012; 79: 1927–9.
- Hong SB, Joo EY, Tae WS, Lee J, Han SJ, Lee HW. Episodic diencephalic hypoperfusion in Kleine-Levin syndrome. *Sleep* 2006; 29: 1091–3.
- Huang YS, Guilleminault C, Kao PF, Liu FY. SPECT findings in the Kleine-Levin syndrome. *Sleep* 2005; 28: 955–60.
- Huang Y, Guilleminault C, Lin K, Hwang F, Liu F, Kung Y. Relationship between Kleine-Levin Syndrome and upper respiratory Infection in Taiwan. *Sleep* 2012; 35: 123–9.
- Johns MW. Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1994; 17: 703–10.
- Landtblom AM, Dige N, Schwerdt K, Safstrom P, Granerus G. Short-term memory dysfunction in Kleine-Levin syndrome. *Acta Neurol Scand* 2003; 108: 363–7.
- Laplante D, Dubois B, Pillon B, Baulac MRNP. Perte d'auto-activation psychique et activité mentale stérotypée par lésion frontale. *Rev Neurol (Paris)* 1988; 144: 564–70.
- Leu-Semenescu S, Uguccioni G, Golmard JL, Czernecki V, Yelnik J, Dubois B, et al. Can we still dream when the mind is blank? Sleep and dream mentations in auto-activation deficit. *Brain* 2013; 136: 3076–84.
- Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* 2006; 16: 916–28.
- Myers R, Swett C, Miller M. Loss of social group affinity following prefrontal lesions in free-ranging macaques. *Brain Res* 1973; 64: 257–69.
- Pasquier F, Lebert F, Lavenu I, Guillaume B. The clinical picture of frontotemporal dementia: diagnosis and follow-up. The clinical picture of frontotemporal dementia: diagnosis and follow-up. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 10–14.
- Pavlova M, Guerreschi M, Lutzenberger W, Krageloh-Mann I. Social interaction revealed by motion: dynamics of neuromagnetic gamma activity. *Cereb Cortex* 2010; 20: 2361–7.
- Portilla P, Durand E, Chalvon A, Habert M, Navelet Y, Prigent A, et al. SPECT-identified hypoperfusion of the left temporomesial structures in a Kleine-Levin syndrome [in French]. *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158: 593–5.
- Rahman S, Robbins T, Sahakian B. Comparative cognitive neuropsychological studies of frontal lobe function: implications for therapeutic strategies in frontal variant frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 15–28.
- Seghier ML. The angular gyrus: multiple functions and multiple subdivisions. *Neuroscientist* 2013; 19: 43–61.
- Simeon D, Guralnik O, Hazlett E, Spiegel-Cohen J, Hollander E, Buchsbaum M. Feeling unreal: a PET study of depersonalization disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1782–8.
- 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.
- Vigren P, Tisell A, Engstrom M, Karlsson T, Leinhard Dahlqvist O, Lundberg P, et al. Low thalamic NAA-concentration corresponds to strong neural activation in working memory in Kleine-Levin syndrome. *PLoS One* 2013; 8: e56279.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361–70.

Article sous presse. *Sleep* 2015.

INTRODUCTION

Pendant les épisodes, les patients souffrent de **troubles cognitifs très invalidants** : 91 % d'entre eux ont des difficultés de concentration et 87 % ont une désorientation temporelle, et parfois spatiale (Arnulf, *et al.*, 2008b). Ils sont, pour la majorité, incapables de lire, de répondre au téléphone ou de faire leur travail à la maison. Alors que l'**examen neurologique** est **normal**, ils ont un ralentissement psychomoteur important, avec une lenteur à parler et à répondre. La plupart des patients ont une amnésie partielle ou totale des événements qui sont produits pendant un épisode. Les tests cognitifs en crise sont peu interprétables compte tenu du manque de coopérativité et de l'apathie majeure des patients. Si l'on s'en tient aux critères diagnostiques du syndrome, la cognition des patients devrait reprendre un fonctionnement « normal » entre les épisodes. Pourtant, des études de cas ou de petits groupes ont révélé la persistance de troubles cognitifs et une diminution des performances à l'école après le début de la maladie (Sagar, *et al.*, 1990 ; Fontenelle, *et al.*, 2000 ; Landtblom, *et al.*, 2003).

L'objectif de cette étude est d'évaluer les fonctions cognitives des patients et leur évolution dans une étude longitudinale de deux ans. Les patients ont-ils des anomalies cognitives intercritiques, éventuellement évolutives ?

MATÉRIEL ET MÉTHODES

De façon systématique, 149 patients diagnostiqués avec un KLS ont bénéficié d'un **bilan neuropsychologique**, réalisé de façon systématique dans le cadre de leur suivi à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Parmi eux, **122 patients non guéris** (dernier épisode datant de moins d'une semaine jusqu'à 1 à 2 ans) pour lesquels les données étaient disponibles ont été étudiés. **Quarante-quatre** d'entre eux ont été **réévalués** 1 à 2 ans plus tard. Un groupe de **42 volontaires sains** a été recruté selon un sex-ratio et un âge moyen équivalent aux patients. Tous les patients ont rempli le questionnaire de Stanford, répertoriant leurs données cliniques et démographiques (Arnulf, *et al.*, 2008b). Tous les sujets ont été testés sur le plan (i) du **raisonnement logique** (par les matrices progressives de Raven, PM38), permettant le calcul d'un Quotient Intellectuel non verbal (QInv), (ii) des **fonctions exécutives** et de l'**attention** (par les empans auditivo-verbaux de l'échelle de Wechsler, le Trail Making Test B, les fluences verbales phonémiques, la partie IV du test de Stroop et son score d'interférence), (iii) de la **vitesse de traitement de l'information** (par le Trail Making Test A, les parties I à III du test de Stroop et les fluences verbales sémantiques), (iv) des **capacités visuo-constructives** (par la copie de la figure de Rey-Osterrieth), (v) de la **mémoire épisodique non verbale** (par le rappel de la figure de Rey-Osterrieth), (vi) de la **mémoire épisodique verbale** (par le test des rappels libres-rappels indicés). Les patients réévalués ont passé les mêmes tests, avec une version B quand celle-ci était disponible (Figure complexe de Taylor, version bêta du test des rappels libres-rappels indicés).

RÉSULTATS

La **moitié des patients** suivis dans notre centre de référence rapportaient des **diminutions de leurs performances** à l'école ou au travail depuis le début de la maladie. En phase asymptomatique, **38 % des patients** se plaignaient de **troubles cognitifs**, essentiellement de l'attention et/ou de la mémoire. A la première évaluation, comparés aux volontaires sains, les 122 patients avaient un **ralentissement du traitement de l'information** (22 % avaient un score pathologique à la lecture du test II de Stroop) et plus de **difficultés attentionnelles** (augmentation progressive du nombre des erreurs avec l'augmentation de la difficulté de la tâche aux différents subtests du Stroop). Le raisonnement logique était plus faible chez les patients, avec un **QInv plus bas** que chez les contrôles. La phase précoce de la mémoire épisodique verbale était déficitaire chez les patients, avec une **baisse des capacités de récupération mnésique auto-initiée** (rappel libre immédiat) et un score pathologique chez 37 % d'entre eux, mais pas de déficit de stockage à long terme. La mémoire de travail, les capacités visuo-constructives, la mémoire non verbale et les fonctions exécutives faisant appel aux processus d'attention divisée et d'inhibition n'étaient pas altérées.

Les patients présentant un score pathologique au test II du Stroop expérimentaient une plus faible déréalisation pendant les crises que les autres ($p < 0,009$). Ceux qui présentaient des scores pathologiques au rappel libre immédiat avaient des crises plus fréquentes (5 vs 3 épisodes par an) et étaient plus proches de la fin d'une crise que les autres (48 vs 198 jours depuis la fin du dernier épisode). Ils correspondaient à un tiers des patients qui se plaignait spontanément de troubles de l'attention et de la mémoire. Ces mêmes patients avaient des crises avec une plus grande activité onirique et plus de mégaphagie que ceux qui n'étaient pas déficients au rappel libre immédiat. Les patients avec des épisodes longs (de plus de 30 jours) n'étaient pas plus altérés sur le plan cognitif.

Après 1,7 ans en moyenne, et après avoir souffert de 2,7 épisodes supplémentaires (entre 0 et 15), soit environ 34 jours passés en épisode, 44 patients ont eu une deuxième évaluation. La fréquence des épisodes avait considérablement baissé, passant de 4,6 à 1,7 par an, sachant que la plupart des patients avait reçu un traitement entre les deux visites. Comparés à leur première évaluation, les patients avaient un meilleur raisonnement logique non verbal (QInv) et avaient amélioré leurs capacités attentionnelles (nombre d'erreur au Stroop). La vitesse de traitement de l'information était restée partiellement réduite (amélioration au Trail Making Test A mais pas au Stroop). Par contre, la **mémoire épisodique verbale** était **aggravée**. Cette dégradation n'était pas expliquée par la fréquence ou la durée des épisodes, ni par la récurrence de la dernière crise.

DISCUSSION

Des anomalies cognitives intercritiques avaient préalablement été rapportées chez quelques patients, sur des données individuelles ou en petits groupes, sur le fonctionnement intellectuel, la mémoire verbale et non verbale et la réduction de l'empan auditivo-verbal (Sagar, *et al.*, 1990 ; Fontenelle, *et al.*, 2003 ; Kortner, *et al.*, 2011 ; Vigren, *et al.*, 2013). Notre étude confirme l'**impact délétère global à long terme de la maladie sur le plan cognitif**, indépendamment de la fréquence, du nombre d'épisodes et de leur sévérité.

Long Term Cognitive Impairment in Kleine-Levin Syndrome

Ginevra Uguccioni, MS^{1,3,4*}; Sophie Lavault, MS^{1,4*}; Charlotte Chaumereuil, MS³; Jean-Louis Golmard, MD, PhD²; Jean-François Gagnon, PhD⁵; Isabelle Arnulf, MD, PhD^{1,3,4,6}

¹Sorbonne University, UPMC Univ Paris 06, IHU neuroscience and ²Biostatistics Department; ³Sleep Disorder Unit, Reference Center for Kleine-Levin Syndrome of the Pitié-Salpêtrière University Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, France; ⁴Brain Research Institute (CRICM), Inserm UMR-S975, CNRS UMR7225, Paris, France; ⁵Département de Psychologie, Université du Québec, Montréal, Canada; ⁶Clinical Investigation Centre Paris Est (CIC-9304), Salpêtrière Hospital, Paris, France

*These authors contributed equally to this work

Correspondence to: Isabelle Arnulf, Service des Pathologies du Sommeil, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75-651 Paris Cedex 13, France.

E-mail: Isabelle.arnulf@psl.aphp.fr

Article submitted to the Journal: Sleep

Version: 3

Financial Disclosure Statement

The study was founded in part by a grant to IA (PHRC 070138) from the French Ministry of Health, and in part by a grant (Scinti-K project), from the Kleine-Levin syndrome Foundation (Boston, USA) to IA. It was sponsored by the Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. The clinical research centre (CIC Paris-Est) recruited the healthy controls.

Dr. Arnulf received honoraria from UCB Pharma for speaking engagement and consultancy. These financial disclosures are unrelated to the present study and topic. Dr. Gagnon received grants from the Canadian Institute of Health Research, the Fonds de Recherche du Québec – Santé and the W. Garfield Weston Foundation. He holds a Canadian Research Chair on Cognitive Decline in Pathological Aging. These financial disclosures are unrelated to the present study and topic. Ms Uguccioni, Lavault, Chaumereuil, and Golmard report no disclosures.

Word count: Abstract: 250 words. Manuscript: 3844 words; 5 Tables; 1 Figure; 1 Supplemental Table

ABSTRACT

Objective: In Kleine-Levin syndrome (KLS), episodes of hypersomnia, cognitive and behavioral disturbances alternate with asymptomatic periods. Because 50% of patients report decreased academic performances, we evaluated their cognitive status during asymptomatic periods, determinants of deficits, and changes during follow-up.

Settings: Kleine-Levin syndrome national center. **Design:** Clinical cohort study, with controls at baseline. **Participants:** Consecutive patients with KLS and healthy controls.

Methods: The cognitive assessment during asymptomatic periods in patients and healthy controls, included the non-verbal intelligence quotient (Raven Progressive Matrices), the Trail Making Test, the Stroop Color-Word Test, the Wechsler Memory Test, verbal fluencies, the Free and Cued Learning Memory Test, and the Rey-Osterreith Complex Figure. Cognitive status was re-evaluated after 0.5 to 2 years in 44 patients.

Results: At baseline, compared with the 42 controls, the 122 patients with KLS exhibited lower non-verbal intelligence quotient, speed of processing, attention and reduced retrieval strategies in episodic memory. Higher episode frequency, shorter episode duration, shorter time since last episode, deeper sleep and megaphagia during episodes predicted impaired memory. The visuo-constructional abilities and non-verbal memory were intact. After a mean follow-up of 1.7 ± 1.0 years, the episode frequency decreased from 4.6 ± 4.8 to 1.7 ± 1.9 /year. The logical reasoning and attention improved, the processing speed remained low and the retrieval strategies in verbal memory further worsened.

Conclusions: In this field study, one third of patients with KLS have long-term cognitive deficits, affecting retrieval and processing speed. Cognitive functions should be systematically tested in patients with KLS, which appears important to help patients in their academic studies.

Keywords: Kleine-Levin syndrome, retrieval, episodic verbal memory, processing speed

INTRODUCTION

Kleine-Levin syndrome (KLS) is a rare (approximately 2 cases per million individuals) neuropsychiatric disorder of unknown origin, which primarily affects adolescents.¹ It is characterized by recurrent episodes of hypersomnia, confusion, derealization, apathy and decreased mood. In addition, one to two thirds of patients exhibit disinhibited behaviour with megaphagia and hypersexuality, hallucinations and delusions during some episodes. Episodes typically last one to four weeks and are separated by long periods (that last several months) with apparently normal sleep, cognition, mood and behavior. The disease tends to disappear after a median 14 years in adolescents; however, it persists in most patients when the onset is in adulthood and childhood.^{2,3}

Cognition is severely impaired during episodes: 91% of patients have difficulties concentrating, and 87% of patients are lost in time and, in some cases, space.²⁻⁴ They are bedridden, unable to read, answer the phone or perform homework. During a formal neurological examination, the primary sensory and motor functions are unaffected; however, psychomotor slowness is obvious, with patients slow to speak and answer. Most patients have partial or complete retrograde amnesia of events during episodes.²⁻⁴ Formal cognitive tests have rarely been used, and their validity has been questionable in uncooperative, sleepy, and inattentive patients.⁵ The clinical and cognitive status changes at the end of an episode either abruptly (within hours) or with a progressive return to their basic levels that may last up to one week. Most patients have partial or complete retrograde amnesia of events during episodes.^{1,3} During asymptomatic periods, cognition is supposedly unaffected.⁶ Teenagers return to school and complete the missed lessons. Although cognitive tests have rarely been performed in the 168 cases published between 1925 and 2004, the case-reports described persistent cognitive impairment and academic decline since disease onset in 8 patients.⁷⁻¹² In addition to these eight cases, four Swedish patients exhibited residual short term memory

impairment on formal tests in the absence of spontaneous complaints, which persisted 6 years after the previous episode in one case.¹² The authors made a parallel between these abnormal cognitive tests and residual hypoperfusions in the temporal lobe between episodes. Several functional brain imaging studies highlight abnormal perfusion in patients with KLS, even during asymptomatic periods.¹³⁻¹⁷ These results suggest that cognitive impairment and abnormal brain functioning during asymptomatic periods may be more frequent than expected by simple patient interviews and may primarily translate in formal testing. We therefore systematically studied the cognitive status of patients with KLS during asymptomatic periods and compared their results with healthy controls to identify the determinants of deficits; we also compared their changes with time of follow-up and disease severity.

METHODS

Participants

Between 2007 and 2014, 149 patients were diagnosed with KLS in the Pitié-Salpêtrière Hospital, according to international criteria:⁶ (i) episodes of hypersomnia lasting from 2 days to 4 weeks and occurring at least once per year; (ii) during these hypersomnia episodes, patients exhibited cognitive abnormalities (e.g., confusion, slow speaking/thinking, derealization), abnormal behavior, hyperphagia or hypersexuality; (iii) the episodes were intermixed with intervals of normal alertness, mood, cognition, and behavior typically lasting several months; and (iv) the symptoms were not better explained. Neurologists and psychiatrists interviewed and examined the patients, and reviewed the available tests (brain magnetic resonance imaging, brain scintigraphy, and biological tests focused on autoimmunity, amino-acid metabolism, ammonemia, toxic and drug uses). Patients with differential diagnoses were carefully excluded as previously described (Figure 1).³ Cognitive tests were not available (n=9), performed only during an episode (n=1), or not performed

prior to 2008 (n=11), because of a lack of time (n=2) or language issues (n=2). Two patients were excluded from the analysis because their last episode was 10 and 20 years before Visit 1. Eventually, 122 patients with KLS (116 untreated, 6 treated), who were native French speaking, completed the full cognitive tests at Visit 1. Forty-four patients had a second cognitive assessment, because they were followed up in the center. Age- and sex-matched healthy controls were recruited by advertisement. They had no signs of sleep, neurological, psychiatric, or cognitive disorders, as assessed by a clinical interview and examination. They were recruited to match for age, sex and education with the 42 patients having undergone a brain scintigraphy.¹⁷ The controls but not the patients were paid for their participation. All subjects (plus their parents if minors) signed an informed consent prior to participation in the study, which was approved by the local ethics committee (CPP-IdF-06).

Investigations

At Visit 1, after the diagnosis was performed, the patients and their families completed the Stanford KLS questionnaire,² the Starkstein Apathy score,¹⁸ and the Derealization/Depersonalization Inventory.¹⁹ The controls completed the same questionnaires, with the exclusion of the questions relative to the syndrome. At Visit 2 (performed in only the patients), the time, number and duration of episodes since Visit 1, as well as the presence of a preventive KLS treatment were assessed. The cognitive tests were part of the standard clinical routine at the center since 2008. Patients coming from a long distance either slept in the center (without any polysomnography) or in Paris to avoid fatigue. A functional brain imaging, including single photon emission computed tomography scanning with technetium-99m exametazime or with technetium-99m ethyl cysteinate dimer, or positron emission tomography with ¹⁸F fluorodeoxyglucose (depending on available radiomarker) was performed for clinical purpose, unless it had been done elsewhere before. The cognitive tests (which lasted around 90 min) were administered at the same morning time and scored according to standard

procedures by neuropsychologists in both visits.²⁰ The patients were interviewed regarding their educational levels and cognitive problems since the disease onset. The logical reasoning was assessed by the Progressive Matrices of Raven-38, which assigns a non-verbal intelligence quotient (nvIQ).²¹ Seven cognitive domains were defined: speed of processing, attention, working memory, executive functions, visuo-constructional abilities, and episodic non-verbal and verbal memory. Executive functions, working memory and attention were evaluated using the forward and backward Digit Span Test of the Wechsler Memory Test,²² Trail Making Test-B,²³ a modified version of the Stroop Color Word Test (Part IV: naming the color and not the word itself, and Part IV-III, as an interference score calculated from Part III: naming the printed color) for the numbers of correct answers and errors,²⁴ the semantic verbal fluencies (number of animal names produced within 1 min) and the phonemic verbal fluencies (number of words starting with M and P produced within 1 min). The speed of processing was evaluated with the time of Trail Making Test-A, the number of correct answers in Stroop subtest I-III. The visuo-constructional abilities were evaluated with a copy of the Rey-Osterreith Complex Figure, whereas the Figure delayed recall evaluated the episodic non-verbal memory.²⁵ The episodic verbal memory was evaluated with the Free and Cued Selective Reminding Test.²⁶ The results are shown as the raw results and standard deviations (z score) or centiles from the French norms for age, sex and education.²⁷⁻³³ Z scores were considered as pathological when lower than -1.5, except for the verbal memory test (-1.65). The 44 patients who had a second cognitive evaluation did not differ at study entry in sex, educational level, handedness, cognitive complaint, age at disease onset or disease severity from the patients who had a single cognitive assessment (data not shown). The cognitive assessment at Visit 2 used the same tests in the same order with a version B when available (Taylor Complex Figure, beta version of the Free and Cued Selective Reminding Test).³⁴

Statistical analysis

Clinical measures were described as means \pm SD and 1st-3rd quartile (quantitative measures) and percentages (qualitative measures). They were compared between independent groups via Student's t-tests (quantitative measures) and chi-square and Fisher's exact tests (qualitative measures). Cognitive performances were described as means \pm SD and z score (SD from normative French measures for age, sex and education). The controls had a higher nvIQ and educational level than the patients; thus, the cognitive tests means were also compared between the groups by unbalanced ANOVAs after adjustment for nvIQ and educational level, and subsequently presented as the least square means and standard errors. Correlations were tested using the Spearman's rank correlation coefficient test and limited to changes between Visit 1 and Visit 2. The between-subjects differences were tested via paired Student's t-tests. The comparisons between patients with and without cognitive deficiencies were assessed by two samples Wilcoxon test, because one of the sample size was low. All tests were two-sided, with a significant *p*-value lower than 0.05. Computations were performed using the SAS-V9 statistical package (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

RESULTS

The patients had more birth and developmental difficulties (Table 1), and a lower educational level than the controls (only 38% of the patients had the high-school A-level vs. 62% of the controls, *p* < 0.01). The body mass index, handedness, daytime sleepiness, sleep time and quality, as well as the morning-evening, apathy, anxiety and depression scale scores were similar in the patients during asymptomatic periods and the controls. At Visit 1, the patients had KLS for 5.6 ± 7.3 (1.3-6.4, Q1-Q3) years, with 15.4 ± 32.2 (5-14) episodes that lasted 15.9 ± 21.7 (7-15) days. Eleven patients had an adult onset (from 20 to 45 years old) disease. At time of V1, 21 (17.2%) patients with KLS vs. 5 (11.9%) controls were younger than 16

years old, and 7 (5.7%) patients with KLS vs. 3 (7.1%) controls were younger than 15 years old, with no significant difference of percentage between groups. Thirty-five (29%) patients had prolonged (longer than 30 days) episodes. During at least one episode, the patients presented major hypersomnia (100%), cognitive problems (100%), including time (89%) and space (57%) disorientation, derealization (96%; derealization score: 64.3 ± 20.9), major apathy (93%; apathy score: 32 ± 7.5), logopenia (73%), depressive mood (72%), megaphagia (60%), hypophagia (39%), hypersexuality (38%), hallucinations (47%) and delusions (43%). The amnesia of the episode events was partial in 57% of the patients, and total in 10%.

Cognitive evaluation at Visit 1

Since the disease onset, 53/107 (49.5%) patients reported a decreased performance at school or work, and had missed school or work during 18.7 ± 31.1 (4-20) weeks. During the asymptomatic periods, 35/96 (36.5%) patients had cognitive complaints, including problems regarding attention (25%), memory (19%), processing multiple information (4%) and finding ordinary words (4%). The cognitive evaluation was performed after 67 ± 80 (14-90) days from the end of the previous episode. All participants were cooperative and exhibited normal behavior during the tests. As indicated in Table 2, the speed of processing was slower in patients than in controls, with abnormal scores at the reading Stroop test II in 21.7% of the patients. The attention was also more reduced in patients than in controls, as indicated by a lower digit span forward and a progressively increasing number of errors with increasing task difficulty when reading the four sheets of the Stroop Color-Word Test (this increasing error rate was not observed in controls). Performances were as normal as in controls in the domains of working memory and executive functions. The logical reasoning was lower in patients than in controls, as indicated by a lower non-verbal intelligence quotient (Table 3). The copy and recall of the Rey-Osterrieth Complex Figure were normal. In contrast, verbal memory was altered, with abnormal immediate retrievals in 15 to 37% of the patients (vs. 0 to 2.6% of the

controls) at the Free and Cued Selective Reminding Test. After adjustment by educational level and nvIQ (Supplemental Table), the patients had worse cognitive performances than the controls in short term memory (lower forward digit span), verbal speed processing (slower at reading Stroop subtests I-II), attention (more errors in the Stroop subtest III and IV), and the capacity of self-initiated recovery of verbal episodic information (lower free total recall).

Similar results were identified following the exclusion of the 18 patients who had a recent (less than 7 days) episode, of the 6 treated patients at Visit 1, of the children younger than 16 and younger than 15 at time of Visit 1, and of patients who had KLS onset before age 16 (data not shown).

Determinants of cognitive performances

When comparing the demographical and clinical characteristics of the patients with (n=25) and without (n=90) reduced speed of processing at the Stroop test II, the former had lower derealization scores during episodes (52 ± 27 vs. 67 ± 19 , $p = 0.009$) but had no other differences with the latter. The patients with (n=50) vs. those without (n=72) altered immediate free total recall spontaneously complained more frequently of difficulties in attention (40% vs. 16%, $p = 0.02$) and memory (29% vs. 12%, $p = 0.04$). They had a higher episodes frequency (4.6 ± 4.5 vs. 3.2 ± 2.8 episodes per year, $p = 0.048$), and a shorter time since last episode (43 ± 46 vs. 84 ± 94 days, $p = 0.01$), but no difference in age, sex-ratio, prematurity or birth difficulties, education, disease course and cumulated plus recent absence from school or job. During episodes, they had more frequently increased dreaming (80% vs. 55%, $p = 0.004$), and megaphagia (59% vs. 38%, $p = 0.048$). There were no differences of sleep time, sleepiness, anxiety, depression eating behavior and apathy scores during asymptomatic periods between both groups. The patients with prolonged episodes or

birth/developmental abnormalities did not perform worse on the cognitive tests than the other patients.

Cognitive evolution at follow-up

Forty-four (35%) patients had a second cognitive assessment, which was performed 1.7 ± 1.0 years (20.6 ± 11.6 months) after Visit 1. One patient was retested less than 6 months (at 5.9 months exactly) after Visit 1, 13 patients were tested between 6 months and a year after, 18 patients were retested after 1 to 2 years and 12 patients were tested after 2 years. This subgroup did not differ at Visit 1 from the 80 patients with KLS who had no second cognitive assessment. Since Visit 1, the patients suffered 2.7 ± 2.8 (range: 0-12) episodes, including 5 patients without a new episode, and 34 ± 38 days spent in episodes. The frequency of the episodes was reduced from 4.6 ± 4.8 per year before Visit 1 to 1.7 ± 1.9 per year between Visits 1 and 2. Almost all ($n=36$; 82%) patients were untreated at Visit 1, whereas 36 patients (lithium, $n = 24$, sodium valproate, $n = 11$, lamotrigine, $n= 1$) were treated at Visit 2 and 8 were not treated. At Visit 2 (Tables 4 and 5), the speed of processing did not change (except for an improved time at the Trail Making Test A), the attention improved (they performed less errors with increasing task demand in the Stroop Word-Color Test), the working memory did not change, the executive functions slightly improved, the non-verbal Intelligence Quotient improved at the point of normalizing (which became a mean not different from the controls Quotient, data not shown; but $p=0.06$), and the visuo-constructional abilities and memory (which were not deficient before) did not change. In contrast to these stabilities or improvements in cognitive functioning, the patients further worsened their performances in the capacity to self-initiate the recovery of verbal information (lower free total recall).

No marker of the disease severity (frequency or duration of episodes, time since last episode, time incapacitated) predicted the improvement of time in the Trail Making Tests A and B, the reduction of errors in the Stroop Test and the decreased score in the free total recall.

DISCUSSION

Patients with KLS may have impaired cognitive abilities that persist during asymptomatic periods, regardless of the disease severity. In addition to a lower logical reasoning and nvIQ, they have slower speed of processing, reduced attention and reduced retrieval strategies in episodic verbal memory, compared with healthy controls. Specifically, 37% of patients with KLS have altered immediate episodic verbal memory. Executive functions, visuo-constructional abilities and non-verbal memory are intact. After 1.7 years of disease course, the speed of processing remains reduced, the retrieval strategies in episodic verbal memory further worsen, but the previously impaired logical reasoning and attention improve. Other cognitive performances are unchanged.

Whether KLS impacts cognition during asymptomatic periods, and even when the disease has receded, is a recent matter of concern. Our findings confirm and extend several previous abnormalities identified in isolated cases and small series assessed during asymptomatic periods. Impaired verbal and non-verbal memory, a low average of intellectual functioning,^{8, 15, 35, 36} and reduced digit span³⁵ were identified in individual patients. The capacity of verbal and non-verbal short-term memory was reduced in four patients, and this reduction persisted 13 years after the previous episode in one patient.¹⁶ Eight patients performed with lower accuracy and longer latency in a taxing verbal memory task than controls, whereas their general cognitive capacity and performance on repetition of digits and letters were intact.¹⁴ In contrast, the repetition of digits (even in the simple forward order) is reduced in our group, likely because its larger size allows the identification of more subtle

differences. Importantly, our patients exhibit a slower speed of processing as well as reduced attention. A lower nVIQ is also a surprising finding because many patients were high-level students prior to the disease. However, this test may be adversely influenced by the lower speed of processing. In contrast, tasks that involve mental flexibility and working memory are performed within normal ranges. Regarding episodic memory, the patients have robust deficits of immediate but not delayed recall, indicating a difficulty in the retrieval of information immediately after encoding (which translates to a problem in the frontal or subcortico-frontal cognitive network rather than a hippocampal defect). Nevertheless, once the information is acquired, the retention of verbal information and the “long-term” episodic memory are intact.

Brain functional imaging may provide substrates for understanding the mechanisms of the lower cognitive performance during KLS asymptomatic periods. In functional magnetic resonance imaging (fMRI), brain activations in areas related to working memory and effortful processing (left dorsolateral prefrontal cortex, bilateral posterior parietal cortex and left thalamus) increased in patients with KLS with mounting effort in the verbal working memory task.¹⁴ Patients with higher performing working memory had increased thalamic activation assessed in contrast to the higher performing controls who had decreased thalamic activation, which suggests increased effort at a lower load.¹⁴⁻¹⁶ The thalamus is hypoperfused during rest in SPECT in patients with KLS;^{13, 17} thus, these results suggest a persistent thalamic dysfunction between episodes, which is compensated by over-activation of the same network in patients when they have to cope with cognitive tasks. However, this “thalamic” explanation may be over-simplistic because the executive functioning also requires several other intact areas when the cognitive effort increases, including the mesial prefrontal gyri³⁷ and the inferior parietal cortex,³⁸ which were hypoperfused in 41 patients with KLS.¹⁷ Similarly, the anterior cingulate and anterior insular cortex were hypoactivated during a verbal working

memory task, whereas the left dorsolateral prefrontal cortex was hyperactivated in fMRI in patients compared with controls.¹⁴ These results suggest that patients operate with a deficient executive and associative network (as evidenced by hypoperfusion during resting state), but are able to compensate for many cognitive tasks (as evidenced by hyperactivity when stimulated in the previously hypoperfused area), with the price of decreased processing speed and attention abilities.

The altered episodic memory and slower speed of processing may represent an after-effect of the major confusion and mental slowness present during episodes. Indeed, the patients with altered episodic memory have a KLS form including more frequent and more recent episodes, as well as episodes containing increased dreaming and more frequent megaphagia. Notably, the cognitive defects are not a consequence of missed school days, because cumulated absence from school, as well as the proportion of patients having completed the 10th year of schooling at time of KLS onset are similar between patients with and without cognitive deficiencies.

In this sample, we cannot determine whether cognition was previously altered prior to the onset of KLS because it was not measured. Notably, the patients with and without birth/developmental abnormalities have similar cognitive performances, which rules out a deleterious effect of perinatal problems on adolescent cognition. Furthermore, more than one third of patients complain of daily cognitive problems which did not previously exist, and half of the patients notice that their academic or work performance had decreased since disease onset. These findings suggest that the cognitive problems are by-products of the episodes rather than a predisposing condition.

The cognitive disturbances that persist (and, for immediate verbal retrieval, worsen over time) challenge the concept of KLS as a benign disorder. The abnormalities in tests may

translate in real life as decreased academic and work performances (in addition to the deleterious effect of missed days), as noted by half of the patients. Because attention, episodic memory and speed of processing are affected, we now advise patients to reduce the work load at school (suppressing, for example, minor subjects), to make recurrent pauses during homework, as well as to be allowed extra-time to complete an exam. This negative message should be balanced by the observation that many abnormalities improve with time. Nonetheless, some measures of speed processing remain altered, and the episodic memory further worsens despite a reduced episode frequency. In this case, cognitive remediation may be advised on an individual basis, even if its benefit is not yet formally proven.

The limitations of our study include the higher educational levels and smaller size in the control than in the patient groups (although the inclusion of 42 controls allows reliable comparisons). This bias was circumscribed by two means: i) adjusting the statistics for the educational levels and nvIQ (which is a valid method since the 1st and 3rd quartiles of educational levels completely overlap); ii) displaying z scores adjusted for age, sex and educational level from French normative in the KLS group, and showing percentages of patients with abnormal scores. Eventually, the patient group was sufficiently large to provide reliable measures, and the close follow-up of 44 patients allowed the investigation of the deficit trajectories over time. A follow-up of the controls in the same conditions would be useful in further studies to overcome the test-retest effect (tests training despite beta versions, cognitive maturation in teenagers), which could explain the improvement of several tests over time in patients with KLS. The potential benefits of medical care on this improvement cannot be analyzed here because we treated nearly all patients after Visit 1. Notably, lithium therapy provided a major reduction of episodes frequency and duration in our cohort, whereas valproate was rarely used.³⁹ In patients with bipolar disorder (who also suffer from long term cognitive impairment), the effects of lithium on cognition are controversial. Some authors

argued for a small but negative impact on speed of processing and verbal memory,⁴⁰ but there was no specific deleterious effect of lithium on cognition, when it was compared to other mood stabilizers in a longitudinal controlled study in adults with bipolar disorder.⁴¹ Others suggest that lithium could have a therapeutic effect on cognitive dysfunction, since it may stimulate neuronal plasticity, resilience pathways and neuroprotective processes.⁴²

In conclusion, in this field study, patients with KLS may have long-term cognitive deficits, which mainly affect their verbal retrieval and speed of processing. These results suggest that cognitive functions should be systematically tested in patients with KLS, which appears important to help patients in their academic studies.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

The patients were diagnosed and followed over time by IA. The cognitive tests were performed by GU (80%) and CC (20%) and entered in the database by CC and GU. SL entered the clinical symptoms and signs in the database and prepared most tables. The statistical analysis was performed by JLG. JFG helped interpret the results and critically reviewed the first drafts. IA and SL drafted the manuscript, which was approved by all authors.

DISCLOSURE STATEMENT

The French Kleine-Levin syndrome research program was financed in part by a grant to IA (PHRC 070138) from the French Ministry of Health, and in part by a grant from the Kleine-Levin syndrome Foundation (Boston, USA) to IA and sponsored by the Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Scinti-K program). The authors declare that they have no conflict of interest regarding the disease or study.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the Clinical Investigation Center (CIC-Paris Est) for having recruited the normal controls..

REFERENCES

1. Arnulf I, Rico T, Mignot E. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. *Lancet Neurol* 2012;11:918-28.
2. Arnulf I, Lin L, Gadoth N, et al. Kleine-Levin syndrome: a systematic study of 108 patients. *Ann Neurol* 2008;63:482-93.
3. Lavault S, Golmard J, Groos E, et al. Kleine-Levin syndrome in 120 patients: Differential diagnosis and long episodes. *Ann Neurol* 2015;77:529-40.
4. Huang Y, Guilleminault C, Lin K, Hwang F, Liu F, Kung Y. Relationship between Kleine-Levin Syndrome and upper respiratory Infection in Taiwan. *Sleep* 2012;35:123-9.
5. Malhotra S, Das MK, Gupta N, Muralidharan R. A clinical study of Kleine-Levin syndrome with evidence for hypothalamic-pituitary axis dysfunction. *Biol Psychiatry* 1997;42:299-301.
6. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders - Revised. Chicago, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
7. Fresco R, Blumen G, Tatossian A, Sutter JM. [2 cases of Kleine-Levin syndrome]. *Rev Neuropsychiatr Infant* 1970;Suppl:55-9.
8. Sagar RS, Khandelwal SK, Gupta S. Interepisodic morbidity in Kleine-Levin syndrome. *Br J Psychiatry* 1990;157:139-41.
9. Smolik P, Roth B. Kleine-Levin syndrome etiopathogenesis and treatment. *Acta Univ Carol Med Monogr* 1988;128:5-94.

10. Masi G, Favilla L, Millepiedi S. The Kleine-Levin syndrome as a neuropsychiatric disorder: a case report. *Psychiatry* 2000;63:93-100.
11. Fontenelle L, Mendlowicz M, Gillin J, Mattos P, Versiani M. Neuropsychological sequelae in Kleine-Levin syndrome: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:531-4.
12. Landtblom AM, Dige N, Schwerdt K, Safstrom P, Granerus G. Short-term memory dysfunction in Kleine-Levin syndrome. *Acta Neurol Scand* 2003;108:363-7.
13. Huang YS, Guilleminault C, Kao PF, Liu FY. SPECT findings in the Kleine-Levin syndrome. *Sleep* 2005;28:955-60.
14. Engström M, Vigren P, Karlsson T, Landtblom A. Working memory in 8 Kleine-Levin syndrome atients: An fMRI study. *Sleep* 2009;32:681-8.
15. Vigren P, Tisell A, Engstrom M, et al. Low thalamic NAA-concentration corresponds to strong neural activation in working memory in Kleine-Levin syndrome. *PLoS One* 2013;8:e56279.
16. Engström M, Karlsson T, Landtblom A. Thalamic activation in the Kleine-Levin syndrome. . *Sleep* 2014;37:379-86.
17. 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.
18. 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.
19. Cox BJ, Swinson RP. Instrument to assess depersonalization-derealization in panic disorder. *Depress Anxiety* 2002;15:172-5.
20. Strauss E, Sherman E, Spreen O. A compendium of neuro- psychological tests: administration, norms, and commentary. . 3rd ed. ed. New York: Oxford University Press,, 2006.

21. Raven JD. Guide to Using the Coloured Progressive Matrices. London., 1965.
22. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale. 3rd ed. ed. San Antonio, TX: Harcourt Brace & Company, 1997.
23. Anonymous. Army Individual Test Battery: manual of directions and scoring. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office, 1944.
24. Stroop J. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935;18:643-62.
25. Osterrieth P. [A test of copying a complex figure: a contribution to the study of perception and memory.]. *Archives de Psychologie (Geneva)* 1944;30:205-20.
26. Grober E, Lipton RB, Hall C, Crystal H. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology* 2000;54:827-32.
27. De Orme J. Hypothetically true norms for the progressive matrices tests. *Hum Dev* 1966;9:222-9.
28. Davies A. The influence of age on trail making test performance. . *J Clin Psychol* 1968;24:96-8.
29. Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. *Acta Neurol Belg* 1990;90:207-17.
30. Kolb B, Wishaw I. Fundamentals of human neuropsychology. 3rd ed. New York: Worth, 1990.
31. Albaret J, Migliore L. Test de Stroop, Manuel. Paris: Editions du Centre de Psychologie Appliquée, 1999.
32. Grégoire J. L'examen clinique de l'intelligence de l'adulte. Paris: Mardagua collection Pratiques psychologiques, 2004.

33. Van der Linden M, Adam S, Agniel A, et les membres du GREMEM. L'évaluation des troubles de la mémoire. Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage). . Marseille: Sola, 2004.
34. Hubley A, Jassal S. Comparability of the Rey-Osterrieth and Modified Taylor Complex Figures using total scores, completion times, and construct validation. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006;28:1482-97.
35. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Marques C, Mattos P, Versiani M. Persistent neuropsychological deficits in the Kleine-Levin syndrome. *Acta Neurol Scand* 2003;107:304-5; author reply 6.
36. Kortner K, Hansen ML, Danker-Hopfe H, Neuhaus AH, Jockers-Scherubl MC. Persistent deficits of visual recall in Kleine-Levin syndrome. *J Clin Neurosci* 2011;18:439-40.
37. Jansma J, Ramsey N, de Zwart J, van Gelderen P, Duyn J. fMRI study of effort and information processing in a working memory task. . *Hum Brain Mapp* 2007;28:431-40.
38. Chein J, Moore A, Conway A. Domain-general mechanisms of complex working memory span. *Neuroimage* 2011;54:550-9.
39. 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; *In press*.
40. Dias VV, Balanza-Martinez V, Soeiro-de-Souza MG, et al. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta psychiatrica Scandinavica* 2012;126:315-31.
41. Santos JL, Aparicio A, Bagney A, et al. A five-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2014;16:722-31.

42. Chiu CT, Wang Z, Hunsberger JG, Chuang DM. Therapeutic potential of mood stabilizers lithium and valproic acid: beyond bipolar disorder. *Pharmacological reviews* 2013;65:105-42.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Flow chart of patients included in the study

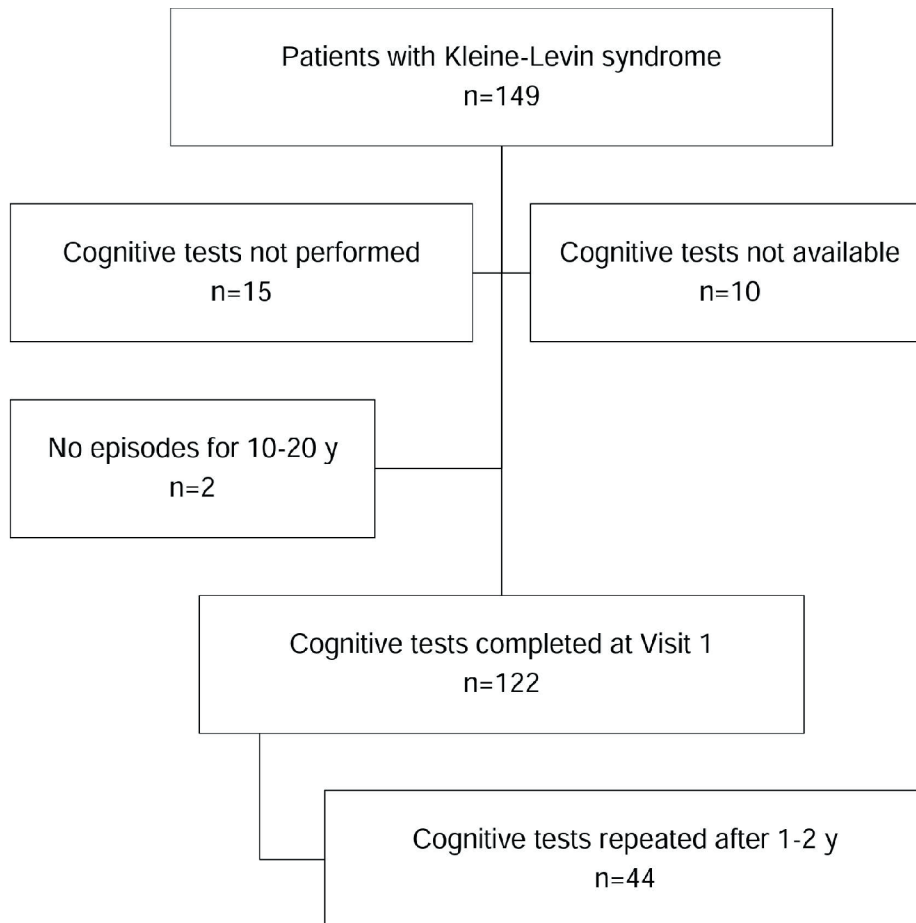


Table 1- Demographic and clinical characteristics of 122 patients with Kleine-Levin syndrome at time of the first cognitive evaluation (asymptomatic period, Visit 1) and 42 healthy controls.

	Patients	Controls	P
Age, years	21.5 ± 9.0 (16-24)	22.5 ± 8.5 (18.2-24.5)	0.69
Sex ratio, % men	60.7	57.1	0.72
Body mass index, kg/m ²	22.2 ± 4.1 (19.7-23.4)	23.5 ± 4.1 (21.4-24.9)	0.17
Laterality, right handed %	85	91	0.41
Birth or development problems, %	30.4	3	0.001
Educational level, 3-7	4.6 ± 1.4 (4-6)	5.4 ± 1.3 (4-6)	0.002
Non-verbal intelligence quotient	107.7 ± 12.2 (100-115)	113.8 ± 10.5 (109-125)	0.040
Epworth sleepiness score, 0-24	6.0 ± 4.9 (3-8)	6.2 ± 3.3 (4-9)	0.82
Typical sleep time, min	510 ± 73 (480-540)	503 ± 95 (457-592)	0.63
Morning-Evening score, 0-86	49.7 ± 9.7 (44-56)	49.6 ± 9.8 (43-58)	0.98
Apathy score, 0-42	9.2 ± 4.2 (6.3-11)	9.1 ± 3.4 (7-10)	0.94

Hospital Anxiety and Depression scale

Total score, 0-14	9.1 ± 5.7 (5-12)	8.6 ± 5.0 (6.3-9.5)	0.6
Anxiety score, 0-7	6.1 ± 3.6 (4-8)	6 ± 3.6 (6.3-9.5)	0.84
Depression score, 0-7	3.2 ± 3.3 (1-5)	2.7 ± 2.2 (1-2)	0.37

Data are mean ±SD (1st-3rd quartile)

Table 2 - Evaluation of cognitive functions (speed of processing, attention, working memory and executive functions) in patients with Kleine-Levin syndrome and healthy controls at Visit 1.

Cognitive Domains	Patients	Controls	p
Number of subjects	122	42	
Speed of processing			
TMT - A, seconds	29.3 ± 13.2	28.3 ± 10	0.60
TMT - A, centiles	67.2 ± 25	62.3 ± 22.8	0.28
Subjects with deficient score (centile<12), %	6.4 %	5.6%	0.81
Stroop I, correct words	108.5 ± 17.8	121.1 ± 19.2	0.0002
Stroop I, correct words, z score	-0.2 ± 1.2	0.6 ± 1.3	0.0003
Subjects with deficient score (z<-1.5), %	13.7 %	2.4 %	0.09
Stroop II, correct color-words n	97.8 ± 22.3	110.4 ± 21.9	0.002
Stroop II, correct color-words, z score	-0.59 ± 1.4	0.33 ± 1.36	0.0004
Subjects with deficient score (z<-1.5), %	21.7 %*	2.5 %	0.01
Stroop III, correct colors	72.1 ± 13.3	76.3 ± 17.8	0.11
Stroop III, correct colors, Z score	0.05 ± 1.17	0.41 ± 1.56	0.12
Subjects with deficient score (z<-1.5), %	8.5%	7.3%	0.91
Attention			
WMS Digit span forward (0-9), n	6.3 ± 1.1	7.1 ± 1.6	0.001
Subjects with deficient score (<5), %	4.3%	0%	0.41
Stroop I, word errors	0.3 ± 0.7	0.1 ± 0.6	0.13
Stroop II, color-word errors	0.6 ± 1.2*	0.2 ± 0.4	0.02
Stroop III, color errors	1.4 ± 1.8*	0.4 ± 0.6	0.001
Stroop IV (interference), errors	1.7 ± 1.9*	0.9 ± 1.2	0.01

Working memory

WMS Digit span backward (0-8), n	4.5 ± 1.1	4.6 ± 1.7	0.66
Subjects with deficient score (<3), %	3.4%	9.7%	0.23
WMS total digit span (0-17), n	10.8 ± 1.8	11.7 ± 2.5	0.02
WMS total digit span (0-17), z score	0.1 ± 0.8	0.5 ± 1.2	0.01
Subjects with deficient score (z<-1.5), %	1.6%	0%	0.99

Executive functions

TMT-B, seconds	64.4 ± 29.6	55.8 ± 20.7	0.08
TMT-B, centiles	64.7 ± 25.4	71.1 ± 21.4	0.19
Subjects with deficient score (centile<12), %	4.5%	2.8%	0.97
TMT B minus A, seconds	35.1 ± 23.6	27.4 ± 15.3	0.06
Subjects with deficient score (>70 s), %	10.2%	2.4%	0.22
Stroop Interference, correct words	45.9 ± 10.3	50.7 ± 14.8	0.02
Stroop Interference, correct words, z score	0.24 ± 1.35	0.84 ± 1.98	0.03
Subjects with deficient score (z<-1.5), %	7.8%	9.8%	0.92
Stroop Interference score	25.9 ± 9.1	25.6 ± 8.8	0.84
Stroop Interference score, Z score	0.06 ± 1.05	-0.22 ± 1.02	0.14
Subjects with deficient score (z<-1.5), %	4.9%	7.1%	0.86
Verbal fluency (categories), words n	21.1 ± 5.3	22.8 ± 5	0.08
Verbal fluency (categories), z score	-0.56 ± 0.9	-0.44 ± 0.81	0.45
Subjects with deficient score (z<-1.5), %	13%	2.4%	0.10
Verbal fluency (Letter M), n	11.7 ± 4.2	12.4 ± 4.8	0.41
Verbal fluency (Letter M), z score	-0.89 ± 0.96	-0.99 ± 1.29	0.59
Subjects with deficient score (z<-1.5)	22.6%	23.8%	0.83
Verbal fluency (Letter P), n	13.1 ± 4.6	14.1 ± 5	0.23

Verbal fluency (Letter P), z score	-1.0 ± 1.49	-0.93 ± 1.56	0.79
Subjects with deficient score (z<-1.5), %	27%	31%	0.58

Stroop: Stroop Color Word Test; TMT-A: Trail Making Test, part A; TMT-B: Trail Making Test, part B;

WMS: Wechsler Memory Scale. Z scores: standard deviations from age, sex and education French

normative values. Data are mean ± SD or %.

Table 3 - Evaluation of cognitive functions (visuo-constructional abilities, non-verbal and verbal memory, intelligence quotient) in patients with Kleine-Levin syndrome and healthy controls at Visit 1.

Cognitive Domains	Patients	Controls	p
Number of subjects	122	42	
Non-verbal intelligence quotient	107.7 ± 12.2	113.8 ± 10.5	0.01
Subjects with deficient score (IQ<80), %	0.8%	0%	0.56
Visuo-constructional abilities			
ROCFT, Score in copy, 0-36	34.5 ± 2.2	34.9 ± 1.7	0.25
ROCFT, Percentile in copy	84.5 ± 22.7	86.4 ± 23.1	0.66
Subjects with deficient score (centile<12), %	1.9%	0%	0.99
Subjects with deficient score (Copy type ≠ 1), %	59%	41.7%	0.09
Non-verbal memory			
ROCFT, Score in memory, 0-36	23.4 ± 6.2	24.8 ± 5.1	0.21
ROCFT, Percentile in memory	55.8 ± 30.3	62.4 ± 26	0.24
Subjects with deficient score (Centile<12), %	11.2%	5.4%	0.41
Subjects with deficient score (Copy type ≠ 1), %	22%	25.7%	0.72
Verbal memory			
FCSRT, Immediate 1 st recall, 0-16 words	9.4 ± 2	11.7 ± 2	<0.00001
FCSRT, Immediate 1 st recall, z score	-0.62 ± 0.96	0.35 ± 0.93	<0.00001
Subjects with deficient score (z<-1.65), %	19.2%*	2.6%	0.02
FCSRT, Immediate 2 nd recall, 0-16 words	11.4 ± 1.9	12.9 ± 1.5	0.00003
FCSRT, Immediate 2 nd recall, z score	-0.57 ± 1.05	0.17 ± 0.82	0.0002

Subjects with deficient score ($z < -1.65$), %	14.1%*	0%	0.02
FCSRT, Immediate 3 rd recall, 0-16 words	12.5 ± 1.8	14.5 ± 1.3	<0.00001
FCSRT, Immediate 3 rd recall, z score	-0.73 ± 0.97	0.20 ± 0.64	<0.00001
Subjects with deficient score ($z < -1.65$), %	15.2%*	0%	0.02
FCSRT, Immediate free total recall, 0-48 words	33.6 ± 5.4	38 ± 3.8	<0.00001
FCSRT, Immediate free total recall, z score	-1.31 ± 1.43	-0.25 ± 1.07	0.00003
Subjects with deficient score ($z < -1.65$), %	36.8%*	12.2%	0.003
FCSRT, Delayed free recall, 0-16 words	12.9 ± 2	14.1 ± 1.6	0.0004
FCSRT, Delayed free recall, z score	-0.73 ± 1.07	-0.62 ± 0.7	0.56
Subjects with deficient score ($z < -1.65$), %	17%	7.7%	0.26
FCSRT, Delayed cued recall, 0-16 words	15.7 ± 1	15.7 ± 0.7	0.88
Subjects with deficient score (score < 14), %	1.9%	2.6%	0.69

FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; ROCFT: Rey-Osterrieth complex Figure Test; Z scores: standard deviations from age, sex and education French normative values. Data are mean ± SD or %.

Table 4 - Evolution of speed of processing, attention, working memory and executive functions after on average 1.7 years in 44 patients with Kleine-Levin syndrome.

	Visit 1	Visit 2	p
Age at the visit, y	21.1 ± 6.3	23.0 ± 11.3	
Speed of processing			
TMT-A, seconds	31.6 ± 15.5	26.6 ± 9.3	0.02
TMT-A, centiles	61.8 ± 27.2	69 ± 24.9	0.08
Subjects with deficient score (centile<12), %	9.1%	2.3%	0.36
Stroop I, words	103.4 ± 17.1	106.8 ± 14.8	0.11
Stroop I, z score	-0.52 ± 1.14	-0.3 ± 1	0.11
Subjects with deficient score (z<-1.5), %	14%	11.4%	0.72
Stroop II, color-words	93.7 ± 23.8	94.1 ± 19.1	0.94
Stroop II, z score	-0.86 ± 1.51	-0.8 ± 1.2	0.84
Subjects with deficient score (z<-1.5), %	23.2%	20.5%	0.75
Stroop III, colors	70.5 ± 14.2	70.5 ± 13.6	0.96
Stroop III, z score	-0.1 ± 1.3	-0.2 ± 1.2	0.37
Subjects with deficient score (z<-1.5), %	9.1%	6.8%	1
Verbal fluency (categories), words n	20.5 ± 4.8	20.1 ± 4.9	0.86
Verbal fluency (categories), z score	0.6 ± 0.9	-0.75 ± 0.83	0.85
Subjects with deficient score (z<-1.5), %	16.7%	12.2%	0.56
Attention			
Stroop I, word errors	0.2 ± 0.8	0.02 ± 0.2	0.08
Stroop II, color-word errors	0.6 ± 1.2	0.3 ± 0.5	0.09
Stroop III, color errors	1.2 ± 1.4	0.3 ± 0.7	0.00006

Stroop IV (interference), errors	1.7 ± 1.8	0.9 ± 1.3	0.0008
Working Memory			
WMS Digit span forward (0-9), n	6.3 ± 1.2	6.3 ± 1.3	0.90
Subjects with deficient score (<5), %	6.8%	6.8%	1
WMS Digit span backward (0-8), n	4.3 ± 1.0	4.6 ± 1.3	0.09
Subjects with deficient score (<3), %	2.3%	4.5%	1
WMS total digit span (0-17), n	10.6 ± 1.7	10.9 ± 2.3	0.21
TMT B minus A, seconds	36.4 ± 20.8	32.4 ± 18.5	0.24
Subjects with deficient score (>70 s), %	4.5%	2.3%	1
Executive function			
TMT - B, seconds	68 ± 30.8	59.2 ± 22.4	0.03
TMT - B, centiles	58.9 ± 24.6	68.4 ± 24.8	0.08
Subjects with deficient score (centile<12), %	4.5%	2.3%	1
Stroop Interference, correct words	43.9 ± 10.6	45.9 ± 10.7	0.04
Stroop Interference, correct words, z score	0.02 ± 1.5	0.2 ± 1.4	0.17
Subjects with deficient score (z<-1.5), %	7%	6.8%	0.69
Stroop Interference score	26.1 ± 8.5	24.8 ± 9.3	0.25
Stroop Interference score, Z score	-0.09 ± 0.99	0.3 ± 1.1	0.07
Subjects with deficient score (z<-1.5), %	6.8%	2.3%	0.61
Verbal fluency (Letter M), n	12 ± 3.4	12 ± 4.3	0.86
Verbal fluency (Letter M), z score	-0.8 ± 0.81	-0.9 ± 1.1	0.70
Subjects with deficient score (z<-1.5)	14.3%	31.7%	0.06
Verbal fluency (Letter P), n	13.1 ± 4.1	12.6 ± 4.4	0.70
Verbal fluency (Letter P), z score	-1.1 ± 1.4	-1.4 ± 1.7	0.60
Subjects with deficient score (z<-1.5), %	28.6 %	36.6%	0.44

Stroop: Stroop Color Word Test; TMT-A: Trail Making Test, part A; TMT-B: Trail Making Test, part B;

WMS: Wechsler Memory Scale. Data are mean \pm SD, or %.

Table 5 - Evolution of speed of processing, attention, working memory and executive functions after on average 1.7 years in 44 patients with Kleine-Levin syndrome.

	Visit 1	Visit 2	p
Visuo-constructional abilities			
ROCFT, Score in copy, 0-36	34.4 ± 2.1	35.0 ± 1.9	0.024
ROCFT, centile in copy	82.4 ± 23.4	89.8 ± 20.9	0.035
Subjects with deficient score (centile<12), %	2.8%	2.5%	0.52
Subjects with deficient score (Copy type ≠ 1), %	55.6 %	20%	<0.0001
Non-verbal memory			
ROCFT, Score in memory, 0-36	22.0 ± 6.9	25.9 ± 6.5	<0.0001
ROCFT, Centile in memory	48.0 ± 33.6	68.3 ± 31.4	<0.0001
Subjects with deficient score (centile<12), %	19.4%	5%	0.11
Subjects with deficient score (Copy type ≠ 1), %	20%	5%	0.12
Verbal memory			
FCSRT, Immediate 1 st recall, 0-16 words	9.6 ± 2.1	9.4 ± 1.7	0.67
FCSRT, Immediate 1 st recall, z score	-0.50 ± 0.99	-0.5 ± 0.7	0.95
Subjects with deficient score (z<-1.65), %	14.7%	5.1%	0.32
FCSRT, Immediate 2 nd recall, 0-16 words	11.5 ± 2.2	11.5 ± 1.9	0.98
FCSRT, Immediate 2 nd recall, z score	-0.5 ± 1.1	-0.4 ± 0.8	0.48
Subjects with deficient score (z<-1.65), %	11.8%	10.3%	0.86
FCSRT, Immediate 3 rd recall, 0-16 words	12.6 ± 2	12.2 + 1.9	0.09
FCSRT, Immediate 3 rd recall, z score	-0.67 ± 0.98	-0.8 ± 0.8	0.43
Subjects with deficient score (z<-1.65), %	14.7%	12.8%	0.81
FCSRT, Immediate free total recall, 0-48 words	35.0 ± 4.9	32.9 ± 4.4	0.007

FCSRT, Immediate free total recall, z score	-0.98 ± 1.2	-1.4 ± 1.2	0.02
Subjects with deficient score (z < -1.65), %	32.6%	40%	0.48
FCSRT, Delayed free recall, 0-16 words	13.0 ± 1.7	12.5 ± 1.9	0.15
FCSRT, Delayed free recall, z score	-0.51 ± 1.0	-0.8 ± 0.9	0.14
Subjects with deficient score (z < -1.65), %	12.2%	22.5%	0.22
FCSRT, Delayed cued recall, 0-16 words	15.6 ± 1.0	15.9 ± 0.4	0.17
Subjects with deficient score (<14), %	2.7%	0%	0.98
Non Verbal Intelligence			
PMR-38 Score (0-60)	46.1 ± 6.4	49.0 ± 6.9	0.09
PMR-38 Non-verbal intelligence quotient	104.9 ± 9.9	111.2 ± 10.7	0.003

FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; PMR-38: Progressive Matrices of Raven-38 items;

ROCFT: Rey-Osterrieth Complex Figure Test.

Supplemental Table - Evaluation of cognitive functions using scores adjusted on education and intelligence quotient in patients with Kleine-Levin syndrome and healthy controls at Visit 1.

Cognitive Domains	Patients (adjusted LMS score)	Controls (adjusted LMS score)	<i>p</i>
No. of subjects	124	42	
Speed of processing			
TMT- A, seconds	28.3 ± 1.1	30.4 ± 1.8	0.33
Stroop I, correct words	109.1 ± 1.7	118.1 ± 2.8	0.008
Stroop I, correct words, z score	-0.1 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.012
Stroop II, correct color-words n	100.7 ± 3.6	105.8 ± 3.1	0.31
Stroop II, correct color-words, z score	-0.5 ± 0.1	0.1 ± 0.2	0.025
Stroop III, correct colors	73.1 ± 1.4	73.1 ± 2.2	0.90
Stroop III, correct colors, Z score	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.2	0.95
Verbal fluency (categories), words n	21.5 ± 0.5	22.0 ± 0.8	0.84
Verbal fluency (categories), z score	-0.6 ± 0.1	-0.5 ± 0.1	0.64
Attention			
Stroop I, word errors	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.18
Stroop II, color-word errors	0.5 ± 0.1	0.2 ± 0.2	0.16
Stroop III, color errors	1.3 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.002
Stroop IV (interference), errors	1.4 ± 0.2	0.8 ± 0.3	0.07
Working memory			
WMS Digit span forward (0-9), n	6.4 ± 0.1	7.0 ± 0.2	0.013
WMS Digit span backward (0-8), n	4.6 ± 0.1	4.4 ± 0.2	0.45

WMS total digit span (0-17), z score	0.1 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.03
TMT B minus A, seconds	32.4 ± 1.8	32.2 ± 2.9	0.94
Executive functions			
TMT-B, seconds	60.8 ± 2.1	62.6 ± 3.4	0.66
Stroop Interference, correct words	46.6 ± 1.1	48.3 ± 1.7	NA
Stroop Interference, correct words, z score	0.3 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.50
Stroop Interference score	26.2 ± 0.9	24.7 ± 1.5	0.34
Stroop Interference score, Z score	0.0 ± 0.1	-0.2 ± 0.2	0.18
Verbal fluency (Letter M), n	12.0 ± 0.4	11.4 ± 0.6	0.34
Verbal fluency (Letter M), z score	-0.9 ± 0.1	-1.0 ± 0.2	0.29
Verbal fluency (Letter P), n	13.4 ± 0.4	13.2 ± 0.7	0.68
Verbal fluency (Letter P), z score	-1.0 ± 0.1	-1.1 ± 0.2	0.63
Visuo-constructional abilities			
ROCFT, Score in copy, 0-36	34.5 ± 0.2	34.7 ± 0.4	
ROCFT, Percentile in copy	84.9 ± 2.4	84.0 ± 3.7	0.83
Non-verbal memory			
ROCFT, Score in memory, 0-36	23.9 ± 0.6	23.7 ± 0.9	0.80
ROCFT, Percentile in memory	58.2 ± 2.7	56.7 ± 4.3	0.78
Verbal memory			
FCSRT, Immediate free total recall, 0-48 words	33.4 ± 0.5	37.7 ± 0.8	<0.002
FCSRT, Immediate free total recall,	-1.3 ± 0.1	-0.3 ± 0.2	<0.00001
FCSRT, Delayed free recall, 0-16 words	12.9 ± 0.2	13.9 ± 0.3	0.63
FCSRT, Delayed free recall, z score	-0.7 ± 0.1	-0.7 ± 0.2	0.78
FCSRT, Delayed cued recall, 0-16 words	-1.1 ± 0.6	-2.3 ± 0.9	0.29

FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; ROCFT: Rey-Osterrieth complex Figure Test;
Stroop: Stroop Color Word Test; TMT-A: Trail Making Test, part A; TMT-B: Trail Making Test, part B;
WMS: Wechsler Memory Scale. Z scores: standard deviations from age, sex and education French
normative values. LMS: least square means and standard errors adjusted on education and non-verbal
Intelligence Quotient for each patient.

ETUDE 4 : LE KLS EN IMAGERIE MULTIMODALE

Analyses en cours. Résultats préliminaires.

INTRODUCTION

Les patients avec KLS présentent des anomalies fonctionnelles en TEP et en SPECT en crise et en dehors des épisodes (Arnulf, *et al.*, 2012 ; Kas, *et al.*, 2014). Les régions affectées sont variables mais touchent la plupart du temps le thalamus, l'hypothalamus, les ganglions de la base et le cortex. Nous nous sommes demandés si ces anomalies fonctionnelles pourraient être sous-tendues par des **anomalies structurelles** fines, non détectables sur l'IRM classique qu'ont eue tous les patients. Sur le plan anatomique, les études d'imagerie cérébrale structurelle à l'aide de méthodes classiques en individuel n'ont pas montré d'anomalie spécifique dans le KLS. Les techniques d'imagerie avancées telles que la **volumétrie voxel à voxel** qui va mesurer la quantité de substance grise et de substance blanche à l'échelle du voxel n'ont pas été utilisées dans le KLS, en particulier parce qu'il faut des groupes de patients et de groupes de sujets contrôles. Le développement de champ magnétique non plus à 1,5 Tesla mais à 3 Tesla a aussi augmenté la résolution des images.

D'autre part, nous nous sommes demandés si les anomalies fonctionnelles au niveau de ces régions cérébrales pouvaient révéler un dysfonctionnement d'un ou de plusieurs **réseaux** sous-jacent connus (réseau de saillance, réseaux attentionnels fronto-pariétaux, réseau limbique, réseau mode par défaut). Pour répondre à cette question, l'imagerie IRM de diffusion et l'IRM fonctionnelle de repos peuvent être utilisées : elles ne l'ont pas été jusqu'à présent dans le KLS, parce que ce sont des techniques récentes complémentaires et nécessitent des comparaisons cas-contrôles entre grands groupes de sujets.

Enfin, nous avons choisi de mieux décrire les symptômes d'apathie et de déréalisation chez 20 patients du centre de référence en crise en intra-sujets (en crise et hors crise) ainsi que les symptômes résiduels des patients comparés à l'état de base des témoins dans le domaine de la motivation et l'appréhension de la réalité, et d'étudier les corrélats neuronaux en IRM multimodale.

Les données d'IRM multimodale sont acquises chez 20 patients hors crise, 12 en crise et 20 témoins appariés, mais les analyses sont en cours. Nous présentons donc ici la méthodologie et quelques résultats préliminaires.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Vingt patients avec un KLS primaire suivis dans notre service, ont été invités à participer à l'étude. Quinze patients avaient déjà été inclus dans l'étude de la cohorte française (Lavault, *et al.*, 2015). Cinq nouveaux patients ont été recrutés parmi les nouveaux patients suivis en 2014-2015, après accord de participation. Tous sauf un patient avaient eu un examen d'imagerie fonctionnelle en **TEP scan** (n = 17) ou en **SPECT** (n = 2) en période asymptomatique. Chaque examen fonctionnel a été interprété en analyse visuelle simple dans le cadre du suivi médical. Tous les patients ont bénéficié d'un **bilan neuropsychologique complet** comme détaillé dans l'étude cognitive soumise à Sleep (Ugucioni, *et al.*, 2015). D'autres tests ont été ajoutés afin d'évaluer l'attention soutenue, les capacités

d'inhibition et le raisonnement non verbal : respectivement le test du D2, le test de Hayling et l'échelle non verbale d'intelligence (échelle de Wechsler, WNV, pour compléter l'analyse du quotient intellectuel, le QI non verbal ayant été en moyenne inférieur à celui des contrôles dans l'étude précédente), comprenant les cubes de Corsi (pour tester la mémoire spatiale immédiate, qui n'avait pas été testée par la figure de Rey précédemment, qui évalue elle le rappel à 3 min, une mémorisation à long terme), le test des codes (mesurant la vitesse de traitement graphomotrice), le test d'arrangement d'images (mesurant l'aptitude cognitive générale en lien avec le traitement spatial des informations) et les matrices (impliquant le raisonnement perceptif et les processus simultanés). Chaque patient a rempli un **auto-questionnaire clinique** que nous avons créé visant à évaluer l'évolution du syndrome et mieux décrire la symptomatologie liée à l'apathie et la déréalisation (cf. Annexe 4). Deux hétéro-questionnaires ont été remplis par l'investigatrice en entretien individuel : l'échelle d'apathie de Lille (LARS) et le **questionnaire clinique structuré de dépersonnalisation-déréalisation** (SCI-DER) traduit de l'italien au français (avec rétro-traduction par notre neuropsychologue bilingue Ginevra Ugucioni ; cf. Annexe 3).

Vingt volontaires sains, appariés un à un en sexe, âge, niveau socio-éducatif et latéralité manuelle ont été recrutés par le Centre d'Investigation Clinique Paris-Est de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Ils ont rempli les mêmes questionnaires que les patients, en dehors de la partie symptomatologie dédiée au KLS. Une indemnisation de 80 euros par volontaire sain a été prise en charge par la Fondation Kleine-Levin aux Etats-Unis et l'Association KLS-France. Tous les participants ont signé un consentement, et l'étude a bénéficié d'un accord du Comité de Protection des Personnes Paris 6.

Tous les volontaires sains et les patients hors crise ont bénéficié d'une **IRM multimodale** (comme défini dans la partie méthodes de la thèse). Douze patients ont pu être réévalués en crise (avec le même protocole d'IRM).

RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

Caractéristiques de l'échantillon

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients et des volontaires sains appariés sont indiquées dans le Tableau 1 ci-dessous. Comme prévu par l'appariement (qui a été fait un à un), les âges, sexes, niveaux socio culturels et latéralités manuelles ne sont pas différents entre les deux groupes.

	Patients (hors crise)	Patients (revenus en crise)	Volontaires sains
N	20	12	20
Age (ans)	22,2 ± 8,9 [16-50]	24,3 ± 10,7	22,2 ± 8,9 [15-49]
Sexe (% hommes)	45 %	42 %	45 %
Latéralité manuelle (% droitiers)	75 % (n =15/20)	67 % (n =8/12)	75 % (n =15/20)

Tableau 1. Données démographiques des sujets inclus dans l'étude d'IRM multimodale.
Les scores moyens sont indiqués ± écartype.

Caractéristiques cliniques des patients

Les patients avaient eu leur premier épisode à $15,2 \pm 1,7$ ans. Ils souffraient de la maladie depuis 6 mois à 35 ans ($4,7 \pm 6,8$ ans ; médiane = 1,9 ans). Seuls trois patients souffraient de la maladie depuis plus de 10 ans, et le patient souffrant depuis 35 ans avait eu 15 ans de rémission mais avait une maladie active quand il a été inclus. Six (32 %) patients ne présentaient aucune anomalie de perfusion ($n = 2$) ou de métabolisme cérébral ($n = 4$) en analyse individuelle visuelle. En TEP scan, il était observé un **hypométabolisme** du cortex **temporal mésial** ou des structures **temporales internes** chez 8 (47 %) patients, des **régions postérieures** proches de la jonction pariéto-temporo-occipitale chez 6 (35 %) patients, et du **thalamus** chez 3 (18 %) patients. Aucune anomalie du métabolisme frontal n'a été relevée en période asymptomatique.

Les patients en crise dormaient $15,7 \pm 3,9$ heures sur 24h. Le dernier épisode avait duré 20 ± 20 (3-80) jours, avec une phase d'hypersomnie durant 10 ± 6 (3-20) jours, représentant les deux tiers de la durée de la crise. Une fin progressive des symptômes était notée dans 80 % des cas, se manifestant par une persistance plus ou moins longue de la déréalisation dans 65 % des cas, des troubles cognitifs dans 60 % des cas et de l'apathie dans 45 % cas. Lorsque le début de la crise avait été progressive (55 % des cas), les **prodromes** comme la fatigue ou une hypersensibilité émotionnelle pouvaient apparaître jusqu'à 15 jours avant. Les patients avaient au moins une fois présenté en crise des comportements de désinhibition sociale (80 %), de mégaphagie (60 %) et d'hypersexualité (25 %). Mais au moment de l'étude, ces comportements étaient beaucoup moins fréquents en crise. La désinhibition sociale concernait 45 % des patients, la mégaphagie 40 % et l'hypersexualité seulement 10 %. Ces résultats témoignent de l'évolution des symptômes au cours de la maladie.

Caractéristiques de l'apathie

Les scores moyens d'apathie n'étaient pas différents entre les patients en période intercritique et les sujets sains (Tableau 2). Par contre, les patients en crise avaient des scores moyens d'apathie supérieurs à ceux des témoins et à ceux obtenus en intercritique.

	Patients (hors crise)	Patients (revus en crise)	Volontaires sains
N	20	12	20
Score de Starkstein /42	$9,4 \pm 3,5$	$31,1 \pm 5,2$ * †	$10,4 \pm 4,3$
Score de LARS (+36 ; -36)	$-20,9 \pm 6,1$	$8,1 \pm 10,5$ * †	$-22,7 \pm 5,8$
Tendance à l'apathie [- 21 ; - 17]	25 %	0 %	30 %
Apathie modérée [- 16 ; -10]	15 %	0 %	10 %
Apathie sévère [- 9 ; + 36]	5 %	100 % * †	0 %

Tableau 2. Scores d'apathie à l'échelle de Starkstein et de Lille pour 20 patients comparés à 20 volontaires sains. Les scores moyens sont indiqués \pm écartype. * $p < 0,001$ pour des différences entre les patients en crise et les volontaires sains, et † $p < 0,001$ pour des différences intra-sujets en crise vs hors crise.

Les scores moyens des 9 dimensions de l'échelle d'apathie de Lille sont représentés sur la Figure 1a, chez les patients en crise, hors crise et les volontaires sains. Plus le score est élevé, plus l'apathie dans le domaine évalué est sévère. Les moyennes des sous-scores factoriels sont représentées sur la Figure 1b. **Toutes les dimensions** (Figure 1a) et **tous les sous-scores factoriels** (Figure 1b) de la LARS

étaient **affectés** en crise ($p < 0,01$ pour une différence intra-sujets entre les patients en crise et hors crise, et pour une différence entre les patients en crise et les volontaires sains). La différence entre les scores hors crise et les volontaires sains n'est pas significative.

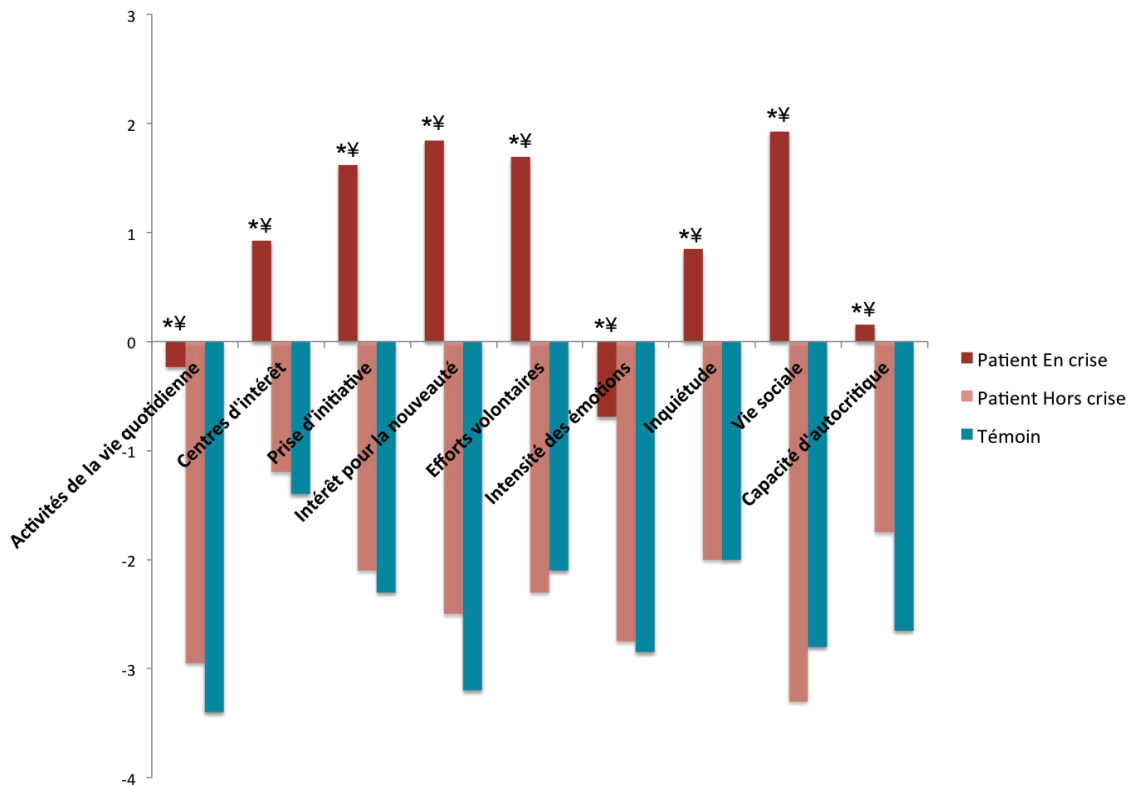


Figure 1a. Dimensions de la LARS.

Les 9 dimensions de l'échelle d'apathie de Lille.

Moyennes des scores chez les 12 patients en crise, les 20 patients hors crise et les 20 volontaires sains appariés en âge et sexe.

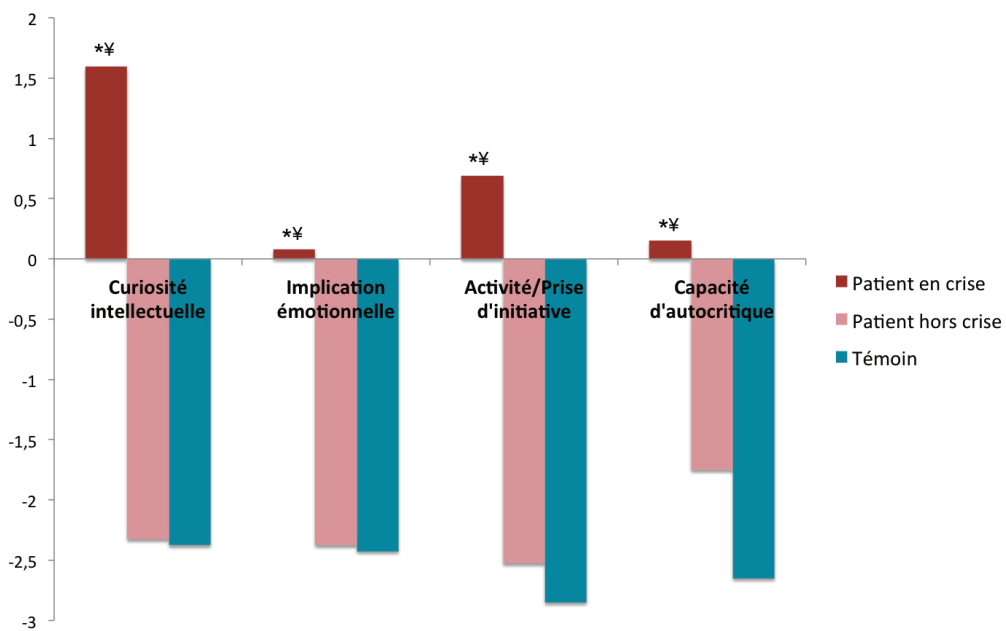


Figure 1b. Sous-scores factoriels de la LARS.

Scores factoriels des 4 catégories de l'échelle d'apathie de Lille, calculés à partir des moyennes des 9 dimensions.

Curiosité intellectuelle = (Centres d'intérêt + Intérêt pour la nouveauté + Efforts volontaires + Vie sociale)/4 ;

Implication émotionnelle = (Intensité des émotions + Inquiétude)/2 ;

Activité/Prise d'initiative = (Activités de la vie quotidienne + Prise d'initiative)/2 ;

Capacité d'auto-critique. * $p < 0,001$ pour une différence entre les patients en crise et les volontaires sains, et $^{\dagger} p < 0,001$ pour une différence intra-sujets entre les patients en crise vs hors crise.

Les différences moyennes entre les scores sous-factoriels en crise et hors crise (en données appariées) sont représentées sur la Figure 2 ci-dessous ($p < 0,01$).

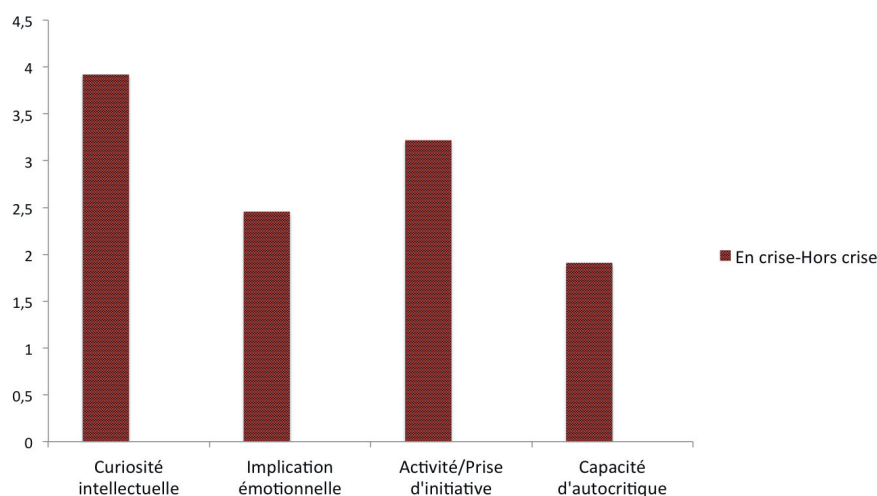


Figure 2. Différences des moyennes des 4 scores factoriels de l'échelle d'apathie de Lille : nombre de points de plus pris en moyenne en crise par rapport aux scores hors crise.

Caractéristiques de la déréalisation/dépersonnalisation

Les scores moyens de déréalisation n'étaient pas différents entre les patients en période inter-critique et les sujets sains (Tableau 3). Par contre, les patients en crise avaient des scores de déréalisation supérieurs à ceux des témoins et à ceux obtenus en intercritique. Par contre, le score moyen à l'entretien structuré de déréalisation-dépersonnalisation SCI-DER n'était pas différent en crise de celui des volontaires sains.

	Patients (hors crise)	Patients (revus en crise)	Volontaires sains
N	20	12	20
Score inventaire Cox et Swinson /112	6,0 ± 6,0	66,2 ± 21,4 **	8,3 ± 6,7
Score SCI-DER /49	Non évalués	18,5 ± 11,3	12,0 ± 6,7

Tableau 3. Scores moyens de déréalisation/dépersonnalisation à l'inventaire de Cox et Swinson et SCI-DER pour 20 patients (ou 12) comparés à 20 volontaires sains. Le SCI-DER n'a pas été évalué chez les patients en phase asymptotique. Les scores moyens sont indiqués ± écartype. * $p < 0,001$ pour des différences entre les patients en crise et les volontaires sains, et ** $p < 0,001$ pour des différences intra-sujets en crise vs hors crise.

A l'entretien structuré pour la dépersonnalisation/déréalisation (SCI-DER), les 12 patients en crise avaient un score de **déréalisation** très élevé par rapport aux 20 volontaires sains ($4,9 \pm 2,6$ vs $1,7 \pm 1,8$; $p = 0,001$), une tendance à avoir un score élevé de **dépersonnalisation auto-psychique** ($4,1 \pm 4,3$ vs $1,7 \pm 2,0$; $p = 0,078$), mais n'étaient pas différents des volontaires sains sur le plan de la dépersonnalisation affective et auto-psychique (Figure 3).

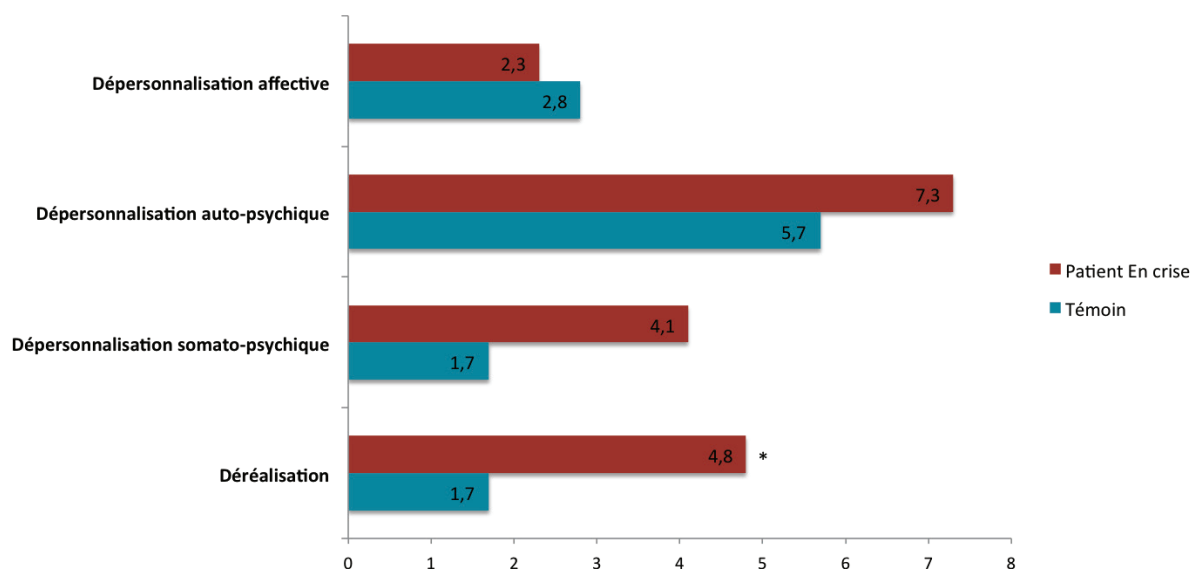


Figure 3 - Moyennes des scores de chaque dimension de l'échelle de Déréalisation-Dépersonnalisation (SCI-DER) obtenues chez 12 patients en crise et 20 volontaires sains.

Caractéristiques cognitives

Par rapport aux volontaires sains, les patients étaient **plus lents** en période intercritique dans le traitement de l'information au Hayling test en condition automatique (48 ± 7 vs 42 ± 3 secondes ; $p = 0,003$) et en condition d'inhibition (164 ± 57 vs 121 ± 24 secondes ; $p = 0,006$). Par contre, ils ne faisaient pas plus d'erreurs. Les patients n'avaient aucun autre score différent des volontaires sains à tous les autres tests neuropsychologiques, y compris à l'échelle d'intelligence non verbale de Wechsler et au test d'attention divisée du D2.

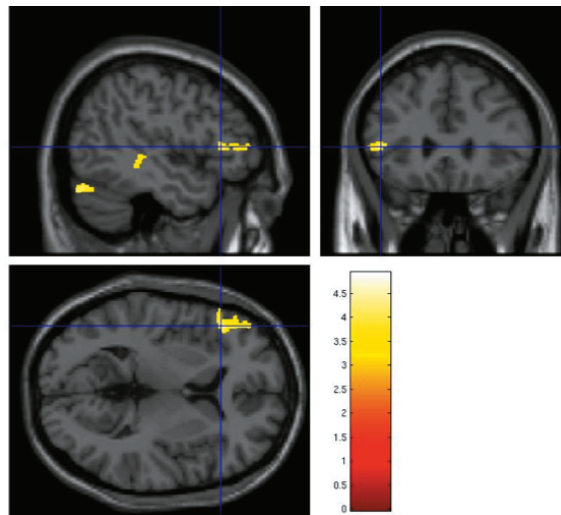
Mesures volumétriques en IRM 3T

Substance blanche

Il n'y avait **aucune différence de quantité de substance blanche** entre le groupe des patients hors crise et celui des sujets sains. De plus, cette quantité de substance blanche ne variait pas entre les périodes symptomatiques et asymptomatiques.

Substance grise

Comme indiqué sur la Figure 4 ci-dessous, les analyses voxel à voxel des acquisitions en IRM ont révélé que la matière grise au niveau du **gyrus frontal inférieur** (pars triangularis) **gauche** chez les patients en phase asymptomatique tendait à être **réduite** en moyenne par rapport à celles des sujets sains ($p = 0,053$ à l'échelle du cluster, à un seuil de $p < 0,001$ non corrigé). Les deux autres régions visibles correspondant au **cervelet** et au **cortex temporal** ont des seuils de significativité plus élevés entre 0,07 et 0,09 à l'échelle du cluster.

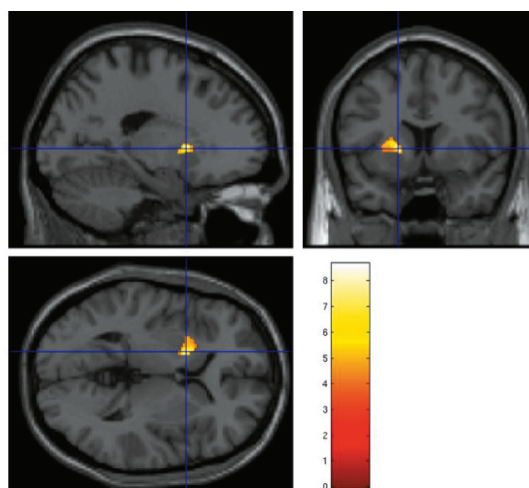

Statistics: p -values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
ρ	C	$\rho_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	k_E	ρ_{uncorr}	$\rho_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	(Z_{e})	ρ_{uncorr}			
0.143	4	0.330	0.272	326	0.053	0.192	0.474	4.92	4.27	0.000	-44	-75	-24
						0.560	0.797	4.36	3.88	0.000	-46	27	6
		0.439	0.272	267	0.076	0.950	0.797	3.79	3.45	0.000	-48	47	6
						0.960	0.797	3.76	3.43	0.000	-44	38	-0
		0.602	0.272	198	0.121	0.952	0.797	3.78	3.45	0.000	42	-76	-26
						0.999	0.974	3.35	3.10	0.001	44	-58	-35
		0.503	0.272	238	0.092	0.965	0.797	3.74	3.41	0.000	-42	-31	-2
						0.968	0.797	3.72	3.40	0.000	-54	-30	-2
						0.997	0.872	3.46	3.20	0.001	-46	-34	-8

 Figure 4. Comparaison de la quantité de matière grise sur cerveau entier des 20 patients hors crise comparés à 20 volontaires sains appariés en IRM 3 tesla (contraste patients < témoins à 10^{-3} non corrigé et un seuil défini à 100 voxels).

Les coordonnées sont en millimètres relatives à la commissure antérieure, correspondant à l'atlas de Talairach et Tournoux. k_E = nombre de voxels pour un cluster significatif.

Il y avait moins de quantité de substance grise au niveau du **putamen antérieur dorsal gauche** en période symptomatique qu'asymptomatique chez les patients ($p = 0,039$) (Figure 5). Enfin, il n'y avait pas de régions comportant une augmentation de substance grise chez les patients par rapport aux contrôles.


Statistics: p -values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
ρ	C	$\rho_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	k_E	ρ_{uncorr}	$\rho_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	(Z_{e})	ρ_{uncorr}			
0.577	2	0.356	0.513	251	0.039	0.137	0.134	8.65	4.66	0.000	-18	9	3
						0.248	0.134	7.84	4.47	0.000	-24	12	7
		0.694	0.691	145	0.106	0.878	0.674	5.66	3.80	0.000	-48	38	-8

Figure 5. Comparaison de la quantité de matière grise sur cerveau entier des 12 patients en intra-sujets en crise vs hors crise en IRM 3 tesla (contraste en crise < hors crise à 10^{-3} non corrigé et un seuil défini à 100 voxels).

Corrélation entre perte de substance grise et marqueurs cliniques de la maladie

Aucune corrélation entre les diminutions de matière mesurées en intercritique et les scores de déréalisation en crise, la durée de la maladie ou la durée moyenne des épisodes n'a été trouvée. Par contre, plus la **durée maximale des épisodes** avait été élevée, plus la quantité de matière grise au niveau du **cortex frontal moyen gauche** était diminuée ($p = 0,032$ à l'échelle du cluster, Figure 6).

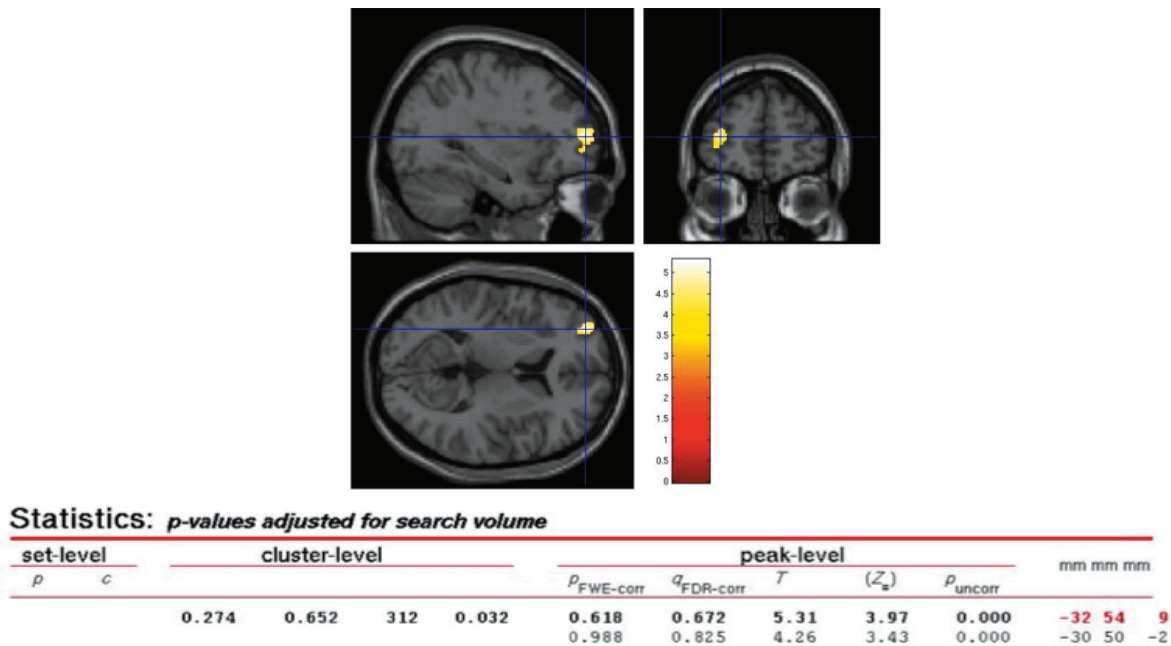
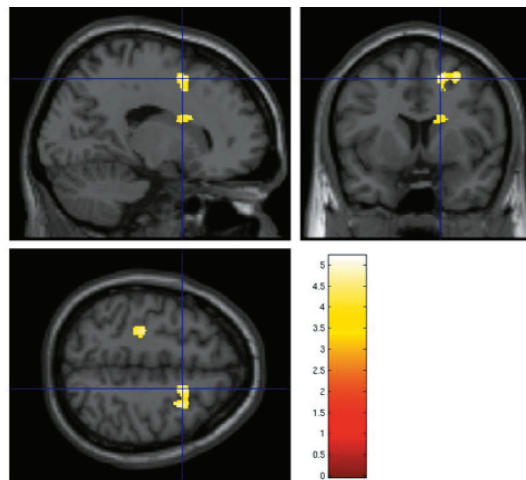


Figure 6. Structure dont la perte en substance grise corrèle avec la durée maximale de tous les épisodes (10^{-3} non corrigé et un seuil défini à 100 voxels).

De plus, plus le **nombre d'épisodes** avait été important, plus la matière grise était augmentée dans la **région mésio-dorsale du cortex frontal droit** (Figure 7).



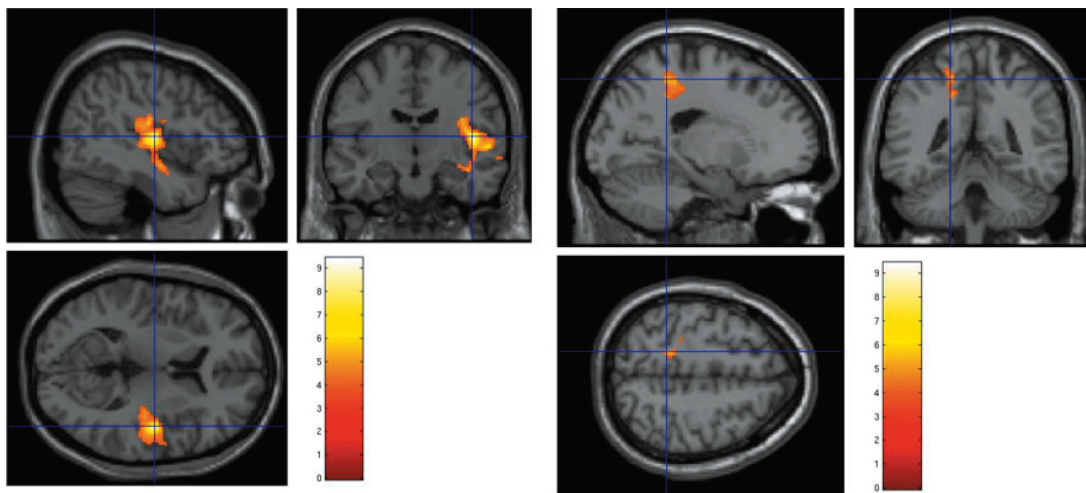
Statistics: p -values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	(Z_{c})	p_{uncorr}			
0.320	3	0.253	0.691	328	0.030	0.666	0.836	5.20	3.92	0.000	18	8	52
						0.793	0.836	4.96	3.80	0.000	30	8	54
						0.976	0.836	4.37	3.49	0.000	18	8	43
		0.637	0.929	170	0.104	0.893	0.836	4.72	3.68	0.000	-28	-24	54
		0.805	0.929	119	0.168	0.971	0.836	4.40	3.51	0.000	18	10	24

 Figure 7. Structure dont la perte en substance grise corrèle avec le nombre d'épisodes (10^{-3} non corrigé et un seuil défini à 100 voxels).

Corrélation entre test neuropsychologique anormal et quantité de substance grise

L'augmentation du **temps d'exécution** de la tâche d'inhibition du Hayling était corrélée à une augmentation de la matière grise au niveau du **gyrus temporal supérieur droit (AB 21)** jusqu'à l'**insula**, et du **précuneus gauche** (Figure 8).

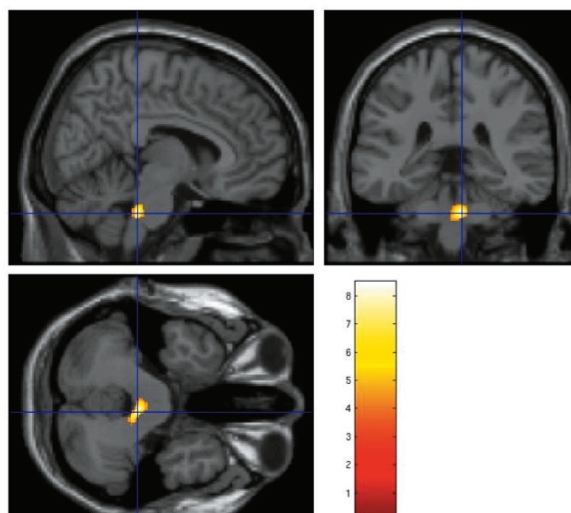

Statistics: p -values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	(Z_{c})	p_{uncorr}			
0.008	2	0.000	0.000	4213	0.000	0.008	0.055	9.42	5.31	0.000	45	-12	9
						0.050	0.130	7.81	4.86	0.000	63	-22	-3
						0.055	0.130	7.72	4.84	0.000	56	-19	1
		0.013	0.037	754	0.001	0.577	0.634	5.61	4.06	0.000	-18	-43	54
		0.694	0.634	5.37	3.95	0.000	-20	-36	49				
		0.817	0.634	5.11	3.83	0.000	-8	-34	45				

 Figure 8. Structures dont l'augmentation de quantité de matière grise corrèle avec la lenteur d'exécution du test de Hayling. (10^{-3} non corrigé et un seuil défini à 400 voxels).

Intégrité des tissus

Sur l'analyse de relaxométrie basée sur les voxels, il n'y avait pas de différence d'intégrité des tissus entre les groupes de patients hors crises et contrôles. Les 12 patients **en crise** avaient une altération de la **microstructure tissulaire** dans une **région pontopédonculaire dorsale** relativement étendue indiquée en Figure 9.



Statistics: *p*-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
<i>p</i>	<i>c</i>					$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	<i>T</i>	(Z_s)	p_{uncorr}			
		0.270	0.266	329	0.033	0.139	0.158	8.48	4.62	0.000	8	-34	-36
						0.994	0.941	4.62	3.38	0.000	0	-25	-26

Figure 9. Région dont les propriétés tissulaires ont changé entre l'état en crise et hors crise (contraste en crise < hors crise, à 10^{-3} non corrigé et un seuil défini à 100 voxels).

Epaisseur corticale

Les groupes de patients en crise, hors crise et le groupe de volontaires sains n'étaient pas différents sur le plan de la mesure de l'épaisseur corticale.

Connectivité fonctionnelle au repos

A partir de ces anomalies de substance grise et des résultats de notre étude en scintigraphie cérébrale, nous avons prévu de construire des modèles de réseau et de tester leur connectivité fonctionnelle au repos.

DISCUSSION

Apport de cette étude à l'analyse de la déréalisation

Par rapport à notre première évaluation de la déréalisation par l'échelle de Cox et Swinson (Lavault, *et al.*, 2015), principalement quantitative, cette nouvelle étude apporte une caractérisation qualitative des dimensions qui sous-tendent la déréalisation d'une part et la dépersonnalisation d'autre part. Ainsi, si les 20 patients ressentent en crise un **sentiment fort de déréalisation**, celui-ci concerne principalement l'évaluation de l'environnement du patient, alors qu'il y a **peu de dépersonnalisation**

auto-psychique et affective mais **plus souvent une dépersonnalisation somato-psychique**. On note ici que les pertes de substance grise hors crise ne corrèlent pas au score de déréalisation de l'échelle de Cox et Swinson en crise, à la différence de ce qui a été trouvé en scintigraphie (Kas, *et al.*, 2014). On pourra utiliser ces différences entre les dimensions de l'échelle de SCI-DER pour caractériser le réseau fonctionnel en IRM associé à ce ressenti intrapsychique.

Apport de cette étude à l'analyse de l'apathie

Par rapport aux données obtenues avec l'échelle de Starsktein (Lavault, *et al.*, 2015), nous apportons ici aussi une analyse dimensionnelle de l'apathie. Ainsi, les patients sont apathiques sur de nombreuses dimensions impliquant des **processus émotionnels** (motivationnels) et un **défait d'initiation de l'action**.

Analyses structurelles

D'après nos premières analyses sur cerveau entier, les anomalies structurelles ne touchent **que la substance grise** et pas la substance blanche, et ne consistent qu'en des pertes et non des augmentations de matière. On retrouve une tendance à des anomalies structurelles frontales, du cortex temporal postérieur, et au niveau du striatum (mais ici putamen et non du noyau caudé), comme en scintigraphie. Il existe des corrélations entre la quantité de matière grise et la sévérité de la maladie (nombre d'épisodes, durée maximum d'un épisode) d'une part, et la lenteur des processus de traitement de l'information en phase intercritique d'autre part. Des analyses en régions d'intérêt devront être effectuées. Les études sont en cours et les résultats seront discutés ultérieurement.

ÉTUDE ANNEXE : DOSAGE DE MARQUEURS IMMUNOLOGIQUES DANS LE SÉRUM DE PATIENTS (ANTICORPS ANTI-STREPTOCOQUES AND HELICOBACTER PYLORI)

Etude non publiée. En collaboration avec l'Université de Stanford (E. Mignot).

INTRODUCTION

Le KLS est caractérisé par son **expression épisodique**, déclenché dans plus d'un tiers des cas par une **infection**, avec un début de la maladie plus fréquent en décembre, et essentiellement chez des jeunes (Arnulf, *et al.*, 2008b). Les haplotypes DQB1 HLA 02 :01 et 06 : 02 ont parfois été associés à la maladie (Dauvilliers, *et al.*, 2002 ; Huang, *et al.*, 2012). Mais **aucune preuve** incontestable et répliquable n'a encore été mise en évidence pour démontrer l'implication d'un mécanisme auto-immun dans le développement de la maladie. Les streptocoques bêta-hémolytiques et *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*) sont connus pour déclencher des maladies auto-immunes, et ont été récemment incriminés dans la narcolepsie (Aran, *et al.*, 2009). Nous avons dosé les anticorps anti-streptolysine O (ASLO) et anti-deoxyribonuclease B (anti-DNase B ou ADB), en tant que marqueur sérologique d'une infection à streptocoque et les anticorps anti-*H.pylori* comme un marqueur d'une infection à *H. Pylori* dans un sous-échantillon de la cohorte française. Pour confirmer nos résultats, nous avons utilisé une base de données de dosage des ASLO constituée préalablement à l'université de Stanford (collaboration).

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons inclus consécutivement **50 patients** souffrant d'un KLS primaire, diagnostiqués et suivis dans le centre national de référence pour le KLS à Paris (n = 44) et à Montpellier (n = 6) entre 2006 et 2010. Les **50 volontaires sains** ont été recrutés, comme les patients, dans le cadre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique NARCOBANK. Ils étaient appariés en âge et en sexe aux patients. Le sérum des patients a été prélevé chez **11 patients en crise**, et chez 39 autres patients en phase asymptomatique. Les anticorps sériques d'intérêt ont été quantifiés en aveugle avec des kits commerciaux (Turbiquant® ASL Behring diagnostics INC, Streptodornase B Fumouze® Sofibel, and Pyloriset® Dry), selon les procédures standards exigées par le fabricant. Les dosages ont été comparés entre les patients et les contrôles, entre les patients avec début de maladie récent (moins d'un an). Enfin, le titrage des ASLO a été comparé entre les patients en phase symptomatique et ceux en phase asymptomatique. Dans la deuxième étude, nous avons utilisé les données de **305 patients** et **605 contrôles** dont les prélèvements ont été étudiés à l'**Université de Stanford**. Le sérum avait été prélevé chez **26 patients en crise** et chez 279 patients en phase asymptomatique. **Seize patients** ont eu le prélèvement **dans les deux états**. Les anticorps ASLO ont été quantifiés à l'aveugle avec un kit commercial différent de celui utilisé pour la cohorte française (Apogent®'s SeraTest ASO kit).

RÉSULTATS

Les patients étaient âgés de 11 à 44 ans lors du début de la maladie ($17,6 \pm 6,4$ ans, moyenne \pm écart-type). Au moment de l'étude, les patients avaient souffert de 2 à 95 épisodes ($16,4 \pm 20,2$) depuis moins d'un an jusqu'à 33 ans de durée de maladie ($6,2 \pm 7,0$ ans). Le premier épisode arrivait plus fréquemment **entre novembre et avril** (67 % des patients) plutôt qu'entre mai et octobre (33 % ;

$p = 0,02$), avec un pic en avril ($p < 0,05$) (cf figure supplémentaire). Il était associé à au moins deux facteurs chez la moitié des patients : à une **infection** chez 42 % des patients (infection des voies aériennes supérieures chez 30 %, infection urinaire ou gastro-entérite chez 12 % des patients), à une prise d'**alcool** chez 24 % et à d'**autres causes** chez 62 % des patients (stress, privation de sommeil, fatigue). Aucun facteur n'était identifiable dans 14 % des cas. Les épisodes suivants étaient globalement associés aux mêmes facteurs : au moins à une infection dans 45 % des cas, à une prise d'alcool dans 41 % des cas, à une vaccination chez 5 % des cas et à d'autres causes identifiables chez 59 % des patients (stress, privation de sommeil, fatigue ou menstruations). Le génotype HLA DQB1*02 était retrouvé chez 46 % des patients, le DQB1*03 chez 55 %, le DQB1*05 chez 27 %, et le DQB1*06 chez 46 % des patients.

Comparés aux volontaires sains, les 50 patients, âgés de 23 ans en moyenne et pour les deux tiers masculins, ne montraient **aucune différence** de titrage des anticorps ASLO et ADB (Tableau 1). Par contre, les patients avaient **moins d'anticorps anti-*H. Pylori***. La fréquence de patients avec des titres d'ASLO et d'ADB significativement élevés (> 200 UI/mL et > 480 UI/mL respectivement) n'était pas différente entre les patients ayant un début de maladie récent ($n = 18$) et ceux ayant plus d'un an de maladie ($n = 32$). Il n'y avait pas de différence de taux d'ASLO ni d'anti-*H. Pylori* entre les patients prélevés en phase symptomatique et ceux prélevés en phase asymptomatique. La fréquence de titres positifs (ASLO, ADB et anti-*H. Pylori*) n'était pas affectée par la saison, ou la présence d'une infection au début de la maladie, ni par le nombre d'épisodes vécus (données non montrées). Ils n'étaient pas non plus corrélés à la durée passée depuis le dernier épisode qui s'étendait de 1 semaine à 24 mois.

Patients		KLS	Contrôles
n		50	50
Age (ans)		23,3 ± 11,3	24,6 ± 11,6
Hommes (%)		68 %	64 %
<i>Titres (% de patients)</i>			
Anti-DNase B (ADB)	Positif (≥ 480 UI/ml)	42 %	28 %
Anti-streptolysine O (ASLO)	Positif (≥ 200 UI/mL)	40 %	48 %
Anti- <i>Helicobacter pylori</i> (Anti- <i>H. pylori</i>)	Positif (> 20 UI/mL)	10 % *	44 %

Tableau 1. Anticorps anti-streptococciques et anti-*Helicobacter pylori* chez les patients souffrant du KLS et chez les contrôles appariés en âge et en sexe.

* $p < 0,01$ pour une différence entre les deux groupes.

Les données sont présentées en moyenne ± écart type et en pourcentages.

Les comparaisons entre les groupes ont été faites avec des tests de Khi-deux et tests t de Student.

Nous avons ensuite collaboré avec l'Université de Stanford. Les 305 patients et 630 contrôles n'étaient pas appariés en âge et sexe (Tableau 2). Les titres d'ASLO étaient indépendants du sexe ($p = 0,13$), de la saison du prélèvement (novembre à avril vs mai à octobre, $p = 0,61$) et du délai depuis le début de la maladie (début depuis moins d'un an vs plus d'un an, $p = 0,79$), mais ils étaient liés à l'âge : plus les patients étaient jeunes, plus ils avaient de titres ASLO positifs (≥ 200 UI/mL ; $p < 0,001$). Après ajustement sur l'âge et le sexe, les patients avaient **plus souvent des titres ASLO positifs** par rapport aux contrôles ($p < 0,04$).

Patients	KLS	Contrôles	p (univarié)	p (multivarié ajusté)
n	305	630		
Age, ans	25,6 ± 11,4 *	35,2 ± 16,5	< 0,001	
Hommes, %	67,0 % * (183/273)	51,5 % (322/625)	< 0,001	
<i>Titres des anticorps Anti-streptolysine O (ASLO), % patients</i>				
Positif (≥ 200 UI/ml)	38,7 % *	28,4 %	0,0003	0,043

Tableau 2. Anticorps anti-streptococciques dans une large cohorte de patients et de contrôles (base de données de Stanford).
* pour une différence entre les patients et les contrôles. Le test du khi-deux et le test t de student ont été utilisés pour faire les comparaisons univariées. Les analyses multivariées ont été utilisées pour contrôler les covariables d'intérêt (ajustement sur l'âge et le sexe).

Le Tableau 3 a été constitué à partir des données de Stanford des 16 patients prélevés en crise et hors crise. Le délai entre les prélèvements en crise et hors crise pour un même patient était minimal (0 à 2 ans). Comme montré sur le tableau ci-dessous, la fréquence des titres ASLO positifs (plus grands que 200 UI/mL) n'était **pas différente** entre les deux états.

Patients avec KLS, n = 16	Symptomatique	Asymptomatique	p
Age, ans	19,9 ± 3,6	19,6 ± 3,7	
Hommes, %	72,7 % (8/11)		
<i>Titres des anticorps Anti-streptolysine O (ASLO), % de patients avec</i>			
< 200 UI/ml (négatif)	68,8 %	50,0 %	0,39
200-400 UI/ml (positif)	18,8 %	31,3 %	
≥ 400 UI/ml (phase aigue)	12,5 %	18,8 %	

Tableau 3. Anticorps anti-streptococciques chez 16 patients en crise et hors crise (données appariées, issues de la base de données de Stanford). Le test de Wilcoxon pour données appariées a été utilisé pour comparer les taux d'ASLO entre les deux états.

Enfin, les titres des ASLO étaient indépendants du délai depuis le début de la maladie, comme le montre la Figure 1 ci-dessous.

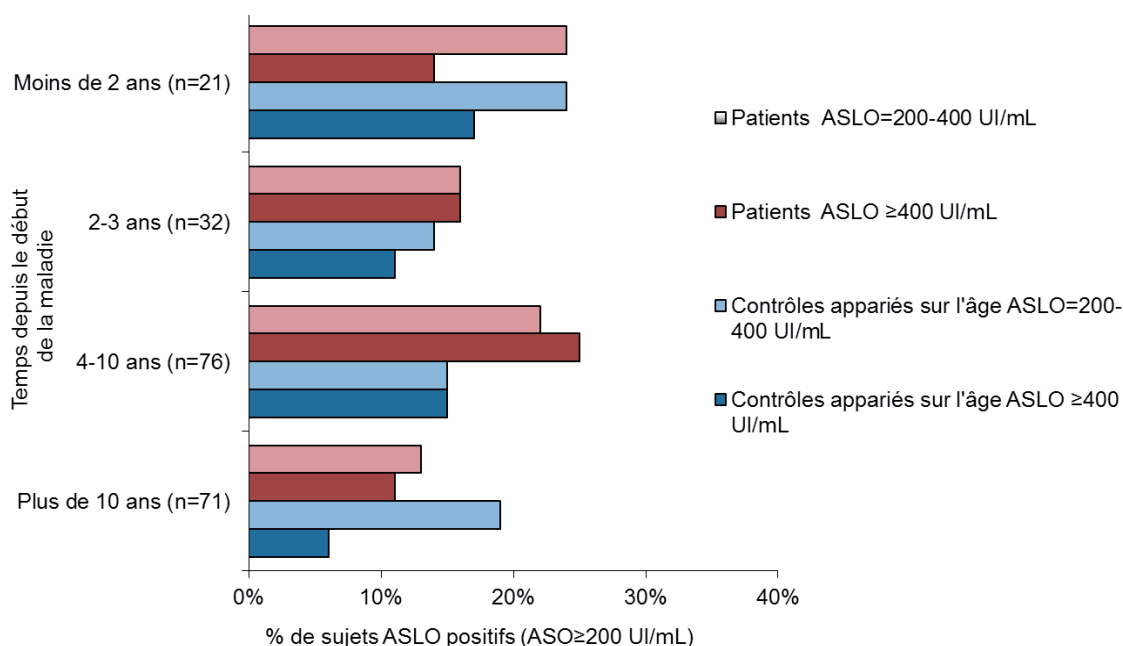


Figure 1. Pourcentage de sujets positifs pour le titrage des ASLO (≥ 200 UI/mL) ou en production aigüe d'anticorps (≥ 400 UI/mL) en fonction du temps depuis le début de la maladie, chez les patients comparés à des contrôles appariés en âge (données issues de la base de données de Stanford).

DISCUSSION

Malgré une plus grande occurrence des crises en saison froide (de novembre à avril), et un déclenchement suite à une infection dans presque la moitié des cas, les résultats montrent dans notre cohorte française que les patients n'ont pas été plus exposés aux infections aux streptocoques bêta-hémolytiques que les contrôles, et au contraire, plutôt moins exposés au *H. Pylori*. Les taux d'ASLO et d'ADB ne sont pas modifiés par le temps passé depuis le dernier épisode, montrant que même si la sécrétion des anticorps peut se faire de façon tardive (1 à 5 semaines), aucune augmentation particulière des taux n'a été mise en évidence. Par contre, dans une plus large cohorte, l'étude de Stanford montre que les taux d'ASLO étaient plus importants chez les patients par rapport aux contrôles, après ajustement sur l'âge et le sexe, sans qu'il y ait, là non plus, de lien avec l'état symptomatique ou non du patient. Ce taux plus élevé n'était pas plus élevé dans les premières années de la maladie, comme cela a pu être montré dans la narcolepsie (Aran, *et al.*, 2009).

L'absence d'augmentation des taux d'ASLO dans la première année de maladie et l'absence de corrélation avec la récence de la dernière crise ne sont **pas en faveur** d'un mécanisme physiopathologique impliquant une infection streptococcique. Pourtant, les patients souffrant du KLS ont été plus souvent en contact avec le pathogène bêta-hémolytique, ce qui ne rejette pas tout à fait l'hypothèse d'un mécanisme auto-immun.

Données supplémentaires

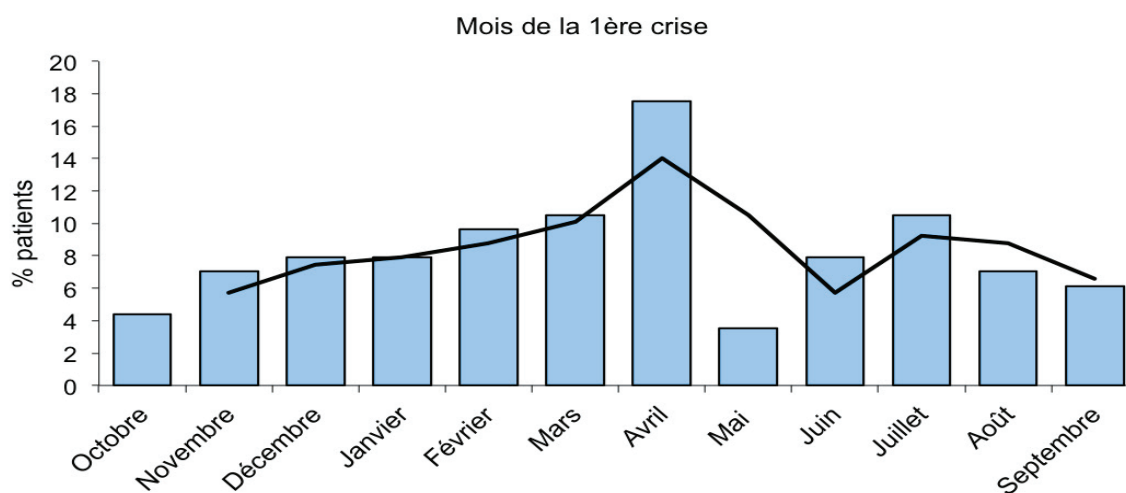


Figure supplémentaire – Répartition de l'occurrence du premier épisode, en fonction des mois de l'année dans le groupe de patients avec KLS (cohorte française).

DISCUSSION

RÉSULTATS PRINCIPAUX

En tant que centre de référence national sur le KLS, nous avons constitué une **très large cohorte clinique**. Elle nous a permis d'estimer la prévalence sur le territoire français à **1,8 cas par million** avec des régions où se présentent plus de cas (jusqu'à 5 cas/million) et d'autres aucun. Un patient sur six parmi les 166 patients adressés entre 2006 et 2012 présente finalement un autre diagnostic que le KLS (autre pathologie neurologique ou psychiatrique). Les 120 patients avec KLS primaires (sans co-morbidité) sont âgés de 22 ans en moyenne, et souffrent du syndrome depuis plus de six ans. Presque un tiers présente une **forme plus sévère**, qui se caractérise par des crises plus longues, souvent dès la première crise (32 jours contre 11 jours chez les « court criseurs ») puis tout au long de la maladie. Ces patients dorment plutôt moins pendant la crise mais ont une anxiété plus forte, plus souvent une amnésie post-épisode et un sentiment de séparation du corps et de l'esprit. Ces « longs criseurs » testés formellement sur le plan neuropsychologique n'ont pas plus de difficultés à récupérer leurs capacités cognitives après les épisodes, mais ils sont plus fatigués, ont besoin de plus de siestes/semaine, et ont un score plus élevé à l'échelle d'anxiété et de dépression, témoignant d'un plus fort impact des crises sur la fatigue et l'humeur, par rapport aux patients souffrant des épisodes plus courts. Par ailleurs, les patients avec KLS se couchent en moyenne une heure plus tôt et dorment en moyenne une demi-heure de plus que les jeunes du même âge en dehors des épisodes. Ils sont moins somnolents dans la journée.

Nous avons étudié en scintigraphie cérébrale 41 de ces patients en dehors des crises, comparés à 15 volontaires sains : les patients présentent une **hypoperfusion sous-corticale persistante** au niveau du thalamus, de l'hypothalamus et des noyaux gris centraux (noyau caudé gauche), ainsi qu'une **hypoperfusion corticale persistante** au niveau orbito-frontal, cingulaire antérieur et temporal supérieur gauche jusqu'à l'insula. En crise, il émerge une hypoperfusion de deux régions supplémentaires : le cortex préfrontal dorso-médian et la partie postérieure du cortex temporal supérieur droit s'étendant jusqu'au cortex temporal médian et au gyrus angulaire. En lien avec la problématique des longs criseurs, on note que plus la durée moyenne des épisodes est longue, plus l'hypoperfusion de la jonction pariéto-temporale droite et du cortex préfrontal dorso-médian persiste en dehors des épisodes. Ces modifications fonctionnelles s'estompent avec l'éloignement de la fin de l'épisode, au moins au niveau du cortex préfrontal, mais plus la déréalisation est forte pendant les crises, plus l'hypoperfusion persiste au niveau de la jonction temporo-pariétale : ainsi, le mécanisme physiopathologique de la déréalisation impliquerait la jonction temporo-pariétale. Ceci nous a conduit à analyser plus finement les symptômes de déréalisation avec une nouvelle échelle chez 20 patients : si la déréalisation prédomine, il existe aussi des phénomènes de dépersonnalisation *a minima*. Ces résultats devront être corrélés prochainement avec l'IRM multimodale. Aucune corrélation entre la perfusion cérébrale et le score d'apathie n'a été trouvée chez 41 patients, mais une échelle plus complexe (comme pour la déréalisation) a été utilisée chez 20 patients : la composante affective des comportements dirigés vers un but est très affectée en crise, et a tendance à persister en dehors des épisodes.

Le **caractère bénin du syndrome** est ainsi clairement **remis en question**. Ces anomalies fonctionnelles traduisent-elles une altération de la morphologie du cerveau ? Dans l'analyse comparative en cerveau entier de 20 patients avec KLS avec 20 contrôles sains en IRM 3T, nous avons trouvé une tendance à une diminution de la matière grise au niveau du gyrus frontal inférieur (pars triangularis) gauche chez les patients en phase asymptomatique comparés aux volontaires sains. Nous n'avons pas trouvé d'autres différences quantitatives au niveau de la substance grise et de la substance blanche, mais les analyses en région d'intérêt, plus fines, sont en cours.

Ces longues crises et ces **anomalies d'imagerie intercritiques** ont-elles un impact sur le **fonctionnement cognitif** des patients à long terme ? Dans un troisième travail, nous avons comparé les performances cognitives de 122 patients avec KLS, testés hors crise, aux normes de la population et à 42 sujets sains : sur le plan neuropsychologique, indépendamment de la sévérité des épisodes et en moyenne 2 mois après le dernier épisode, les patients ont un ralentissement du traitement de l'information, avec une plus grande difficulté à maintenir leur attention et une mémoire à court terme réduite. Ils ont également une moins bonne récupération mnésique auto-initiée (test de rappel libre du test des rappels libres-rappels indicés). Une partie de la cohorte (44 patients) a été retestée en moyenne 1,7 ans après : alors que la fréquence des crises diminue avec l'évolution naturelle de la maladie, le raisonnement logique et l'attention s'améliorent, la vitesse de traitement de l'information reste réduite et la capacité de récupération auto-initiée en rappel libre verbal s'aggrave.

Nous allons discuter ce que ces différents résultats apportent pour comprendre d'une part les mécanismes de la maladie elle-même, et d'autre part les mécanismes des symptômes majeurs peu étudiés dans le KLS que sont l'apathie et la déréalisation.

I. LES MÉCANISMES DE LA MALADIE : APPORTS DE LA COHORTE FRANÇAISE

I. 1. LE KLS EST-IL UNE MALADIE FAMILIALE ?

CAS DE KLS FAMILIAUX

Avant 2005, seules 2 familles multiplex (4 patients) avaient été publiées dans la littérature (Katz and Ropper, 2002 ; Poppe, *et al.*, 2003), montrant des liens de parenté frère-sœur et entre deux cousins. Dans la série de 108 patients étudiée à Stanford, il y a 5/104 (4,8 %) familles multiplex comprenant 2 cas par famille, incluant les 2 familles précédentes, suggérant un risque relatif de 1 % par proche au premier degré (en supposant que chaque personne a en moyenne 5 parents au premier degré), et donc, par rapport à une maladie touchant 2 à 10 cas par million, une augmentation pour un parent au premier degré d'un patient KLS de 600 à 4000 fois plus du risque d'être affecté. D'autres publications ont plus tard confirmé cette tendance avec six cas (père et 5 enfants) dans une famille (Bahammam, *et al.*, 2008), et un frère et une sœur dans une autre (Rocamora, *et al.*, 2010). Alors que des liens de parenté de 1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} degré (respectivement parent-enfant, frère-sœur, oncle-neveu et cousins) entre patients ont été décrits, les premiers cas de jumeaux monozygotes ont été rapportés en 2012 dans deux études indépendantes, au Japon et en Espagne (Peraita-Adrados, *et al.*, 2012 ; Ueno, *et al.*, 2012). Parmi les 124 patients souffrant d'un KLS primaire ou secondaire de notre étude, 5 patients étaient issus de 2 familles multiplex différentes avec des liens au 1^{er} et au 2^{ème} degré (Lavault, *et al.*, 2015). Ainsi, en France, les formes familiales représentaient 2 cas index/119 (1,7 %) des patients identifiés avant 2011. Depuis la fin de notre étude, une vingtaine de nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année à la Pitié-Salpêtrière. Parmi les 65 nouveaux suivis, plusieurs cas familiaux se sont ajoutés : deux jumelles hétérozygotes, deux sœurs et une sœur et son frère. Ainsi, la **prévalence de cas familiaux s'élève actuellement en France à 2,8 %**, un peu inférieure à la prévalence mondiale notée à Stanford. Ceci suggère un **risque d'avoir la maladie pour un parent au premier degré de 0,56 %** (assumant 5 proches de premier degré par patient), donc une augmentation du risque, par rapport à la prévalence de 2 par million dans la population française, de 2800. Compte-tenu de la rareté du syndrome, l'occurrence de cas familiaux à travers le monde indique qu'il pourrait y avoir une **prédisposition génétique au KLS**.

En raison de cette prévalence élevée de familles multiplex dans une maladie si rare, et parce qu'un jeune patient turc avec KLS et sans retard mental analysé par Louise Telvi dans le service de cytogénétique de l'Hôpital Saint Vincent de Paul présentait une translocation 1-21 (communication personnelle), ce service a réalisé **102 caryotypes** sur les chromosomes des 120 patients suivis dans notre centre : ils n'ont montré **aucune anomalie** qui serait potentiellement transmissible au niveau des chromosomes eux-mêmes (Lavault, *et al.*, 2015). Il s'agit cependant d'une analyse avec une résolution cytogénétique de 550 bandes par lot haploïde, sachant qu'il existe maintenant des techniques de plus haute résolution.

PRÉSENCE D'AUTRES ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

Les antécédents familiaux des patients souffrant de KLS sont, quant à eux, plutôt inconsistants. Aucune étude n'a révélé une plus grande vulnérabilité familiale à la psychose maniaco-dépressive ou à la dépression, ni même à une pathologie psychiatrique en général. La présence d'épisodes dépressifs majeurs, de schizophrénie, de bipolarité ou d'addiction à l'alcool était retrouvée dans les familles de 12 % des patients de la méta-analyse mondiale (Arnulf, *et al.*, 2005), de 8,3 % des patients de la cohorte de Stanford (Arnulf, *et al.*, 2008b) et de 34,8 % des patients de notre étude (Lavault, *et al.*, 2015). La fréquence élevée de pathologies mentales familiales trouvée dans notre étude est cependant comparable à celle observée dans la population contrôle (34,8 vs 25,7 %) et ne constitue donc pas un facteur de prédisposition au KLS. L'interrogatoire systématique, avec la famille du patient et un entretien psychiatrique systématique ont pu augmenter les rapports de cas familiaux dans notre centre, sans que ce soit lié à la pathologie. Les pathologies du sommeil, comme la narcolepsie et l'hypermnie, ne sont pas plus représentées dans les familles des patients que dans celles des contrôles. Par contre, dans notre étude, de façon intéressante, la seule fréquence significativement augmentée est celle de l'épilepsie dans les familles, avec 15,3 % de cas concernés contre 3,8 % seulement chez les sujets contrôles. Cela n'a jamais été souligné dans aucune étude : notamment un seul cas d'épilepsie a été retrouvé chez la mère d'un patient dans la méta-analyse mondiale de 2005. Bien que l'épilepsie et le syndrome de Kleine-Levin ne semblent pas être liés sur le plan physiopathologique (absence d'activité épileptique en EEG pendant les crises, aucun bénéfice d'un traitement antiépileptique au moment de la crise), il est possible que le cerveau ait une vulnérabilité commune au développement de ces maladies. L'interrogatoire clinique devrait investiguer davantage les pathologies familiales qui sont souvent sous-estimées.

ORIGINE ETHNIQUE

Dans la méta-analyse de 2005, répertorient 168 cas de KLS à travers le monde, les origines ethniques ne sont pas déterminées mais les cas sont décrits sur tous les continents, sans cluster régional évident, en dehors d'une prévalence anormalement élevée en Israël (Arnulf, *et al.*, 2005). En effet, il y a en 2005 autant de cas en Israël que sur tout le territoire des Etats-Unis. De plus, l'étude de 108 cas réalisée en Californie quelques années plus tard, a répertorié une plus forte fréquence de personnes d'origine juive ashkénaze, représentant 6 fois plus de patients d'origine juive que ce qu'on attend dans la population générale Américaine (Arnulf, *et al.*, 2008b). Pourtant, dans notre étude, seuls **5 % des patients sont d'origine juive**, une proportion **comparable aux volontaires sains** recrutés indépendamment de leur ethnicité. Ainsi, nous ne pouvons pas valider cette augmentation de prévalence du KLS dans les populations d'origine juive, mais nous suggérons qu'il existerait un biais de sélection à ces observations antérieures.

Les ethnicités répertoriées dans les études de cohorte sont comparées dans le tableau ci-dessous. Les 168 cas issus de la méta-analyse sont également répertoriés, mais le pourcentage d'origine ethnique a été calculé de façon indirecte à partir des pays ayant publié les cas. D'autres cas publiés en Australie

(représentant 1,8 % de la méta-analyse), mais non représentés dans les autres études, n'apparaissent pas sur le tableau. Un patient peut présenter une ethnicité avec une origine multiple (ex : Caucasien et Ashkénaze).

Etude (1 ^{er} auteur)	Dauvilliers 2002	Arnulf 2005	Arnulf 2008	Lavault 2015
Origine de l'échantillon	Europe	Mondial	Amérique du Nord, Europe	France
Nombre de patients	30	168	108	120
Caucasiens, %	100	61,9	98,6	96,7
Africains, %	0	0,6	0	4,2
Asiatiques, %	0	31,5	0	0,8
Latino-américains, %	0	2,4	0,9	0,8
Origine juive, %	Donnée manquante	16,1	13,9	5,0

Tableau 6. Répartition des origines et ethnicités dans trois études de groupe et une méta-analyse répertoriant des patients souffrant du KLS.

Il est intéressant de noter la **rareté du syndrome dans les populations d'origine africaine et latino-américaine**. Ceci a déjà été remarqué dans l'étude de 2008 réalisée aux Etats-Unis, dans laquelle les populations africaines et hispaniques représentaient un quart de la population américaine, tandis que moins d'1 % des patients avec KLS ont ces origines ethniques. Il est possible que le syndrome soit moins facilement diagnostiqué dans ces populations compte tenu des croyances entretenues sur les maladies mentales. En effet, en Afrique, les enfants souffrant de handicap mental sont souvent considérés comme des « enfants-sorciers » (notamment devant le caractère transitoire de la pathologie, assimilé à une possession transitoire), porteurs de mauvais sort et sont stigmatisés à vie, parfois abandonnés par leur famille. Ils ne seraient ainsi ni diagnostiqués ni suivis. Il ne serait pas surprenant de découvrir que ce syndrome existait de tous temps, en France comme ailleurs, au temps où l'on stigmatisait la sorcellerie (Moyen-Age) bien avant la première description au 19^{ème} siècle. Mais compte tenu de l'arrêt spontané d'une crise, les prières et les pratiques des guérisseurs traditionnels auraient pu à maintes reprises, comme différents traitements proposés en Occident, avoir un semblant d'efficacité. Par analogie avec une autre maladie intermittente grave, plus d'un tiers des cas de bipolarité en Afrique seraient non diagnostiqués (Esan and Esan, 2015).

Avec une forte fréquence du syndrome notée en Asie dans la méta-analyse, et malgré la faible proportion de patients d'origine asiatique dans les autres études y compris la notre, une équipe de Taïwan a répertorié 30 enfants taiwanais, témoignant de la présence importante du syndrome sur ce territoire (Huang, *et al.*, 2012). Il faut noter que la forte activité d'un centre pédiatrique dans le suivi des pathologies du sommeil peut expliquer un plus grand recrutement de patients, sans que la prévalence du syndrome dans cette région ne soit réellement augmentée. Pourtant, il est étonnant d'avoir diagnostiqué autant de cas dans une île répertoriant seulement 23 millions d'habitants, alors qu'au Japon, où la population est 18 fois plus importante, et où les centres du sommeil sont très actifs (avec de nombreuses publications sur la narcolepsie), moins d'une dizaine de cas seulement ont été décrits. Ceci suggère des différences liées non pas au niveau économique ou en médecine du sommeil du pays, mais à des différences ethniques, les taiwanais étant d'origine Chinoise à la différence de la popu-

lation Japonaise. Le centre de sommeil de Pékin suivrait environ 44 patients avec KLS (Fan Hang, communication personnelle), mais la médecine du sommeil s'est développée plus récemment dans ce pays qu'au Japon ou à Taïwan.

ORIGINE RÉGIONALE

De la même façon, sans explication apparente, certaines régions de France ont une plus grande prévalence du syndrome, atteignant dans les **Pays de la Loire 5,4 cas par million**, soit trois fois plus que la prévalence mondiale. La **Picardie** est également touchée par cette augmentation, atteignant **4,7 cas par million**. Nous avons pensé dans un premier temps à un biais de recrutement compte tenu de la sensibilisation de certains centres du sommeil (Lille, Nantes) à cette pathologie et à adresser les patients sur notre centre, contrairement à d'autres. Ensuite, nous avons cherché à identifier des facteurs environnementaux communs à ces deux régions : climat, zones rurales, passage de fleuve. Aucun point commun spécifique n'a été mis en évidence. Il est plus vraisemblable qu'il y ait une véritable prévalence locale augmentée dans certains endroits, à l'échelle d'un pays (comme Israël) ou d'une région (comme les Pays de la Loire) révélant un **effet fondateur** de la maladie. Cet argument génétique est appuyé par les deux études indiquant une plus grande prévalence dans les populations d'origine juive, où l'endogamie est fréquente (Arnulf, *et al.*, 2005 ; Arnulf, *et al.*, 2008b).

Sans être une maladie familiale, notre étude confirme que des facteurs génétiques sont impliqués dans l'apparition de la maladie. En clinique, pour mieux comprendre les clusters régionaux, il serait intéressant de systématiquement construire un arbre généalogique sur trois générations, avec les origines, régions par régions de tous les individus de la famille. Si nous observons que parmi les aînés des patients il n'y a pas eu beaucoup de migration, cela pourrait confirmer cette hypothèse.

Nous avons stocké dans la mesure du possible l'ADN de parents de patients atteints et non atteints. Nous pourrions vérifier la transmission d'un polymorphisme particulier au sein d'un trio, et évaluer une surreprésentation éventuelle.

D'autre part, une étude en exome sequencing sur les échantillons d'ADN des familles multiplex pourrait apporter des arguments quant à l'expression de certains gènes. Compte tenu de la rareté du syndrome, cette technique semble plus simple à réaliser qu'une étude sur génome entier qui nécessite une quantité importante de cas.

*A l'Université de Stanford, une étude sur génome entier est en cours et centralise une grande partie des ADN de patients du monde entier : plus de 500 ADN de cas souffrant de KLS sont répertoriés. Un polymorphisme particulier a été décelé sur le gène *Trank1* avec une plus grande prévalence que dans la population contrôle. Mais de façon intéressante, ce polymorphisme avait déjà été mis en évidence dans la bipolarité (Chen, *et al.*, 2013). Ce gène est localisé sur le chromosome 3 et code pour une protéine exprimée très fortement dans le cerveau, notamment impliquée dans la réparation de l'ADN. Il faudrait plus de cas pour confirmer cette tendance, mais les études sur génome entier sont très prometteuses.*

I. 2. LE KLS EST-IL UNE MALADIE NÉO-NATALE/DÉVELOPPEMENTALE ?

LA PRÉVALENCE MASCULINE

Bien que Kleine ait décrit des filles atteintes de KLS en 1925 (Kleine, 1925), Critchley a considéré ces cas comme atypiques et considéré que la maladie touchait exclusivement les garçons (Critchley and Hoffman, 1942). Bien que les jeunes filles atteintes du syndrome aient progressivement été révélées, une **prédominance masculine** est restée, représentant **deux tiers des cas** diagnostiqués à l'échelle mondiale. Même si l'étude des cas américains répertoriés à Stanford comptait un peu plus de garçons que dans les autres études, ce sex ratio est retrouvé de façon très homogène dans la littérature, et confirmé dans notre étude (Lavault, *et al.*, 2015) (Figure 19).

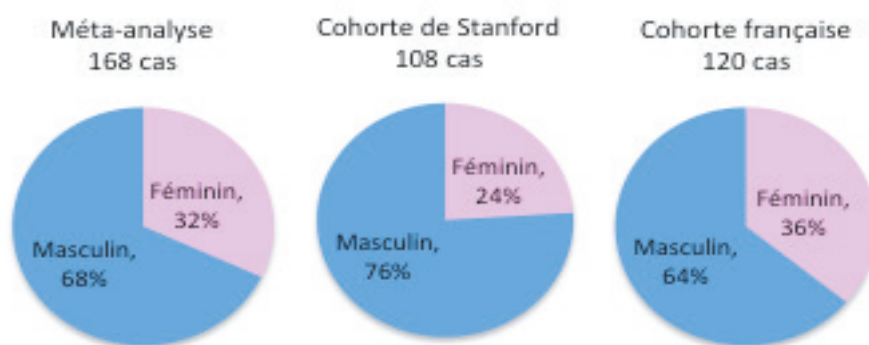


Figure 19. Sex-ratio représenté chez les patients souffrant de KLS dans les études de (Arnulf, *et al.*, 2005 ; Arnulf, *et al.*, 2008b ; Lavault, *et al.*, 2015).

De façon intéressante, il existe d'autres troubles pour lesquels il existe une plus grande prévalence masculine (30 à 50 % plus de garçons), en particulier dans plusieurs **troubles neuro-développementaux neuropsychiatriques** comme l'autisme et la schizophrénie, mais aussi dans la déficience intellectuelle, les troubles spécifiques du langage, le syndrome d'hyperactivité avec déficit de l'attention et l'épilepsie (Stevenson, *et al.*, 2000). Une étude génétique récente sur environ 16 000 enfants atteints de maladies neuro-développementales a mis en évidence une présence plus importante d'altérations génétiques chez les jeunes filles malades par rapport aux garçons (Jacquemont, *et al.*, 2014). Ces résultats étonnants ne stipulent pas seulement une plus grande vulnérabilité du sexe masculin mais aussi, et surtout, une plus grande « résistance » des filles dans le développement de ces maladies, puisqu'il faut plus d'anomalies génétiques pour qu'elles présentent le phénotype clinique. D'après les auteurs, les filles résisteraient mieux aux atteintes génétiques qui affectent le développement cérébral. Partant de ce constat, la prévalence masculine plus élevée dans le KLS pourrait révéler un trouble neuro-développemental du même ordre. De plus, les garçons semblent guérir plus difficilement que les filles, puisque toutes les filles de la cohorte de Stanford étaient guéries après 20 ans de maladie, contrairement à un peu moins de la moitié des garçons (Figure 20).

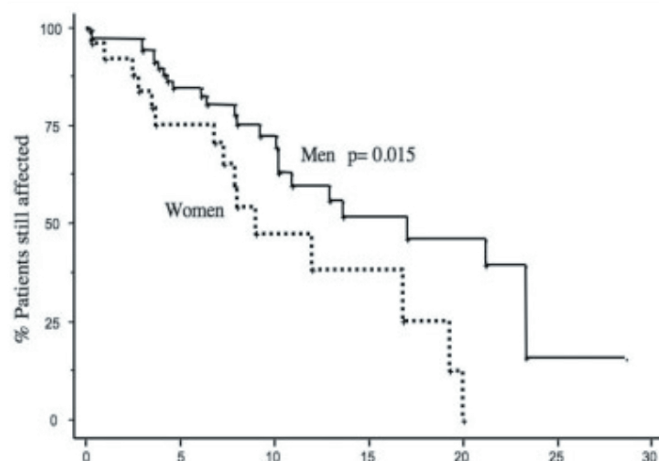


Figure 20. Courbe actuarielle de guérison des patients souffrant de KLS de la cohorte de Stanford (Arnulf, *et al.*, 2008b).

LES ANOMALIES NÉO-NATALES OU DÉVELOPPEMENTALES

Notre étude a également confirmé la forte proportion de patients (comparés aux volontaires sains) ayant souffert d'une **délivrance difficile à la naissance** ou d'une **naissance prématurée ou post-terme**. Ces difficultés concernent **34 à 45 % des patients** contre 7 à 26 % des volontaires sains, respectivement dans l'étude de Stanford et dans notre étude française (Arnulf, *et al.*, 2008b ; Lavault, *et al.*, 2015). Si globalement la proportion de patients concernés reste la même dans les deux études, celle des volontaires sains est plus importante dans notre étude, probablement à cause d'un interrogatoire face à face plus ciblé concernant ces complications, mais la proportion de sujets sains ayant souffert de complications à la naissance reste inférieure aux patients. Dans notre cohorte, quatre fois plus de patients sont nés avant 8 mois, par rapport aux contrôles. Les mécanismes sous-tendant un accouchement prématuré sont multiples et impliquent dans 70 % des cas une infection urogénitale maternelle ou un stress maternel ou fœtal (Gomez, *et al.*, 1995 ; Copper, *et al.*, 1996). D'autre part, il est intéressant de noter que 3 à 5 semaines avant l'accouchement, un pic de sécrétion d'estradiol provenant de précurseurs fœtaux est mesuré chez la mère, que l'accouchement arrive de façon prématurée ou non, indiquant que la naissance prématurée pourrait être programmée à l'avance (McGregor, *et al.*, 1995). Il est donc de plus en plus clair que le fœtus joue un rôle dans le déclenchement de sa propre délivrance. Certains auteurs avancent qu'une délivrance prématurée pourrait être le premier signe d'un dysfonctionnement hypothalamique (Swaab, 2006). Ainsi, il est difficile de savoir si une délivrance anormalement longue, difficile ou prématurée peut être le signe précurseur d'un trouble cérébral préexistant, ou si ces événements viendraient fragiliser le cerveau du bébé en le rendant plus vulnérable aux agressions ultérieures.

Quelle que soit la cause d'une naissance compliquée (programmée ou acquise), le cerveau semble perturbé dans le développement des **connexions neuronales** qui viennent à peine de commencer à se mettre en place. Ces difficultés de mise en place de certains réseaux neuronaux font partie d'une hypothèse avancée dans la plupart des maladies neuro-développementales, notamment dans la schizophrénie (Fossati, 2015). Particulièrement, une naissance prématurée peut affecter la **connectivité thalamo-corticale** qui se développe très rapidement avant la naissance, provoquant dans le développement de l'enfant des anomalies de maturation de réseaux qui sous-

tendent les fonctions de saillance, les fonctions exécutives, intégratives et cognitives (Toulmin, *et al.*, 2015). Compte-tenu des symptômes, il n'est pas exclu que des anomalies de connectivité thalamo-corticale soient impliquées dans les mécanismes physiopathologiques du KLS et ne se révèlent qu'à la fin du développement cérébral, c'est-à-dire à l'**adolescence**. En effet, les effets comportementaux d'un développement cérébral anormal émergent avec la maturation du cerveau, lorsque certaines régions commencent à jouer un rôle plus important dans le comportement. Dans ce sens, la région préfrontale et la région du gyrus angulaire (cortex pariétal inférieur) qui sont atteintes sur le plan fonctionnel dans le KLS, et impliquées dans les comportements les plus évolués, sont des régions qui continuent leur maturation jusqu'à l'adolescence (Fossati, 2015). L'**intermittence des symptômes** chez les patients souffrant de KLS révèle un mécanisme plus fonctionnel que structurel mais qui pourrait aussi tout à fait correspondre à des **compensations transitoires** entre les crises qui pallieraient aux désordres structuraux.

DÉCLENCHEMENT À L'ADOLESCENCE

Les premiers épisodes de KLS se manifestent entre 12 et 20 ans dans 80 % des cas (Arnulf, *et al.*, 2012). Cette donnée reste constante dans la littérature et est confirmée dans notre cohorte (Lavault, *et al.*, 2015). Notamment, l'occurrence du premier épisode coïncide souvent avec l'âge de la puberté (Arnulf, *et al.*, 2005). L'adolescence est une période critique pour les remaniements hormonaux mais également pour la fin du développement du système nerveux qui atteint sa maturité. L'atteinte des réseaux frontaux est décrite dans des troubles psychiatriques de plus en plus étudiés en imagerie fonctionnelle : les troubles de l'humeur, les troubles anxieux et les troubles neuro-développementaux. Il a été récemment suggéré que ces troubles pourraient avoir en commun une maturation anormale du cerveau adolescent, interagissant avec des facteurs psychosociaux et biologiques comme les modifications hormonales et pubertaires ou des facteurs génétiques (Paus, *et al.*, 2008). De façon intéressante, on retrouve une dysrégulation émotionnelle présente en condition non pathologique chez l'adolescent sain, sous-tendue par un déséquilibre de maturation entre cortex et structures sous-corticales (Casey, *et al.*, 2011). En effet, les structures sous-corticales et limbiques sont matures plus précocement par rapport au cortex préfrontal dont la maturation se fait tout au long de l'adolescence (Yurgelun-Todd and Killgore, 2006). Certains auteurs suggèrent que la persistance dans le temps d'un décalage de maturation entre les régions préfrontales régulatrices et les structures limbiques pourrait être à l'origine de l'apparition des troubles de l'humeur ou des troubles anxieux (Casey, *et al.*, 2008). Nous sommes en train d'explorer les modifications structurelles morphologiques ou de connectivités anatomiques sous-jacentes aux anomalies de perfusion visibles chez les patients avec KLS, ce qui nous permettra d'argumenter cette hypothèse neuro-développementale (étude 4).

Toutes ces données confirment que les patients souffrant du KLS sont plus souvent prématurés, avec plus de difficultés à la naissance et de retard au développement, avec une apparition des symptômes préférentiellement à l'adolescence, des anomalies de fonctionnement du lobe frontal, et constituent ainsi autant d'arguments importants pour l'hypothèse d'une maladie neuro-développementale. Si l'on suit cette hypothèse, le KLS pourrait être d'origine multifactorielle,

impliquant plusieurs gènes de vulnérabilité et des facteurs épigénétiques, au même titre que les troubles du spectre autistique, de la schizophrénie, de la psychose maniaco-dépressive, de l'épilepsie, des troubles du comportement alimentaire, des troubles anxieux et des troubles de l'attention-hyperactivité (van Loo and Martens, 2007). Etudier les réseaux, les connectivités anatomiques et fonctionnelles, et les quantités de matière grise/matière blanche en IRM multimodale chez les patients permettrait de comparer les anomalies potentielles observées avec ces autres maladies neuro-développementales connues.

I. 3. LE KLS EST-IL UNE MALADIE AUTOIMMUNE ?

Les maladies autoimmunes sont souvent caractérisées par une récurrence épisodique des symptômes, un âge de début jeune (comme dans la sclérose en plaque et le lupus) et un facteur infectieux lors du déclenchement (comme dans le syndrome de Guillain-Barré). Il est ainsi possible que des mécanismes auto-immuns soient en cause dans la genèse du KLS. Par contre, la prévalence des maladies auto-immunes est trois fois plus fréquente chez les femmes, alors que le KLS a une prédominance masculine (Voskuhl, 2011). Un certain nombre d'éléments en faveur d'une origine auto-immune du KLS sont retrouvés dans notre étude et celles d'autres équipes.

FACTEURS DÉCLENCHANTS INFECTIEUX

Lorsque des hypothèses de mécanismes auto-immuns sont avancées, il est souvent rappelé que les infections précèdent le premier épisode de KLS dans 72 à 96 % des cas, comme mentionné dans la méta-analyse de 2005 et l'étude taiwanaise de 2012 (Arnulf, *et al.*, 2005 ; Huang, *et al.*, 2012). Pourtant, dans l'étude de 2005, répertoriant les données de la littérature, 39 % des cas n'ont eu aucun évènement marquant avant le premier épisode et seulement 28 % auraient eu une infection. C'est donc 72 % de ceux qui ont déclaré avoir eu un évènement marquant qui ont eu une infection donc 44 % et non 72 % des cas étudiés. De la même façon dans l'étude de Y. Dauvilliers en 2002, seulement 16 (53 %) patients sur 30 ont eu une infection au début de la maladie (Dauvilliers, *et al.*, 2002). Dans l'étude taiwanaise qui met en évidence une corrélation entre la récurrence des crises et les pics de présence des virus dans l'environnement, les auteurs ont relevé les évènements précédents au moins un épisode de la première année de maladie, ce qui n'informe pas sur l'éventuel facteur déclenchant du tout premier épisode (Huang, *et al.*, 2012). Aucun évènement au cours de la première année de maladie n'a été relevé pour 10 % des patients et 77 % des patients ont présenté au moins une fois une infection des voies aériennes supérieures juste avant un épisode. Ce chiffre reste cependant plus élevé que dans notre cohorte, où seulement 46 % des patients ont présenté au moins une fois une infection avant l'occurrence ou la récurrence des épisodes.

Finalement, avec **40 % de déclenchement du 1^{er} épisode après une infection**, notre cohorte confirme la prévalence retrouvée dans la plupart des autres études (Tableau 7). Cependant, le manque de sommeil et le stress sont dans notre cohorte des évènements encore plus fréquents (45 % des patients concernés), ce qui avait déjà été remarqué dans la cohorte de Stanford (Arnulf, *et al.*, 2008b). Mais

les événements rapportés *a posteriori* sont toujours à interpréter avec précaution, et la présence d'une infection est plus facile à repérer dans le temps qu'un état de fatigue et de stress, qui peut arriver de façon très fréquente au cours d'une vie, et qui n'est pas forcément relié au déclenchement.

	Méta-analyse 2005	Stanford 2008	France 2015
Evènement avant le début	61 %	89 %	88 %
Syndrome grippal, infection des voies aériennes supérieures	25 %	25 %	32 %
Infection urinaire/gastro-intestinale	3 %	4 %	8 %
Alcool	4 %	23 %	20 %
Manque de sommeil	2 %	22 %	28 %
Stress inhabituel	1 %	20 %	16 %
Traumatisme crânien	4 %	9 %	5 %
Marijuana ou substances médicamenteuses	3 %	9 %	8 %

Tableau 7. Proportion de patients pour lesquels des événements déclenchants du 1er épisode de KLS ont été relevés, dans 3 études différentes (Arnulf, *et al.*, 2005 ; Arnulf, *et al.*, 2008b ; Lavault, *et al.*, 2015).

Les **pathogènes** incriminés dans le déclenchement des épisodes sont **divers**, et peuvent inclure le virus Epstein-Barr, le virus de la varicelle et du zona, le virus de l'herpès zoster, de la grippe, l'adénovirus et le virus grippal H1N1. Rarement, une sous-espèce de streptocoque a été relevée (Arnulf, *et al.*, 2012). Parfois les vaccins (contre la typhoïde et la tuberculose) ont aussi été associés au KLS. Dans notre cohorte, seulement 4 (3 %) patients ont eu un vaccin (H1N1, n = 3, papillomavirus, n = 1) dans les trois mois avant le début de maladie. Or, un lien a été fait après 2010 entre l'infection par la souche virale H1N1 de l'hiver 2009-2010, le vaccin anti-H1N1 Pandemrix, et l'émergence de la narcolepsie-cataplexie, avec un pic de prévalence d'apparition de la narcolepsie, en particulier de l'enfant, au cours du printemps 2010 (Partinen, *et al.*, 2014). Les études cas-contrôles en Europe ont indiqué 2 à 5 fois plus d'exposition au vaccin chez les personnes devenues narcoleptiques après 2010 que chez les témoins sans narcolepsie (Dauvilliers, *et al.*, 2013). Ceci a conduit à suggérer une communauté de séquence d'épitope entre l'ARN viral H1N1 et l'hypocrétine, et à une réaction amplifiée chez les sujets vaccinés par Pandemrix (en raison d'un puissant adjuvant) porteurs du génotype HLA DQB1*06 : 02 (De la Herran-Arita, *et al.*, 2013). Ceci a conduit des familles d'enfants atteints de KLS à poser la question d'un lien temporel et causal entre vaccin Pandemrix et déclenchement du KLS (dont le début se repère plus facilement que le début d'une narcolepsie). Dans une analyse préliminaire, la fréquence de cas de KLS émergents après 2009 qui ont été vaccinés est bien inférieure à celle des témoins du même âge et sexe (Smaranda Leu-Semenescu, communication personnelle).

Il faudrait cependant faire une étude avec un plus grand nombre de témoins, en particulier ceux de l'étude NarcoFlu (Dauvilliers, et al., 2013) pour apporter une réponse définitive à ce questionnement sur l'influence du H1N1 dans le déclenchement du KLS, car les témoins ont été recrutés dans la même période.

RECHERCHE DE MARQUEURS D'AUTO-IMMUNITÉ

Certaines maladies neurologiques auto-immunes comme la sclérose en plaques (SEP) ou le lupus systémique se déclarent aussi chez le jeune adulte, quoi qu'un petit peu plus tardivement que chez les patients atteints de KLS (15-40 ans contre 12-20 ans). Cette période de la vie est particulièrement

à risque pour le développement de l'auto-immunité, même si les raisons de ce déclenchement restent énigmatiques. Dans le KLS, la manifestation des symptômes par poussées fait penser aux poussées de la SEP. Alors que les facteurs déclenchants n'ont pas été clairement identifiés, il est communément admis que la SEP est une maladie liée à l'activité anormale du système immunitaire affectant la gaine de myéline des fibres nerveuses chez un sujet génétiquement prédisposé à la maladie. A l'instar du KLS, des poussées de SEP peuvent être précipitées par des épisodes infectieux, sans que ceux-ci ne soient liés à un pathogène spécifique (Goodin, 2014). Dans plus de 95 % des cas de SEP, on retrouve des bandes oligoclonales dans le LCR, ce qui est aussi le cas dans le syndrome de Guillain-Barré, révélant de façon non spécifique une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (Andersson, *et al.*, 1994). La littérature scientifique ne fait pas état de cette production anormale d'anticorps au niveau du LCR chez les patients souffrant de KLS, en phase symptomatique ou asymptomatique, mais cette synthèse intrathécale n'a été recherchée que chez peu de patients (y compris chez 7 de nos patients, chez qui elle était absente en crise). Notamment, l'apparition des symptômes est souvent trop brutale (1 à 3 jours) après l'infection pour être liée à une réponse anormale du système immunitaire, ce qui suggère que l'infection et l'implication de l'immunité pourraient être simplement des facteurs précipitants.

CO-OCCURENCE DE MALADIES AUTO-IMMUNES ET ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

De façon surprenante, un des jeunes patients de notre cohorte a développé les symptômes cliniques et paracliniques d'une SEP peu après les premiers épisodes de KLS (Lavault, *et al.*, 2015). Nous l'avons considéré comme un cas secondaire de KLS, bien que le terme de **comorbidité** soit plus adéquat. Un autre cas similaire avait déjà été décrit dans la littérature, mais les auteurs ont plutôt conclu à un diagnostic différentiel (Testa, *et al.*, 1987). La co-occurrence de maladies auto-immunes n'est pas rare et serait liée à une prédisposition génétique commune affectant le système immunitaire. Une étude publiée récemment présentait un patient souffrant d'un purpura thrombopénique auto-immun préalablement au développement du KLS (Amirifard, *et al.*, 2015). Deux autres études ont mis en évidence la co-occurrence du KLS avec une maladie auto-immune neuropsychiatrique pédiatrique associée à une infection streptococcique (PANDAS), chez une fillette de 11 ans et un garçon de 9 ans (Das and Radhakrishnan, 2012 ; Gerardi, *et al.*, 2015).

Cependant, ces observations restent pour le moment **exceptionnelles** et les patients de notre cohorte ne présentent pas plus de maladies auto-immunes que les volontaires sains.

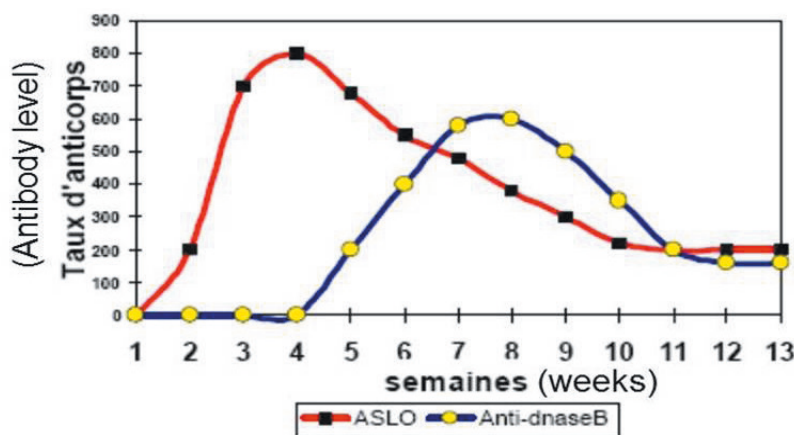
LIEN ENTRE INFECTIONS, INFLAMMATIONS ET PSYCHOSE

Les **infections** et la **réponse immunitaire associée** à ces infections sont de plus en plus reconnues pour leur implication dans la physiopathologie des **troubles neuropsychiatriques**. C'est le cas de la chorée de Sydenham et de la PANDAS, connues pour être déclenchées après une infection à streptocoques bêta-hémolytiques. Dans ces deux maladies, le taux des anticorps anti-streptococciques est remarquablement augmenté et les thérapies immunomodulatrices se montrent intéressantes (Williams and Swedo, 2015). La PANDAS présente des similarités avec le KLS, notamment dans la brutalité de l'apparition des symptômes (24-48h), et la symptomatologie essentiellement psychiatrique.

Ce syndrome est caractérisé par une apparition aiguë et brutale de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) souvent accompagnée d'un trouble de l'attention/hyperactivité, d'anxiété de séparation, de comportements d'opposition et de labilité émotionnelle (Gerardi, *et al.*, 2015). Des changements de personnalité, des troubles cognitifs, sensoriels et moteurs, un comportement régressif et occasionnellement une psychose, ne sont pas rares dans la PANDAS. La chorée de Sydenham se manifeste par une inflammation de circuits neuronaux, notamment des ganglions de la base, suite à une réponse immunitaire inadaptée. Ainsi, des symptômes neurologiques, notamment moteurs, s'ajoutent volontiers aux symptômes psychiatriques. Cette maladie a la particularité de guérir naturellement, comme la majorité des cas de Kleine-Levin.

Grâce à notre **collaboration** avec l'**Université de Stanford**, nous avons identifié, dans une très large cohorte, plus d'anticorps anti-streptococciques de type ASLO dans le sérum de patients en phase asymptomatique comparés aux contrôles. Mais ces taux ne sont pas liés à la récence d'une crise ou au début de la maladie. Ces anticorps ont souvent été incriminés dans les maladies auto-immunes. Mais notamment dans la narcolepsie, le taux d'anticorps reste élevé jusqu'à 3 ans après le début de la maladie, ce qui n'est pas le cas dans le KLS (Aran, *et al.*, 2009).

Ainsi, sans parler d'un mécanisme déclencheur ou de lien de cause à effet puisqu'aucune élévation d'ASLO n'a été trouvée en phase symptomatique, nous pouvons simplement conclure que les patients ont été **plus souvent en contact avec le streptocoque** bêta-hémolytique que les contrôles. Cependant, il convient d'être relativement vigilant quant à l'absence de réponse immunitaire détectable pendant les épisodes. En effet, les crises n'excèdent généralement pas 2 semaines et les taux d'anticorps ASLO ne commencent à s'élever qu'au bout d'une à deux semaines pour atteindre un pic de production 3 à 4 semaines après le contact infectieux, d'après la cinétique de production des anticorps (Figure 21). Les prises de sang « en crise » chez les patients souffrant de KLS sont rarement datées en terme durée de crise. Pourtant, le moment du prélèvement semble important. De plus, il faut savoir qu'environ 20 % des personnes infectées n'ont pas d'augmentation du titre des ASLO, c'est pourquoi il est intéressant de coupler à une détection du taux des anti-dnase B (ADB), beaucoup plus spécifique, mais dont la production est encore plus lente.



(from "Monographie sur le rhumatisme articulaire aigu", 2000, Ministère de la Santé, Algérie)

Figure 21 - Cinétique des anticorps ASLO et ADB lors d'une infection streptococcique A.

D'autre part, il a été montré que les **mécanismes inflammatoires et infectieux**, associés à un polymorphisme génétique particulier, **accroissaient le risque** de développer une **psychose** de type schizophrénie ou bipolarité (Avramopoulos, *et al.*, 2015). Dans ce contexte, il a été montré que les taux de protéine C-réactive sont augmentés chez les patients souffrant de schizophrénie, de dépression unipolaire et probablement de bipolarité (De Berardis, *et al.*, 2008 ; Singh and Chaudhuri, 2014). Cette mesure a été effectuée chez 108 patients comparés à des volontaires sains, et aucune augmentation de la protéine C-réactive n'a été détectée (Arnulf, *et al.*, 2008b).

MARQUEURS INFLAMMATOIRES DANS LES LIQUIDES BIOLOGIQUES

Par analogie, la dépression peut avoir un lien avec des processus inflammatoires, via notamment l'élévation des taux sériques de **cytokines**, de façon cependant moins importante que dans les rhumatismes inflammatoires ou d'autres pathologies auto-immunes (Raison and Miller, 2011). Ce constat permet de noter que les cytokines ont la particularité de pouvoir traverser la barrière hémato-encéphalique, de pouvoir altérer les systèmes de neurotransmission cérébrale, monoaminergiques et glutaminergique, et d'être impliquées dans des changements comportementaux, comme la dépression, l'anxiété, la fatigue, le ralentissement psychomoteur, l'anorexie, les troubles cognitifs ou du sommeil (Capuron and Miller, 2011 ; Haroon, *et al.*, 2012).

Dans une étude récente, une réaction immunitaire anormale a été recherchée dans le sérum de 13 patients avec KLS en crise comparés à leur sérum prélevé hors crise (données appariées), et chez 14 patients en crise indépendants de 15 patients hors crise. Aucune anomalie n'a été mise en évidence pendant les épisodes de KLS (Kornum, *et al.*, 2015). Même si la longueur d'un épisode ne semble pas reliée à la circulation de facteurs inflammatoires dans le sang, il est possible que les processus inflammatoires soient brefs et donc difficilement détectables, ou que l'inflammation ne soit détectable que dans le LCR, ce qui n'a pas encore été confirmé. En effet, lorsqu'une ponction lombaire est réalisée dans le but d'éliminer les diagnostics différentiels de KLS, une protéinorachie peut être analysée en crise, et aucune anomalie n'a été décrite dans la littérature. Selon Kornum *et al.*, ces résultats négatifs n'excluent pas que les crises soient déclenchées par une infection. Il est également possible que les infections révèlent un déficit immunitaire rare (comme dans l'encéphalite herpétique) ou provoquent une décompensation d'anomalies métaboliques.

INFLAMMATIONS CÉRÉBRALES

La présence de **stigmates inflammatoires cérébraux** chez trois patients autopsiés, et notamment la présence massive de **lymphocytes** au niveau thalamique et hypothalamique chez deux d'entre eux, est un argument en faveur de l'implication d'une **réaction immune** (Takrani and Cronin, 1976 ; Carpenter, *et al.*, 1982 ; Fenzi, *et al.*, 1993). Ces deux derniers patients sont décédés pendant un épisode (l'un s'est étouffé lors d'un épisode d'hyperphagie, l'autre est décédé des complications d'un épisode d'agitation). Le troisième, avec des stigmates inflammatoires plus modérés au niveau cortical et hypothalamique, est décédé des complications d'un cancer, en dehors d'un épisode. Un seul patient, pourtant atteint d'un KLS primaire typique, ne montre pas de signes d'infiltrats inflammatoires (Koerber, *et al.*, 1984). La présence de cellules immunitaires dans le cerveau peut être expliquée par

une **augmentation temporaire de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique**, laissant pénétrer les lymphocytes dans le cerveau, de façon aspécifique. Il est intéressant de noter que l'alcool et les traumatismes crâniens, qui déclenchent près d'un quart des premiers épisodes de KLS et un tiers des épisodes récurrents, sont notablement connus pour augmenter cette perméabilité (Lo, *et al.*, 2001). Ils pourraient faciliter le passage de certaines cellules du système immunitaire (notamment les lymphocytes) du sang vers le LCR.

Ainsi, même si une réaction inflammatoire peut être observée en lien avec un dérèglement de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, cela ne révèle pas forcément un mécanisme auto-immun initial.

ASSOCIATION AVEC UN GÉNOTYPE HLA

L'association entre le système HLA et les maladies auto-immunes est reconnue. L'idée de faire des typages HLA chez les KLS a été dans un premier temps utile, compte tenu de l'hypersomnie majeure, pour démontrer que les mécanismes immunogénétiques étaient différents de la narcolepsie. En effet, un seul des 11 premiers cas analysés partage le HLA DQB1*06 : 02 que l'on trouve chez 98 % des cas de narcolepsie (Visscher, *et al.*, 1990 ; Manni, *et al.*, 1993 ; De Villard, *et al.*, 1997).

Les résultats de prévalence des types de HLA sont difficilement comparables d'une étude à l'autre en l'absence des données brutes, car ils sont parfois exprimés en fréquences alléliques, et parfois en pourcentage de patients portant l'allèle (ce qui ne permet pas de différencier les homozygotes des hétérozygotes). D'après les données identifiables, les fréquences alléliques des différents haplotypes ont été répertoriées dans le Tableau 8 ci-dessous.

HLA DQB1	02	03	04	05	06	06 : 02
Europe Dauvilliers 2002 (n = 30)	28,3 %	36,7 %	1,7 %	16,7 %	16,7 %	inconnu
Monde Arnulf 2008 (n = 108)	20,5 %	39,1 %	1,9 %	14,8 %	23,8 %	10,5 %
Taiwan Huang 2012 (n = 12)	8,4 %	41,6 %	12,5 %	16,7 %	20,8 %	12,5 %
France Lavault 2015 (n = 120)	25,3 %	29,3 %	3,1 %	17,8 %	24,4 %	9,4 %
Population française *	15,4-26,9 %	46,7 %	1,9-3 %	16,7-20,6 %	24,6-28 %	8-15,7 %

Tableau 8. Fréquences alléliques du HLA-DQB1 (typage basse résolution) chez les patients atteints du KLS.

* Les données de la population française sont issues de www.allelefre-quencies.net.

L'étude des 30 patients européens et l'étude des 12 patients taiwanais montrent respectivement une prévalence plus élevée du HLA DQB1 02 : 01 et de DQB1 06 : 02 chez les patients par rapport aux contrôles (Dauvilliers, *et al.*, 2002 ; Huang, *et al.*, 2012). Ces résultats n'ont pas été confirmés par les deux plus grandes études de cohorte contrôlées, dont la nôtre, où aucun haplotype n'est significativement plus présent chez les patients par rapport aux contrôles (Arnulf, *et al.*, 2008b ; Lavault, *et al.*, 2015). De plus, les proportions de chaque haplotype sont tout à fait similaires dans les deux études répertoriant des populations de même origine ethnique (plus de 96 % de caucasiens). Il est intéressant de noter que plusieurs cas familiaux sont porteurs de l'allèle HLA DQB1 02 : 01 : un patient et sa mère tous deux homozygotes (Dauvilliers, *et al.*, 2002), un père homozygote et ses cinq enfants dont trois sont homozygotes (Bahammam, *et al.*, 2008), et chez un frère et sa sœur de notre cohorte.

Cependant, cet haplotype n'est pas retrouvé dans notre deuxième famille multiplex (un père et sa fille) ni dans les études de jumeaux monozygotes, au contraire porteurs des HLA DQB1 03 : 02 et 06 : 01 (Peraita-Adrados, *et al.*, 2012 ; Ueno, *et al.*, 2012). Ces résultats confirment qu'aucun haplotype HLA DQB1 n'est spécifiquement associé au KLS.

EFFICACITÉ DES TRAITEMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES

Le traitement le plus efficace dans la prévention de la récurrence des crises de KLS est actuellement le lithium, avec une efficacité complète ou partielle chez 25 à 68 % des patients (Kellett, 1977 ; Arnulf, *et al.*, 2008b ; Frase, *et al.*, 2013 ; Sveinsson, 2014). Cette efficacité a été confirmée récemment chez 130 patients de la cohorte française, avec plus d'un tiers de patients traités qui ne présentent plus d'épisode après presque deux ans de traitement en moyenne, contrairement à 3 % des patients non traités par le lithium (Leu-Semenescu, *et al.*, 2015).

Le lithium a démontré son efficacité dans le traitement des troubles psychiatriques depuis longtemps, mais ses propriétés anti-inflammatoires n'ont été identifiées que récemment (Diniz, *et al.*, 2013 ; Nassar and Azab, 2014). Par exemple, il réduit l'atteinte inflammatoire dans un modèle murin de sclérose en plaque (De Sarno, *et al.*, 2008). En effet, le lithium inhibe la glycogène synthétase kinase-3 β (GSK-3 β), enzyme qui joue un rôle-clé dans la régulation de la production des cytokines (Wang, *et al.*, 2011). L'inhibition de cette enzyme supprime ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires et augmente la production de cytokines anti-inflammatoires.

D'autre part, l'utilisation d'acétalozamide a montré dans un cas isolé son intérêt dans le traitement des épisodes (Kapson, *et al.*, 2014). Ce traitement agit notamment en faisant diminuer la tension intra-crânienne par son action anti-osmotique mais ne semble pas avoir de propriétés anti-inflammatoires. Par contre, dans l'hypothèse d'un mécanisme inflammatoire, la corticothérapie (par perfusion de corticostéroïdes) semble prometteuse en réduisant la durée et la sévérité des symptômes chez quelques patients. Ce traitement est à l'étude en ce moment dans notre cohorte.

L'efficacité, au moins partielle de ces traitements, semble être un argument modeste pour l'implication d'un mécanisme inflammatoire, mais nécessiterait des études plus approfondies.

Le KLS est-il finalement une affection inflammatoire/infectieuse/auto-immune ?

Globalement, nous manquons d'argument définitif pour une origine auto-immune, tant dans le déclenchement de la maladie que dans la récurrence des épisodes, même si un mécanisme inflammatoire cérébral, réactionnel, semble bien présent.

Pour compléter ces résultats, et avancer sur la piste d'une hypothèse auto-immune, il serait intéressant de :

- ***prendre en compte le traitement des patients (notamment le lithium, car il a tendance à supprimer les marqueurs inflammatoires) au moment des prélèvements cherchant à doser des marqueurs inflammatoires ;***
- ***continuer à mesurer la synthèse intrathécale d'immunoglobulines en prélevant du sérum et***

du LCR en même temps chez les patients ;

- *surveiller le nombre de crises chez les femmes enceintes pendant et après la grossesse. Il est admis que l'immunité en général se réduit pendant la grossesse, provoquant une sensibilité accrue aux infections (Kourtis, et al., 2014), et une modification de l'activité des maladies auto-immunes, sans que tous les mécanismes ne soient identifiés. En particulier, dans la SEP, l'activité de la maladie est réduite pendant le deuxième et le troisième trimestre avant de connaître un rebond en post-partum (Confavreux and Vukusic, 2002) ;*
- *faire des bilans systématiques plus complets avec détection d'anticorps anti-neuronaux (Anti-GAD65, anti-IA2, anti-SSM), anti-nucléaires, anticorps dirigés contre les canaux potassiques, anticorps antistreptococciques. Nous avons commencé à les faire en routine dans le service des pathologies du sommeil de la Pitié depuis 2011. Corréler les résultats obtenus avec le délai depuis l'apparition des premiers symptômes (l'avantage avec le KLS étant de pouvoir dater le jour exact du début de la maladie et de pouvoir ainsi faire des courbes de dosage en fonction du temps). Comparer les résultats avec des sérum contrôles (notre banque biologique NARCOBANK a permis d'en stocker plus de 800) ;*
- *chercher des anticorps ou des lymphocytes auto-réactifs dirigés contre des épitopes spécifiques du thalamus ou de l'hypothalamus présents dans le sérum ou le LCR de patients KLS en crise et hors crise. Comparer à des contrôles sains, ainsi qu'à des contrôles ayant d'autres maladies auto-immunes neurologiques (encéphalites auto-immunes notamment) ;*
- *étudier l'impact de perfusion de corticoïdes en crise : induisent-ils une diminution des symptômes ?*

I. 4. LE KLS EST-IL UNE MALADIE CIRCADIENNE/LIÉE AUX SYSTEMES D'ÉVEIL ?

L'aspect discontinu du sommeil et le décalage de la périodicité veille/sommeil rapporté par certains patients, observable en polysomnographie (Ugoljew, *et al.*, 1991), peut suggérer que l'horloge circadienne est dérégulée, de façon momentanée, le temps de la crise.

Dans notre étude, nous nous sommes demandés si les troubles du sommeil vécus en crise avaient des répercussions sur le **rythme circadien en période asymptomatique**, ce qui n'avait jamais été étudié jusqu'à présent. Le questionnaire utilisé, le test de vespéralité-matinalité de Horne & Ostberg (Horne and Ostberg, 1976), a mis en évidence une **préférence matinale** plus élevée chez les patients par rapport aux contrôles (Lavault, *et al.*, 2015). En général, les adolescents sains ont naturellement un retard de phase à cause de changements pubertaires dans la régulation circadienne et homéostatique du sommeil, et se retrouvent souvent en privation de sommeil à cause des contraintes sociales (Hagenauer, *et al.*, 2009). Ce retard de phase ne semble pas exister chez les patients souffrant du KLS. Et d'ailleurs, ils **se couchent plus tôt et dorment en moyenne 30 minutes de plus** que les contrôles du même âge (Lavault, *et al.*, 2015). Certes, une bonne hygiène de sommeil fait partie des recommandations médicales à l'issue du diagnostic de KLS, pour réduire le nombre de crises. Il est donc possible que l'on observe les effets de ces recommandations. Cependant, nous avons fait remplir ce questionnaire à la première visite, avant laquelle il n'y a eu que rarement des recommandations de ce type. Une bonne hygiène de sommeil est en effet recommandée car dans notre cohorte le **manque de sommeil** est un **facteur déclenchant** d'un épisode de KLS dans 28 % des cas et dans 41 %

des récurrences, proportion non éloignée du déclenchement par les infections (Lavault, *et al.*, 2015). Les patients rapportaient souvent comme cause déclenchante un changement de rythme (passage du rythme scolaire aux vacances), une période d'examen, un voyage avec ou sans changement d'altitude. Ainsi, dans ces situations, les régulateurs « sociaux » de l'horloge biologique étaient modifiés. De plus, l'alcool déclenche aussi un quart des épisodes, et est connu pour être un perturbateur du rythme circadien (Hasler, *et al.*, 2012).

Il n'y a pas eu de bénéfice préventif des traitements par la mélatonine et la lumbinothérapie dans le KLS (Crumley, 1998 ; Kornreich, *et al.*, 2000). De façon intéressante, le **lithium**, qui a montré son efficacité dans la prévention des rechutes, a aussi des **effets chronobiotiques**. Il a notamment un impact sur la sécrétion de mélatonine en décalant le cycle chez le rat (Seggie, *et al.*, 1983). Il est connu pour influencer les processus circadiens dans les troubles bipolaires en allongeant la période du rythme circadien (Engelmann, 1972) et en augmentant la resynchronisation de l'horloge (McCarthy, *et al.*, 2013). Par son action inhibitrice de l'enzyme GSK3- β , le lithium régule l'expression de plusieurs gènes de l'horloge circadienne, comme le gène *period2* (Li, *et al.*, 2012). L'expression de ce gène est d'ailleurs également modulée par le valproate, un autre des traitements préventifs privilégiés des crises dans le KLS (Johansson, *et al.*, 2011). Ces traitements, en favorisant la resynchronisation de l'horloge, notamment en cas de perturbation extérieure, pourraient empêcher le déclenchement d'un mécanisme inflammatoire au niveau de l'hypothalamus.

L'imagerie cérébrale et les études post-mortem ont montré une **atteinte hypothalamique** que nous confirmons dans notre étude en scintigraphie cérébrale, mais la résolution spatiale des techniques d'imagerie ne permettent pas d'identifier précisément la région affectée (Kas, *et al.*, 2014). Ce dysfonctionnement hypothalamique apparaît dans des cas individuels lors des épisodes (Hong, *et al.*, 2006 ; Itokawa, *et al.*, 2009 ; Haba-Rubio, *et al.*, 2012 ; Lo, *et al.*, 2012). Dans notre cohorte, cette hypoperfusion n'est pas exacerbée par l'émergence d'une crise, mais persiste de façon constitutive entre les crises : ceci fait rechercher un dysfonctionnement plus continu de l'hypothalamus. Plusieurs auteurs ont cherché des dérèglements des profils de sécrétion hormonaux en crise (hormone de croissance, TSH, prolactine, cortisol, mélatonine) pour valider une dysfonction transitoire de l'axe hypothalamo-hypophysaire, mais les résultats sont inconstants d'une étude à l'autre (Chesson, *et al.*, 1991 ; Malhotra, *et al.*, 1997) et n'ont pas été répliqués dans une série de cinq patients (Mayer, *et al.*, 1998).

Deux systèmes d'éveil majeurs, l'**hypocrétine** et l'**histamine**, sont situés dans l'hypothalamus. L'hypocrétine peut être un peu diminuée lors des épisodes, par rapport à sa sécrétion de base chez le même patient, sans atteindre les effondrements observés dans la narcolepsie (Dauvilliers, *et al.*, 2003 ; Bourgin, *et al.*, 2008 ; Lopez, *et al.*, 2015). Quant à l'histamine, une équipe de Montpellier a trouvé une diminution en crise dans le LCR d'un patient sévère, alors qu'elle est légèrement augmentée chez le deuxième patient (Lopez, *et al.*, 2015). En effet, il a été montré chez l'animal que l'activité hypocretinergique augmente significativement avec le mouvement et durant la veille active en comparaison avec la veille calme (Wu, *et al.*, 2002). Ainsi, la baisse transitoire du taux d'hypocrétine pourrait inversement être une conséquence de la baisse d'activité globale vécue pendant une crise de KLS, d'autant plus importante que la crise est sévère en termes d'apathie et d'asthénie.

Toutes ces études indiquent que l'inflammation au niveau de l'hypothalamus semble épargner le noyau supra-chiasmatique, compte tenu de l'absence d'anomalies dans les profils de sécrétion des hormones, notamment la mélatonine. Ainsi, **le KLS ne semble pas être une pathologie circadienne**, mais pourrait plutôt être liée à une anomalie des systèmes d'éveil (autres que les systèmes hypocrétinergique et histaminergique déjà exploré).

Il serait intéressant d'étudier l'évolution du rythme circadien au cours d'une crise et après celle-ci. Il serait intéressant de corrélér une actimétrie sur plusieurs jours, un score d'apathie et les dosages d'hypocrétine dans le KLS. La ponction lombaire étant un acte invasif extrêmement désagréable pour le patient, ces mesures peuvent être cependant difficiles à réaliser.

I. 5. LE KLS EST-IL UNE MALADIE NEURO-MÉTABOLIQUE ?

De façon remarquable, les **encéphalopathies métaboliques** peuvent avoir un déclenchement et un arrêt brutal (**caractère on/off**), comme ce qui est observé dans la moitié des crises de KLS. Les causes des encéphalopathies métaboliques sont bien souvent multifactorielles, et peuvent être favorisées par une infection, une prise excessive de protéine ou un jeûne prolongé. L'absence de facteurs déclenchants identifiables chez plus de 10 % des patients, et la variabilité des facteurs font du KLS un **trouble neuro-métabolique potentiel**. Cependant, la prise excessive de viande et le jeûne prolongé n'ont pas été identifiés comme des facteurs déclenchants dans le KLS. Ainsi, Gadoth *et al.* ont comparé le régime alimentaire des patients Israéliens avec KLS, sans identifier que ces patients seraient plus ou moins observants à un régime particulier (Gadoth, communication personnelle).

Les **encéphalopathies neuro-métaboliques** sont en général d'origine toxique (médicament, alcool) ou peuvent révéler un trouble ionique, endocrinien, une insuffisance rénale, cardiaque, respiratoire aigüe ou hépatique (associé à des anomalies génétiques). Différents troubles peuvent être révélés par la mesure de métabolites toxiques pour le cerveau : acidose métabolique avec ou sans cétose, hyperammoniémie (dans le cas du déficit en ornithine transcarbamylase), hypoglycémie, hyperlactatémie. Ces **métabolites** tels que les porphyrines (Green and Cracco, 1970 ; Vollmer, *et al.*, 1981 ; Goldberg, 1983) les dosages d'acides aminés (Frösher, *et al.*, 1991) ou lactate (Pike and Stores, 1994) **n'ont pas été retrouvés en concentration toxique** dans ces quelques cas de KLS publiés. Une chromatographie des acides organiques urinaires, une lactatémie et une ammoniémie sont réalisées systématiquement dans notre centre pour maintenant plus de 100 patients sans anomalie particulière.

Les atteintes neurologiques récurrentes d'origine métabolique se manifestent comme une encéphalopathie diffuse. Le tracé EEG est ralenti, alors que l'IRM et l'analyse du LCR sont normaux comme dans la plupart des cas de KLS. Les facteurs déclenchants comme l'alcool et les infections pourraient faire décompenser un dysfonctionnement métabolique (Kornum, *et al.*, 2015). En effet, ces deux derniers facteurs ont en commun l'augmentation du métabolisme basal en général, et notamment le catabolisme. Ce catabolisme augmentant, s'il est couplé à un dysfonctionnement enzymatique,

pourrait engendrer une accumulation d'acides aminés ou de protéines à des concentrations toxiques. L'hypothèse d'une anomalie au niveau de la barrière hémato-encéphalique pourrait s'ajouter au dysfonctionnement et contribuer au phénomène neurotoxique.

Malheureusement, notre étude de cohorte n'apporte aucun argument pour cette hypothèse. Cependant, l'hypothèse que le KLS soit une encéphalopathie neuro-métabolique ne peut pas encore être totalement exclue.

II. MÉCANISMES HYPOTHÉTIQUES DES SYMPTÔMES

Dans notre cohorte, les symptômes représentant le **cœur du syndrome** sont l'**hypersomnie** (ou un état d'hypoéveil), les **troubles cognitifs** (100 % des patients), la **déréalisation** (96 %), et l'**apathie** (93 %) (Lavault, *et al.*, 2015). Même si la désinhibition comportementale, représentée par une agressivité, une plus grande impolitesse, des comportements stéréotypés ou régressifs sont présents chez 87 % des patients, la présence d'hypersexualité et de mégaphagie est plus mitigée, avec moins de la moitié des patients concernés. Parmi les 74/120 (45 %) des patients ayant expérimenté des épisodes de mégaphagie, seulement la moitié ont un appétit augmenté en crise. Dans un tiers des cas, les patients ont plutôt une perte d'appétit. Et le reste des patients est totalement indifférent à la prise de nourriture. Ainsi, la mégaphagie correspond plus à une désinhibition comportementale, frontale, automatique, plutôt qu'à un besoin physiologique ou une réelle absence de satiété. Enfin, la présence d'hallucinations, de délires, d'agitation ou d'excitation n'est pas rare puisqu'environ un tiers des patients est concerné par ces symptômes proches d'un état hypomaniaque. Nous avons choisi de centrer nos recherches sur le mécanisme de deux symptômes majeurs, l'apathie et la déréalisation, et qui ont été peu étudiés auparavant.

II. 1. L'APATHIE DANS LE KLS

CARACTÉRISATION DE L'APATHIE DANS LA COHORTE FRANÇAISE

Pendant longtemps, les études de patients souffrant de KLS se focalisaient beaucoup sur les symptômes de désinhibition, et les patients apathiques n'étaient pas aussi facilement diagnostiqués, possiblement aussi parce que les symptômes négatifs sont moins visibles. Dans notre cohorte (Lavault, *et al.*, 2015), les patients **en crise**, pour **93 %** d'entre eux, se montrent **désintéressés des activités sociales** (ne voient pas leurs amis, n'utilisent pas internet ou leur téléphone portable), et **se négligent souvent physiquement** (pas de prise de douche spontanée, de maquillage, de coiffure habituelle). Nous avons pour la première fois quantifié cette absence de motivation, en utilisant une **échelle d'auto-évaluation** utilisée dans de nombreux troubles neurologiques et psychiatriques (Starkstein, *et al.*, 1992). Les scores obtenus en crise à l'échelle d'évaluation de l'apathie de Starkstein sont **extrêmement élevés** avec un score médian à **33/42** (Lavault, *et al.*, 2015), étonnamment supérieurs à ceux trouvés dans la perte d'auto-activation psychique (causée par une lésion bilatérale inflammatoire ou vasculaire des ganglions de la base) où le score médian est de 22/42 (Leu-Semenescu, *et al.*, 2013). De façon intéressante, l'apathie est très fréquente dans les pathologies affectant le lobe frontal ou les ganglions de la base. Ainsi, dans les dégénérescences lobaires fronto-temporales de forme comportementale (DLFTc), elle touche 62-89 % des patients (Mendez, *et al.*, 2008 ; Quaranta, *et al.*, 2012). Elle apparaît dans l'anoxie cérébrale détruisant les pallidum internes ou lors de lésions focales vasculaires du noyau caudé, des pallidum ou des noyau dorso-médian des thalami, entraînant une apathie massive : c'est la perte d'auto-activation psychique, prototype de l'apathie sévère (pour revue (Levy and Dubois, 2006)). Elle est aussi fréquente dans les maladies neurodégénératives des ganglions de la base, comme la paralysie supranucléaire progressive, la maladie de Parkinson et la maladie de Huntington (Litvan, *et al.*, 1996 ; Hamilton, *et al.*, 2003).

L'ensemble de ces données suggère : 1/ que de toutes les maladies neuro-psychiatriques, le KLS, en état de crise, est l'un des plus fort pourvoyeur d'apathie. Lorsqu'une crise se déclenche, quasiment tous les patients sont concernés par une apathie très sévère (score ≥ 28 pour 79 % des patients) ; 2/ Le fait que l'apathie apparaisse surtout dans les pathologies touchant les lobes frontaux ou les ganglions de la base avec lesquels ils sont inter-reliés interroge sur le parallèle qui peut être fait entre ces pathologies, les circuits cérébraux touchés et le KLS. Enfin, la phénoménologie du KLS étant très particulière (associant, notamment au moment des crises l'hypersomnie, la fatigue intense et l'apathie), cela questionne sur les mécanismes physiques (rôle du sommeil, de la fatigue) et cognitivo-comportementaux (dysfonctionnement cognitif, trouble motivationnel ?) à l'origine de l'apathie.

Dans une sous-population de 20 patients (étude 4), nous avons caractérisé davantage cette apathie grâce aux dimensions explorées dans l'échelle **d'apathie de Lille (LARS)**. Toutes les dimensions sont drastiquement affectées en crise. La **dimension la plus altérée** est la **curiosité intellectuelle**, regroupant les sous-scores liés aux centres d'intérêts, à l'intérêt pour la nouveauté, aux efforts volontaires et à la vie sociale. Les patients décrivent très bien en crise avoir peur d'aller à l'extérieur, d'être confronté à un voisin ou au regard des gens dans la rue. Ils sont aussi déstabilisés par la nouveauté et préfèrent se retrouver dans un environnement familier. En général, ils ne veulent plus voir leurs amis, ce qui serait vécu comme très désagréable, et coupent les liens sociaux par sms, téléphone et internet. La **deuxième dimension la plus affectée** est la **prise d'initiative**, regroupant les activités de la vie quotidienne et l'autonomie qui sont difficilement assurées (faire le ménage, débarrasser, faire une activité divertissante, prendre un rendez-vous, se préparer pour sortir). Les patients connaissent aussi un émoussement affectif mis en évidence par une implication émotionnelle moins importante (s'inquiéter pour ses proches, rire ou pleurer devant un film) et sont diminués dans leur capacité d'auto-évaluation des conséquences de leurs actions (auto-critique), qui correspond au feedback affectif de leur propre comportement. A noter qu'il paraît difficile d'avoir un retour critique sur des choix de comportements si la prise de décision elle-même est altérée. Cependant, **l'affaiblissement de la capacité d'auto-critique a tendance à persister** chez les patients **en dehors des crises** comparé à leur état en crise ($p = 0,058$), alors que le score à l'échelle de Starkstein et les sous-scores de toutes les autres dimensions de la LARS se normalisent en phase asymptomatique, au point d'être comparables aux volontaires sains. Par rapport à l'échelle de Starkstein, cette échelle est capable de détecter des dimensions de l'apathie plus subtiles en inter-critique.

Ces deux échelles de quantification démontrent la sévérité de l'apathie que connaissent les patients en crise, ce qui n'avait jamais été établi auparavant. Cependant, il apparaît que **toutes les dimensions de la LARS sont affectées**. Cela peut conduire à plusieurs interprétations possibles concernant les mécanismes générateurs d'apathie dans le KLS : 1/ Comme les dimensions isolées ont toutes une composante affectivo-émotionnelle et motivationnelle, l'apathie pourrait être due à des facteurs affectivo-motivationnel ; 2/ Toutefois, les mécanismes cognitifs (comme par exemple la difficulté de planification ou l'inertie cognitive) ne sont pas isolés par la LARS, il n'est donc pas possible d'éliminer une composante cognitive à cette apathie ; 3/ Enfin, l'atteinte de toutes les dimensions pourraient aussi pointer vers un mécanisme plus général ou en amont des facteurs affectif ou cognitif, comme par exemple l'impact du sommeil ou de la fatigue sur la génération des comportements.

Dans les prochains chapitres, nous allons examiner les arguments en faveur des hypothèses ci-dessus.

APATHIE DU KLS : L'IMPACT DE LA FATIGUE ?

Tous les patients en crise se plaignent d'une **fatigue intense**, au moins au début de la maladie, quand l'apathie est la plus sévère, et au début des épisodes. On peut faire l'hypothèse que l'apathie peut être une simple résultante de la fatigue intense que ressentent les patients en crise. Il ne s'agit probablement pas de la résultante de l'hypersomnie, car même lorsque les patients ne dorment pas, ils restent souvent dans leur lit, allongés, dans le noir, à ne rien faire.

L'asthénie dans sa composante psychique pourrait bloquer par anticipation la volonté d'agir devant la **représentation de l'effort** que cela demande. Ainsi, un patient rapporte : « Le simple effort de parler me semble trop important ». Cela pourrait-il rejoindre l'asthénie psychique de la dépression ? En effet, le sentiment dépressif est présent chez 70 % des patients en crise. L'apathie est d'une grande fréquence dans la dépression et peut être considérée comme une composante de celle-ci, (Marin, *et al.*, 1994 ; Andersson, *et al.*, 1999). Toutefois, il faut noter que les antidépresseurs n'ont aucune efficacité dans le KLS, témoignant d'un mécanisme différent. De plus, même les patients sans symptôme dépressif en crise sont apathiques.

Est-il possible que l'asthénie dans sa composante physique joue un rôle important ? Le moindre mouvement semble difficile à produire. Un patient en crise suivi dans notre service a été filmé chez lui, allongé, montrant un regard vide, fixe, accompagné d'une amimie globale et d'absence de mouvement et de clignement des yeux (Arnulf, *et al.*, 2012). Il ne parvient à répondre à son père que par un marmonnement inaudible, après une latence de temps importante. Les patients ont rarement la volonté même d'agir. La persévérance à l'effort est une dimension de la LARS particulièrement affectée chez les patients durant la crise (étude 4). Est-il possible, comme cela a été rapporté dans la perte d'auto-activation psychique, par lésions des ganglions de la base, qu'il existe un **découplage entre la motivation et l'action**, empêchant le sujet « d'énergiser » l'action (Schmidt, *et al.*, 2008) ? En d'autres termes, l'asthénie pourrait correspondre à l'incapacité de transférer l'énergie nécessaire entre le système de la motivation (valorisant le comportement) et le système effecteur moteur. Globalement, pour avoir un comportement dirigé vers un but, la valeur du comportement doit être supérieure à la contrainte due à l'effort et il est probable que ces deux versants de la balance soient affectés dans le KLS. Pour pouvoir différencier ces deux aspects, il faudrait utiliser une tâche comportementale, déjà existante, permettant d'évaluer indépendamment la gestion de l'effort physique et la sensibilité à la récompense. Ces deux aspects sont respectivement sous-tendus d'une part par l'insula antérieure, le cortex cingulaire antérieur dorsal et le cortex pariétal postérieur, et d'autre part par le cortex frontal ventro-médian (Skvortsova, *et al.*, 2014). Nous verrons dans les chapitres suivants si ces systèmes anatomiques sont affectés dans le KLS.

UN TROUBLE MOTIVATIONNEL ?

Le *verbatim* des patients et les questionnaires d'apathie utilisés dans notre étude montrent que la **composante motivationnelle** à la base des intentions (émotions, intérêt pour ses proches, pour la nouveauté, feedback affectif) est clairement affectée chez les patients en crise. Toutes les dimen-

sions de la LARS qui sont touchées en crise dans le KLS impliquent la **capacité à valoriser ou à contextualiser** une action. On peut donc envisager que durant la crise les patients ont des difficultés motivationnelles correspondant à une relative incapacité à valoriser correctement l'action. En outre, la tendance à avoir une capacité d'autocritique diminuée par rapport aux volontaires sains montre que les patients ont probablement une difficulté à évaluer les conséquences de leurs actions, ce qui penche aussi vers un **trouble motivationnel persistant a minima**. La fragilité de cette faculté interviendrait à l'étape de l'évaluation du comportement, selon le modèle de Brown et Pluck (Figure 22) (Brown and Pluck, 2000). Ces difficultés de valorisation et d'évaluation des conséquences de l'action permettraient d'expliquer (au moins partiellement) la réduction des activités volontaires. Les troubles de la valorisation et de la contextualisation et de sensibilité à la récompense sont associés à des lésions frontales orbito-ventrales et ventro-médianes en lien avec le striatum ventral. Il est possible que ces régions soient affectées dans le KLS.

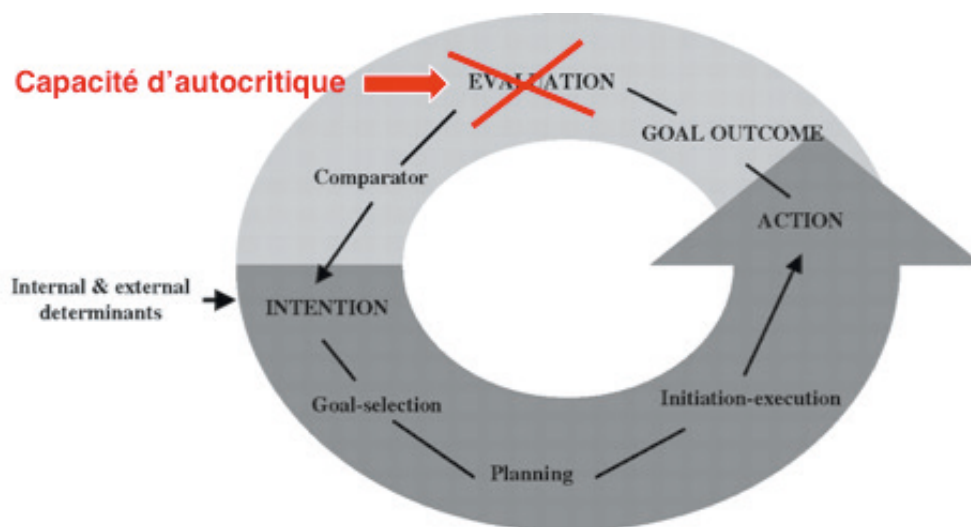


Figure 22. Schématisation de l'atteinte du feedback affectif chez les patients en dehors des épisodes de KLS, selon le modèle de Brown et Pluck (2000).

UN TROUBLE DU CONTRÔLE COGNITIF ?

Le questionnaire de Starkstein et la LARS utilisés dans nos études ne permettent pas spécifiquement d'étudier cette dimension. De plus, il a rarement été envisagé de tester les fonctions exécutives des patients en crise, compte tenu de leur état très apathique et peu coopérant. Pourtant, les troubles cognitifs font partie des symptômes cardinaux du KLS : 98 % des patients disent avoir des troubles de la concentration, 91 % sont confus avec une désorientation dans le temps ou dans l'espace, 87 % sont incapables de faire deux choses en même temps, 77 % ont des troubles de la mémoire et 76 % des patients sont lents dans leur débit de parole en crise (Lavault, *et al.*, 2015). S'il n'a pas encore été possible de tester formellement les patients en crise, les bilans neuropsychologiques **hors crise** n'ont révélé qu'un **trouble dysexécutif a minima** (Uguccioni, *et al.*, 2015). Les patients présentent plutôt une **inertie cognitive** (avec un plus faible rappel libre total en mémoire épisodique), quelques **fluctuations attentionnelles** avec une plus grande fatigabilité (rappel auditivo-verbal à court terme diminué et plus grand nombre d'erreurs) et un **léger ralentissement de la vitesse de traitement** de l'information (plus faibles performances à la vitesse de temps de lecture des premières planches

du Stroop, plus faible temps de réponse au Hayling test). Aucun signe de déficit frontal affectant la mémoire de travail, la flexibilité mentale ou la capacité d'inhibition n'a été mis en évidence chez 122 patients en phase intercritique comparés à des volontaires sains.

Ces données suggèrent que le circuit dorsal impliquant le cortex préfrontal dorso-latéral et le striatum dorso-latéral est affecté en crise chez les patients avec KLS et *a minima* hors crise. D'après le modèle de R. Lévy et B. Dubois, l'apathie résultant de troubles cognitifs peut être due à une **difficulté à élaborer la séquence d'actions** à effectuer ou à une **difficulté à retrouver les informations** à partir de la mémoire à long terme, ou encore à un **oubli de l'objectif** recherché à cause d'un déficit attentionnel. Des lésions impliquant le cortex préfrontal dorso-latéral et le striatum dorsal peuvent se manifester par un déficit purement cognitif portant essentiellement sur le raisonnement et la planification. Les patients de notre cohorte disent, pour 92 % d'entre eux, avoir des difficultés à lire. Certains disent lire les phrases sans comprendre. D'autres semblent perturbés par les difficultés attentionnelles et les troubles de la mémoire de travail. Certaines tâches sensées être automatisées semblent remises en question, révélant un défaut de planification en rapport avec la mémoire à long terme. Un patient décrit par exemple ne plus savoir mettre les chaises sur la table pour pouvoir passer le balai dessous. L'atteinte du circuit cognitif en crise pourrait être sous-tendue par trois phénomènes indépendants : (i) soit le circuit dorsal est dysfonctionnel (impliquant directement le cortex préfrontal dorso-latéral), (ii) soit la partie associative des ganglions de la base est dysfonctionnelle (impliquant le noyau caudé dorso-latéral et le noyau dorso-médian du thalamus) (iii) soit la connexion entre les systèmes motivationnel et cognitif est défaillante via un dysfonctionnement du cortex préfrontal mésial assurant la jonction entre les deux.

RELATION ENTRE L'APATHIE ET LES AUTRES TROUBLES COMPORTEMENTAUX

En crise, 87 % de nos patients présentent une désinhibition sociale, caractérisée par une plus grande impolitesse, une agressivité, un comportement inadapté à l'environnement (Lavault, *et al.*, 2015). Cette proportion est étonnamment proche du pourcentage de patients affectés par l'apathie (93 %). De la même façon, la proportion de patients souffrant de mégaphagie ou d'absence spontanée de prise de nourriture est quasiment identique dans la cohorte française (45 % vs 39 %). Les patients de notre cohorte peuvent avoir des comportements transitoirement désinhibés (marqués pour les deux tiers à moins de la moitié des cas par une hypersexualité ou une mégaphagie) malgré une apathie quasiment continue.

L'association d'une apathie, d'une désinhibition, des troubles alimentaires et parfois de l'hypersexualité dans une seule et même maladie est rare. Pourtant, la DLFTc et le syndrome de Klüver-Bucy présentent ces caractéristiques. Dans ces deux pathologies, il y a une atteinte des parties orbitaires et dorso-médianes du cortex frontal (DLFTc), et du lobe temporal polaire et médian (syndrome de Klüver-Bucy et DLFTc).

L'apathie (déficit d'initiation de l'action) et la désinhibition (déficit d'inhibition de l'action) sont sous-tendus par des régions partiellement différentes au sein du lobe frontal, mais elles ont en commun d'être des comportements non adaptés à l'environnement, qui altèrent vraisemblablement la cognition sociale (Zamboni, *et al.*, 2008). Ces comportements inappropriés socialement pourraient

résulter d'un défaut d'identification des signaux sociaux et émotionnels provenant de l'environnement (Cerami and Cappa, 2013). Le système de codage de valeurs en fonction du contexte serait déstructuré, depuis les préférences simples, comme les préférences alimentaires, jusqu'à des jugements affectant la morale ou le comportement social (Tremblay and Schultz, 1999).

Etonnamment, les préférences alimentaires des patients en crise de KLS changent dans 55 % des cas, les patients focalisant sur un aliment, mangeant des plats qu'ils n'ont pas l'habitude d'apprécier ou préférant des aliments plus sucrés ou plus salés. De plus, la modification de jugement des valeurs pourrait contribuer à la perception que leur personnalité change, ce qui est remarqué pour 100 % des patients dans l'inventaire de dépersonnalisation/déréalisation de Cox et Swinson (cf. Table supplémentaire 1 de l'étude 2). Il y a également dans la démence fronto-temporale des changements dans l'appétence pour certains aliments.

La désinhibition comportementale des patients, lorsqu'elle se manifeste, pourrait ressembler à un comportement hypomaniaque comme lors des épisodes maniaques de la bipolarité. La désinhibition dans le KLS se manifeste aussi par des difficultés de shifting, de flexibilité mentale avec des comportements stéréotypés et répétitifs (par exemple chanter sans arrêt ou se masturber jusqu'au sang, sans réussir à permuer vers une autre activité), ce qui rappelle plutôt un syndrome frontal, où le contrôle cognitif ou comportemental est altéré.

Le point commun de toutes les pathologies où l'apathie se manifeste de façon notable est la présence de dysfonctionnement au sein des lobes frontaux, des ganglions de la base ou du circuit des ganglions fronto-sous-cortico-frontaux. En outre, la proximité phénoménologique avec des états plus permanents comme la DLFTc et le syndrome de Klüver-Bucy suggère que le KLS affecte momentanément les mêmes réseaux cérébraux que ces deux pathologies, c'est à dire les régions fronto-temporales médianes et les circuits sous-cortico-frontaux. Dans cette perspective, ce symptôme du KLS pourrait constituer un syndrome sous-cortico-frontal (et temporal antérieur) intermittent, affectant principalement le circuit ventral, impliqué dans les aspects affectifs et motivationnels de l'action volontaire. De plus, le dysfonctionnement sévère du contrôle affectif en crise peut s'insérer dans le dysfonctionnement de réseaux impliqués dans la cognition sociale (Figure 23). Ces réseaux sous-tendent les réponses émotionnelles à l'environnement, la capacité à inférer un état mental à autrui, l'empathie et la capacité de perception des actions et des émotions des autres. En plus d'un défaut de valorisation des comportements, certains de ces circuits pourraient être affectés dans le KLS.

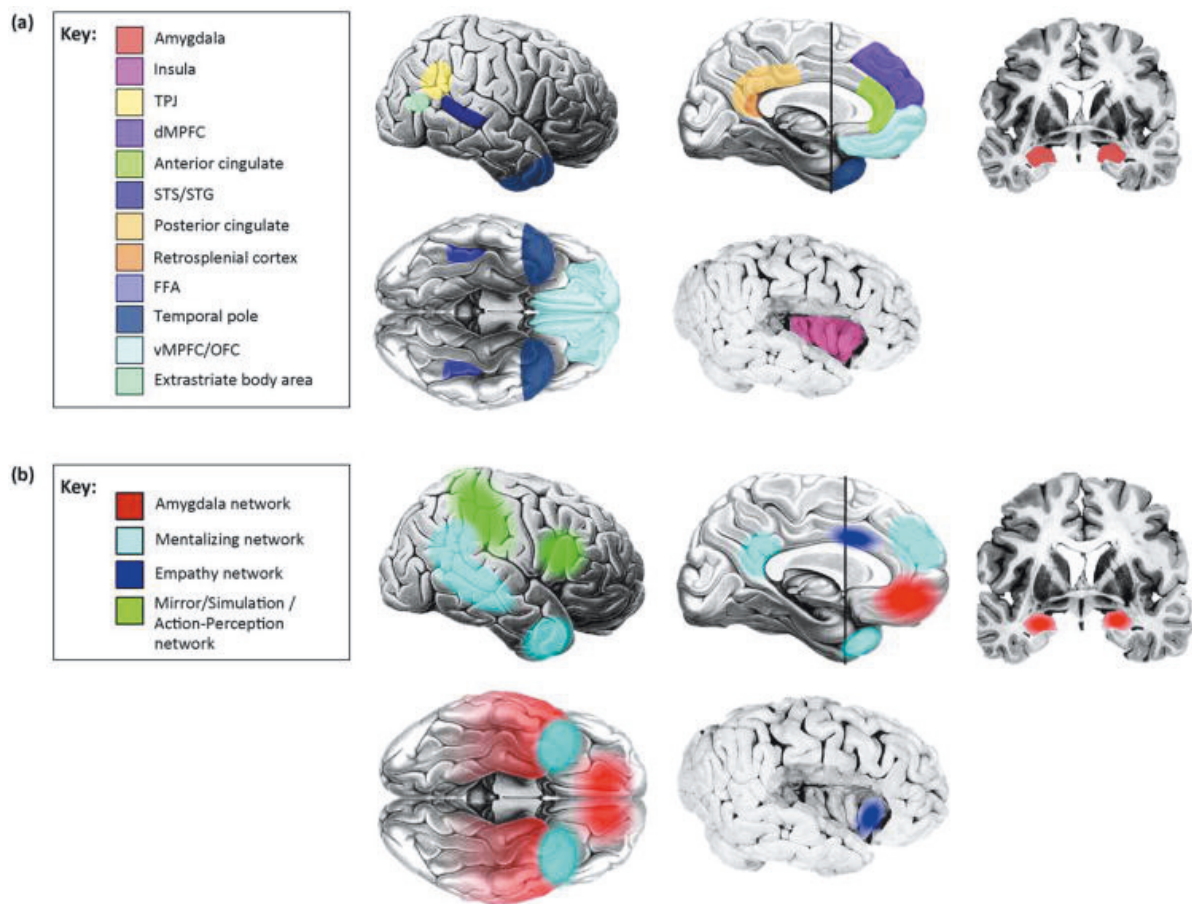


Figure 23. (a) Structures. Seulement certaines structures impliquées dans la cognition sociale sont représentées. TPJ, jonction temporo-pariétale ; dMPFC, cortex préfrontal dorsomédial ; STS/STG, gyrus temporal supérieur, FFA : aire fusiforme des visages ; vMPFC/OFC, cortex préfrontal ventro-médian /orbito-frontal. (b) Réseaux. L'un est centré sur l'amygdale ; les fonctions de ce réseau sont de déclencher des réponses émotionnelles aux stimuli saillants de l'environnement social. Le second est un réseau dit de mentalisation, réunissant des régions corrélées au repos et qui sont activées par la pensée au sujet des états mentaux internes des autres. Un troisième réseau est recruté lors de l'implication de l'empathie. Un quatrième est impliqué pendant l'observation de l'action des autres, y compris de leurs expressions émotionnelles. A noter que toutes les régions impliquées dans ces 4 réseaux ne sont pas représentées, notamment des régions sous-corticales et appartenant au tronc cérébral. Extrait de l'article de Kennedy et Adolphs (Kennedy and Adolphs, 2012).

LES CORRÉLATS NEURONAUX DE L'APATHIE DANS LE KLS

Dans notre étude en scintigraphie cérébrale, les patients en crise (comparés à des volontaires sains ou à eux-mêmes en période asymptomatique) avaient une **hypoperfusion corticale** au niveau du cortex préfrontal orbito-ventral (gyrus frontal médian, AB 11, et gyrus frontal inférieur, AB 47), du cortex préfrontal dorso-médian (partie médiane de l'AB 8), de la partie postérieure du cortex temporal supérieur droit (AB 22), de la jonction temporo-pariétale droite (AB 39) et du pôle temporal (AB 38). Une hypoperfusion **sous-corticale** a également été mise en évidence au niveau du thalamus droit. En dehors des épisodes, alors que l'apathie ne semble plus s'exprimer cliniquement, une hypoperfusion (en comparaison avec les volontaires sains) de structures corticales et sous-corticales **persiste** dans notre étude. Au niveau cortical, le cortex préfrontal ventro-médian (AB 25), le cortex orbito-ventral (AB 11), la partie antérieure du gyrus temporal supérieur (AB 22) et l'insula gauche sont concernés, de même qu'au niveau sous-cortical avec le thalamus, l'hypothalamus et le noyau caudé.

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la perfusion cérébrale et le score d'apathie à l'échelle d'apathie de Starkstein, mais cela est probablement dû au choix de l'outil de mesure d'apathie qui n'a pas permis de trouver de grandes variations entre les patients (apathie très sévère pour la quasi-totalité des patients). D'autre part, les corrélations avec l'échelle d'apathie de Lille n'ont pas pu être réalisées car les données n'ont pas été acquises au même moment et ne concernaient pas les mêmes patients. Malgré cette absence de corrélation apparente, l'ensemble des régions décrites comme hypoperfusées, en crise et en dehors de crise, nous semblent pertinentes avec les données de la littérature concernant les réseaux cérébraux affectés en relation avec l'apathie. En effet, les principales structures hypoperfusées appartiennent aux **circuits préfronto-sous-corticaux préfrontaux**. En outre, au-delà de l'apathie, les régions fronto-temporales et sous-corticales concernées sont probablement impliquées dans les troubles comportementaux du KLS. Nous nous proposons dans les chapitres ci-dessous de discuter de chacune des zones hypoperfusées au regard de leur implication éventuelle dans l'apathie et des autres grands troubles comportementaux du KLS.

1. Les régions sous-corticales

Le thalamus

Une **atteinte thalamique** est très **fréquemment** décrite dans la symptomatologie du KLS (Arnulf, *et al.*, 2012). Des infiltrats inflammatoires ont été retrouvés chez deux patients sur quatre au niveau du thalamus dans les études de cas *post-mortem*. Le thalamus est préférentiellement hypoperfusé en crise (Hong, *et al.*, 2006 ; Billings, *et al.*, 2011 ; Huang, *et al.*, 2012) mais montre dans des cas isolés une hyperperfusion (Itokawa, *et al.*, 2009) ou un hypermétabolisme (Dauvilliers, *et al.*, 2014). Dans cette dernière étude, il est intéressant de souligner l'utilisation du ¹⁸F-FDG qui est parfois utilisé pour repérer des foyers infectieux ou inflammatoires (Kubota, *et al.*, 1992). D'autre part, une étude de cas en spectrométrie par résonance magnétique a trouvé une baisse de N-AA au niveau du thalamus, suggérant une atteinte de la santé du tissu neuronal dans cette région. De plus, une autre étude de cas a révélé une augmentation de glutamine dans le thalamus, révélant un excès de glutamate dont la neurotoxicité est avérée (Billings, *et al.*, 2011). Ainsi, ces études révèlent un dysfonctionnement ou une inflammation du tissu thalamique.

La résolution spatiale de notre étude en SPECT ne permet pas de définir avec certitude la région hypoperfusée du thalamus (Kas, *et al.*, 2014). Globalement, c'est la partie postérieure droite qui semble la plus affectée, probablement au niveau du pulvinar. Les études anatomiques *post-mortem*, plus précises, avaient déjà montré une atteinte du pulvinar chez un patient, mais également une atteinte du thalamus médian, latéro-dorsal, et des noyaux intralaminaires. Le thalamus paramédian et postérieur font partie des noyaux associatifs du thalamus (Figure 24). La région intralaminaire est plutôt impliquée dans le **contrôle du niveau de conscience et l'éveil**.

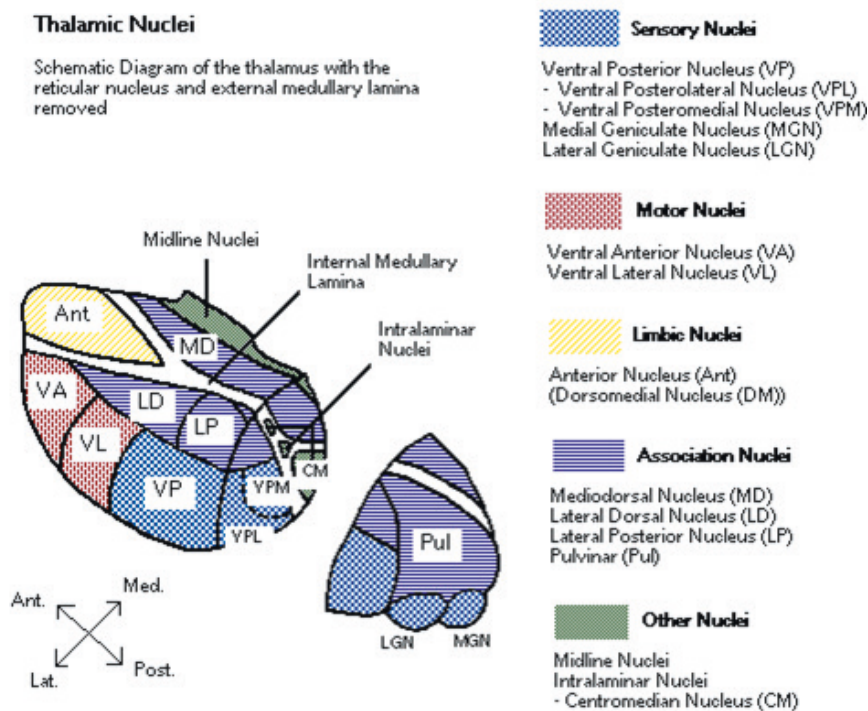


Figure 24. Les noyaux du thalamus. D'après <https://quizlet.com/20807819/neuro-exam-3-flash-cards/>

Plusieurs études montrent que l'atteinte para-médiane du thalamus a des conséquences importantes sur les fonctions cognitives et le comportement. En particulier, un syndrome frontal dans lequel prédomine une apathie très sévère a été décrit dans les atteintes para-médianes impliquant des lésions des noyaux dorso-médians du thalamus (Bogousslavsky, *et al.*, 1991 ; van Domburg, *et al.*, 1996 ; Engelborghs, *et al.*, 2000 ; Ioannidis, *et al.*, 2013). Ces observations cliniques sont d'autant plus impressionnantes que les lésions sont très localisées. Le thalamus entretient des connexions étroites et réciproques avec le cortex préfrontal. Ainsi, des lésions thalamiques peuvent provoquer une hypoperfusion frontale (due à la déafférentation post-infarctus), associée à des déficits cognitivo-comportementaux de type frontal (Alexander, *et al.*, 1980 ; Friedman, *et al.*, 1990 ; Van Der Werf, *et al.*, 1999 ; Engelborghs, *et al.*, 2000). Dans le modèle de R. Lévy et B. Dubois, le thalamus est impliqué dans les **aspects à la fois motivationnel et cognitif** des comportements dirigés vers un but. A noter que ces deux aspects ne sont pas sous-tendus par les mêmes réseaux neuronaux (Stanton, *et al.*, 2013). Ainsi, les noyaux dorso-médian du thalamus peuvent être subdivisés en deux parties, la partie magno-cellulaire en relation avec les régions orbitaires « limbiques » du cortex préfrontal et la partie parvocellulaire, en connexion avec le cortex préfrontal dorsolatéral (pour revue (Alexander, *et al.*, 1986 ; Hoover and Strick, 1993)). Ainsi, un dysfonctionnement des régions médianes du thalamus peut rendre compte à la fois de troubles du contrôle cognitif et comportemental. Dans notre étude, il n'est pas possible d'indiquer, du fait de la résolution anatomique limitée, si les deux parties du thalamus sont hypoperfusées.

Le noyau caudé

Le noyau caudé est hypoperfusé chez nos patients en période asymptomatique. De manière générale, des lésions au niveau du noyau caudé dorsal provoquent des troubles cognitifs de type dysexécutif (troubles de la planification, de la mémoire de travail et de la mise en place de stratégies cognitives) et une apathie sévère (Jankovic and Tolosa, 2007 ; Cognat, *et al.*, 2010 ; Levy, 2012). Ain-

si, les patients avec une lésion uni- ou bilatérale des noyaux caudés présentent une apathie majeure se manifestant principalement par une inertie cognitive. Typiquement, les patients n'arrivent pas à générer de **nouvelles stratégies** et présentent des **difficultés de shifting** d'un comportement à l'autre. Ces difficultés sont décrites par les patients de notre cohorte en crise. Des troubles similaires sont observés après des lésions du cortex préfrontal dorso-latéral, s'expliquant par les fortes connexions anatomiques et fonctionnelles entre le cortex préfrontal dorsal et la partie dorsale du noyau caudé (Alexander, *et al.*, 1986 ; Levy, *et al.*, 1997 ; Haber, 2003).

Une atteinte du striatum, et particulièrement des noyaux caudés a souvent été décrite dans les études d'imagerie fonctionnelle dans le KLS, bien que les anomalies soient visibles essentiellement en période symptomatique (et non en période asymptomatique), soit par une hypoperfusion (Hong, *et al.*, 2006 ; Itokawa, *et al.*, 2009 ; Huang, *et al.*, 2012), soit par un hypo ou un hypermétabolisme (Haba-Rubio, *et al.*, 2012 ; Lo, *et al.*, 2012). De plus, une baisse de transporteur dopaminergique dans le striatum a été rapportée chez un patient en crise, comparé à la fixation en dehors de l'épisode chez ce même patient (Hoexter, *et al.*, 2010).

Chez nos patients hors crise, **quelques difficultés cognitives subsistent**. La faiblesse de récupération mnésique au rappel libre du test des RL-RI et le faible QI non verbal révèlent une difficulté à trouver des stratégies adéquates dans la résolution des problèmes (Ugucioni, *et al.*, 2015). Les autres fonctions exécutives comme les capacités de shifting ou la mémoire de travail ne sont pas altérées. Le cortex préfrontal dorso-latéral ne montrant pas d'anomalie de perfusion, nous supposons que les quelques faibles difficultés dysexécutives retrouvées chez les patients souffrant du KLS soient sous-tendues par l'hypoperfusion *a minima* du noyau caudé. Dans ce sens, dans le KLS, une observation isolée d'une co-hypoperfusion du cortex préfrontal dorso-latéral / ganglions de la base a été rapportée dans une étude (Hong, *et al.*, 2006). De plus, une équipe suédoise a mis en évidence des difficultés en mémoire de travail verbale utilisant des phrases de plus en plus complexes chez huit patients (Engström, *et al.*, 2009). La même équipe avait trouvé une hypoperfusion des noyaux caudés (Landtblom, *et al.*, 2003) en période asymptomatique chez quatre patients. L'hypoperfusion du cortex préfrontal dorso-latéral pourrait dans ce cas là résulter d'une déconnexion avec les noyaux caudés. De manière générale, il est donc possible que les difficultés cognitives et l'inertie cognitive des patients soient, au moins en partie, sous-tendues par un dysfonctionnement du noyau caudé.

2. Les structures corticales

Le cortex préfrontal ventral et orbito-médian (CPFvOM)

Les patients présentent une hypoperfusion permanente du cortex préfrontal orbito-ventral (gyrus frontal médian, AB 11) encore plus marquée en crise avec une augmentation de la zone hypoperfusée au niveau du gyrus frontal inférieur (AB 47) et du cortex préfrontal ventro-médian (AB 25). Ces régions, impliquées dans des processus communs, notamment motivationnels sont très proches anatomiquement, définissant le CPFvOM (Figure 25).

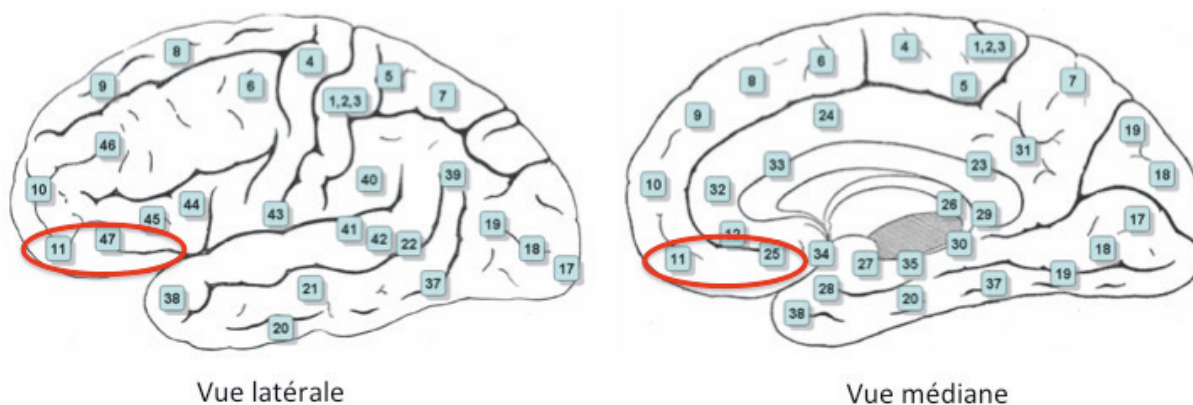


Figure 25. Schématisation des aires de Brodman. Issu de https://fr.wikipedia.org/wiki/Aires_de_Brodman

Le CPFvOM est central pour l'**adaptation** à toutes les situations et contribue de façon critique aux fonctions exécutives dépendantes des composantes motivationnelles (Donoso, *et al.*, 2014). Le CPFvOM est sensible à la **valeur contextuelle** d'une récompense, plus qu'à sa valeur absolue (Schultz, *et al.*, 2000). Cette observation indique l'importance du CPFvOM dans le **comportement social**. Notamment, il est impliqué dans la perception affective et non cognitive de la théorie de l'esprit (Shamay-Tsoory, *et al.*, 2006).

Les patients en crise décrivent la peur d'aller vers l'inconnu, l'incapacité à s'adapter à un nouveau contexte, à gérer l'incertitude et à répondre à un contexte social imprévu. Ils préfèrent rester dans un environnement familier, ne pas être confronté au regard des autres, ne pas communiquer avec leurs amis, même les plus proches. Le désintérêt très fort pour toutes les activités fait penser à un syndrome amotivationnel que l'on retrouve associé aux symptômes dépressifs et anxieux dans lequel le cortex préfrontal ventro-médian est affecté (Roy, *et al.*, 2012). De plus, malgré leur apathie, les patients peuvent aussi être impulsifs, irritables et agressifs dans 87 % des cas. Cette désinhibition sociale rappelle ce que l'on peut observer dans un syndrome orbito-frontal.

D'autre part, les patients conservent une tendance à la **réduction** de leur **capacité d'autocritique** sur leur propre comportement en dehors des épisodes. De façon intéressante, des lésions du CPFvOM ont aussi montré une diminution des capacités d'évaluation des conséquences de ses futures actions (Eslinger and Damasio, 1985). Ainsi, des lésions du CPFvOM conduisent à une insensibilité à la récompense, altérant en retour le nombre d'actions volontaires dirigées vers un but (Noonan, *et al.*, 2012).

Globalement, l'hypoperfusion du CPFvOM dans le KLS pourrait sous-tendre à la fois l'effondrement de la motivation, la désinhibition sociale des patients en crise et la tendance à la difficulté d'auto-évaluation comportementale en dehors des crises.

Ces arguments anatomo-cliniques renforcent l'idée que le KLS est une pathologie neuropsychiatrique affectant les systèmes affectifs, au même titre que les troubles anxieux ou de l'humeur. Cette hypothèse est appuyée par l'efficacité avérée des thymorégulateurs dans l'espacement des crises de KLS. Le lithium pourrait ainsi agir en régulant la réponse émotionnelle et en évitant que le système ne décompense.

Le cortex préfrontal dorso-médian (CPFdm)

L'hypoperfusion du CPFdm émerge chez les patients en période symptomatique, et n'apparaît pas du tout en dehors des épisodes. Ainsi, cette région semble une région-clé dans l'émergence des symptômes du KLS. Des lésions du CPFdm peuvent entraîner un **déficit d'auto-activation**, affectant sensiblement la prise d'initiative, et constituant l'une des formes les plus intenses d'apathie (Levy and Dubois, 2006). Des lésions bilatérales du CPF médian peuvent provoquer un mutisme akinétique ou une aphasie transcorticale motrice, caractérisés par une absence spontanée de parole ou de mouvement contrastant avec un examen neurologique normal (Ardila and Lopez, 1984 ; Nagarajan, *et al.*, 2004). En effet, les patients, malgré cette absence de comportement spontané, sont tout à fait capables de réaliser une action sous une contrainte externe forte et soutenue. Cela renvoie à un **déficit d'énergétisation des comportements**, décrit dans le modèle de R. Lévy et B. Dubois. De façon intéressante, dans le KLS, ces plaintes sont récurrentes chez les patients en crise. Il est difficile d'évaluer les processus cognitifs impliqués dans l'apathie, si en amont la motivation elle-même est drastiquement effondrée. Ceci dit, malgré cet effondrement affectif, les patients sont la plupart du temps capables de faire une action mais ne trouvent pas les ressources nécessaires pour y arriver, ce qui suggère que les deux mécanismes peuvent être conjointement affectés et pourraient expliquer l'apathie extrêmement sévère expérimentée par les patients.

De plus, les régions médianes du cortex préfrontal sont connues pour être notamment associées au **self**, à la référence à soi et à l'**attribution d'une valeur** à son action (Seitz, *et al.*, 2009). Ainsi, en crise, la composante affective de la motivation semble drastiquement affectée, tant au niveau des valeurs attribuées à ses propres comportements qu'à celles inférées aux autres. Même si le cortex préfrontal dorso-latéral ne montre pas d'anomalies en scintigraphie cérébrale en crise, l'hypoperfusion du cortex préfrontal dorso-médian sous-tendrait l'**incapacité à initier une action suite à un défaut de valorisation**. L'incompréhension des codes intérieurs et extérieurs empêcherait d'avoir des comportements dirigés vers un but.

Partie antérieure du gyrus temporal supérieur et insula

L'insula et la région la plus antérieure du gyrus temporal supérieur, notamment le pôle temporal présentent une hypoperfusion en phase symptomatique (AB 38) et en phase asymptomatique (AB 22 et insula) comparés aux volontaires sains. Ces anomalies sont latéralisées à gauche.

Le pôle temporal, avec le cortex orbito-frontal, est impliqué dans le **contrôle affectif**, notamment dans les réponses émotionnelles et sociales (Hynes, *et al.*, 2006).

L'insula a non seulement un rôle important dans le **traitement des informations négatives** et dans la **cognition sociale** (partie antérieure), mais aussi dans la **douleur** et dans le traitement des **informations somato-sensorielles** (partie postérieure). Certains patients en crise disent ne plus ressentir la douleur. L'altération des sensations de toucher (perception du frottement, des textures sous les doigts) avec des difficultés à reconnaître la température de l'eau sous la douche et la modification du goût a été relevée dans plus de 60 % des cas. Notamment, l'insula est l'une des structures-clés

dans la perception de la saveur et l'intégration goût-odeur des aliments (Small, *et al.*, 2004). D'après le modèle de J. Morris représenté ci-dessous, un dysfonctionnement de l'insula dans ce cas là pourrait expliquer l'altération du **traitement conscient de l'expérience sensorielle** (Morrisj, 2002).

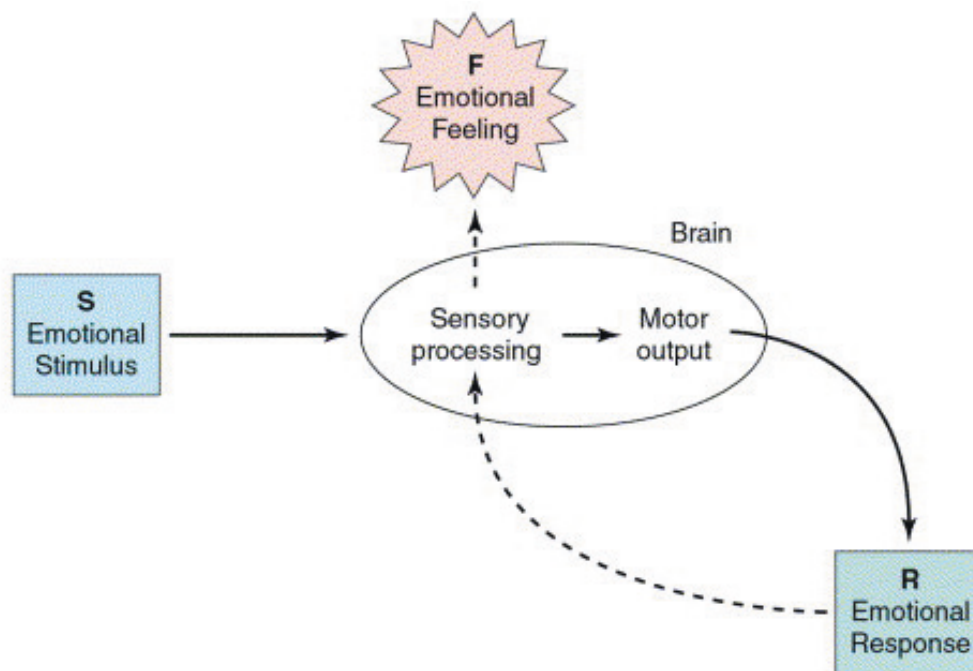


Figure 26. Les stimuli émotionnels provoquent une réponse émotionnelle automatique via le circuit thalamo-amygdalien (flèches « pleines »), indépendamment d'un traitement cognitif conscient. Les réponses autonomiques périphériques sont traitées par l'insula (flèches en pointillés) où il y a une interaction avec le traitement central cognitif. Selon ce modèle, les sentiments émotionnels conscients naissent dans le cortex insulaire. Modèle issu de Morrisj (Morrisj, 2002).

De plus, l'insula, latéralisée à gauche, comme le CPFvOM, est aussi impliquée dans les processus de **feedback affectif** (Spati, *et al.*, 2014).

Ces observations confirment qu'un dysfonctionnement du circuit limbique impliquant l'insula pourrait contribuer à dans la physiopathologie de l'apathie du KLS.

Jonction temporo-pariétale, gyrus temporal moyen et partie postérieure du gyrus temporal supérieur (latéralisé à droite exclusivement)

Ces trois régions sont hypoperfusées en période symptomatique, comparé à l'état asymptomatique des patients.

La région postérieure du sulcus temporal supérieur droit est impliquée dans les traitements des **stimuli sociaux**, notamment dans la perception des **expressions émotionnelles faciales** (Candidi, *et al.*, 2015). De plus, la jonction temporo-pariétale droite est essentielle pour développer un sentiment d'**agentivité** et permettre de discriminer ses propres représentations de celles d'autrui (Giardina, *et al.*, 2015). Ces observations soulignent ici encore l'importance de ces régions dans la cognition sociale. De façon intéressante, ces régions latéralisées à droite, sont impliquées non pas dans la compréhension du langage au sens sémantique, mais dans la **prosodie**, l'**organisation du discours** en fonction du contexte (on ne s'adresse pas de la même façon à son frère qu'à un médecin) et la **compréhension du langage non-littéral** (humour, sarcasme). L'une des questions dans la dimension « intensité des émotions » de l'échelle d'apathie de Lille a permis d'évaluer la sensibilité des patients

en crise à l'humour en questionnant la capacité à rire à une histoire drôle ou au visionnage d'un sketch. Cette question montre des scores pathologiques (insensibilité à l'humour) chez les patients en crise, comparés aux volontaires sains, qui se normalisent parfaitement hors crise.

Alors que le score d'apathie à l'échelle de Starkstein ne montre pas de corrélation avec la perfusion cérébrale, **la sévérité de la déréalisation est liée à l'hypoperfusion de la jonction temporo-pariétale bilatérale**. La déréalisation crée une distance entre soi et le monde extérieur, que les patients identifient comme « irréaliste ». Les patients décrivent souvent ne pas pouvoir être acteur du monde environnant, contribuant à un sentiment d'impuissance, à un sentiment d'être « comme dans un rêve ». Cette mise à distance pourrait contribuer à la difficulté à initier des comportements dirigés vers un but. Cependant, les scores de déréalisation ne sont pas corrélés aux scores d'apathie dans notre étude. D'autres investigations avec une échelle plus descriptive de l'apathie devraient être menées pour confirmer cette hypothèse.

3. Lien avec des pathologies existantes

Une étude en morphométrie voxel à voxel a montré dans la DLFTc que la sévérité de l'apathie était corrélée à l'atrophie du noyau caudé droit (incluant le striatum ventral), de la jonction temporo-pariétale droite, du gyrus postérieur inférieur droit, du gyrus temporal moyen droit, de la région frontale operculaire gauche et de la région antérieure de l'insula (Eslinger, *et al.*, 2012). La plupart de ces régions, si elles ne sont pas hypoperfusées en crise, sont des régions qui ne retrouvent pas une perfusion normale en phase asymptomatique chez nos patients, indiquant qu'il s'agit possiblement des mêmes circuits atteints. De plus, un trouble aigu de la dimension affective de l'empathie peut être sous-tendu par des lésions du cortex orbito-frontal, de l'insula, du cortex cingulaire antérieur, du pôle temporal, de l'amygdale et de la jonction temporo-pariétale (Leigh, *et al.*, 2013).

De façon intéressante, la jonction temporo-pariétale, le CPFvOM et le CPFdm, dont l'hypoperfusion est marquée en phase symptomatique chez nos patients, sont fortement impliquées dans la cognition sociale (Amodio and Frith, 2006 ; Usnich, *et al.*, 2015). Elles font partie d'un **circuit de mentalisation** permettant d'inférer une émotion, et *a fortiori* une intention, à autrui (Kennedy and Adolphs, 2012). Les régions affectées pendant les crises ne semblent pas directement liées à l'empathie ou à la perception « en miroir » de l'action d'autrui, ni au réseau limbique amygdalien. Mais la mentalisation est impliquée dans l'activation des **représentations relationnelles et émotionnelles** ainsi que dans le **traitement de l'expérience émotionnelle**.

Enfin, dans le **syndrome de Klüver-Bucy**, les comportements d'hypersexualité et la désinhibition sont expliqués par une atteinte temporelle bilatérale, régions qui entretiennent des connexions anatomiques et fonctionnelles fortes avec le CPFvOM.

L'hypoperfusion du thalamus, du noyau caudé et du cortex préfrontal ventro-médian, orbito-ventral et dorso-médian confirme un dysfonctionnement des circuits sous-cortico-frontaux associatifs et limbiques dans le KLS, possiblement en relation avec une réduction très forte des comportements dirigés vers un but, bien qu'aucune corrélation statistique n'ait pu être trouvée dans

notre étude. L'atteinte fonctionnelle des régions temporales pourrait s'inscrire dans un circuit fronto-temporal médian sous-tendant l'altération des comportements sociaux et de désinhibition, comme c'est le cas dans la DLFTc et le syndrome de Klüver-Bucy. Les circuits motivationnel et d'énergétisation de la motivation à la cognition semblent préférentiellement atteints, tandis qu'aucun argument de notre étude n'indique une atteinte du circuit préfrontal dorso-latéral cognitif. La composante affective et sociale est la plus drastiquement atteinte en crise, et persiste a minima hors crise sous la forme d'un mauvais feedback émotionnel.

Nous posons l'hypothèse que les troubles cognitifs persistants hors crise soient essentiellement sous-tendus par un dysfonctionnement de la partie associative des ganglions de la base, mimant un léger déficit préfrontal dorso-latéral, et par une atteinte du CPFvOM. Il est intéressant de noter ici que les bilans cognitifs sont difficilement interprétables si la composante affective est altérée.

Ainsi, il serait intéressant d'explorer l'atteinte motivationnelle affective des patients, en crise et hors crise, via des tests comportementaux fins, tels que la SEA (Social cognition and Emotional Assessment) (Funkiewiez, et al., 2012), la batterie d'étude de la motivation (développée par l'étude de Mathias Pessiglione à l'Institut du cerveau et de la Moelle épinière), le test de l'Iowa Gambling task (Bechara, et al., 1994), permettant de discriminer une atteinte affective d'une atteinte cognitive. D'autre part, il serait intéressant d'évaluer la cognition sociale en IRM fonctionnelle afin de mieux comprendre l'implication de l'incompréhension des codes sociaux dans l'interaction des patients en crise avec leur environnement.

II. 2. LA DÉRÉALISATION DANS LE KLS

Dans notre cohorte, nous avons cherché à **caractériser** le sentiment de déréalisation décrit par les patients en crise. Le score moyen à l'inventaire de déréalisation/dépersonnalisation atteint en crise $70 \pm 22 / 112$ et le score est retrouvé **pathologique** pour **86 % des patients** (Lavault, et al., 2015). C'est la première fois que la dépersonnalisation/déréalisation est quantifiée (études 1 et 4), atteignant des scores très élevés en crise qui se normalisent en dehors des épisodes, confirmant un **trouble dissociatif intermittent**. C'est aussi la première fois qu'elle est décrite dans le KLS à travers différentes dimensions (étude 4). Dans les autres pathologies, la déréalisation et la dépersonnalisation sont rarement séparées. Pourtant, il s'agit de dimensions relativement différentes, même si cela reste controversé (Sierra, et al., 2002 ; Spiegel, et al., 2011). Dans le KLS, c'est finalement la **déréalisation** qui est très clairement ressentie par les patients en crise, alors que le sentiment de dépersonnalisation est plus mitigé, et a tendance à atteindre préférentiellement la dimension **somato-psychique** de la dépersonnalisation par rapport aux expériences des contrôles ($p = 0,078$). Le score moyen de dépersonnalisation de type auto-psychique ou affective n'est en effet pas différent de celui des contrôles. Il est

à noter, en facteur explicatif confondant, que ces deux dernières dimensions ont des scores moyens relativement élevés chez nos contrôles, notamment la dépersonnalisation auto-psychique. Ces scores anormalement élevés chez les contrôles peuvent résulter de deux mécanismes indépendants :

- les questions peuvent être mal comprises ou mal interprétées par des sujets qui n'ont pas eu une telle expérience (ils vont essayer de se rappeler de moments où ils ont senti à peu près quelque chose comme ça). Notamment, la dépersonnalisation peut s'observer **en dehors de tout état pathologique**, sous l'effet de la fatigue, de l'endormissement, et en règle générale, lorsqu'il y a une baisse de la vigilance (Hunter, *et al.*, 2004). Les questions ayant un lien avec « réussir à se représenter certaines choses familières dans la tête », « avoir l'esprit ailleurs pendant le travail », « avoir une sensation de déjà-vu » sont par exemple des expériences qui peuvent arriver de façon tout à fait banale au cours d'une vie. Les patients ayant déjà expérimenté ces troubles sont plus à même de décrire ces phénomènes et de discriminer ce qui peut être une perception sensorielle normale et une perception sensorielle anormale.
- les volontaires sains sont interrogés sur ce qui est arrivé dans leur vie entière, ce qui augmente la probabilité qu'un tel phénomène apparaisse anecdotiquement. Les patients, eux, décrivent des phénomènes qui se produisent dans une **fenêtre temporelle relativement réduite** (les crises). L'absence de fréquence (une fois, souvent, toujours) dans la manifestation du symptôme est *a priori* un facteur limitant de ce questionnaire dans notre étude.

Afin de pouvoir positionner le KLS par rapport à d'autres troubles et à une population contrôle de référence (âgée de 32 ± 10 ans), nous présentons les résultats de l'étude princeps de la validation de la SCI-DER (Mula, *et al.*, 2008). Les auteurs ont fait passer les questionnaires à des patients souffrant du trouble de dépersonnalisation/déréalisation tel que défini dans les critères diagnostiques, à des patients souffrant de troubles anxieux et de l'humeur, et à des volontaires sains. Les résultats sont présentés ci-dessous, avec les données des 20 patients avec KLS de notre cohorte ayant passé cette échelle.

SCI-DER	KLS (n =13)	Trouble de la dépersonnalisation (n = 7)	Echantillon clinique mixte (n = 251)*	Contrôles (n = 42)
Déréalisation	6 (3-7)	6 (4-8)	3 (0-9)	0 (0-6)
DP somato-psychique	2 (1-7)	10 (3-13)	2 (0-14)	0 (0-3)
DP auto-psychique	6 (5-10)	11 (1-15)	7 (0-16)	5 (0-11)
DP affective	2 (1-3)	6 (1-7)	3 (0-8)	1 (0-5)
Score total	14 (12-27)	31 (12-38)	14 (0-44)	7 (0-21)

Tableau 9. Résultats du SCI-DER chez différentes populations (Mula, *et al.*, 2008) en comparaison avec nos résultats chez les patients souffrant de KLS. Les valeurs indiquent les médianes (1^{er}-3^e quartiles). DP : dépersonnalisation.

* Echantillon regroupant des patients souffrant de troubles anxieux et de troubles de l'humeur (35 % trouble bipolaire, 33 % épisode dépressif majeur, 22 % trouble panique, 5 % trouble obsessionnel compulsif, 2 % trouble anxieux généralisé, 1 % stress post-traumatique).

La seule dimension se rapprochant des scores obtenus dans le trouble de la dépersonnalisation/déréalisation est la déréalisation pure. Les scores aux autres dimensions se rapprochent plutôt des scores obtenus chez les patients anxieux ou avec troubles de l'humeur, sans être tout à fait comparable à celles des volontaires sains. Ces résultats restent préliminaires et nécessiteraient des comparaisons statistiques.

L'IMPRESSION D'ÊTRE COMME DANS UN RÊVE

Les patients avec KLS ont l'habitude de décrire la déréalisation comme « l'impression d'être dans un rêve », ce qui est déclaré par **94 % des patients** de notre cohorte, dont l'intensité est majoritairement considérée comme « beaucoup » ou « extrêmement » à l'inventaire de déréalisation de Cox et Swinson (Lavault, *et al.*, 2015).

Le lien avec le rêve est intéressant car de nombreux patients observent que « leurs rêves paraissent plus réels que la réalité » alors que la réalité leur apparaît comme dans un rêve. Des patients non KLS souffrant du trouble de la dépersonnalisation ont déjà rapporté un soulagement de leurs symptômes quand ils étaient en train de rêver (Mayer-Gross and Mapother, 1935). Alors qu'un **sentiment d'irréalité** est observable chez 89 % des patients de notre cohorte en crise à l'état de veille, 62 % des patients expérimentent des **rêves intenses** pendant leur **sommeil en crise**. Est-il possible que les patients ressentant une déréalisation soient dans un état de fonctionnement cérébral proche de celui du sommeil ? Nous ne pouvons pas répondre à cette question. Si l'on observe pendant le sommeil paradoxal normal un hypofonctionnement du cortex préfrontal (AB 8, 10 et 11) et une activation du cortex cingulaire antérieur et de l'amygdale (Maquet, *et al.*, 1996), le schéma est loin d'être identique au repos en crise de KLS : les patients ont en SPECT un hypofonctionnement du cortex préfrontal AB 8 et AB 11 (comme en sommeil paradoxal) mais pas d'hyperactivité des structures limbiques (Kas, *et al.*, 2014). Cependant, l'imagerie onirique n'est pas toujours associée au sommeil paradoxal et peut se manifester dans tous les stades de sommeil, mais surtout dès l'endormissement (Nielsen, *et al.*, 2005), un stade pendant lequel le thalamus se déactive plusieurs minutes avant les structures corticales (Magnin, *et al.*, 2010), libérant possiblement l'imagerie hallucinatoire hypnagogique. Il est possible que l'hypofonctionnement thalamique en crise de KLS produise le même type de sensations.

Les patients avec KLS n'ont pas eu d'imagerie fonctionnelle pendant leur sommeil pour caractériser mieux cette disparition transitoire de la déréalisation, alors que le sommeil est apparemment normal en termes d'électrophysiologie de surface, hormis souvent plus de réveils qui peuvent augmenter le rappel des rêves.

A noter que cette description « comme dans un rêve » n'est souvent qu'une métaphore due à l'impossibilité de décrire le phénomène en général avec des mots, comme l'avait très justement souligné S. Follin (Follin and Azoulay, 1961).

UN TROUBLE DES PERCEPTIONS SENSORIELLES ?

Pendant les épisodes de KLS, 90 % des patients ressentent des **anomalies subjectives** d'au moins un de leurs cinq sens. Les plus atteints sont la vue, l'ouïe et le toucher qui affectent plus de 60 % des patients (Kas, *et al.*, 2014). Alors qu'ils ont un **examen neurologique normal** en crise, les patients de notre cohorte voient, sentent et entendent en crise, même si la perception est en elle-même bizarre. Ils n'ont aucune difficulté à reconnaître et nommer un objet, et ne présentent ni agnosie, ni apraxie, ni cécité ou surdité psychique. Ainsi, il semble que la déréalisation soit un processus non primaire, plus tardif dans le traitement de l'information sensorielle. Or, certains patients déclarent : « Je ne sens pas l'eau en même temps que je la vois couler sur mon corps » ou « Je n'entends pas le

son en même temps que l'image ». Ces *verbatim* de patients suggèrent une **désynchronisation des sens**. Il pourrait y avoir un décalage temporel dans les intégrations multiples chez les patients avec KLS en crise. En effet, la perception synchrone des stimuli est critique pour la **perception consciente multisensorielle**. Elle implique un large réseau fronto-pariétal comprenant le gyrus frontal inférieur, le lobule pariétal inférieur, l'insula et le cervelet (Bushara, *et al.*, 2001).

D'autre part, même si les perceptions tactiles (frottement sur la peau) sont souvent émoussées, les patients ne semblent pas avoir de troubles du schéma corporel et ont généralement conscience de leur corps sans phénomène d'héautoscopie ou de sortie de corps (Figure 27). Il arrive cependant qu'ils **perdent le sentiment d'exister** (« suis-je mort ou vivant ? » demandent certains jeunes patients à leurs parents) avec un **sentiment de détachement du corps et de l'esprit** chez 48 à 72 % des patients (Kas, *et al.*, 2014 ; Lavault, *et al.*, 2015). Ils décrivent parfois l'impression de voir la scène d'une autre perspective, à distance, comme dans une bulle.

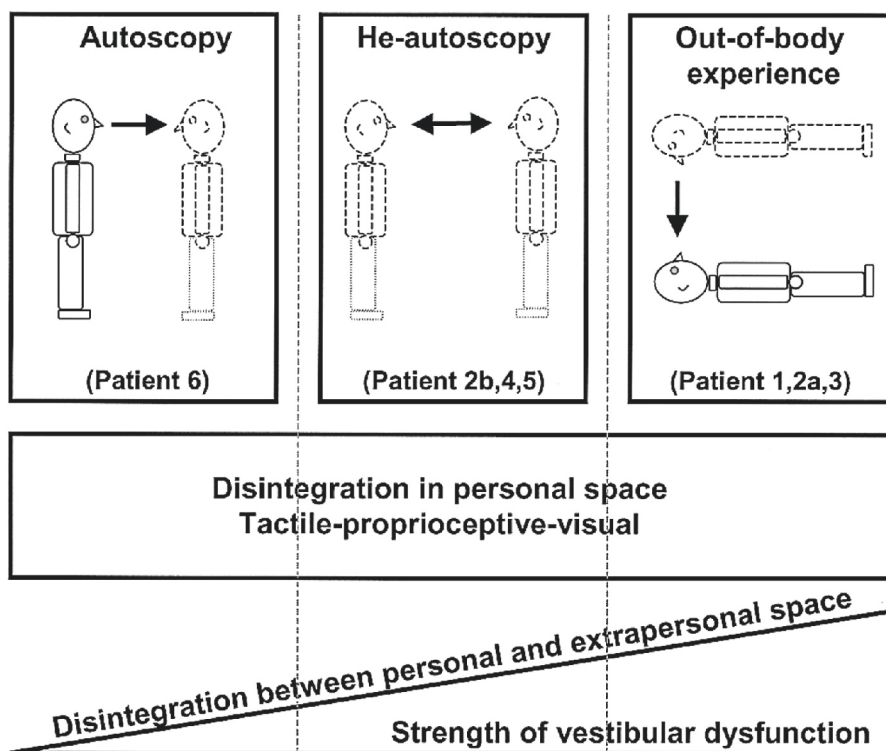


Figure 27. Représentation schématique des manifestations autoscopiques, héautoscopiques et de sorties de corps. La position du corps physique est en trait plein, tandis que l'illusion est en pointillés. La flèche entre les deux indique le sens de la perspective visuo-spatiale du sujet. Les phénomènes autoscopiques et héautoscopiques se manifestent plutôt en position assise/debout, tandis que les sorties de corps se manifestent préférentiellement en position allongée. Issu de (Blanke, *et al.*, 2004).

Blanke et collaborateurs suggèrent que ces phénomènes résultent de l'échec d'intégration de l'information proprioceptive, tactile et visuelle de son corps, couplé à un dysfonctionnement vestibulaire plus ou moins marqué (Blanke, *et al.*, 2004). Ces phénomènes pourraient correspondre à la sensation de **perte du sentiment d'être soi**, de ne pas être acteur de soi-même (perte du sentiment d'agentivité), et pourraient constituer un continuum du **dysfonctionnement de l'intégration multisensorielle** (Ionta, *et al.*, 2011a). De façon intéressante, plusieurs patients de notre cohorte ont relevé la difficulté de se reconnaître dans le miroir : ils ne se reconnaissent pas ou ne se voient pas comme d'habitude. C'est d'ailleurs souvent un critère fiable pour qu'ils évaluent eux-mêmes le fait d'être en crise ou non. La

reconnaissance de son propre visage dans le miroir est un indice fort de l'intégrité de la conscience de soi qui dépend du lien entre des informations stockées à propos de soi (apport interne) et des informations multisensorielles perçues (apport externe) (Tsakiris, 2008). Les études en neuro-imagerie suggèrent une implication de l'insula et du cortex pariétal dans le sentiment corporel d'être soi (Tsakiris, *et al.*, 2007), le sentiment d'agentivité (Farrer, *et al.*, 2003), et la reconnaissance de soi (Devue, *et al.*, 2007), ce qui suggère que tous ces aspects de la perception de soi et de la capacité à interagir avec l'environnement soient sous-tendus par des réseaux partiellement communs. Notamment, le sentiment d'être dans une bulle, décrit par la plupart des patients avec KLS souffrant de déréalisation pourrait être lié à cette altération du traitement du soi.

Bien que de nombreuses autres aires corticales soient impliquées dans le traitement du soi, l'équipe de O. Blanke suggère que le lobule pariétal inférieur (jonction temporo-pariétale) joue un rôle-clé dans cette intégration (Blanke and Arzy, 2005). Ceci est non seulement vrai pour les sorties de corps, mais également pour de nombreux aspects du traitement du corps et du soi, telles que l'intégration d'informations corporelles multisensorielles, la perception visuelle de corps humains, la perception biologique du mouvement, la distinction entre le soi et l'autre, l'action et l'appréhension de la perspective.

La déréalisation chez les patients souffrant de KLS pourrait être liée au dysfonctionnement d'aires cérébrales impliquées dans la détection des stimuli synchrones, dans l'intégration multisensorielle et dans le sentiment d'être soi. Nous supposons que le lobule pariétal inférieur (comprenant la jonction temporo-pariétale), l'insula et le gyrus frontal inférieur soient déficitaires sur le plan fonctionnel dans le KLS.

Aucune mesure objective des perceptions sensorielles n'a été testée. Pour aller plus loin, il serait intéressant de mesurer les potentiels évoqués des modalités visuelle, auditive et somesthésique qui sont les trois modalités les plus affectées d'après les sensations subjectives des patients. D'autre part, il serait intéressant de tester l'intégration trans-modale via l'évaluation de l'effet Mc Gurck en IRM fonctionnelle sur les patients en crise et hors crise pour tester l'effet d'une non-congruence de stimuli visuel et auditif à l'échelle du fonctionnement cérébral (McGurk and MacDonald, 1976).

UN TROUBLE DU TRAITEMENT COGNITIF DES ÉMOTIONS ?

La **conscience émotionnelle** représente les capacités de traitement cognitif des émotions. Elle permet d'interpréter ses propres ressentis.

Le score de **dépersonnalisation affective** de la SCI-DER n'est pas plus altéré chez 20 patients en crise par rapport à 20 volontaires sains, et il s'agit de la **dimension la moins affectée de l'échelle** (étude 4). Le score de dépersonnalisation affective explore la **perte de la capacité à imprégner ses perceptions avec des sentiments émotionnels** (Mula, *et al.*, 2008). Il reflète le décalage entre l'émotion ressentie et l'émotion exprimée, l'impact du détachement de ses croyances (quelque chose de difficile devient facile à réaliser), de l'absence d'affection ressentie pour ses proches, du détachement de sa mémoire émotionnelle, de la perte de contrôle sur ses émotions et de la décoloration affective

de l'environnement. Il s'agit donc de la mesure du détachement entre émotion et perception, qui n'interagissent plus. Ainsi, une des questions de la dimension affective de la SCI-DER cherche à évaluer l'inadéquation entre l'expression émotionnelle et le sentiment conscient associé : « Avez-vous déjà eu la sensation de n'éprouver aucune sensation quand vous pleuriez ou riez ? ». Bien qu'ils aient peu l'occasion de rire en crise, les patients ne se plaignent pas d'un tel décalage. Leur visage est cependant souvent dépourvu de mimique et beaucoup de patients (et leur famille) rapportent un émoussement affectif : pas de sentiment vis à vis de son propre bébé en crise, pas de joie lors de la Coupe du Monde de football, par exemple. A noter qu'il est difficile dans un contexte d'apathie avec altération des composantes affective d'évaluer l'expression émotionnelle. Les patients en crise ont, en effet, un score effondré dans la dimension de l'implication émotionnelle (LARS), comme nous l'avons vu dans l'exploration de l'apathie.

La dimension de la **déréalisation** de la SCI-DER évalue, quant à elle, l'**altération de l'expérience du monde extérieur**. Est-il possible que le lien entre perception de soi-même et affect associé soit relativement préservé alors qu'une distance affective s'installe entre soi et le monde ? Nous supposons que cette expérience pourrait expliquer une partie du sentiment d'irréalité. Notamment, le détachement affectif peut se répercuter sur soi-même, sur les autres et sur l'environnement en affectant tous les aspects de ce qui constitue l'expérience sensorielle : le traitement de l'émotion, la pensée et les sensations corporelles (Sierra and David, 2011). Ainsi, la déréalisation vécue par les patients en crise pourrait être liée à un **défaut d'attribution d'une couleur affective** permettant de donner un sens à ce qui est vu, entendu, touché, goûté, senti.

Si la dépersonnalisation chez les patients avec KLS peut naître d'un dysfonctionnement du sentiment associé aux émotions, il est possible que le circuit limbique proposé par Papez (Figure 28) soit affecté. C'est la théorie la plus récente sur la dépersonnalisation, suggérant que le **traitement cognitif conscient des émotions** y est déficient, tandis que l'expérience émotionnelle corporelle est conservée (Michal, *et al.*, 2013). Pour que la sensation devienne sentiment, elle doit passer par différentes étapes que Papez a décrit dans son modèle représenté ci-dessous.

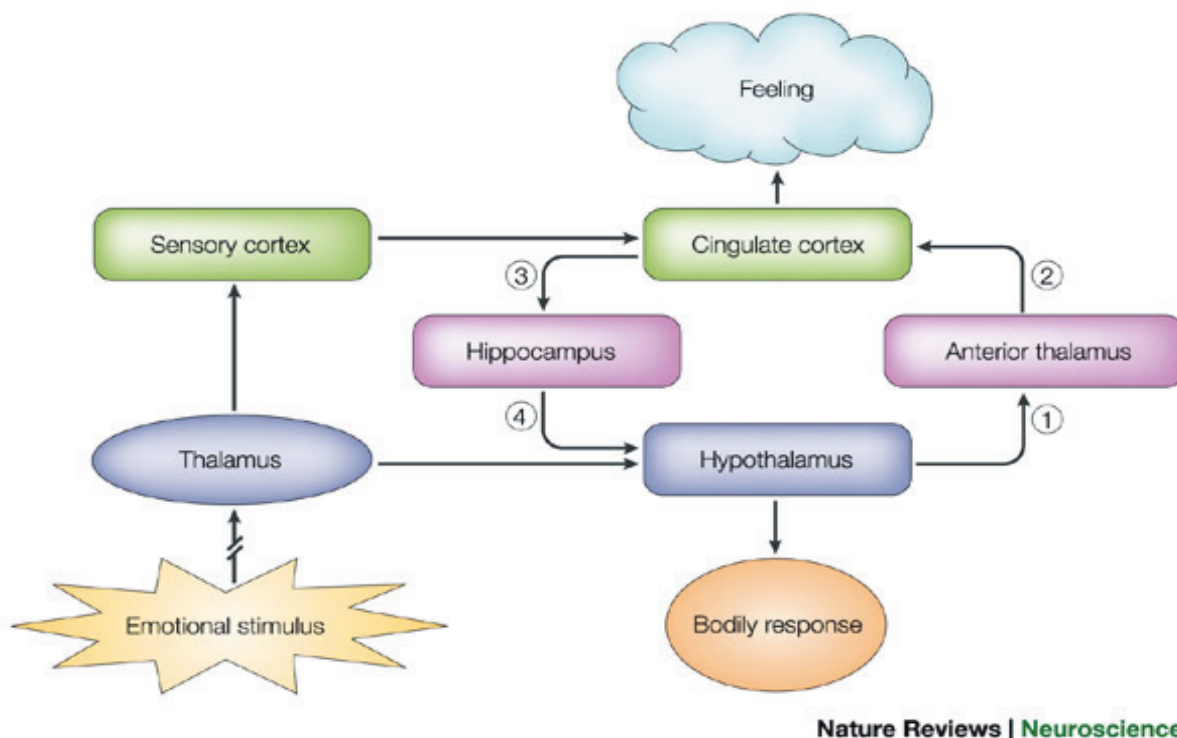


Figure 28. Schématisation du circuit de Papez. Papez propose que les stimuli sensoriels qui sont relayés au niveau du thalamus soient ensuite dirigés à la fois vers le cortex (voie du sentiment) et vers l'hypothalamus (voie de la réponse corporelle). Les sentiments (expériences émotionnelles conscientes) naissent alors lorsque le cortex cingulaire intègre les informations provenant de la voie hypothalamique et du cortex sensoriel. Issu de Dalgleish (Dalgleish, 2004).

Pour avancer dans cette hypothèse, il serait intéressant de tester l'alexithymie chez les patients en crise via des questionnaires spécifiques de perception et de description de sensation.

Afin de mieux comprendre si l'émoussement affectif se situe en amont du traitement cognitif de l'émotion, il serait intéressant de tester la réponse corporelle aux émotions : mimique faciale, réponse aux images d'émotion faciale, réponses biométriques (rythme cardiaque, pression sanguine, rythme respiratoire, réponse électrodermale, ou diamètre pupillaire) en crise.

UN TROUBLE DU TRAITEMENT COGNITIF DES PERCEPTIONS ?

Un trouble de la connaissance sémantique ?

Deux exemples, rapportés par des patients de notre cohorte suggèrent un lien perturbé entre la perception et la représentation sémantique du monde :

- Un patient regarde par la fenêtre, voit le soleil et demande à sa mère : « Maman, c'est le jour ou la nuit » ?
- Un jeune patient tient un calendrier dans sa main (les jours fériés et les dimanches apparaissent en couleur plus sombre). Il demande, inquiet, à son père : « Papa, je suis né quel jour ? ». Le père lui répond. Mais l'enfant ne semble pas rassuré et rétorque : « Mais papa, cette date n'existe pas (elle tombait un dimanche). Alors je n'existe pas non plus ? ».

Plus de deux tiers des patients estiment subjectivement, et *a posteriori*, que leur vue est perturbée en crise, et un quart d'entre eux a du mal à discriminer les contours, des couleurs et des contrastes (Kas, et al., 2014). On pourrait penser que le premier patient ne perçoit pas bien le soleil à travers la fenêtre,

et que le deuxième patient ne perçoit pas les jours grisés sur le calendrier. Cependant, les patients ne se sont jamais plaints spontanément de ne pas percevoir les couleurs. Il a fallu un questionnaire spécifique pour mettre en lumière ces dysfonctionnements. Par contre, la perte du sens des choses est une plainte récurrente. Dans le deuxième exemple, les déductions du patient vont au-delà d'un simple défaut perceptif. Le patient interprète mal la signification d'un jour grisé (comme un jour qui n'existe pas ?), et continue sa mauvaise interprétation en associant un jour qui n'existe pas à sa propre absence d'existence. Il persiste dans cet exemple un **trouble du jugement** et un possible **défaut de manipulation des représentations mentales** qui empêche de donner un sens à la perception. De nombreux patients rapportent le fait de lire sans comprendre, de pouvoir lire une suite de mots sans avoir accès au sens de la phrase, et parfois jusqu'à ne pas comprendre ce qu'on leur dit.

Un trouble de la théorie de l'esprit ?

La maman d'un patient avec KLS décrit : « Il est parti, ce grand gaillard de 16 ans, se cacher comme un bébé sous la table basse du salon, qui est pourtant en verre transparent. Il croyait que je ne le voyais pas ». Il est possible que ce **défaut de prise de perspectives** soit un défaut de manipulation des représentations mentales inférées à autrui. Ce processus fait appel à ce que l'on appelle communément la **théorie de l'esprit** (ToM). Nous avons vu précédemment que la perception de soi pourrait être altérée chez les patients avec KLS en crise. Il est intéressant de noter que les représentations mentales de soi et la capacité à inférer des représentations mentales à autrui partagent des réseaux communs (cortex préfrontal dorso-médian et orbito-médian, précuneus, jonction temporo-pariétale) (Moriguchi, *et al.*, 2006). La ToM implique également le pôle temporal et le sillon temporal supérieur.

Il est acquis depuis longtemps que donner du sens à un environnement nécessite la manipulation de représentations et de concepts mentaux (Montgomery, 1991). A la lumière des trois observations ci-dessus, nous faisons l'hypothèse que des anomalies dans les réseaux de représentation sémantique permettant de donner un sens aux perceptions sensorielles et dans les réseaux de manipulation des représentations mentales puissent être en lien avec la déréalisation vécue en crise par les patients souffrant de KLS.

Il serait intéressant de tester la ToM chez les patients avec KLS en crise, par un questionnaire d'auto-évaluation des capacités de ToM puis à l'aide d'une tâche des fausses croyances, couramment utilisée pour tester cette capacité. De plus, pour tester l'hypothèse d'un défaut d'identification du sens des perceptions passant par les aires du langage, nous pourrions réaliser une tâche d'identification sémantique, liée ou non à un contexte émotionnel, en IRM fonctionnelle.

UN TROUBLE DES PROCESSUS ATTENTIONNELS CONSCIENTS ?

En crise, rappelons le **regard « bizarre »** des patients et les difficultés d'attention spatiale allouée à l'environnement, une vision comme « floue au centre et un peu moins sur les côtés », avec un **voile devant les yeux** (ou une perception à travers du verre) et une difficulté à bien percevoir le mouvement. A l'examen neurologique, ils peuvent suivre des yeux un stylo et l'attraper sans problème mais les deux tiers des patients rapportent des **comportements maladroits** (Lavault, *et al.*, 2015). Quand ils en ont la force, les patients peuvent cependant encore se diriger correctement, conduire, skier, marcher, même si les comportements semblent la plupart du temps automatiques. A noter que ces comportements sont potentiellement dangereux : un patient est décédé en crise en conduisant sa voiture. De plus, les patients rapportent souvent la difficulté à traverser une rue, avec une mauvaise évaluation de la vitesse des voitures et un défaut des perspectives (vision 3D altérée). Ces décalages et ces défauts de jugements visuels pourraient être liés à un défaut de fonctionnement du **système attentionnel visuel**.

Le contrôle volontaire de l'attention permet de s'orienter vers les informations sensorielles pertinentes au moment où elles apparaissent. Il nous permet de pallier à la surabondance d'informations sensorielles qui nous assaille et contribue ainsi à la vision consciente que nous avons de l'environnement. Les patients en crise décrivent très bien cet état de « trop plein », de **cerveau saturé** par l'incapacité à gérer toutes les informations, de **lenteur** à percevoir les signaux provenant de l'environnement. Un des patients de notre cohorte déclare : « Parfois des personnes me parlent, mais si elles ne sont pas en face de moi (en me regardant), je ne fais pas attention à ce qu'elles racontent ». Cela suggère l'implication d'un **processus attentionnel déficient**. En effet, pour pouvoir se sentir engagé et concerné par son environnement, il ne suffit pas d'être éveillé, il faut aussi être capable de sélectionner les stimuli utiles à l'inspection ou à l'action dirigée. On ne dispose que de peu de tests formels de l'attention réalisés chez des patients en crise, mais il faudrait le faire systématiquement, dans la mesure d'une coopération correcte des patients.

Depuis longtemps déjà, l'importance du mécanisme de sélection de l'information a été reconnue dans la psychologie et les neurosciences, et il existe un grand nombre d'études portant sur les effets de l'attention sur le comportement et les processus neuronaux sous-jacents (Desimone and Duncan, 1995 ; Corbetta and Shulman, 2002 ; Reynolds and Chelazzi, 2004 ; Carrasco, 2011). L'attention requiert d'une part des mécanismes de contrôle attentionnel volontaire, dirigé vers un but (top-down), et d'autre part, un contrôle attentionnel involontaire dirigé par la saillance de l'environnement et par les perceptions sensorielles (bottom-up) (Figure 29).

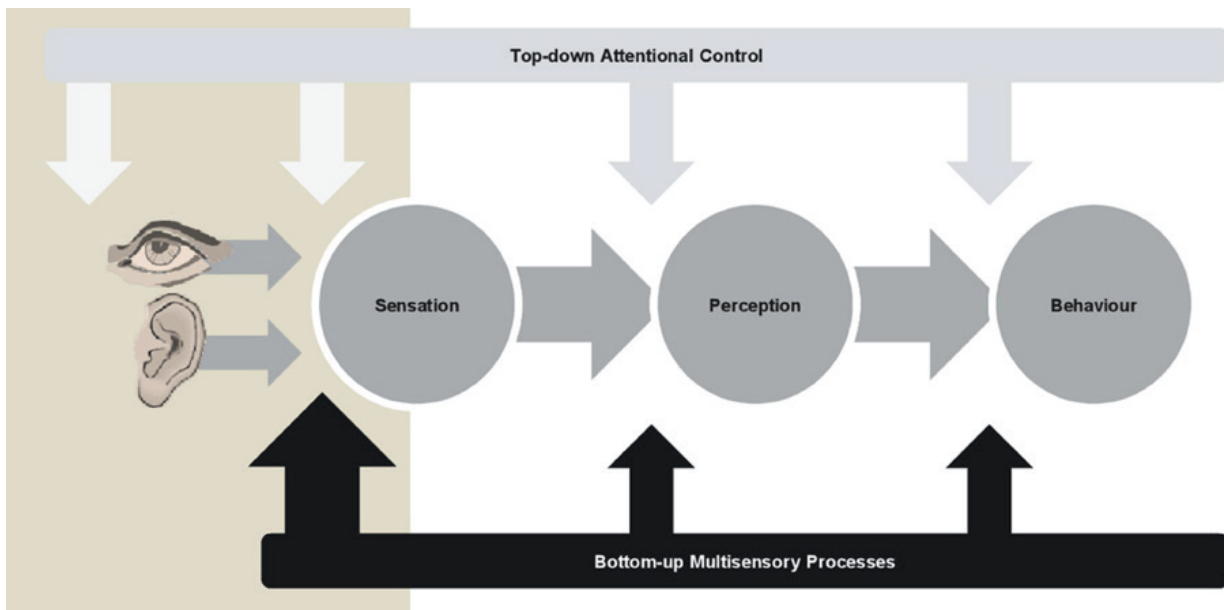


Figure 29. Représentation de l'influence du contrôle attentionnel top-down et des processus multisensoriels bottom-up sur la perception des contextes multisensoriels. Dans ce modèle, les processus multisensoriels bottom-up sont précoces (zone beige) et ont des effets directs sur la perception et le comportement (flèches noires). De leur côté, les mécanismes du contrôle attentionnel top-down qui interviennent a priori à toutes les étapes du traitement du stimulus (avant et après la sensation) semblent ne pas intervenir dans certains contextes multisensoriels (flèches blanches). Illustration issue de De Meo (De Meo, et al., 2015).

Les mécanismes cérébraux permettant de recruter l'attention reposent sur un réseau d'aires cérébrales impliquant les deux hémisphères. Corbetta et Shulman ont proposé un modèle neuronal de fonctionnement du **contrôle top-down** et des **processus bottom-up** (Corbetta and Shulman, 2002). Le premier impliquerait un système attentionnel dorsal impliquant le sulcus intrapariétal (jonction entre les lobules pariétaux inférieur et supérieur), le lobule pariétal supérieur et l'aire oculomotrice frontale (appelée Frontal Eye Field). Le deuxième ferait appel au système attentionnel ventral impliquant la jonction temporo-pariétale (partie inférieure du lobule pariétal inférieur et partie postérieure du lobe temporal moyen et supérieur) et le gyrus frontal inférieur/moyen postérieur.

Selon LaBerge, l'attention est le produit d'un circuit faisant intervenir des régions cérébrales permettant la préparation, la sélection et le maintien de l'attention (LaBerge, 1997). Ce circuit, impliquant le cerveau dans son ensemble et faisant intervenir les réseaux top-down et bottom-up, est schématiquement représenté sur la Figure 30 ci-dessous.

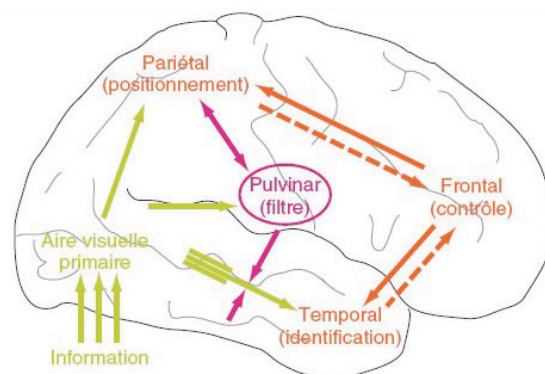


Figure 30. Modèle de LaBerge. Le système attentionnel (contrôle frontal) permet de filtrer (grâce au pulvinar) l'information qui sera identifiée. Issu de <http://www.cairn.info/traité-de-neuropsychologie-clinique>.

Dans ce modèle, le **thalamus** (et notamment le pulvinar) intervient pour **filtrer les informations** en lien avec le système réticulaire (et les noyaux intralaminaires du thalamus) responsables de l'éveil. Ainsi, lorsqu'un stimulus est perçu, les régions préfrontales reçoivent et intègrent les informations des aires associatives concernées (temporal, pariétal et/ou occipital ; bottom-up) en fonction des motivations internes (top-down) via notamment l'implication de régions limbiques. Les régions préfrontales modulent l'activité des noyaux du thalamus et plus précisément du pulvinar. Celui-ci va ensuite avoir un rôle de filtrage des informations pertinentes (fonction de saillance) (Petersen, *et al.*, 1987 ; Morris, *et al.*, 1997). Le thalamus a de multiples rôles : c'est un **relais multisensoriel**, impliqué dans le **contrôle cognitif** et dans les processus d'**attention visuelle**. Il est impliqué dans le contrôle du flux d'informations cortico-corticales et assure la communication entre le cortex et les autres structures du cerveau (Yuan, *et al.*, 2015). Ainsi, ses connexions avec le cortex sont multiples et réciproques (Figure 31). Notamment, la partie postérieure du thalamus (pulvinar) a d'importantes projections avec le cortex pariétal.

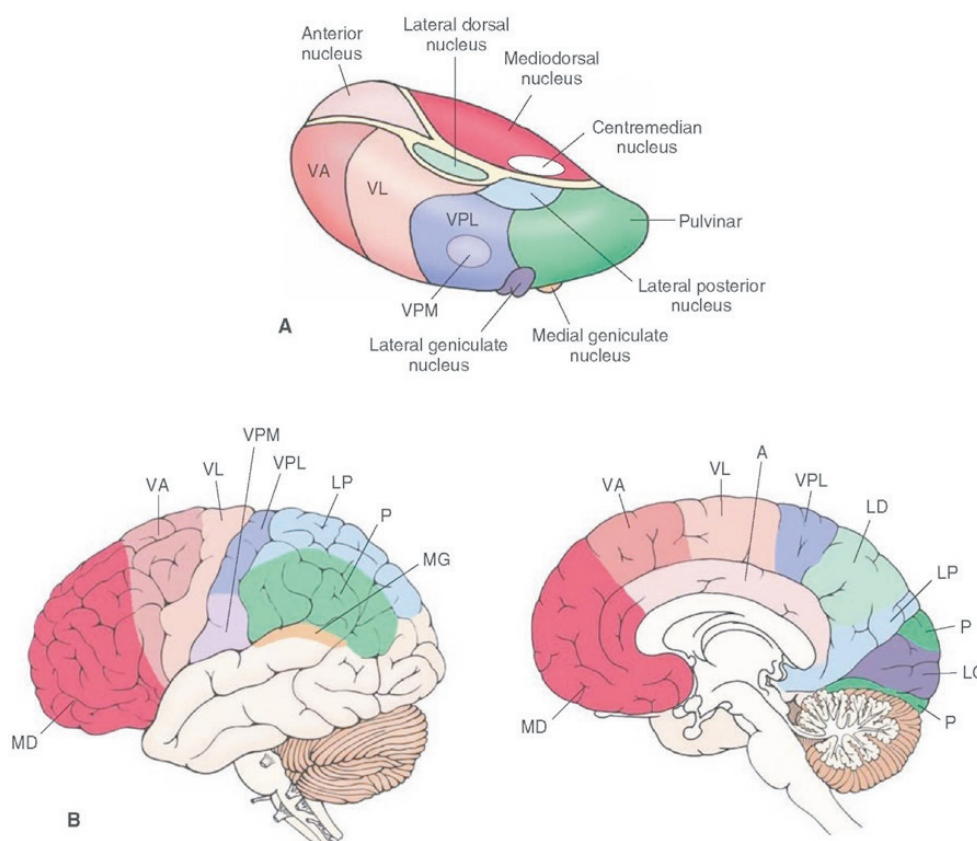


Figure 31. Schéma représentatif des différents noyaux thalamiques et des connexions corticales associées. D'après <http://what-when-how.com/neuroscience/the-thalamus-and-cerebral-cortex-integrative-systems-part-2/>.

Un rôle thalamique dans l'attention visuelle est aussi assuré par les noyaux intralaminaires par le contrôle du mouvements des yeux et l'implication dans la mémoire de travail, surtout lorsque la tâche cognitive augmente (Purpura and Schiff, 1997 ; Newman and Burk, 2005). Ces noyaux jouent aussi de manière générale un rôle important dans les fonctions intégratives supérieures associées à la conscience (Kinomura, *et al.*, 1996). Les projections anatomiques des noyaux intralaminaires sont multiples et vont vers le cortex pariétal postérieur, le cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal, le noyau caudé, le striatum et le putamen (Leichnetz and Goldberg, 1988).

Si les circuits attentionnels visuels fonctionnent anormalement pendant les épisodes de KLS et peuvent sous-tendre un sentiment d'altération du réel, nous supposons que des anomalies fonctionnelles soient détectables au niveau du thalamus, notamment médian (noyaux intralaminaires) et postérieur (pulvinar), du sulcus intrapariétal, du lobule pariétal supérieur et de l'aire oculomotrice frontale (attention top-down) ainsi que de la jonction temporo-pariétale et du gyrus frontal inférieur/moyen postérieur (bottom-up).

HYPOTHÈSES NEUROBIOLOGIQUES DE LA DÉRÉALISATION DANS LE KLS

D'après les réflexions précédentes et au vu des descriptions de l'expérience des patients de notre cohorte, nous supposons que la déréalisation des patients avec KLS soit sous-tendue par : un **défaut de contrôle attentionnel** (impliquant la vue et l'intégration multisensorielle), un **trouble de la manipulation des représentations mentales** (sémantique et inhérente à la ToM) et une **décoloration affective** de l'environnement (désengagement émotionnel).

Dans notre étude, nous avons corrélé la sévérité de la déréalisation vécue en crise à la perfusion cérébrale intercritique. Il n'était pas possible de faire une étude de corrélation sur la perfusion cérébrale en crise compte tenu du faible nombre de patients ayant bénéficié d'une scintigraphie en crise. Nous avons donc un raisonnement indirect en inférant à la perfusion intercritique un **caractère cicatriciel**. Mais la corrélation est intéressante : plus la déréalisation en crise est sévère, plus l'hypoperfusion bilatérale de la jonction temporo-pariétale (AB 39), du précunéus droit (AB 7) et du gyrus occipital inférieur gauche (AB 18) intercritique est marquée. Notamment, plus le score de déréalisation résiduel est élevé, plus la jonction pariéto-temporale (AB 39) reste hypoperfusée en période intercritique.

De plus, les aires dont le fonctionnement est affecté **en crise** peuvent aussi participer au sentiment de déréalisation : le thalamus (notamment postérieur droit), le pôle temporal (AB 38), le CPFvOM (AB 11 et 47) et le CPFdm (AB 8).

La jonction temporo-pariétale

La jonction temporo-pariétale est non seulement l'une des deux régions dont l'hypoperfusion émerge en crise, mais est également liée à la sévérité de la déréalisation. Elle semble donc centrale dans la physiopathologie de la déréalisation du KLS.

Comme nous l'avons vu précédemment, la jonction temporo-pariétale n'est pas seulement impliquée dans les **processus attentionnels** dirigés vers les éléments saillants d'un environnement (Corbetta and Shulman, 2002), dans la **ToM** (Carrington and Bailey, 2009) et l'**empathie** (Figure 32), mais aussi dans l'**intégration multisensorielle**, la perspective du « Je » (Ionta, *et al.*, 2011b), l'**intégrité corporelle**, le sentiment d'être **soi** (Blanke and Arzy, 2005) et le traitement de la **signification** d'un stimulus (Jouen, *et al.*, 2015).

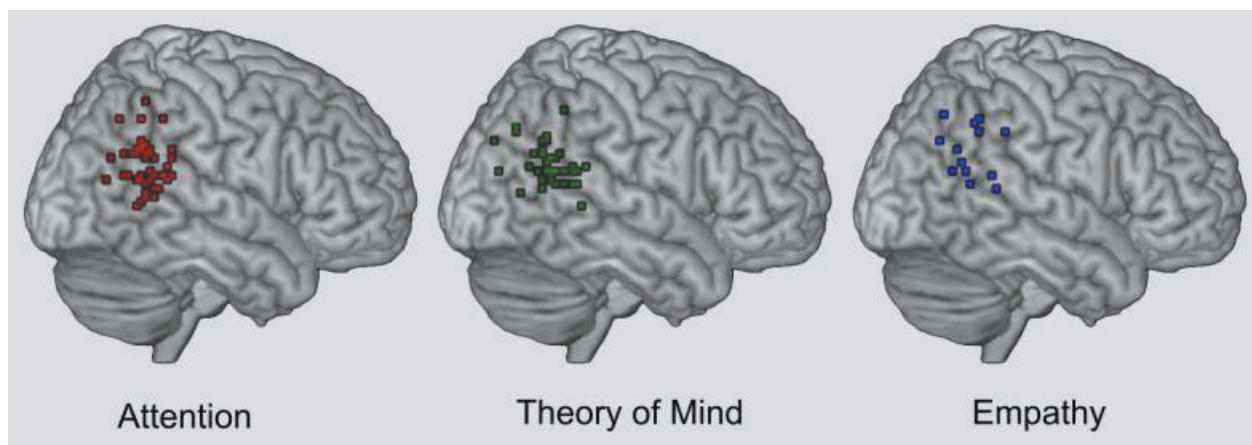


Figure 32. Coordonnées des voxels (pics) impliqués dans l'attention, la théorie de l'esprit et l'empathie, au niveau de la jonction temporo-pariétale. Coordonnées issue de la méta-analyse de Decety et Lamm (Decety and Lamm, 2007). Illustration issue de (Geng and Vossel, 2013).

De façon intéressante, tous ces mécanismes ont en commun la mise à jour des représentations mentales (de l'environnement ou d'états mentaux d'autrui) déclenchée dans un contexte donné et permettant de prédire la suite des événements (par exemple ses propres comportements, les comportements ou les croyances d'une autre personne). La jonction temporo-pariétale semble avoir un rôle majeur dans cette **mise à jour contextuelle des représentations mentales** (Geng and Vossel, 2013). Si les représentations mentales n'arrivent pas à être comparées à ce qui est perçu de l'environnement, alors un sentiment de coupure, d'incompréhension du monde et d'irréalité peut naître. L'absence de ces mises à jour pourrait sous-tendre la déréalisation vécue par les patients souffrant de KLS.

La technique de SPECT ne permet pas d'avoir une résolution spatiale suffisante pour détailler la région affectée au niveau de la jonction temporo-pariétale droite, mais à quelques millimètres près, étonnamment, deux sous-régions voisines sont impliquées dans deux fonctions différentes (Scholz, *et al.*, 2009). L'une est impliquée dans la **cognition sociale** (notamment la ToM), et l'autre dans l'**attention exogène** vers un stimulus inattendu (permettant de s'adapter à un environnement changeant). Il n'est pas impossible qu'elles soient toutes deux affectées dans le KLS.

Compte tenu des **fortes connexions** entre la région de la jonction temporo-pariétale et du cortex frontal (Figure 33), nous suggérons que le système attentionnel ventral et le réseau mode par défaut fonctionnent anormalement dans le KLS. Cette hypothèse sera à explorer dans les futures investigations en IRM multimodale (étude en cours).

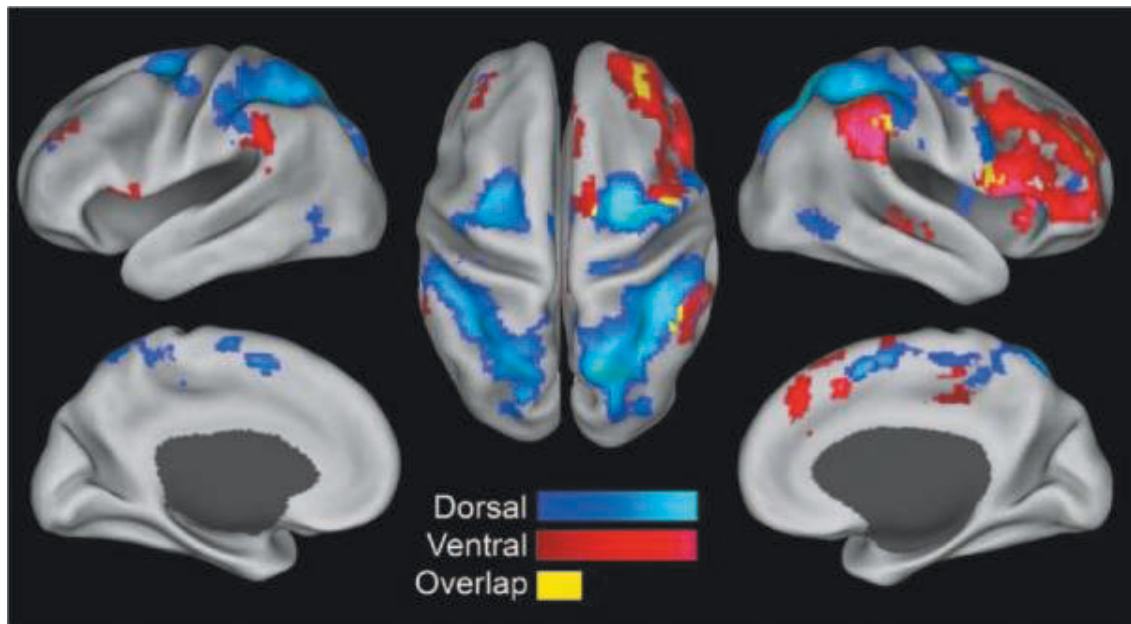


Figure 33. Cartes de connectivité fonctionnelle pour les réseaux attentionnels ventral (jonction temporo-pariétale, cortex frontal ventral, en rouge) et dorsal (sulcus intrapariétal et Frontal Eye Field, en bleu) obtenues en IRM fonctionnelle au repos (resting state). Issu de Vossel et al. (Vossel, et al., 2014).

Le précunéus

Le précunéus est une région relativement grande du cortex pariétal postérieur. Dans sa partie antérieure, il est impliqué dans les **représentations mentales centrées sur soi**, et dans sa région postérieure, il favorise la **récupération mnésique épisodique** (Cavanna and Trimble, 2006). Il est impliqué dans le réseau du self et dans le réseau d'inférence d'états mentaux à autrui (Moriguchi, *et al.*, 2006), et fait ainsi partie du réseau mode par défaut, même si cela reste controversé. En effet, certains auteurs suggèrent plutôt une implication dans la perception visuelle et l'attention (Andrews-Hanna, *et al.*, 2010). Le précuneus a aussi une fonction clé dans la **représentation du monde** autour de soi et assure la **mise à jour** des représentations mentales dans un **contexte spatial** (Merriam, *et al.*, 2003 ; Land, 2014).

Le gyrus occipital inférieur (aire visuelle secondaire)

L'aire visuelle secondaire (AB 18) est hypoperfusée en crise comparée aux volontaires sains, et elle semble d'autant plus affectée que la déréalisation est sévère. Cette aire est impliquée dans la **vision en profondeur**, et pourrait expliquer que son mauvais fonctionnement donne cette impression étrange que le monde est en 2 dimensions, ou l'absence de perspectives, notamment dans la visualisation d'une voiture qui avance vers soi. Elle peut notamment jouer un rôle dans la vision **floue** décrite par les patients et dans la **perception du mouvement**.

De plus, cette aire est sensible à la régulation exercée par l'attention et impliquée *a minima* (moins que les aires visuelles associatives) dans les processus précoces bottom-up impliqués dans l'intégration multisensorielle.

Les régions hypoperfusées en crise possiblement impliquées dans la déréalisation

a) Le CPFvOM (AB 11 et 47)

Le CPFvOM est une région-clé pour le traitement de la **composante affective** de la ToM (Sebastian, *et al.*, 2012). Ces régions sont notamment impliquées dans la cognition sociale et pourraient sous-tendre les difficultés d'interaction sociale que les patients expérimentent en crise, notamment le sentiment que les autres sont « bizarres ».

b) Le thalamus

Quelques études ont mis en évidence une défaillance thalamique dans le KLS, et nous confirmons ce résultat (Kas, *et al.*, 2014). S'appuyant sur les anomalies révélées par les études *post-mortem* et notre étude en imagerie fonctionnelle, les lésions thalamiques dans le KLS ont été décrites au niveau :

- du noyau médian, des noyaux intralaminaires, du noyau latero-dorsal et du pulvinar (études *post-mortem* (Carpenter, *et al.*, 1982 ; Fenzi, *et al.*, 1993),
- de la partie postérieure essentiellement, probablement le pulvinar (étude 2, (Kas, *et al.*, 2014)).

Ces régions sont impliquées dans les modèles de l'**attention visuelle** développés par LaBerge et Corbetta, suggérant que les difficultés attentionnelles, le trop plein d'information et la difficulté de **gestion du flux sensoriel** expérimentés par les patients avec KLS en crise soient sous-tendus par des dysfonctionnements au sein du thalamus. De plus, les anomalies fonctionnelles du thalamus pourraient perturber la **conscientisation des émotions** (circuit de Papez), notamment à cause d'une fragilité déjà existante de l'hypothalamus et de l'insula, hypoperfusés en phase intercritique chez les patients avec KLS (Dalglish, 2004). Ces dysfonctionnements pourraient contribuer à la **décoloration affective** de l'environnement et au sentiment d'irréalité en résultant.

c) Le pôle temporal (AB 38)

Cette région serait impliquée dans le processus **perceptuel de haut niveau** ainsi que dans les **réponses émotionnelles et sociales** (Sugiura, *et al.*, 2014). Le pôle temporal est également impliqué dans l'**accès au sens** des perceptions visuelles ou auditives (Marinkovic, *et al.*, 2003).

En conclusion générale de ce chapitre, de façon intéressante, une étude en PET s'intéressant au phénomène de déréalisation chez des patients souffrant du trouble de la dépersonnalisation a montré un dysfonctionnement de régions similaires à celles impliquées chez les patients avec KLS (Simeon, et al., 2000a). Par contre, même si les structures limbiques sont partiellement hypoperfusées dans notre étude, nous ne retrouvons pas une hyperactivité du cortex préfrontal, comme proposé dans le modèle de Sierra et Berrios (Sierra and Berrios, 1998). Nous suggérons que la déréalisation des patients avec KLS soit sous-tendue par un défaut de manipulations des représentations mentales (mises à jours contextuelles), empêchant de donner du sens à ce qui est perçu et de trouver sa place dans un monde unifié (métaphore de la bulle).

Tous les réseaux participant à la conscience des perceptions (mode par défaut, systèmes attentionnels dorsal et ventral, réseau de saillance, réseau du traitement de l'information sensorielle, réseau d'identification sémantique), sous-tendant possiblement le phénomène de déréalisation et impliquant les régions détaillées dans ce chapitre, devront être étudiés en IRM multimodale et nécessiteront des investigations spécifiques complémentaires.

III. LE KLS : UN ÉTAT PERMANENT ?

Le KLS est par définition un **syndrome récurrent**, alternant avec des périodes normales de sommeil, de cognition et de comportement (American Academy of Sleep Medicine, 2005). Pourtant de plus en plus d'arguments fonctionnels sur le plan cérébral et neuropsychologique appuient l'existence d'**anomalies intercritiques**. C'est la thèse que nos trois études principales soutiennent. De plus, la taille importante de la cohorte française nous a permis de faire des corrélations fonctionnelles neuro-cliniques pour comprendre l'impact des symptômes, de la récurrence des crises, de la durée des crises et de la durée de la maladie sur les séquelles intercritiques, ce qui n'avait pas pu être réalisé auparavant.

III. 1. LES SYMPTÔMES PERSISTANTS À MINIMA

III. 1. 1. SOMMEIL

Il apparaît dans notre étude que les patients **dorment plus longtemps** que les contrôles, et **se couchent plus tôt**, avec un chronotype **plus matinal** (Lavault, *et al.*, 2015). Ils sont aussi **moins somnolents** que les contrôles. Le sommeil intercritique avait jusqu'à présent toujours été considéré comme normal, sur le plan subjectif et objectif, dans les cas isolés et dans la cohorte de 108 patients étudiée à Stanford (Arnulf, *et al.*, 2012). Ces différences sont importantes (un coucher une heure plus tôt et une demi-heure de sommeil supplémentaire en moyenne) et leur identification peut être liée à la taille de l'échantillon, plus grande que dans la cohorte de Stanford. Les jeunes avec KLS présentent ainsi une possible avance de phase, contrairement à ce qui est observé chez des adolescents non malades appariés qui présentent naturellement un retard de phase (Hagenauer, *et al.*, 2009).

Ce temps de sommeil intercritique plus long avec avance de phase des patients souffrant de KLS correspond-il à une séquelle intercritique ou à l'application par les patients des consignes prophylactiques ? En effet, il est recommandé de garder des horaires réguliers et des temps de sommeil importants, étant donné que la privation de sommeil est un des facteurs classiques de déclenchement d'épisodes. De plus, la meilleure vigilance diurne des patients en dehors des crises suggère qu'ils ont une meilleure hygiène de sommeil que les adolescents non malades du même âge, donc qu'ils n'ont pas d'hypersomnie résiduelle intercritique. Cependant, le score résiduel de somnolence d'Epworth est d'autant plus élevé que la durée du premier épisode est longue et a tendance à être plus élevé lorsque la durée moyenne des épisodes est longue. Par contre, l'augmentation du temps de sommeil intercritique par rapport aux contrôles n'est pas corrélée aux critères de sévérité de la maladie (durée de la maladie et temps passé en crise, nombre et fréquence des épisodes). De plus, certains patients rapportent une hypersomnie gênante et devraient être étudiés en détail. Dans ce sens, il faudrait disposer des résultats d'enregistrements PSG (Nuit 1, tests itératifs de latence d'endormissement puis 24h d'enregistrements prolongés) qui évaluent mieux les temps de sommeil et l'hypersomnie que la simple PSG suivie de tests itératifs d'endormissement (Vernet and Arnulf, 2009), et les comparer aux

mêmes mesures chez des sujets normaux du même âge. Pour l'instant, nous disposons essentiellement de PSG et de tests itératifs d'endormissement en crise et hors crise (Dauvilliers, *et al.*, 2002 ; Huang, *et al.*, 2008), mais pas de population contrôle.

En imagerie fonctionnelle intercritique, nous n'avons pas identifié de corrélation entre la durée de sommeil en crise et l'hypoperfusion cérébrale en crise et hors crise, alors que le thalamus et l'hypothalamus, qui contiennent de nombreux systèmes d'éveil, sont pourtant hypoperfusés par rapport aux témoins (Kas, *et al.*, 2014). De la même façon, nous n'avons pas identifié de corrélation entre le score de somnolence d'Epworth en dehors des épisodes (comparable aux volontaires sains) et l'hypoperfusion cérébrale. Il ne s'agit cependant pas de mesures « objectives » du sommeil, d'autant plus qu'il n'est pas rare que la sensation d'hypersomnie en crise corresponde plus à un hypo-éveil léthargique qu'à du sommeil, rendant difficile la quantification subjective de ce symptôme.

III. 1. 2. COGNITION

La totalité des patients rapportent en crise des troubles cognitifs en crise (désorientation spatiale et temporelle, ralentissement cognitif, difficulté majeure de concentration, difficultés pour comprendre les échanges verbaux et la lecture, sans manque du mot). Il est classiquement écrit dans les critères diagnostiques que ces troubles cognitifs disparaissent totalement entre les crises. Cependant, nous avons cherché à évaluer plus finement les possibles répercussions de ces épisodes sur la cognition intercritique, dans une étude à part entière (Uguccioni, *et al.*, 2015).

Dans notre cohorte, chez des patients souffrant depuis plus de cinq ans en moyenne du KLS, la moitié des patients rapporte une **baisse des performances scolaires** ou au travail depuis l'émergence des symptômes, et plus d'un tiers se plaint spontanément de troubles cognitifs essentiellement liés à l'**attention** et à la **mémoire**, en dehors des épisodes (Uguccioni, *et al.*, 2015). Ce ressenti traduit la difficulté des patients à passer des examens, à suivre les cours de façon attentive, et pourrait avoir un impact sur le devenir professionnel des jeunes patients, en plus des mois d'école perdus pendant les crises. Ainsi, seulement 64 % de nos patients âgés de 18 ans ou plus ont passé et obtenu le baccalauréat, contrairement à 81 % des témoins.

De façon objective, l'évaluation cognitive transversale de 122 patients avec KLS comparée à celle de 42 sujets sains (et aux normes pour l'âge, le sexe et le niveau socioculturel) révèle un **ralentissement de la vitesse de traitement de l'information**, des **difficultés attentionnelles**, une **réduction des capacités de mémoire à court terme** et de **récupération mnésique auto-initiée en mémoire verbale** (rappel libre) (Uguccioni, *et al.*, 2015). Les patients hors crise ont en effet une plus grande fatigue cognitive, manifestée dans notre étude par une augmentation des erreurs attentionnelles en lecture des planches, croissante avec la complexité de la tâche au Stroop, ce qui n'est pas observé chez les volontaires sains. En outre, les patients sont ralentis dans la lecture des planches A et B du Stroop (Uguccioni, *et al.*, 2015). De plus, un sous-groupe de 20 patients est en moyenne plus lent au Hayling test, quelle que soit la condition, automatique ou d'inhibition (étude 4). Par contre, les 122 patients ne sont pas ralentis dans la dénomination des couleurs de la planche C du Stroop, ni dans le traitement de l'information visuo-spatiale au TMT-A. Ces résultats suggèrent un ralentissement spé-

cifique du traitement de l'information verbale. D'autre part, les patients ont un empan chiffré en ordre direct diminué par rapport aux contrôles, supposant que la mémoire auditivo-verbale à court terme est altérée. De façon rassurante, dans notre cohorte, les capacités visuo-constructives et la mémoire non verbale sont intactes en période asymptomatique.

On a longtemps considéré que la cognition des patients avec KLS était tout à fait normale entre les épisodes, telle que décrite dans les critères diagnostiques de la maladie, malgré quelques rapports de cas isolés (Sagar, *et al.*, 1990 ; Fontenelle, *et al.*, 2000 ; Arnulf, *et al.*, 2005) et une petite série de 4 patients (Landtblom, *et al.*, 2003). Notamment, des difficultés en **mémoire auditivo-verbale à court terme** persistent chez 4 patients hors crise, et même après 6 ans de rémission chez un patient (Fontenelle, *et al.*, 2000 ; Landtblom, *et al.*, 2003). Même si nos résultats confirment cette altération de la mémoire à court terme dans le KLS, nous n'avons pas trouvé de différence de performance en mémoire de travail, contrairement à ce qui est rapporté dans les études réalisées en Suède (Landtblom, *et al.*, 2003 ; Engström, *et al.*, 2014). Cependant, nous avons testé la mémoire de travail avec une tâche d'empan chiffré et non avec une tâche d'empan de lecture, plus complexe (encodage visuel avec implication de traitement sémantique). Une diminution de l'empan endroit en l'absence de déficit en mémoire de travail chez nos patients pourrait traduire un trouble de récupération précoce qui ne semble pas se répercuter sur la manipulation des informations chiffrées. Ce résultat peut aussi être dû à des fluctuations attentionnelles. Dans la tâche utilisée par l'équipe Suédoise, il ne s'agit pas de répéter des mots dans l'ordre inverse, mais de mémoriser le dernier mot des phrases présentées tout en réalisant une tâche de jugement interférente (phrase correcte/phrase incorrecte) (Daneman and Carpenter, 1980). Cette tâche plus complexe montre que les patients ont d'une part un plus faible rappel de mots et une latence de réponse plus grande que les volontaires sains, mais aussi, d'autre part, une activation cérébrale différente en IRM fonctionnelle lors de la résolution de la tâche (Engström, *et al.*, 2009). Même si nous n'avons pas étudié ces mécanismes en imagerie, nous avons observé au repos une hypoperfusion persistante du thalamus chez 41 patients (Kas, *et al.*, 2014). Notamment, chez les patients avec KLS, la baisse de l'intégrité du tissu thalamique (reflétée par la quantité de N-AA) est corrélée à une plus grande activation du thalamus en IRM fonctionnelle pendant la tâche de mémoire de travail chez 18 patients (Vigren, *et al.*, 2013). De plus, l'activité thalamique chez les patients est d'autant plus importante que la tâche se complexifie, avec une corrélation inverse chez les contrôles (Engström, *et al.*, 2014). Les auteurs suggèrent que les patients doivent fournir un effort supérieur aux volontaires sains pour **compenser de façon relative les déficits cognitifs** sous-jacents. Cependant, dans notre étude en scintigraphie cérébrale, nous n'avons trouvé aucune corrélation entre les tests neuropsychologiques passés hors crise et la perfusion cérébrale intercritique au repos (communication personnelle).

Les **capacités de récupération mnésique auto-initiée** des patients sont réduites par rapport aux volontaires sains, tandis que l'encodage et le rappel à long terme ne sont pas affectés (Uguccioni, *et al.*, 2015). La mémoire verbale à long terme est aussi altérée chez quelques patients dans la littérature et peut se manifester par un déficit de stockage à long terme (Sagar, *et al.*, 1990 ; Fontenelle, *et al.*, 2000 ; Kortner, *et al.*, 2011), mais nous ne confirmons pas ces anomalies sur une large cohorte. Un déficit isolé dans les **premières étapes de mémorisation** épisodique suggère une difficulté de mise

en place d'une stratégie efficace de récupération juste après l'encodage, qui pourrait être sous-tendue par un déficit exécutif préfrontal (Lepage, *et al.*, 2000). Pourtant, les autres fonctions exécutives faisant appel à la flexibilité mentale (TMT-B) et à la manipulation d'information (empan envers) sont épargnées. Notamment, les fluences verbales, littérales et sémantiques, ne sont pas altérées, témoignant de la bonne capacité des patients à trouver des stratégies de récupération mnésique au niveau du stock lexico-sémantique. De plus, aucune difficulté dans les capacités d'inhibition au Stroop (sur 122 patients) ou au Hayling test (sur 20 patients) n'a été mise en évidence ((Uguccioni, *et al.*, 2015) ; étude 4). Ces résultats suggèrent que les difficultés de récupération immédiate des patients sont des **difficultés exécutives a minima**, car très spécifiques d'un processus isolé ayant lieu immédiatement après l'encodage. L'absence de difficultés en rappel différé suggère que les patients ont une bonne fixation mnésique et une bonne capacité à récupérer les informations stockées à long terme, ce qui prouve un bon fonctionnement du circuit de Papez et de l'administrateur central du modèle de Baddeley (Figure 34).



Figure 34. Modèle de la mémoire de travail de Baddeley (1986).

Ainsi, le déficit en rappel libre immédiat semble être le reflet d'un déficit d'accès à l'information du stock phonologique, et non à un dysfonctionnement de la boucle phonologique elle-même.

D'autre part, quelques patients isolés ($n = 3$) ont des difficultés de copie et de rappel d'une figure complexe au test d'intégration visuo-motrice (test de Bender-Gestalt), quelques jours à un mois après un épisode (Sagar, *et al.*, 1990). D'autres rares patients ont des troubles de la mémoire visuelle jusqu'à 6 mois après la dernière crise (Landtblom, *et al.*, 2003 ; Kortner, *et al.*, 2011). Nos patients n'ont pas de déficit ni en copie ni en rappel de la figure de Rey, indiquant que ces observations isolées ne sont pas différentes des fluctuations normales de ces résultats dans la population du même âge (Uguccioni, *et al.*, 2015).

En outre, 37 % des 122 patients avec KLS ont un déficit intercritique de la récupération verbale auto-initiée, et 22 % ont un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information verbale. Ceci montre que **22 à 37 % patients** sont plus **fragilisés** par la maladie en intercritique **sur le plan cognitif**, suggérant une hétérogénéité de ce retentissement. Existe-t-il des facteurs prédictifs d'une évolution cognitive délétère à long terme ? Nous avons cherché à savoir ce qui, dans notre cohorte, pouvait être prédictif d'un déficit de récupération mnésique auto-initiée : ces patients déficitaires (plus d'un tiers de la cohorte) se plaignent spontanément plus souvent de troubles d'attention et de

mémoire au quotidien, en dehors des épisodes, par rapport à ceux qui n'ont pas de score pathologique (Ugucioni, *et al.*, 2015). Ils ont des épisodes plus fréquents, avec une impression plus forte de rêver et plus de mégaphagie en crise que ceux qui ne sont pas altérés sur le plan de la mémoire verbale. Ces patients n'ont pas d'autres facteurs prédictifs (problèmes néonataux ou développementaux, sévérité des symptômes en crise, durée de la maladie, nombre d'épisodes). Il n'existe d'ailleurs aucune corrélation significative entre les symptômes résiduels intercritiques *a minima* (sommeil, humeur, anxiété, apathie) et ce score cognitif en mémoire verbale. Ces observations suggèrent que cette fonction de récupération mnésique est altérée par une plus haute fréquence des épisodes et une extension des symptômes à la désinhibition alimentaire.

De plus, l'évolution des performances cognitives avec le temps au cours du KLS n'avait pas été évaluée précédemment. Nous apportons pour la première fois les résultats d'une cohorte longitudinale chez 44 patients (Ugucioni, *et al.*, 2015). Après 6 mois à 2 ans de suivi, alors que les patients ont en moyenne presque trois fois moins d'épisodes qu'à la première évaluation, ils améliorent leurs capacités attentionnelles et en intelligence non verbale (QI non verbal) mais **s'aggravent** sur le plan de la récupération verbale auto-initiée tout en maintenant une plus faible vitesse de traitement des informations. Aucun marqueur de sévérité (fréquence et durée des épisodes, temps depuis le dernier épisode, durée de la maladie) ne prédisent l'amélioration ou la détérioration de ces fonctions cognitives.

Ces résultats suggèrent que la vitesse de traitement de l'information verbale et la capacité de récupération dans les premières étapes de mémorisation verbale sont déficitaires chez les patients avec KLS non seulement ponctuellement mais aussi sur le long terme. L'absence d'autres résultats anormaux sur notre grande cohorte peut être expliquée par : (i) le profil **hétérogène** des patients ; (ii) la **compensation potentielle** des déficits par la mise en place de ressources cérébrales différentes, comme cela est suggéré par l'équipe de Engström *et al.* ; (iii) l'utilisation de **tests trop simples** dans certaines modalités, notamment dans la mémoire de travail, ou dans les capacités visuo-spatiales, compte tenu de l'altération fine de la cognition.

De façon intéressante, dans les troubles de la dépersonnalisation/déréalisation, il existe une altération des capacités de rappel mnésique immédiat (en modalité verbale ou visuelle) avec un rappel différé correct et une mémoire de travail préservée (Guralnik, *et al.*, 2007). Ce profil est atypique car en général, lorsque la mémoire à court terme est altérée, la mémoire de travail ne peut être préservée. C'est pourtant ce qui semble se passer également dans le KLS hors crise alors qu'il n'y a plus de déréalisation ressentie. Certaines maladies en apparence intermittentes laissent apparaître des troubles cognitifs intercritiques. En période euthymique, les patients bipolaires ont des déficits en mémoire à court terme, en mémoire verbale à long terme (rappel libre différé), associés à un hypométabolisme des régions frontales (Brooks, *et al.*, 2009b ; Bauer, *et al.*, 2015). Dans le trouble panique, les patients ont de façon inconstante selon les études plus de troubles attentionnels, de moins bonnes performances en mémoire verbale (rappel libre et indicé) et en mémoire visuelle (et notamment une baisse des capacités visuo-constructives globales) par rapport à des volontaires sains (Alves, *et al.*, 2013). De plus, dans la SEP, l'altération de nombreuses fonctions cognitives peut être observée, même en l'absence de plainte spontanée, notamment au début de la

maladie (Bequet, *et al.*, 2003).

Notre étude vient confirmer que les patients avec KLS ont des **anomalies cognitives inter-critiques persistantes** dans les phases précoces de la mémoire auditivo-verbale, avec un ralentissement du traitement des informations, indiquant que ces troubles ne sont pas isolés. Ainsi, il devient de plus en plus important de systématiser l'évaluation cognitive des patients afin de proposer un tiers temps pour les examens ou un aménagement des enseignements au cas par cas, selon les capacités de compensation cognitive. Il sera important dans le futur de savoir si à très long terme ces altérations cognitives dans 22 à 37 % des cas persistent et impactent l'avenir professionnel des patients.

*Pour aller plus loin, il serait intéressant d'étudier plus précisément la mémoire dans ses processus précoces, et notamment la mémoire de travail et la mémoire visuelle à court terme. Par exemple, évaluer l'impact de la similarité phonologique et de la longueur des mots sur les performances des patients, afin de tester l'intégrité de la boucle phonologique et de la récapitulation articulaire du modèle de mémoire de travail de Baddeley (Baddeley, 1998), explorer les performances des patients à des tâches d'empan complexes, comme la tâche d'empan conceptuel (Haarmann, *et al.*, 2003) ou encore la tâche d'empan alphabétique ou « alpha span task » (Belleville, *et al.*, 1998), et enfin évaluer également sur une large série la mémoire visuelle à court terme avec le test de Benton (Benton, 1972), afin de tester si les déficits mnésiques précoces sont dépendants de la modalité (visuelle ou verbale).*

III. 1. 3. DÉREALISATION

Nous avons pour la première fois fourni des normes au score de déréalisation de Cox et Swinson en faisant passer leur échelle à 77 jeunes volontaires sains : le score est anormal au-dessus du 95^{ème} percentile, soit au-dessus de 46/112 (Lavault, *et al.*, 2015). Comparés au groupe des volontaires sains du même âge, le groupe de patients en phase intercritique n'a pas une moyenne différente sur cette échelle (Cox et Swinson), ce qui semble en adéquation avec l'absence de plainte concernant cette dimension. On note cependant 3 patients qui s'auto-évaluent hors crise au-dessus du seuil normal, suggérant que ce sentiment de déréalisation puisse persister *a minima* chez de rares patients au long cours. Si ce résultat est validé par le clinicien, il pourrait faire partie des **conséquences psychiatriques à long terme** du syndrome. De façon intéressante, ce score de déréalisation hors crise corrèle chez 41 patients avec l'hypoperfusion persistante du cortex temporo-occipital gauche (AB 39), avec un coefficient de -0,45, suggérant un lien causal (Kas, *et al.*, 2014). Comme discuté au chapitre sur la déréalisation, il existe toute une modélisation de la perception de soi et du monde extérieur qui implique effectivement le carrefour temporo-pariéto-occipital.

III. 1. 4. APATHIE

La moyenne du score d'apathie de Starkstein de 80 patients en phase intercritique n'est pas différente de celle du groupe contrôle (Lavault, *et al.*, 2015). Un seul patient conserve un score anormal (supérieur à 20/42, en établissant des normes à 95 % de notre population de 77 témoins). Cependant, il s'agit d'un auto-questionnaire : or, l'avis des proches en termes d'apathie (dont une partie s'exprime lors de comportements usuels visibles par les proches) a bien plus de sens qu'en

termes de déréalisation (qui est purement une expérience interne). Dans ce sens, à l'échelle d'apathie de Lille (LARS), l'hétéro-évaluation a permis d'isoler une tendance à la faiblesse de la capacité d'auto-critique (**introspection émotionnelle**) chez 20 patients avec KLS en phase intercritique, comparés aux volontaires sains (étude 4). Cette **fragilité du feedback affectif** de ses propres comportements pourrait être le reflet d'anomalies intercritiques du système limbique, comme discuté plus haut dans le chapitre concernant les mécanismes des symptômes. Le score d'apathie de Starkstein hors crise ne corrèle pas avec une hypoperfusion dans une région particulière du cerveau en phase intercritique chez 41 patients (Kas, *et al.*, 2014). Le score d'apathie hors crise n'est pas corrélé non plus aux critères de sévérité de la maladie (ancienneté, durée moyenne et fréquence des épisodes). Une attention particulière à la persistance de ce symptôme devrait être portée dans les futures investigations.

III. 1. 5. ANXIÉTÉ

Dans notre étude, la moyenne du groupe de 120 patients avec KLS au score d'anxiété de l'HAD ne diffère pas de celles des contrôles, contrairement à l'étude de Stanford où les 108 patients ont en moyenne un score d'anxiété plus élevé que les contrôles (Arnulf, *et al.*, 2008b). Les scores à l'inventaire d'anxiété état-trait (STAI) ne montrent pas non plus de différence dans une sous-population de 20 patients comparés à des contrôles (étude 4). Par contre, il apparaît que le sous-score d'anxiété de l'HAD est plus élevé chez les patients ayant expérimenté au moins une longue crise de plus de 30 jours comparés aux court criseurs, et il est d'autant plus élevé que le premier épisode est long et que la maladie est ancienne (Lavault, *et al.*, 2015). Notamment, les patients de la cohorte de Stanford, plus anxieux, ont une durée de maladie plus longue d'environ 7 ans par rapport aux patients de notre cohorte. Il est donc possible que l'**anxiété** soit **résiduelle** entre les crises après un ou plusieurs longs épisodes, et se révèle davantage avec la durée de la maladie. Dans ce sens, si la moyenne du groupe KLS n'est pas différente de celle des contrôles, il y a tout de même 32/116 (28 %) patients avec KLS qui ont des scores anormalement élevés (> 7) en phase intercritique sur le score d'anxiété de l'HAD. Nous n'avons cependant pas trouvé de corrélation entre ce score hors crise et les niveaux d'hypoperfusion cérébrale en scintigraphie chez 41 patients hors crise (Kas, *et al.*, 2014). Sachant que le KLS comporte un aspect d'« épée de Damoclès » (les patients ne savent pas quand et comment ils vont refaire une crise, et le craignent particulièrement dans des périodes-clés telles que les examens ou les voyages), nous ne pouvons pas exclure un **impact aspécifique** d'une maladie chronique intermittente, telle que se présente le KLS.

III. 1. 6. HUMEUR

La moyenne du sous-score de dépression de l'échelle HAD chez les 120 patients en phase intercritique de notre cohorte ne diffère pas de celle des contrôles (Lavault, *et al.*, 2015), confirmant les données de la cohorte de 108 patients de Stanford (Arnulf, *et al.*, 2008b). De plus, la moyenne des scores de symptomatologie dépressive évaluée par la BDI chez une sous-population de 20 patients n'est pas différente de celle de 20 contrôles appariés (étude 4). Par contre, dans le même sens que l'anxiété, le score de dépression est plus élevé chez les patients ayant eu au moins un long épisode de plus de 30 jours (Lavault, *et al.*, 2015). De même, ce score de dépression est d'autant plus élevé que le premier épisode est long et a tendance à être plus élevé avec l'ancienneté de la maladie. Notamment, les scores intercritiques de dépression sont anormaux (< 7) pour 11/115 (10 %) patients avec KLS. Aucune corrélation n'a cependant été retrouvée entre ce score de dépression et la perfusion cérébrale intercritique (Kas, *et al.*, 2014). La forte corrélation entre les scores intercritiques de dépression et d'apathie ($r = 0,45$) interpelle cependant quant à l'accumulation de ces deux symptômes handicapants sur le long cours. Ces résultats suggèrent une **possible fragilité de l'humeur** chez certains patients souffrant de KLS.

Notamment, une de nos patientes a eu un KLS peu sévère (7 crises d'une semaine au total) ayant débuté à 17 ans et une psychose maniacodépressive grave dont il est plus difficile de dater les premiers symptômes mais qui avait tout de même présenté une tentative de suicide à l'âge de 8 ans (Geoffroy, *et al.*, 2013). Cette comorbidité a-t-elle aggravé la symptomatologie dépressive ? Sans être un cas isolé, il semble qu'environ **20 % des patients** de notre cohorte développent une **autre pathologie psychiatrique** (dépression unipolaire, bipolaire, trouble du comportement alimentaire, psychose schizophrénique) (communication personnelle). Ces résultats préliminaires sont préoccupants et suggèrent que le KLS puisse favoriser une psychopathologie psychiatrique plus continue. Une étude spécifique, centrée sur la psychiatrie, devra être réalisée pour répondre à cette question. D'autre part, les analyses en IRM multimodale chez les patients avec KLS permettront d'avancer sur les hypothèses de dysrégulation des circuits émotionnels impliqués dans les troubles de l'humeur. Enfin, on remarque que le lithium, qui a des propriétés thymorégulatrices, est efficace sur la prévention des épisodes de KLS (Leu-Semenescu, *et al.*, 2015). Il a bien sûr d'autres propriétés, en particulier anti-inflammatoires et neuroprotectrices, qui ne sont pas spécifiques de la bipolarité ; par exemple le prétraitement par du lithium limite la taille de la nécrose cérébrale lors d'un accident vasculaire provoqué chez la souris (Chiu, *et al.*, 2013).

III. 1. 6. DÉSINHIBITION

La désinhibition inclue tous les comportements inappropriés dans un contexte social donné. Elle est visible en crise sur le plan du comportement alimentaire (une de nos patientes a volé le goûter de ses amies dans leur sac à dos, une autre mangeait goulûment et sans éducation devant le regard des autres), sexuel (masturbation publique, avances inappropriées d'un adolescent de 13 ans à sa belle-mère en rentrant sous la douche où elle était) et social au sens plus général (manque de politesse, agressivité, rires et chantonnements pendant les consultations, patient qui s'assoie sur le bureau du médecin, etc.). Cette désinhibition peut s'associer à un comportement compulsif répétitif

(tapoter, chantonner). Ces comportements immédiatement détectés comme anormaux ont même été considérés comme caractéristiques du KLS, alors qu'ils ne sont **pas toujours présents en crise**. Il est plus difficile d'évaluer formellement cette désinhibition en période intercritique. Sur le plan alimentaire, nous avons choisi l'échelle du comportement alimentaire (EAT-26) qui a certes été établie pour détecter les cas d'anorexie et de boulimie plus que pour évaluer la désinhibition du comportement alimentaire. La moyenne des scores à l'échelle de notre groupe de 120 patients avec KLS est comparable à celle de notre groupe de 120 témoins (Lavault, *et al.*, 2015), corroborant les résultats trouvés dans l'étude de Stanford de 108 patients et 108 témoins (Arnulf, *et al.*, 2008b). Seulement 4 patients sur 113 (3,5 %) ont un score supérieur à 20, considéré comme anormal : le sous-score « boulimie » peut permettre de différencier une authentique désinhibition compulsive de tentatives de contrôle du poids attendues dans un contexte de prise de poids en lien avec les épisodes. Aucun signe de mégaphagie n'apparaît entre les crises, sauf concernant deux patients de notre cohorte qui semblent développer un trouble du comportement alimentaire de façon isolée (communication personnelle). Cela montre que la majorité des patients n'ont pas plus de risque de développer un trouble de l'alimentation et des conduites alimentaires. Aucune corrélation entre le score intercritique à l'EAT-26 et la perfusion cérébrale hors crise n'a été mise en évidence (Kas, *et al.*, 2014). A noter qu'une augmentation de ce score est tout de même lié à un plus grand score d'anxiété/dépression à l'échelle HAD (étude 1).

Nous pouvons appréhender indirectement les changements à long terme du comportement alimentaire par le poids du sujet, en inférant qu'il grossit plus s'il mange plus. Toute la difficulté dans le cadre du KLS est que le poids hors crise résulte de facteurs individuels (il augmente avec l'âge, avec le sexe féminin), de la prise de poids en crise (immobilité, mégaphagie), donc du nombre et de la durée des crises, et des effets délétères des médicaments utilisés en prophylaxie (le valproate et le lithium peuvent faire grossir). Les patients de notre cohorte n'ont pas un poids plus élevé que les contrôles, contrairement à ce qui a été trouvé dans la cohorte de Stanford (Arnulf, *et al.*, 2008b). L'augmentation à long terme de l'index de masse corporel (IMC) notée dans la cohorte de Stanford n'est pas liée à la présence de mégaphagie en crise. Dans la cohorte française, l'IMC est d'autant plus élevé que la maladie est ancienne et que l'âge est élevé (Lavault, *et al.*, 2015). Ainsi, la différence s'explique probablement par le fait que nos patients sont moins avancés dans la maladie que dans l'étude de Stanford. Un suivi sur le long cours nous permettrait de confirmer ces résultats.

D'autre part, des troubles de la sexualité, et notamment une hypersexualité, n'ont pas été rapportés spontanément chez nos patients. Ils n'ont pas été étudiés spécifiquement non plus. En dehors de la mégaphagie et de l'hypersexualité, il est difficile de déterminer si certains patients avec KLS ont un comportement plus désinhibé hors crise que des adolescents du même âge, s'agissant d'une période où les jeunes affrontent les limites parentales et sociétales. Il existe probablement des systèmes d'évaluation à tester.

III. 2. ANOMALIES INTERCRITIQUES EN IMAGERIE CÉRÉBRALE FONCTIONNELLE

Alors que les symptômes intercritiques sont relativement peu apparents, de nombreuses hypoperfusions cérébrales sont visibles en scintigraphie en période asymptomatique, soit visuellement sur **2/3 de nos cas individuels** (communication personnelle), soit en analyse de groupe, par comparaison à des volontaires sains. Il a été établi récemment que l'observation d'une scintigraphie anormale avec une hypoperfusion temporale ou temporo-frontale peut même être considérée comme aidante au diagnostic de KLS (Vigren, *et al.*, 2014). En dehors de la corrélation observée avec le score de déréalisation résiduelle hors crise ($r = -0,45$), il n'y a pas de corrélations entre la perfusion observée en scintigraphie cérébrale et les scores aux échelles de sommeil, d'anxiété, d'humeur et de comportement alimentaire en intercritique, ou avec les scores de performance cognitive obtenus dans la même période (Kas, *et al.*, 2014). Par contre, il persiste une hypoperfusion commune à tous les patients hors crise quand on les compare aux témoins. A partir d'une large cohorte de 41 patients comparés à 15 volontaires sains appariés, nous identifions chez les patients une hypoperfusion **multifocale** intercritique : sous-corticale au niveau du thalamus, de l'hypothalamus et du noyau caudé gauche, et corticale au niveau orbito-frontal, cingulaire antérieur et temporal supérieur gauche jusqu'à l'insula (Kas, *et al.*, 2014). Déjà en 2002, sur 2 cas, deux équipes indépendantes, en France et en Suède trouvent une hypoperfusion interictale des structures temporo-mésiales ($n = 1$) et temporo-frontales ($n = 1$) gauches, 15 jours après un épisode, avec une persistance de l'hypoperfusion des lobes temporaux après 7 ans de rémission ($n = 1$), suggérant une anomalie fonctionnelle permanente du système limbique dans le KLS (Landtblom, *et al.*, 2002 ; Portilla, *et al.*, 2002). Les études d'imagerie au repos ont ensuite observé en SPECT des hypoperfusions persistantes chez 4 patients sur 11, analysés visuellement en comparaison individuelle gauche/droite (Landtblom, *et al.*, 2003 ; Huang, *et al.*, 2005 ; Hong, *et al.*, 2006). La présence seule de la maladie pose alors la question d'un **effet délétère sur le cerveau**, indépendamment de l'effet cumulatif possiblement provoqué par la succession des épisodes.

Suite à l'analyse SPECT d'un jeune souffrant de KLS depuis 13 ans, Huang *et al.* suggèrent (sans pouvoir le mesurer, car $n = 1$) que plus la **durée de la maladie** (c'est-à-dire la durée de la période avec des épisodes récurrents) est grande, plus l'hypoperfusion cérébrale s'étend (Huang, *et al.*, 2005). Cette hypothèse n'est que partiellement soutenue dans notre étude, où le cortex temporo-pariétal droit tend à être d'autant plus hypoperfusé que la maladie est ancienne, indépendamment du nombre d'épisodes (Kas, *et al.*, 2014). Par contre, nous avons identifié plus clairement un impact direct des épisodes eux-mêmes sur la perfusion cérébrale : la perfusion intercritique du cortex temporo-pariétal droit et du cortex préfrontal dorso-médian (AB 39 et AB 8, dont l'hypoperfusion émerge en période symptomatique) est d'autant réduite que la **durée moyenne des épisodes** est grande. De plus, le CPFvOM (AB 10/11) gauche est d'autant plus hypoperfusé que la fin de la crise est **récente**. Ainsi, sans qu'il y ait un impact cumulatif des épisodes, ces résultats soutiennent que la fin des crises ne soit pas aussi nette que l'on pourrait penser. Au contraire, quatre patients avec KLS analysés en TEP intercritique ont, non pas un hypométabolisme, mais un hypermétabolisme frontal, temporal, du cingulaire postérieur

et du précunéus droit, comparés à 15 volontaires sains un peu plus âgés (Dauvilliers, *et al.*, 2014) : il est difficile de savoir s'il s'agit d'une fluctuation liée à la petite taille de l'échantillon ou d'un résultat potentiellement reproductible.

Nous nous sommes demandé si d'autres maladies cérébrales intermittentes pouvaient évoluer sur un fond continu avec des anomalies fonctionnelles visibles en dehors des accès. La majorité des troubles anxieux, constituant le trouble psychiatrique le plus fréquent chez l'adolescent, peut persister à l'âge adulte, voire devenir **chronique** (Kashani and Orvaschel, 1990). Dans le trouble panique, les symptômes s'expriment par des attaques de panique récurrentes et sévères. Entre ces attaques, des études en SPECT et en TEP ont montré des anomalies fonctionnelles persistantes cortico-sous-corticales, notamment au niveau du thalamus (De Cristofaro, *et al.*, 1993 ; Sakai, *et al.*, 2005). D'autre part, la phase euthymique de la bipolarité a longtemps été considérée comme normale sur le plan du fonctionnement cérébral. Pourtant, récemment, des études en IRM fonctionnelle au repos et en TEP ont révélé chez des patients tout à fait stabilisés l'existence de possibles « cicatrices » des altérations induites par les phases thymiques aigües passées (Brooks, *et al.*, 2009a ; Favre, *et al.*, 2014).

Il n'est pas exclu que les hypoperfusions cérébrales, avérées dans le KLS, puissent perturber de façon continue les zones affectées en crise, d'abord sur un plan fonctionnel, puis potentiellement sur le plan morphologique (modifications structurelles). Notamment, un stress cérébral prolongé peut entraîner des lésions neuronales par libération excessive de glutamate neurotoxique (Sedlaczek, *et al.*, 2004). En ce sens, nous avons identifié un impact des crises sur le fonctionnement cérébral, comme nous l'avons détaillé plus haut. Ces résultats suggèrent un éventuel mécanisme lésionnel.

Face à des anomalies fonctionnelles cérébrales persistantes entre les périodes symptomatiques, on peut se poser la question de savoir si elles préexistaient au premier épisode (constituant un facteur de vulnérabilité à la maladie) ou si elles sont apparues au fur et à mesure des épisodes, ou les deux combinés. Pour savoir si des anomalies fonctionnelles préexistent, il faudrait un « hasard » pour qu'un patient ait eu une évaluation en imagerie fonctionnelle cérébrale avant de débiter le KLS. Ce type d'approche en recherche (savoir si des anomalies préexistent à la première émergence des symptômes) n'est actuellement possible que dans les maladies où il existe une vulnérabilité familiale (probablement génétique) : étude des parents au premier degré des patients bipolaires ou dépressifs unipolaires qui présenteraient des marqueurs de vulnérabilité (latence du sommeil paradoxal raccourcie, sentiments dépressifs démasqués lors de test aigu de déplétion en tryptophane (Quintin, *et al.*, 2001), ou étude des parents porteurs sains de mutation pré-symptomatique de la maladie de Huntington. Dans le contexte du KLS, nous avons vu que le risque pour les parents au premier degré (essentiellement les frères, les sœurs et les enfants, puisque le risque que la maladie apparaisse chez un ascendant est peu plausible) de développer un KLS est de 0,56 % : cela signifie qu'il faudrait évaluer les scintigraphies cérébrales de 178 frères et sœurs de patients souffrant de KLS parmi lesquels un seul développerait le KLS, puis que l'on compare sa scintigraphie hors crise à sa scintigraphie pré-KLS. Sinon, il pourrait être intéressant de comparer les scintigraphies de tous les parents au premier degré des patients KLS à la population des familles sans KLS afin d'y rechercher une différence qui témoignerait alors d'une vulnérabilité génétique. Cette approche a été réalisée dans le cadre de la dépression uni et bipolaire, en SPECT et en IRM multimodale : en effet, des anomalies fonctionnelles, et même structurelles, chez

des adolescents non malades avec antécédents familiaux de bipolarité ou de dépression unipolaire, indiquent une fragilité des circuits sous-tendant les comportements émotionnels et motivationnels (Ladouceur, *et al.*, 2008 ; Chen, *et al.*, 2010 ; Norbury, *et al.*, 2011). Ainsi, connaissant la prévalence de familles multiplex pour le KLS (2,8 % dans notre cohorte), il est tout à fait envisageable qu'au moins une partie des anomalies fonctionnelles cérébrales soient détectables chez les patients avec KLS avant l'émergence des symptômes.

Pour conclure, les crises ont un impact néfaste sur la perfusion cérébrale intercritique et la tendance à la baisse de la perfusion corticale pariéto-temporale avec l'ancienneté de la maladie suggère que ces anomalies puissent devenir lésionnelles. Pour affiner et confirmer ces résultats, il faudrait faire des études plus précises en régions d'intérêt, notamment en IRM multimodale (étude de la microstructure de la matière blanche au sein des réseaux d'intérêt, quantité de matière grise, tractographie). Il serait également intéressant d'étudier la vulnérabilité cérébrale familiale en réalisant des examens fonctionnels chez les frères et sœurs en TEP.

III. 3. LES FORMES LONGUES : UN NOUVEAU PHÉNOTYPE

Considérant la durée la plus longue d'un épisode, dans notre étude, nous avons pour la première fois séparé les patients qui répondaient strictement aux critères diagnostiques de l'ICSD-2 des KLS atypiques (Lavault, *et al.*, 2015). Récemment, les critères de diagnostic du KLS de ICSD-3 ont inclus une durée d'épisode maximale non pas d'un mois mais de cinq semaines. Pourtant, les crises très longues ne sont pas rares dans notre cohorte, et avaient été occasionnellement notées dans des cas individuels qui avaient débuté par des crises courtes et évolués sur des crises de plus de trois mois (Katz and Ropper, 2002). Dans notre cohorte, près d'**un patient sur 10** estime que la durée moyenne de ses épisodes est de plus d'un mois, et **29 %** des patients ont eu au moins un épisode de plus d'un mois (correspondant aux « longs criseurs » de notre étude). Notamment, 10 % des patients ont eu un épisode de plus de deux mois, et 2 % de plus de six mois, ce qui n'est pas négligeable en termes d'impact pour des adolescents en pleine construction de leur autonomisation (absences scolaires, parcours professionnel remis en question). Ces patients sont-ils différents des patients qui ont des crises courtes ? Ni l'âge de début du KLS, ni le sexe, ni la présence de difficultés à la naissance, ni les antécédents familiaux ne les distinguent. Ils font moins de crises par an, et sont malades depuis plus longtemps : on peut supputer que la moindre fréquence des crises est la conséquence mathématique de la plus grande durée des épisodes (ils ne peuvent refaire une crise tous les mois s'ils restent six mois en crise). La première crise des patients à longues crises est en moyenne plus longue, suggérant un phénotype de **vulnérabilité** déjà présent. Il y a cependant des patients à forme courte initiale qui évoluent vers des crises longues avec les années (comme dans la SEP) : cette observation nécessite une investigation particulière pour dégager d'éventuels facteurs prédictifs de cette évolution délétère, que nous ne pouvons pas confirmer à l'heure actuelle.

Sur le plan de la symptomatologie en crise, quelques points distinguent les 34 patients avec longues crises des 86 autres : tout d'abord, ils dorment 2 heures de moins en moyenne sur 24 h (Lavault, *et al.*, 2015). Ceci rappelle la baisse progressive au cours du même épisode des temps

de sommeil rapportée chez 80 % des patients qui ont participé à notre étude en IRM multimodale (étude 4). Leurs épisodes se déroulent en **deux phases** : une première phase sévère marquée par une forte hypersomnie dans la majorité des cas, puis une phase avec moins de sommeil et préférentiellement marquée par les troubles cognitifs, la déréalisation et l'apathie, qui persistent pour diminuer progressivement. La présence forte de l'hypersomnie en début de crise et la diminution progressive du temps de sommeil avec la durée de l'épisode avait déjà été constatée dans les études en PSG (Ugoljew, *et al.*, 1991). Ainsi, les formes longues pourraient représenter des formes pour lesquelles la récupération cognitive est difficile, alors que l'hypersomnie tend à s'estomper rapidement dans la majorité des cas. De plus, même si les scores totaux d'apathie (échelle de Starkstein) et de déréalisation (inventaire de Cox et Swinson) ne sont pas différents entre les groupes avec et sans longues crises, on note plus souvent des **symptômes anxieux**, d'**agitation**, de sentiment de **séparation du corps et de l'esprit** et d'**amnésie** épisodique post-épisode associée dans le groupe avec longues crises.

De façon rassurante, la durée moyenne des crises n'a pas d'impact sur les altérations cognitives mesurées en période intercritique dans notre étude de neuropsychologie chez 122 patients (Uguccioni, *et al.*, 2015). Cependant, l'impact négatif de la durée moyenne des épisodes sur l'hypoperfusion intercritique dans notre étude en SPECT (Kas, *et al.*, 2014) suggère un **effet délétère des longues crises** sur le plan cérébral, mais dont les conséquences cognitives sont probablement compensées. Dans ce sens, certains patients activent plus fortement les circuits thalamiques pour réaliser une tâche de mémoire de travail, alors que leurs performances sont les mêmes que celles des volontaires sains (Engström, *et al.*, 2014). Cela indique un effort cognitif plus important, notamment au niveau de l'implication des ressources attentionnelles et appuie ce **phénomène de compensation** chez les patients. Il faudrait des tests probablement plus ciblés, comme des tests neuropsychologiques plus complexes (empan de lecture ou tâche de N-back par exemple) ou couplés à une IRM fonctionnelle, pour mieux tester les patients avec longues crises.

Enfin, ces patients avec des longues crises ne récupèrent pas très bien en phase intercritique, avec une **fatigue persistante subjective** (besoin de siestes, latence d'endormissement plus courte, pourcentage de patients avec somnolence diurne plus importante) supérieure à celle des patients avec des crises plus courtes, mais pas différente des contrôles du même âge. De plus, la moyenne de leurs scores d'**anxiété** à l'HAD est plus élevée que chez les patients avec des courtes crises. Cette symptomatologie pourrait être résiduelle des symptômes critiques (symptômes infra-cliniques) car l'anxiété est plus fréquente et plus prolongée en crise chez eux. On peut aussi imaginer que des crises longues soient plus déstabilisantes et génèrent une anxiété anticipatrice. Le même raisonnement peut s'appliquer à l'**humeur**, qui reste un peu plus basse en moyenne (moyenne des scores de dépression plus élevée) dans le groupe avec longues que courtes crises. A noter que l'échelle d'anxiété/dépression que nous avons utilisée montre seulement une tendance à présenter certains symptômes des troubles anxieux et de l'humeur et ne constitue pas un outil diagnostique.

Ces résultats suggèrent d'étudier de façon longitudinale l'évolution de ces patients en particulier sur le plan psychiatrique : est-ce que les sujets avec longues crises sont plus à risque de développer une maladie psychiatrique chronique ou des anomalies morphologiques irréversibles ? Les futures études de psychiatrie et en imagerie multimodale permettront d'avancer sur cette hypothèse.

LIMITES

Ce travail comporte plusieurs limites.

Une limite incontournable concerne le **diagnostic exclusivement clinique de la maladie**. En effet, il n'existe pas de marqueur biologique spécifique de la maladie, et la cause du KLS est inconnue. Le diagnostic est cependant posé par un neurologue expérimenté dans le diagnostic des pathologies du sommeil et dans celui du KLS (plus grande série mondiale vue par le même médecin), après élimination des autres pathologies possibles, en se basant comme tout diagnostic médical sur un faisceau de symptômes rapportés par les patients et leur entourage proche (en raison de l'amnésie fréquente au cours de la crise). Nos travaux ont cependant permis aussi d'appuyer ce diagnostic par une imagerie cérébrale fonctionnelle lorsque des anomalies de perfusion ou de métabolisme frontal, pariétal ou temporal étaient observées à un niveau individuellement visible.

La **rareté du syndrome** (1,8 cas/million) représente une limite importante pour l'exploration statistique d'un groupe de patients. Seuls 20 à 122 patients ont pu être évalués dans nos études. A ce recrutement limité (bien qu'important étant donné la rareté du KLS) vient s'ajouter un profil d'expression symptomatique hétérogène (avec ou sans désinhibition comportementale, apathie plus ou moins exacerbée, anxiété, sommeil profond ou hypo-éveil, etc.). En plus de cette variabilité inter-individuelle, l'expression des symptômes varie aussi d'un épisode à l'autre, et parfois au sein d'un même épisode. Toutes ces contraintes influent sur nos résultats, mais montrent aussi que les différences observées sont robustes.

L'**évaluation des patients en crise** est souvent difficile, voire impossible pour certains patients. Ils sont irritables, non coopérants et parfois agressifs car toute stimulation extérieure est très pénible. Ceci limite l'évaluation cognitive ou fonctionnelle en crise, et il semble dans un premier temps plus facile d'évaluer les séquelles en dehors de épisodes pour construire des hypothèses sur ce qui pourrait se passer pendant les crises. Cela dit, 11 patients et 12 patients ont pu se déplacer en crise pour bénéficier des examens SPECT et IRM multimodale respectivement. Il est possible que ces patients soient les moins sévères, constituant une autre limite pour la caractérisation du syndrome. Mais il est aussi possible que nous nous soyons trop restreints dans les analyses en crise, de peur de trop brusquer et de fatiguer les patients. Nous aurions pu, par exemple, faire passer des tâches de visualisation de stimuli ou des tâches permettant d'évaluer la perception de l'effet McGurk (intégration visuo-auditive) en IRM fonctionnelle, sans demander d'effort cognitif soutenu. Enfin, ce type d'étude nécessite de contrôler que le patient n'est pas endormi au moment de l'acquisition des images, ce que nous avons fait.

Les corrélations entre les symptômes cliniques et la perfusion cérébrale en crise n'ont pas pu être réalisées dans notre étude à cause de trois principaux facteurs limitants : 1) la petitesse de l'échantillon de patients ; 2) les questionnaires remplis n'étaient pas liés à la symptomatologie de la crise évaluée en imagerie, mais concernaient l'ensemble de la maladie (par exemple présence au moins une fois de la mégaphagie) ; 3) La quasi-totalité des patients en crise avait des scores d'apathie très

élevés et une hypersomnie majeure : cet « effet-plafond » ne permettait pas de faire de corrélations. Nous avons seulement pu évaluer les séquelles d'une déréalisation sévère évaluée rétrospectivement (en moyenne, globale sur toutes les crises vécues) sur la perfusion cérébrale hors crise de 41 patients.

Ceci nous amène à soulever l'**aspect rétrospectif de la passation des questionnaires**. En effet, les patients avaient un questionnaire de déréalisation/dépersonnalisation et un questionnaire d'apathie à remplir en double, l'un après l'autre, considérant leur état symptomatique ou asymptomatique. Cette façon de remplir les échelles implique deux biais importants : 1) une évaluation *a posteriori* est toujours moins précise que pendant l'épisode lui-même ; 2) le fait d'avoir à remplir les symptômes en phase critique et intercritique au même moment implique un biais de remplissage (les patients auraient probablement tendance à opposer les deux états).

Pour pallier à ces biais, nous avons dans notre dernière étude (IRM multimodale) évalué l'apathie et la déréalisation chez les patients en crise par des questionnaires face-à-face le jour de l'examen IRM. De plus, nous avons construit un questionnaire prenant en compte les symptômes de la dernière crise pour évaluer hors crise les séquelles directes de ces anomalies comportementales et cognitives sur le fonctionnement du cerveau (prenant ainsi en compte l'évolution intra-individuelle de la maladie). Ces résultats sont en cours d'analyse.

Une autre limitation majeure concerne le problème d'**appariement des volontaires sains aux patients**. Cette difficulté n'a été rencontrée que dans l'étude en neuropsychologie où les patients et les contrôles étaient différents sur le plan du niveau socio-éducatif. Cette limite est majeure compte tenu de l'implication du niveau d'éducation dans les normes et résultats aux tests cognitifs. Nous avons cependant pallié à cette contrainte par des ajustements statistiques détaillés dans le papier et par la comparaison du groupe KLS à la population française de même âge, sexe et niveau socioculturel via les scores Z (Uguccioni, *et al.*, 2015). Dans le cadre des études en scintigraphie, nous n'avons pas été autorisés à inclure des mineurs sains en raison des risques potentiels liés à la radioactivité. Nous avons donc recruté non pas des témoins 1 : 1 par rapport à nos patients, mais de nombreux témoins qui avaient juste 18 ans.

Nous pouvons ajouter une limite concernant les **corrélations** en général. Il est possible que des variables co-varient sans qu'elles soient nécessairement directement liées, d'autant plus quand le nombre de corrélations réalisé est important. Notamment, dans l'étude de la cohorte française (étude 1), de nombreuses corrélations ont été réalisées de manière exploratoire. Ainsi, nous avons considéré dans cette étude un seuil statistique plus strict ($p < 0,01$) pour pallier de façon très relative à cette contrainte. Par contre, dans l'étude en SPECT, compte tenu du petit nombre de patients, nous avons gardé un seuil de significativité à 0,005 non corrigé pour les tests multiples (ce qui est par ailleurs accepté dans la littérature (Desgranges, *et al.*, 1998)).

Enfin, la **résolution spatiale de la SPECT** rend difficile la précision quant aux régions dont la perfusion est affectée. Ces limites viennent rencontrer les limites classiques de la scintigraphie cérébrale. De plus, il peut être difficile au vu des structures affectées, et en l'absence de corrélations en crise, de relier l'apathie ou la déréalisation à l'hypoperfusion de structures cérébrales spécifiques, d'où la difficulté de discuter des hypothèses mécanistiques dans les chapitres dédiés. C'est en effet

l'association de plusieurs symptômes qui crée la particularité du syndrome, et il nous semble ici difficile de les individualiser sans méthode d'investigation spécifique. Les pistes de réflexion concernant la physiopathologie de ces symptômes dans le KLS seront intéressantes à explorer dans les futures études.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Grâce à l'étude d'une grande cohorte et à l'utilisation d'une approche multiple (clinique, cognitive et en imagerie cérébrale), nous avons mis en évidence une série d'arguments révélant des **troubles intercritiques dans le KLS**, et réfutant son caractère bénin :

- les patients dorment plus que des volontaires sains du même âge et leur score d'Epworth intercritique est d'autant plus élevé que les épisodes sont longs ;
- le niveau d'anxiété intercritique augmente avec la durée de la maladie ;
- presque un tiers des patients ont un épisode anormalement long, durant plus d'un mois : ils sont plus somnolents, plus anxieux, plus déprimés que les autres en période intercritique ;
- une longue durée du premier épisode est prédictive d'un plus grand score d'Epworth résiduel, d'un niveau plus grand d'anxiété et de dépression, et d'une forme de KLS à longues crises ;
- un tiers à la moitié des patients déclare être diminué dans ses performances cognitives (mémoire, attention), scolaires ou au travail depuis le début de la maladie ;
- un quart à un tiers des patients a un ralentissement du traitement de l'information verbale et une diminution des capacités de récupération libre en mémoire verbale immédiate, cette dernière s'aggravant sur une étude longitudinale de 2 ans, indépendamment de la sévérité des épisodes (fréquence, durée, symptômes) ;
- une hypoperfusion corticale et sous-corticale persiste en période intercritique, d'autant plus que la durée moyenne des épisodes est longue, que la dernière crise est récente et que la déréalisation en crise est sévère.

L'étude spécifique de deux symptômes critiques a permis d'émettre des hypothèses mécanistiques.

Nos résultats suggèrent que l'**apathie** des patients en crise se manifeste par une altération de la composante affective des comportements dirigés vers un but et un déficit d'énergétisation des comportements. Même si les corrélations anatomo-cliniques n'ont pas pu être effectuées à cause d'un score d'apathie très homogène et très élevé pour la quasi-totalité des patients, l'apathie pourrait être liée à l'émergence de l'hypoperfusion du cortex préfrontal dorso-médian (impliqué dans l'initiation des comportements dirigés vers un but) ajoutée à l'hypoperfusion du cortex supérieur temporal et du gyrus angulaire (impliqués dans la cognition sociale). Cette apathie semble d'autant plus sévère qu'elle émerge sur un terrain montrant des fragilités du circuit de régulation émotionnelle : en dehors des épisodes, persistent des anomalies de perfusion du cortex préfrontal ventral orbito-médian, du thalamus, de l'hypothalamus, du cortex cingulaire antérieur et des noyaux caudés. Les patients montrent également, en dehors de tout autre symptôme apathique, une tendance à un déficit d'introspection émotionnelle.

La **déréalisation** (irréalité de l'environnement) est forte, tandis que la dépersonnalisation (irréalité de soi) semble plus fluctuante d'un patient à l'autre, suggérant des mécanismes différents dans ces deux processus. La déréalisation en crise (d'autant plus sévère) est corrélée à la persistance de l'hypoperfusion (d'autant plus forte) de la jonction temporo-pariétale. Nous supposons donc que cette région dont l'hypoperfusion émerge en crise, peut être un corrélat neuronal de la déréalisation. Elle est notamment impliquée dans l'attention visuelle, l'intégration multi-sensorielle, la manipulation des

représentations mentales et des concepts sémantiques. Nous suggérons que les réseaux sous-jacents, sous-tendant ces fonctions soient altérés fonctionnellement, et possiblement structurellement dans le KLS.

Bien que l'expression de la maladie soit intermittente, nos résultats suggèrent que les crises soient la partie émergée d'un « *iceberg* ». Certains patients semblent compenser les déficits, d'autres s'aggravent avec le temps, mais tous évoluent sur un terrain fragile. L'incertitude quant à cette évolution suggère l'importance de prévenir les épisodes par des traitements thymorégulateurs (dont l'efficacité relative est démontrée) et de tenter de pallier aux troubles neuropsychologiques par la remédiation cognitive. Ces approches thérapeutiques sont capitales dans cette fenêtre d'intervention privilégiée qu'est l'adolescence, par les possibilités importantes de remaniements cérébraux offertes par la neuroplasticité.

En perspective, l'IRM multimodale en périodes critique et intercritique (étude en cours) nous permettra d'étudier l'impact de la maladie sur les réseaux impliqués dans l'attention visuelle, la manipulation des représentations et la cognition sociale (fronto-pariétaux), ainsi que ceux impliqués dans la motivation (fronto-sous-cortico-frontaux).

ANNEXES**ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE DE STANFORD (I. ARNULF 2008)****Questionnaire sur le Syndrome de Kleine-Levin****CONFIDENTIEL****Avant-propos**

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

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

Section II : Histoire familiale

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

1. Où êtes-vous né(e) ?

Ville |_____

Région |_____ Pays |_____

2. Auquel des principaux groupes ethniques continentaux vous identifiez-vous ? Si par exemple vous vous considérez comme asiatique, merci de préciser si vous êtes chinois, japonais, coréen, etc.

Si vous ne savez pas bien, indiquez ce qui se rapproche le plus, en ajoutant un point d'interrogation (?) à côté.

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

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

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

Ville |_____

Région |_____ Pays |_____

4. Auquel des groupes ethniques principaux continentaux la mère de votre mère s'identifierait-elle ?

Merci de préciser sur la ligne correspondante le pays auquel elle s'identifierait.

Africain	<input type="checkbox"/>	Ashkénaze ou Sépharade	<input type="checkbox"/>	Asiatique	<input type="checkbox"/>
Iles pacifiques	<input type="checkbox"/>	Indien d'Amérique	<input type="checkbox"/>	Autre (spécifier)	<input type="checkbox"/>
Caucasien	<input type="checkbox"/>	Latino-américain	<input type="checkbox"/>		

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

Ville |_____

Région |_____ Pays |_____

6. Auquel des groupes ethniques principaux continentaux le père de votre mère s'identifierait-il ?

Merci de préciser sur la ligne correspondante le pays auquel il s'identifierait.

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

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

Ville |_____

Région |_____ Pays |_____

8. Auquel des groupes ethniques principaux continentaux la mère de votre père s'identifierait-elle ?

Merci de préciser sur la ligne correspondante le pays auquel elle s'identifierait.

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

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

Ville _____

Région _____ Pays _____

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

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

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

Total : Sœurs : Frères :

12. Est-ce que des membres de votre famille (grands-parents, parents, frères et sœurs, enfants, cousins) ont soufferts ou souffrent de pathologies du sommeil ? Oui Non Si oui, merci de cocher la ou les pathologies en questions, en indiquant à côté de quel parent il s'agit

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

13. Quelqu'un de votre famille proche (parents, grands-parents, frères/sœurs, ou fils/fille) a-t-il souffert d'une des affections ci-dessous ? Oui Non Si oui, merci de cocher la maladie et d'ajouter à côté de quel parent il s'agit.

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

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

..... Oui Non

Merci de détailler ces maladies et qui en est affecté :

.....

.....

.....

15. Vos deux parents sont-ils vivants ?

Oui..... <input type="checkbox"/>	Non..... <input type="checkbox"/>	Si oui, pensez-vous qu'ils accepteraient de donner un échantillon de leur sang ?
Oui..... <input type="checkbox"/>	Non..... <input type="checkbox"/>	Si oui, peuvent-ils le donner en même temps que vous ?
Oui..... <input type="checkbox"/>	Non..... <input type="checkbox"/>	Sinon, pouvons-nous les contacter pour organiser ce prélèvement avec eux ?

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

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

16. Quand avez-vous présenté les premiers signes de KLS ?

Date (mois/année)

17. Quel âge aviez-vous à ce moment-là ? ans

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

.....

.....

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

Non Ne sait pas

Si oui, merci d'expliquer lesquels :

.....

.....

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

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

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

.....

.....

.....

21. Quels ont été exactement vos premiers symptômes de KLS ?

.....

.....

.....

22. Le début de la maladie a-t-il été :

Brutalement (en quelques heures) Progressivement (en quelques jours) Ne sait pas

Commentaires :

.....

.....

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

24. Votre épisode de KLS s'est-il terminé :

Brutalement (en quelques heures) Progressivement (en quelques jours) Ne sait pas

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

Oui Non Ne sait pas

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

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

27. Pensez-vous être guéri définitivement du KLS actuellement ?

Oui Non Ne peut encore se prononcer

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

Maximum : h Minimum : heures En moyenne : heures

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

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

Maximum : h min Minimum : h min En moyenne : h min

30. Dormez-vous moins longtemps pendant les crises actuelles qu'auparavant ? (diminution du temps de sommeil par crises, avec l'évolution de la maladie)

Oui Non Ne sait pas

Si oui, merci de détailler :

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

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

Maximum : h Minimum : heures En moyenne : heures

33. A quand remonte votre dernier épisode de KLS ?

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

34. Pouvez-vous lister les dates approximatives de chaque épisode, leur durée et leur intensité ? (utilisez si nécessaire une feuille blanche pour compléter le tableau s'il n'y a pas assez de place, ou au recto de cette page)

Date de l'épisode (Mois et année)	Durée (En jours)	Intensité des symptômes			Durée de sommeil par 24h
		Léger	Modéré	Sévère	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

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

.....

.....

36. Approximativement, durant les 12 derniers mois, à combien de jours estimez-vous vos absences ?

.....

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

Oui Non Ne sait pas

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

.....

.....

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

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

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

Non, de rien Assez bien Complètement

Commentaires :

.....

.....

.....

Pendant un épisode de KLS :

40. Les autres ont-ils du mal à vous réveiller ?

Oui Non Ne sait pas

41. Avez-vous l'impression de rêver énormément ?

Oui Non Ne sait pas

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

Oui Non Ne sait pas

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

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

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

Parfois Fréquemment Jamais

45. D'autres remarques sur vos troubles du sommeil ?

.....
.....
.....

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

46. Avez-vous du mal à parler ?

Oui Non Ne sait pas

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

.....
.....

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

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

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

Oui Non Ne sait pas

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

Oui Non Ne sait pas

50. Avez-vous déjà eu des difficultés à vous concentrer ?

Oui Non Ne sait pas

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

Oui.....	<input type="checkbox"/>	Non.....	<input type="checkbox"/>	Ne sait pas.....	<input type="checkbox"/>
----------	--------------------------	----------	--------------------------	------------------	--------------------------

Merci de donner un exemple

.....

.....

52. Avez-vous éprouvé de la difficulté à lire ?

Oui.....	<input type="checkbox"/>	Non.....	<input type="checkbox"/>	Ne sait pas.....	<input type="checkbox"/>
----------	--------------------------	----------	--------------------------	------------------	--------------------------

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

.....

.....

53. Avez-vous eu des troubles de la mémoire ?

Oui.....	<input type="checkbox"/>	Non.....	<input type="checkbox"/>	Ne sait pas.....	<input type="checkbox"/>
----------	--------------------------	----------	--------------------------	------------------	--------------------------

Merci de donner un exemple

.....

.....

54. Avez-vous eu des difficultés à prendre une décision ?

Oui.....	<input type="checkbox"/>	Non.....	<input type="checkbox"/>	Ne sait pas.....	<input type="checkbox"/>
----------	--------------------------	----------	--------------------------	------------------	--------------------------

Merci de donner un exemple

.....

.....

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

Oui.....	<input type="checkbox"/>	Non.....	<input type="checkbox"/>	Ne sait pas.....	<input type="checkbox"/>
----------	--------------------------	----------	--------------------------	------------------	--------------------------

Merci de donner un exemple

.....

.....

56. Avez-vous une perception modifiée de votre environnement ?

Oui.....	<input type="checkbox"/>	Non.....	<input type="checkbox"/>	Ne sait pas.....	<input type="checkbox"/>
----------	--------------------------	----------	--------------------------	------------------	--------------------------

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

Les objets me paraissent lointains.....	<input type="checkbox"/>	Déconnecté de l'environnement.....	<input type="checkbox"/>
Les voix me semblent lointaines.....	<input type="checkbox"/>	Perception « fausse ».....	<input type="checkbox"/>
J'ai l'impression d'être dans un rêve.....	<input type="checkbox"/>	Comme dans un cauchemar.....	<input type="checkbox"/>
J'ai un sentiment d'irréel, de ne pas être moi-même.....	<input type="checkbox"/>	Impression d'être « sous l'eau ».....	<input type="checkbox"/>
Comme si mon corps et mon esprit étaient séparés.....	<input type="checkbox"/>	La nourriture n'a pas le même goût.....	<input type="checkbox"/>
Je ne sens pas les odeurs comme d'habitude.....	<input type="checkbox"/>	Autre.....	<input type="checkbox"/>
Pas de modification de mes perceptions.....	<input type="checkbox"/>		

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

.....

.....

57. Avez-vous déjà souffert de maux de tête pendant un épisode ?

Oui Non

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

Oui Non

59. Avez-vous déjà été hypersensible aux bruits pendant un épisode ?

Oui Non

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

Oui Non

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

Oui Non

62. Avez-vous déjà ressenti des sueurs pendant un épisode ?

Oui Non

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

Oui Non

Merci de donner un exemple

.....

.....

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

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

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

.....

.....

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

Oui Non

Merci de donner un exemple

.....

.....

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

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

Autres comportements anormaux (décrire ci-dessous).....

66. Pendant un épisode de KLS, avez-vous observé un changement de votre comportement sexuel ?

Oui.....	<input type="checkbox"/>	Non.....	<input type="checkbox"/>	Ne sait pas.....	<input type="checkbox"/>
----------	--------------------------	----------	--------------------------	------------------	--------------------------

Merci de donner un exemple.....

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

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

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

Oui.....	<input type="checkbox"/>	Non.....	<input type="checkbox"/>	Ne sait pas.....	<input type="checkbox"/>
----------	--------------------------	----------	--------------------------	------------------	--------------------------

Merci de donner un exemple.....

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

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

Merci de donner un exemple.....

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

Oui.....	<input type="checkbox"/>	Non.....	<input type="checkbox"/>
----------	--------------------------	----------	--------------------------

Si oui, pour quelle durée ? (en semaine(s)).....

Section IV : Histoire médicale personnelle, en dehors du KLS

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

Oui Non

Merci de lister ci-dessous ces problèmes :

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

Évènement	Oui/Non
a. Anomalie de naissance Précisez :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP
b. Problème de développement Précisez :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP
c. Interventions chirurgicales Précisez :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP
d. Migraines	<input type="checkbox"/> Oui, actuellement <input type="checkbox"/> Oui, par le passé <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP
e. Allergies	<input type="checkbox"/> Oui, actuellement <input type="checkbox"/> Oui, par le passé <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP
f. Crise d'épilepsie ou convulsions fébriles	<input type="checkbox"/> Oui, actuellement <input type="checkbox"/> Oui, par le passé <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP
g. Dépression ou anxiété	<input type="checkbox"/> Oui, actuellement <input type="checkbox"/> Oui, par le passé <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP

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

Oui Non

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

73. A quel âge avez-vous commencé votre puberté ? ans

74. Pour les femmes : Age des premières règles : ans

Vos règles sont : Régulières Irrégulières
 Si vous prenez un contraceptif oral, comment étaient vos règles avant de le prendre :
 Régulières Irrégulières NA (pas de contraceptif)

Merci de remplir le tableau des traitements sur les 3 feuilles suivantes.

Si vous avez pris une association de plusieurs médicaments, merci d'indiquer laquelle, et l'effet que cela a eu sur votre maladie [- ou -- / + ou ++ ou neutre (pas d'effet)]

Avez-vous des commentaires sur les traitements utilisés ?

Traitements	Utilisation			Durée traitement	Dose NA si non applicable	Quel épisode ? (épisode / année)	Effet sur les symptômes amélioration (+, ++, +++), neutre (Neutre), dégradation (-, --, ---)				
	Oui	Non	NSP				Somno- lence	Confusion mentale	Appétit	Pulsions sexuelles	Prévention des crises
Modiodal (Modafinil)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Ritaline, Concerta (Methylphenidate)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Dexedrine (Dextroamphetamine)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Zyban (Bupropion)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Prozac (Fluoxetine)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Floxyfral (Fluvoxamine)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Laroxyl (Amitriptyline)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Anafranil (Clomipramine)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Manerix, Novo-Moclobémide (Moclobemide)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Zoloft (Sertraline)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Deroxat (Paroxetine)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Séropram, Séroplex (Citalopram)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								

Traitements	Utilisation			Durée traitement	Dose NA si non applicable	Quel épisode ? (épisode / année)	Effet sur les symptômes amélioration (+, ++, +++), neutre (Neutre), dégradation (-, --, ---)				
	Oui	Non	NSP				Somno- lence	Confusion mentale	Appétit	Pulsions sexuelles	Prévention des crises
Effexor (Venlafaxine)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Cymbalta (Duloxetine)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Norset (Mirtazapine)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Teralithe, Neu- ro-lithium (Lithium)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Tegretol, trileptal (Carbamazepine)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Depakine, De- pakine, Depakote (Valproate)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Lamictal (Lamotrigine)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Keppra (Levetiracetam)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Haldol (Haloperidol)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Risperdal (Risperidone)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Abilify (Aripiprazole)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								

Traitements	Utilisation			Durée traitement	Dose NA si non applicable	Quel épisode ? (épisode / année)	Effet sur les symptômes amélioration (+, ++, +++), neutre (Neutre), dégradation (-, --, ---)				
	Oui	Non	NSP				Somnolence	Confusion mentale	Appétit	Pulsions sexuelles	Prévention des crises
Zovirax (Acyclovir)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Rivotril (Clonazepam)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Valium (Diazepam)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Temesta (Lorazepam)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Neurontin (Gabapentin)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Topamax (Topiramate)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Melatonine (Melatonine)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Traitement non médicamenteux* (spécifiez :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Traitement non médicamenteux* (spécifiez :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Autre :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Autre :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								

*NB : les traitements non médicamenteux peuvent être par exemple un régime particulier, des vitamines, une lumbinothérapie, etc...

Section VI : Examens médicaux et biologiques

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

Test	Pendant un épisode	Hors épisode	Jamais
Enregistrement sommeil <input type="checkbox"/> Polysomnographie <input type="checkbox"/> TILE (test de latence d'endormissement)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Electro-encéphalogramme (EEG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Imagerie par résonance magnétique (IRM)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Scanner cérébral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Imagerie cérébrale après injection d'un produit radioactif dans le sang (SPECT or PET)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ponction lombaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tests sanguins pour mesurer le taux d'hormones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tests sanguins pour rechercher des virus (lesquels ?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Groupage HLA	<input type="checkbox"/> Oui		<input type="checkbox"/> Non

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

.....

.....

.....

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

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

A – Qualité du sommeil

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

0 = Ne somnolerait jamais, 1 = faible, 2 = modérée, 3 = forte

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

75. Dormez-vous bien ?

Oui Non

76. Avez-vous des difficultés à rester pleinement éveillé en journée ?

Oui Non

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

__ h __ min

78. A quelle heure vous levez-vous habituellement le matin ?

__ h __ min

79. En combien de temps vous endormez-vous après l'extinction des lumières ?

__ h __ min

80. Avez-vous actuellement des difficultés à vous endormir

Oui Non

81. Combien de fois vous réveillez-vous dans la nuit, habituellement ?

__ fois.

Si c'est 0 fois, passez à la question 83

82. Quelle est la durée de votre plus long éveil nocturne, habituellement ?

__ h __ min

83. Vous sentez-vous rafraîchi après une nuit habituelle ?

Oui Non

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

Oui Non

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

Oui Non

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

Oui Non

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

Oui Non

88. Avez-vous des secousses brusques des jambes la nuit, en dormant ?

Oui Non

89. Ronflez-vous ?

Jamais Parfois Souvent Toujours ou presque toujours

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

Oui Non

91. Faites-vous parfois la sieste ?

Oui Non

92. Si oui, combien de fois par semaine ?

fois.

93. Quelle est la durée habituelle de vos siestes ?

h min

94. Vous sentez-vous rafraîchi après une sieste ?

Oui Non

95. Avez-vous déjà été somnambule ?

Oui Non

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

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

Oui Non

97. Avez-vous des cauchemars ?

Jamais Rarement Assez souvent Souvent

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

En éclatant de rire	<input type="checkbox"/>	Quand vous êtes en colère ...	<input type="checkbox"/>	Après le sport	<input type="checkbox"/>
Quand vous racontez ou écoutez une blague	<input type="checkbox"/>	En étant surpris	<input type="checkbox"/>	Jamais	<input type="checkbox"/>

99. Vous est-il arrivé d'avoir des hallucinations en dehors d'un épisode (c'est-à-dire d'entendre ou voir des personnes, des animaux, des objets ou des choses effrayantes) dans les circonstances suivantes

Quand vous vous endormez brutalement ...	<input type="checkbox"/>	Quand vous vous réveillez dans la nuit	<input type="checkbox"/>	Quand vous êtes somnolent ...	<input type="checkbox"/>
Quand vous vous réveillez le matin	<input type="checkbox"/>	Lors d'une sieste	<input type="checkbox"/>	Jamais	<input type="checkbox"/>

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

Quand vous vous endormez brutalement.....	<input type="checkbox"/>	Quand vous vous réveillez dans la nuit	<input type="checkbox"/>	Quand vous êtes somnolent ..	<input type="checkbox"/>
Quand vous vous réveillez le matin	<input type="checkbox"/>	Lors d'une sieste	<input type="checkbox"/>	Jamais	<input type="checkbox"/>

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

.....

.....

B - Evaluation de l'humeur et du stress

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

102. Je me sens tendu ou énervé

La plupart du temps.....	<input type="checkbox"/>	Souvent.....	<input type="checkbox"/>	De temps en temps	<input type="checkbox"/>	Jamais.....	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------	--------------------------	-------------------------	--------------------------	-------------	--------------------------

103. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

Oui, tout autant.....	<input type="checkbox"/>	Pas autant.....	<input type="checkbox"/>	Un peu seulement	<input type="checkbox"/>	Presque plus	<input type="checkbox"/>
-----------------------	--------------------------	-----------------	--------------------------	------------------------	--------------------------	--------------------	--------------------------

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

Oui, très nettement.....	<input type="checkbox"/>	Oui, mais ce n'est pas trop grave	<input type="checkbox"/>
Un peu, mais cela ne m'inquiète pas.....	<input type="checkbox"/>	Pas du tout	<input type="checkbox"/>

105. Je ris facilement et vois le bon côté des choses :

Autant que par le passé	<input type="checkbox"/>	Plus autant qu'avant.....	<input type="checkbox"/>	Vraiment moins qu'avant.....	<input type="checkbox"/>	Plus du tout	<input type="checkbox"/>
-------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------	------------------------------	--------------------------	--------------------	--------------------------

106. Je me fais du souci :

Très souvent.....	<input type="checkbox"/>	Assez souvent.....	<input type="checkbox"/>	Occasionnellement.....	<input type="checkbox"/>	Très occasionnellement.....	<input type="checkbox"/>
-------------------	--------------------------	--------------------	--------------------------	------------------------	--------------------------	-----------------------------	--------------------------

107. Je suis de bonne humeur :

Jamais	<input type="checkbox"/>	Rarement.....	<input type="checkbox"/>	Assez souvent.....	<input type="checkbox"/>	La plupart du temps	<input type="checkbox"/>
--------------	--------------------------	---------------	--------------------------	--------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------

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

Oui, quoi qu'il arrive.....	<input type="checkbox"/>	Oui, en général.....	<input type="checkbox"/>	Rarement.....	<input type="checkbox"/>	Jamais	<input type="checkbox"/>
-----------------------------	--------------------------	----------------------	--------------------------	---------------	--------------------------	--------------	--------------------------

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

Presque toujours	<input type="checkbox"/>	Très souvent.....	<input type="checkbox"/>	Parfois	<input type="checkbox"/>	Jamais	<input type="checkbox"/>
------------------------	--------------------------	-------------------	--------------------------	---------------	--------------------------	--------------	--------------------------

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

Jamais	<input type="checkbox"/>	Parfois	<input type="checkbox"/>	Assez souvent.....	<input type="checkbox"/>	Très souvent.....	<input type="checkbox"/>
--------------	--------------------------	---------------	--------------------------	--------------------	--------------------------	-------------------	--------------------------

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

Plus du tout	<input type="checkbox"/>	Il se peut que je n'y fasse plus autant attention.....	<input type="checkbox"/>
Je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais	<input type="checkbox"/>	J'y prête autant d'attention que par le passé.....	<input type="checkbox"/>

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

Oui, c'est tout -à- fait le cas.....	<input type="checkbox"/>	Un peu.....	<input type="checkbox"/>	Pas tellement.....	<input type="checkbox"/>	Pas du tout	<input type="checkbox"/>
--------------------------------------	--------------------------	-------------	--------------------------	--------------------	--------------------------	-------------------	--------------------------

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

Autant qu'avant.....	<input type="checkbox"/>	Un peu moins qu'avant.....	<input type="checkbox"/>	Bien moins qu'avant	<input type="checkbox"/>	Presque jamais.....	<input type="checkbox"/>
----------------------	--------------------------	----------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------	---------------------	--------------------------

114. J'éprouve des sensations soudaines de panique :

Vraiment très souvent..... Assez souvent..... Pas très souvent..... Jamais.....

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

Souvent..... Parfois..... Rarement..... Très rarement.....

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

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

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

Toujours..... Très souvent..... Souvent..... Quelquefois..... Rarement..... Jamais.....

117. J'évite de manger quand j'ai faim

Toujours..... Très souvent..... Souvent..... Quelquefois..... Rarement..... Jamais.....

118. Je suis préoccupé(e) par la nourriture

Toujours..... Très souvent..... Souvent..... Quelquefois..... Rarement..... Jamais.....

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

Toujours..... Très souvent..... Souvent..... Quelquefois..... Rarement..... Jamais.....

120. Je découpe mes aliments en petits morceaux.

Toujours..... Très souvent..... Souvent..... Quelquefois..... Rarement..... Jamais.....

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

Toujours..... Très souvent..... Souvent..... Quelquefois..... Rarement..... Jamais.....

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

Toujours..... Très souvent..... Souvent..... Quelquefois..... Rarement..... Jamais.....

123. Je sens que les autres préféreraient que je mange davantage.

Toujours..... Très souvent..... Souvent..... Quelquefois..... Rarement..... Jamais.....

124. Je vomis après avoir mangé.

Toujours..... Très souvent..... Souvent..... Quelquefois..... Rarement..... Jamais.....

125. Je me sens extrêmement coupable après avoir mangé.

Toujours..... Très souvent..... Souvent..... Quelquefois..... Rarement..... Jamais.....

126. Le désir d'être plus mince me préoccupe

Toujours..... Très souvent..... Souvent..... Quelquefois..... Rarement..... Jamais.....

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

Toujours..... Très souvent..... Souvent..... Quelquefois..... Rarement..... Jamais.....

128. Les autres pensent que je suis trop maigre

Toujours..... Très souvent..... Souvent..... Quelquefois..... Rarement..... Jamais.....

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

Toujours..... Très souvent..... Souvent..... Quelquefois..... Rarement..... Jamais.....

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

Toujours Très souvent..... Souvent..... Quelquefois Rarement Jamais

131. J'évite de manger des aliments sucrés.

Toujours Très souvent..... Souvent..... Quelquefois Rarement Jamais

132. Je mange des aliments de régime.

Toujours Très souvent..... Souvent..... Quelquefois Rarement Jamais

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

Toujours Très souvent..... Souvent..... Quelquefois Rarement Jamais

134. Je montre volontiers mes capacités à contrôler mon alimentation.

Toujours Très souvent..... Souvent..... Quelquefois Rarement Jamais

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

Toujours Très souvent..... Souvent..... Quelquefois Rarement Jamais

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

Toujours Très souvent..... Souvent..... Quelquefois Rarement Jamais

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

Toujours Très souvent..... Souvent..... Quelquefois Rarement Jamais

138. J'essaie d'entreprendre des régimes.

Toujours Très souvent..... Souvent..... Quelquefois Rarement Jamais

139. J'aime avoir l'estomac vide.

Toujours Très souvent..... Souvent..... Quelquefois Rarement Jamais

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

Toujours Très souvent..... Souvent..... Quelquefois Rarement Jamais

141. Je prends plaisir à essayer des aliments nouveaux et riches.

Toujours Très souvent..... Souvent..... Quelquefois Rarement Jamais

Merci beaucoup d'avoir eu la patience de remplir ce long questionnaire !

INVENTAIRE DE DÉPERSONNALISATION/DÉRÉALISATION DE COX ET SWINSON

Version française (Traduction de l'anglais vers le français)

Patients en crise : Merci de cocher ce qui correspond à vos sensations en général au cours d'un épisode

Patients hors crise : ... à vos sensations en général ces 4 dernières semaines en dehors d'un épisode.

Volontaires sains : Merci de cocher ce qui vous correspond le mieux (ces 4 dernières semaines).

1. L'environnement me paraissait étrange et irréel	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
2. Le temps semblait passer très lentement	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
3. Mon corps sentait les choses de façon étrange ou différente	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
4. J'avais un sentiment de « déjà vu »	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
5. J'avais l'impression d'être dans un rêve	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
6. Mon corps était engourdi	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
7. J'avais le sentiment d'être détaché ou séparé de l'environnement	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
8. J'avais du mal à ressentir les émotions	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
9. Les gens et les objets me paraissaient lointains	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
10. J'avais le sentiment d'être séparé de mon corps	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
11. Mes pensées semblaient brouillées	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
12. Les évènements semblaient se produire au ralenti	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
13. Je me sentais comme déconnecté de mes émotions	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
14. J'avais le sentiment de ne pas être maître de moi-même	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
15. Les gens semblaient étranges ou irréels	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
16. J'avais des vertiges	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
17. L'environnement apparaissait comme dans un brouillard	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
18. Ma vision était floue	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
19. J'ai l'impression que le sol se dérobe sous mes pieds	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
20. J'avais du mal à comprendre ce que les autres me disaient	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
21. J'avais des difficultés à maintenir mon attention sur quelque chose	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
22. J'avais l'impression d'être dans un état de transe	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
23. Je ne distinguais pas bien la différence entre ce qui était proche et ce qui était lointain (l'évaluation des distances était mauvaise)	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
24. J'avais du mal à me concentrer	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
25. J'avais l'impression que ma personnalité était différente (mon caractère n'était pas comme d'habitude)	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
26. J'avais le sentiment d'être déboussolé ou perplexe	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
27. Je me sentais isolé du monde	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement
28. J'avais l'impression de planer	<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Un peu	<input type="checkbox"/> Moyennement	<input type="checkbox"/> Beaucoup	<input type="checkbox"/> Extrêmement

ENTRETIEN CLINIQUE STRUCTURÉ DE DÉPERSONNALISATION/DÉRÉALISATION (SCI-DER)

Structural Clinical Interview Derealisation-Depersonalisation (version du 14 Nov 2007, traduite de l'italien vers le français)

Patients : Les questions qui suivent concernent des expériences que vous avez pu vivre lors des épisodes de Kleine-Levin, depuis le début de la maladie.

Volontaires sains : Les questions qui suivent concernent des expériences que vous avez pu vivre dans le passé ou que vous êtes en train de vivre actuellement. Nous vous demanderons si vous avez déjà vécu ces expériences, même si cela remonte à plusieurs années, mais elles ne doivent pas être apparues à la suite s'une prise d'alcool ou de drogues.

Premier Domaine : DÉRÉALISATION		
<i>Avez-vous déjà éprouvé la sensation (patient) pendant un épisode/ (volontaire sain) pendant quelques secondes, jours ou mois ...</i>		
1. ... que le monde autour de vous était irréel et étrange ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
2. ... de vous sentir détaché de ce qui vous entoure comme s'il y avait un voile entre vous et le monde extérieur ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
3. ... que les objets autour de vous étaient plus petits et plus lointains ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
4. ... que les autres, les objets et le monde extérieur étaient irréels ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
5. ... de voir le monde comme à travers du brouillard à tel point que les personnes et objets apparaissaient flous ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
6. ... d'être dans un lieu familier mais de le trouver inconnu et étrange ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
7. ... d'être en train de vivre un rêve ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
8. ... de vous sentir étrange comme coupé du monde extérieur ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
9. ... que les voix familières (y compris la votre) paraissaient lointaines et irréelles ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui

Deuxième domaine : DEPERSONNALISATION SOMATO-PSYCHIQUE		
10. ... que votre corps ne vous appartenait pas ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
11. ... que les parties de votre corps ne vous appartenaient pas ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
12. ... que les parties de votre corps étaient déconnectées du reste de votre corps ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
13. ... que votre corps était plus léger, comme fluctuant dans les airs ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
14. ... que vos mains et pieds étaient devenus plus grands ou plus petits ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
15. ... de ne pas pouvoir sentir/percevoir correctement les objets parce que vous aviez l'impression que ce n'était pas vous qui était en train de les toucher ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
16. ... d'être à l'extérieur de votre corps ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
17. ... que ce n'est pas vous qui dirigez et commandez vos mouvements au point de vous sentir comme un robot ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
18. ... de devoir toucher votre corps pour être sûr d'exister vraiment ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
19. ... d'avoir perdu certaines sensations corporelles (par exemple la sensation de faim ou de soif) au point que manger ou boire vous semblaient des activités automatiques ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
20. ... d'être invisible ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
21. ... d'être capable d'ignorer la douleur ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
22. ... d'être indifférent au goût des aliments qu'ils soient bons ou mauvais ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
23. ... d'être indifférent aux odeurs qu'elles soient bonnes ou mauvaises ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
24. ... de vous sentir détaché de la douleur que vous éprouviez quand vous étiez blessé, comme si c'était quelqu'un d'autre qui éprouvait de la douleur ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
25. Vous êtes-vous déjà blessé, brûlé ou coupé tout seul pour sentir de la douleur ou être sûr qu'elle était réelle ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui

Troisième domaine : DEPERSONNALISATION AUTO-PSYCHIQUE

26. ... que votre comportement était hors de votre contrôle ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
27. ... d'être tellement détaché de vos pensées qu'elles semblaient avoir une propre existence ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
28. ... qu'une partie de vous faisait une chose pendant que l'autre partie observait et vous parlait ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
29. ... de n'avoir aucune pensée au point que quand vous parliez vous aviez l'impression que les paroles étaient émises par un robot ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
30. ... de vous sentir comme « drogué » ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
31. ... qu'il y avait des moments durant lesquels vous étiez très loin de ce qu'il était en train de se passer ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
32. ... d'être un "observateur détaché" de vous-même ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
33. ... d'être étranger à vous-même ou de vous regarder dans le miroir sans vous reconnaître ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
34. ... que pendant que vous étiez en train de travailler, votre esprit était ailleurs ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
35. ... de ne pas réussir à vous représenter certaines choses dans votre tête (par exemple le visage d'un ami cher ou un lieu familier) ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
36. ... que ce que vous aviez fait récemment s'était déroulé longtemps auparavant (par exemple des choses faites le matin était arrivées des semaines auparavant) ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
37. ... que, quand vous affrontiez de nouvelles situations, vous les aviez déjà vécues auparavant ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
38. ... de vous rappeler d'un événement passé de façon si vive que vous aviez l'impression de le revivre ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
39. ... que, après un voyage en voiture, bus ou métro, subitement vous ne vous rappeliez plus ce qu'il s'était passé durant le voyage ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
40. ... qu'après avoir écouté quelqu'un parler, vous vous rendiez compte que vous n'aviez pas écouté tout ce qu'il venait de dire ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
41. Vous êtes-vous jamais retrouvé dans un endroit sans savoir comment vous y étiez arrivé ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui

Quatrième domaine : DEPERSONNALISATION AFFECTIVE

42. ... que vous pouviez vous déconnecter ou vous détacher de vos émotions ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
43. ... que vos émotions n'étaient pas sous votre contrôle ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
44. ... que les choses que vous étiez en train de regarder semblaient "plates" et "sans vie" ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
45. ... de n'éprouver aucune sensation quand vous pleuriez ou riez ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
46. ... de n'éprouver aucun affect vis-à-vis de vos familles ou de vos plus chers amis ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
47. ... de n'avoir pas peur dans des situations où normalement vous seriez préoccupé ou anxieux ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
48. ... d'être capable de faire spontanément et avec une surprenante facilité des choses que normalement vous auriez trouvé difficile (par exemple des activités sportives, des métiers, des activités sociales, etc.) ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
49. ... d'être détaché par rapport aux souvenirs de ce qui vous était arrivé, comme si cela ne vous concernait pas ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui

QUESTIONNAIRE CLINIQUE DE L'ÉTUDE EN IRM MULTIMODALE

HISTOIRE CLINIQUE : le syndrome de Kleine-Levin

1. Combien avez-vous eu d'épisodes depuis le début de la maladie ?

2. Avec le temps, les crises ont-elles tendance à être :

Fréquence	moins fréquentes <input type="checkbox"/>	plus fréquentes <input type="checkbox"/>	ça dépend <input type="checkbox"/>
Longueur	plus longues <input type="checkbox"/>	moins longues <input type="checkbox"/>	ça dépend <input type="checkbox"/>

3. Le temps de sommeil en crise a-t-il tendance à diminuer ?

Oui Non

4. Quelle est la durée de vos épisodes :

Maximum : jours Minimum : jours Moyenne (actuellement) : jours

5. Avez-vous déjà eu un épisode de plus de 30 jours ?

Oui Non

Si oui, combien de fois :

6. Durant l'année passée, combien avez-vous eu d'épisodes ?

7. Quelles sont les dates de vos 3 derniers épisodes ?

1 | 2 | 3

8. Actuellement, à quelle fréquence estimez-vous vos crises ?

9. Avez-vous déjà eu pendant les épisodes,

Des troubles du comportement alimentaire ? Oui Non

Si oui, spécifiez : Baisse Augmentation ça dépend des épisodes

Des troubles de la sexualité/libido ? Oui Non

Si oui, spécifiez : Baisse Hypersexualité ça dépend des épisodes

LE DERNIER EPISODE

10. Combien de jours a duré votre dernier épisode en tout ?

Détailler le nombre de jours avec hypersomnie :

11. Combien de jours après la fin de la crise avez-vous pu reprendre vos activités ?

Commentaires :

12. Est-il arrivé de façon : Soudaine (qqes heures) ou Progressive (qqes jours)

Si progressive, combien de temps avant la crise (1^{ers} signes) ? jours

Quels ont été ces 1^{ers} signes avant le déclenchement réel ?

13. Y a-t-il eu un évènement déclenchant pour ce dernier épisode ?

Oui Non

Si oui, voici une liste d'évènements qui ont parfois été rapportés juste avant les épisodes. Merci de cocher une ou plusieurs réponses.

Fièvre.....	<input type="checkbox"/>	Mal de tête.....	<input type="checkbox"/>	Décalage horaire.....	<input type="checkbox"/>
Grippe.....	<input type="checkbox"/>	Traumatisme crânien.....	<input type="checkbox"/>	Voyage (détailler).....	<input type="checkbox"/>
Mal de gorge.....	<input type="checkbox"/>	Epuisement physique.....	<input type="checkbox"/>	Haute altitude.....	<input type="checkbox"/>
Gastro-entérite (diarrhée, vomissements).....	<input type="checkbox"/>	Manque de sommeil.....	<input type="checkbox"/>	Vaccin.....	<input type="checkbox"/>
Rhume.....	<input type="checkbox"/>	Stress inhabituel.....	<input type="checkbox"/>	Anesthésie.....	<input type="checkbox"/>
Contact avec un proche malade.....	<input type="checkbox"/>	Coup de chaleur/soleil.....	<input type="checkbox"/>	Intervention chirurgicale.....	<input type="checkbox"/>
Prise d'alcool.....	<input type="checkbox"/>	Prise de marijuana.....	<input type="checkbox"/>	Règles.....	<input type="checkbox"/>
Prise d'une autre drogue ou médicament (détailler).....	<input type="checkbox"/>				
Autre.....	<input type="checkbox"/>				

15. L'épisode s'est-il terminé :

Brutalement (qqes heures).....	<input type="checkbox"/>	Progressivement.....	<input type="checkbox"/>
--------------------------------	--------------------------	----------------------	--------------------------

16. Avez-vous ressenti qu'il y avait 2 phases pendant l'épisode, l'une avec hypersomnie et l'autre avec moins d'hypersomnie mais avec des troubles persistants ?

Oui.....	<input type="checkbox"/>	Non.....	<input type="checkbox"/>
----------	--------------------------	----------	--------------------------

Si oui, quels sont les troubles qui ont persisté après l'hypersomnie :

Apathie.....	<input type="checkbox"/>	Difficultés à exécuter des tâches.....	<input type="checkbox"/>
Déréalisation (déconnexion de la réalité).....	<input type="checkbox"/>	Difficultés à prendre des décisions.....	<input type="checkbox"/>
Perception sensorielle altérée.....	<input type="checkbox"/>		
Autres :	<input type="checkbox"/>		

17. Quelle était la durée de votre sommeil, sur 24h, pendant cet épisode ?

Maximum :	<input type="checkbox"/>	Minimum :	<input type="checkbox"/>	Moyenne.....	<input type="checkbox"/>
-----------------	--------------------------	-----------------	--------------------------	--------------	--------------------------

18. Vous souvenez-vous de tout ce qu'il s'est passé durant cet épisode ?

Non, de rien.....	<input type="checkbox"/>	Vaguement.....	<input type="checkbox"/>	Assez bien.....	<input type="checkbox"/>	Complètement.....	<input type="checkbox"/>
-------------------	--------------------------	----------------	--------------------------	-----------------	--------------------------	-------------------	--------------------------

19. Pendant cet épisode exclusivement, avez-vous eu les symptômes suivants ?

Du mal à vous réveiller	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	Des hallucinations	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
L'impression de rêver énormément	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	Difficultés à lire	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Parler peu/plus lentement	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	Troubles de la mémoire	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Avoir un langage inapproprié/impoli	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	Maux de tête	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Perdre la notion du temps	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	Sensibilité +++ à la lumière	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Perdre vos repères (« où suis-je ? »)	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	Sensibilité +++ au bruit	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Difficultés à prendre une décision	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	Nausées/vomissements	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Bouffées de chaleur	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	Difficultés à se concentrer	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Changement de l'odeur corporelle	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	Maladresse dans les gestes	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Comportements répétés (automatisés)	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	Irritabilité	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Humeur déprimée	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	Agressivité	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Délires (fausses croyances)	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	Anxiété ++	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Excitation/Agitation	Oui... <input type="checkbox"/>	Non... <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>				

20. Pendant cet épisode exclusivement, avez-vous eu des troubles du comportement alimentaire ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, spécifiez :

Repas pris sans faim ni intérêt, de façon automatique	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Appétit	Augmenté <input type="checkbox"/>	Diminué <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Comportement glouton ("je mange tout ce que je trouve")	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Incapable de s'arrêter de manger	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Poids	Grossi <input type="checkbox"/>	Maigri <input type="checkbox"/>	Inchangé <input type="checkbox"/>
Changements des préférences alimentaires	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Boissons (non alcoolisées) et soif	Moins bu <input type="checkbox"/>	Plus bu <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>

21. Pendant cet épisode exclusivement, avez-vous eu des troubles du comportement sexuel ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, spécifiez :

Perte de l'intérêt pour la sexualité	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>	Hypersexualité	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Comportement sexuel inapproprié	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>				

22. Commentaires sur ce dernier épisodes, est-ce qu'il y a un comportement que vous avez eu, une sensation que vous avez éprouvée, quelque chose qui vous a marqué et que vous aimeriez partager ?**23. Lors du dernier épisode, avez-vous ressenti des troubles de la perception sensorielle ?**

Oui Non Ne sait pas

Si oui, quelle était la gravité de la perturbation ?

Sens	Pas du tout	Un peu	Moyen	Beaucoup	Extrêmement
Vue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toucher	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Odorat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Goût	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Audition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

24. Avez-vous ressenti des difficultés à :

	Oui	Non	NSP	Lors d'un autre épisode
Ressentir la douleur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Différencier la T°C de l'eau (chaud/froid)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sentir le frottement sur la peau	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sentir le goût des aliments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Percevoir la texture des aliments (arrêtes,...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Voir de façon nette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Voir en 3 Dimensions (relief, perspectives)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Percevoir le mouvement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Evaluer les distances	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Traverser une rue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Estimer d'où provient un son/bruit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entendre ce qu'on vous dit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sentir les odeurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

25. Avez-vous eu l'impression pendant cet épisode que :

Le son et la vision étaient décalés dans le temps	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Le toucher et la vision étaient décalés dans le temps	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>

26. Avez-vous eu l'impression pendant cet épisode que :

Vous aviez des « pouvoirs » surnaturels (savoir ce qui va être dit, connaître une histoire ou le déroulement d'un film à l'avance, faire changer une situation par la pensée, etc.)	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Est-ce que cela vous était déjà arrivé lors d'une crise auparavant ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>

27. De façon générale, avez-vous mis en place des stratégies ou des conduites particulières pour vérifier si vous êtes toujours en crise ou non ?

Oui Non

Si oui, lesquelles :

.....

Échelle d'anxiété (STAI)

A. En ce moment

Instructions : Un certain nombre de phrases que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous. Lisez-les, puis marquez celle qui correspond le mieux à ce que vous ressentez à l'instant, juste en ce moment. Ni bonne, ni mauvaise réponse. Ne passez pas trop de temps sur ces propositions, indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments actuels.

1. Je me sens calme	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
2. Je me sens en sécurité, sans inquiétude, en sûreté.	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
3. Je suis tendu(e), crispé(e).	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
4. Je me sens surmené(e).	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
5. Je me sens tranquille, bien dans ma peau.	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
6. Je me sens ému(e), bouleversé(e), contrarié(e).	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
7. L'idée de malheurs éventuels me tracasse en ce moment.	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
8. Je me sens content(e).	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
9. Je me sens effrayé(e)	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
10. Je me sens à mon aise.	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
11. Je sens que j'ai confiance en moi.	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
12. Je me sens nerveux (nerveuse), irritable.	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
13. J'ai la frousse, la trouille (j'ai peur).	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
14. Je me sens indécis(e).	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
15. Je suis décontracté(e), détendu(e).	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
16. Je suis satisfait(e).	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
17. Je suis inquiet, soucieux (inquiète, soucieuse).	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
18. Je ne sais plus où j'en suis, je me sens déconcerté(e), dérouté(e).	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
19. Je me sens solide, posé(e), pondéré(e), réfléchi(e).	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
20. Je me sens de bonne humeur, aimable.	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>

B. Habituellement

Instructions : Lisez chaque phrase puis marquez la réponse qui correspond le mieux à ce que vous ressentez **GENERALEMENT**. Ne passez pas trop de temps sur ces propositions, et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments **habituels**.

21. Je me sens de bonne humeur, aimable.	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
22. Je me sens nerveux (nerveuse) et agité(e).	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
23. Je me sens content(e) de moi.	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
24. Je voudrais être aussi heureux (heureuse) que les autres semblent l'être.	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
25. J'ai un sentiment d'échec.	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
26. Je me sens reposé(e).	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
27. J'ai tout mon sang-froid.	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
28. J'ai l'impression que les difficultés s'accroissent à un tel point que je ne peux plus les surmonter.	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
29. Je m'inquiète à propos de choses sans importance.	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
30. Je suis heureux (se).	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
31. J'ai des pensées qui me perturbent.	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
32. Je manque de confiance en moi.	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
33. Je me sens sans inquiétude, en sécurité, en sûreté.	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
34. Je prends facilement des décisions.	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
35. Je me sens incompetent(e), pas à la hauteur.	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
36. Je suis satisfait(e).	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
37. Des idées sans importance trottant dans ma tête me dérangent.	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
38. Je prends les déceptions tellement à cœur que je les oublie difficilement.	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
39. Je suis une personne posée, solide, stable.	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>
40. Je deviens tendu(e) et agité(e) quand je réfléchis à mes soucis.	Non <input type="checkbox"/>	Plutôt non <input type="checkbox"/>	Plutôt oui <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>

Échelle de symptomatologie dépressive

Instructions : Ce questionnaire comporte 21 groupes d'énoncés. Veuillez lire avec soin chacun de ces groupes puis, dans chaque groupe, choisissez l'énoncé qui décrit le mieux comment vous vous êtes senti(e) au cours des deux dernières semaines, incluant aujourd'hui. Encerclez alors le chiffre placé devant l'énoncé que vous avez choisi. Si, dans un groupe d'énoncés, vous en trouvez plusieurs qui semblent décrire également bien ce que vous ressentez, choisissez celui que a le chiffre le plus élevé et encerclez ce chiffre. Assurez-vous de ne choisir qu'un seul énoncé dans chaque groupe.

1. Tristesse	
0	Je ne me sens pas triste.
1	Je me sens très souvent triste.
2	Je suis tout le temps triste.
3	Je suis si triste ou si malheureux(se), que ce n'est pas supportable.

2. Pessimisme	
0	Je ne suis pas découragé(e) face à mon avenir.
1	Je me sens plus découragé(e) qu'avant face à mon avenir.
2	Je ne m'attends pas à ce que les choses s'arrangent pour moi.
3	J'ai le sentiment que mon avenir est sans espoir et qu'il ne peut qu'empirer.

3. Echecs dans le passé	
0	Je n'ai pas le sentiment d'avoir échoué dans la vie, d'être un(e) raté(e).
1	J'ai échoué plus souvent je n'aurais dû.
2	Quand je pense à mon passé, je constate un grand nombre d'échecs.
3	J'ai le sentiment d'avoir complètement raté ma vie.

4. Perte de plaisir	
0	J'éprouve toujours autant de plaisir qu'avant aux choses qui me plaisent.
1	Je n'éprouve pas autant de plaisir aux choses qu'avant.
2	J'éprouve très peu de plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement.
3	Je n'éprouve aucun plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement.

5. Sentiments de culpabilité	
0	Je ne me sens pas particulièrement coupable.
1	Je me sens coupable pour bien des choses que j'ai faites ou que j'aurais dû faire.
2	Je me sens coupable la plupart du temps.
3	Je me sens tout le temps coupable.

6. Sentiment d'être puni(e)	
0	Je n'ai pas le sentiment d'être puni(e).
1	Je sens que je pourrai être puni(e).
2	Je m'attends à être puni(e).
3	J'ai le sentiment d'être puni(e).

7. Sentiments négatifs envers soi-même	
0	Mes sentiments envers moi-même n'ont pas changé.
1	J'ai perdu confiance en moi.
2	Je suis déçu(e) par moi-même.
3	Je ne m'aime pas du tout.

8. Attitude critique envers soi	
0	Je ne me blâme pas ou ne me critique pas plus que d'habitude.
1	Je suis plus critique envers moi-même que je ne l'étais.
2	Je me reproche tous mes défauts.
3	Je me reproche tous les malheurs qui arrivent.

9. Pensées ou désirs de suicide	
0	Je ne pense pas du tout à me suicider.
1	Il m'arrive de penser à me suicider, mais je ne le ferai pas.
2	J'aimerais me suicider.
3	Je me suiciderais si l'occasion se présentait.

10. Pleurs	
0	Je ne pleure pas plus qu'avant.
1	Je pleure plus qu'avant.
2	Je pleure pour la moindre petite chose.
3	Je voudrais pleurer mais je n'en suis pas capable.

11. Agitation	
0	Je ne suis pas plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
1	Je me sens si agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude
2	Je suis si agité(e) ou tendu(e) que j'ai du mal à rester tranquille.
3	Je suis si agité(e) ou tendu(e) que je dois continuellement bouger ou faire quelque chose.

12. Perte d'intérêt	
0	Je n'ai pas perdu d'intérêt pour les gens ou pour les activités.
1	Je m'intéresse moins qu'avant aux gens et aux choses.
2	Je ne m'intéresse presque plus aux gens et aux choses.
3	J'ai du mal à m'intéresser à quoi que ce soit.

13. Indécision	
0	Je prends des décisions toujours aussi bien qu'avant.
1	Il m'est plus difficile que d'habitude de prendre des décisions.
2	J'ai beaucoup plus de mal qu'avant à prendre des décisions.
3	J'ai du mal à prendre n'importe quelle décision.

14. Dévalorisation	
0	Je pense être quelqu'un de valable.
1	Je ne crois pas avoir autant de valeur ni être aussi utile qu'avant
2	Je me sens moins valable qu'avant.
3	Je sens que je ne vauds absolument rien.

15. Perte d'énergie	
0	J'ai toujours autant d'énergie qu'avant.
1	J'ai moins d'énergie qu'avant.
2	Je n'ai pas assez d'énergie pour pouvoir faire grand-chose.
3	J'ai trop peu d'énergie pour faire quoi que ce soit

16. Modifications dans les habitudes	
0	Mes habitudes de sommeil n'ont pas changé.
1a	Je dors un peu plus que d'habitude.
1b	Je dors un peu moins que d'habitude.
2a	Je dors beaucoup plus que d'habitude.
2b	Je dors beaucoup moins que d'habitude.
3a	Je dors presque toute la journée.
3b	Je me réveille une ou deux heures plus tôt et je suis incapable de me rendormir.

17. Irritabilité	
0	Je ne suis pas plus irritable que d'habitude.
1	Je suis plus irritable que d'habitude.
2	Je suis beaucoup plus irritable que d'habitude.
3	Je suis constamment irritable.

18. Modifications de l'appétit	
0	Mon appétit n'a pas changé.
1a	J'ai un peu moins d'appétit que d'habitude.
1b	J'ai un peu plus d'appétit que d'habitude.
2a	J'ai beaucoup moins d'appétit que d'habitude.
2b	J'ai beaucoup plus d'appétit que d'habitude.
3a	Je n'ai pas d'appétit du tout.
3b	J'ai constamment envie de manger.

19. Difficulté à se concentrer	
0	Je parviens à me concentrer toujours aussi bien qu'avant.
1	Je ne parviens pas à me concentrer aussi bien que d'habitude.
2	J'ai du mal à me concentrer longtemps sur quoi que ce soit.
3	Je me trouve incapable de me concentrer sur quoi que ce soit.

20. Fatigue	
0	Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude.
1	Je me fatigue plus facilement que d'habitude.
2	Je suis trop fatigué(e) pour faire un grand nombre de choses que je faisais avant.
3	Je suis trop fatigué(e) pour faire la plupart des choses que je faisais avant.

21. Perte d'intérêt pour le sexe	
0	Je n'ai pas noté de changement récent dans mon intérêt pour le sexe.
1	Le sexe m'intéresse moins qu'avant.
2	Le sexe m'intéresse beaucoup moins maintenant.
3	J'ai perdu tout intérêt pour le sexe.

TEST DE HAYLING

TEST DE HAYLING (version B) Adaptation par Nancie Rouleau (1998)**I. Condition automatique**

Exemples :

- A. Quand ils se sont rencontrés, ce fut le coup de ... (foudre)
 B. On se mouche le ... (nez)
1. Lorsqu'elle a appris la mauvaise nouvelle, elle a versé des ... (larmes)
 2. Les deux mariés sont partis en voyage de ... (noces)
 3. Il a posté la lettre sans y mettre un ... (timbre)
 4. Pour se protéger de la pluie, il a ouvert son ... (parapluie)
 5. Le bébé pleure pour appeler sa ... (mère)
 6. Le menuisier a cloué un clou avec un ... (marteau)
 7. Pour améliorer sa vision, il porte des ... (lunettes)
 8. Après sa journée de travail, il est rentré à la ... (maison)
 9. Il était tellement bizarre, on aurait dit qu'il venait d'une autre ... (planète)
 10. Il est bon de manger trois fois par ... (jour)
 11. Le chat court après la ... (souris)
 12. Avant d'aller au lit, on éteint la ... (lumière)
 13. Il y a beaucoup de livres dans la ... (bibliothèque)
 14. On dépose notre argent à la ... (banque)
 15. Pendant le repas, toute la famille est assise autour de la ... (table)

II. Condition d'inhibition

Exemples :

- A. Les prisonniers se sont évadés de la ...
 B. La neige est de couleur ...
1. Le facteur s'est fait mordre par un ...
 2. Les pompiers ont éteint le ...
 3. J'ai jeté mes déchets dans la ...
 4. Les enfants adorent le gâteau au ...
 5. Avant de manger, lavez-vous les ...
 6. En courant, je me suis foulé la ...
 7. La poule a pondu un ...
 8. Pour l'appeler, il me faut son numéro de ...
 9. Le fermier doit traire les ...
 10. Pour prévenir la carie, il faut se brosser les ...
 11. La vache donne du ...
 12. Pour se détendre, on écoute de la ...
 13. On dit que les loups sortent les soirs de pleine ...
 14. Avant de traverser la rue, il faut regarder des deux ...
 15. Dans le journal, on voit sa photo en première ...

BIBLIOGRAPHIE

- Aarsland, D., Larsen, J. P., Lim, N. G., Janvin, C., Karlsen, K., Tandberg, E., *et al.* Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 ; 67 : 492-6.
- Aarsland, D., Litvan, I., Larsen, J. P. Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001 ; 13 : 42-9.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., Strick, P. L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986 ; 9 : 357-81.
- Alexander, G. E., Witt, E. D., Goldman-Rakic, P. S. Neuronal activity in the prefrontal cortex, caudate nucleus and medio-dorsal thalamic nucleus during delayed response performance of immature and adult rhesus monkey. *Society of Neuroscience Abstract* 1980 ; 6 : 86.
- Alves, M. R., Pereira, V. M., Machado, S., Nardi, A. E., Oliveira e Silva, A. C. Cognitive functions in patients with panic disorder : a literature review. *Rev Bras Psiquiatr* 2013 ; 35 : 193-200.
- American Academy of Sleep Medicine. *The International Classification of Sleep Disorders - Revised*. Chicago, IL : American Academy of Sleep Medicine ; 2005.
- American Psychiatric Association. *American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth edition. DSM-5. Washington, DC : American Psychiatric Association ; 2013.
- Amirifard, H., Barzkar, F., Fazeli, S. A., Hashemi, S. M. An unusual occurrence of Kleine-Levin syndrome in a man with refractory immune thrombocytopenic purpura : a case report. *J Med Case Rep* 2015 ; 9 : 76.
- Amodio, D. M., Frith, C. D. Meeting of minds : the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci* 2006 ; 7 : 268-77.
- Andersson, M., Alvarez-Cermeno, J., Bernardi, G., Cogato, I., Fredman, P., Frederiksen, J., *et al.* Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis : a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994 ; 57 : 897-902.
- Andersson, S., Krogstad, J. M., Finset, A. Apathy and depressed mood in acquired brain damage : relationship to lesion localization and psychophysiological reactivity. *Psychol Med* 1999 ; 29 : 447-56.
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Huang, C., Buckner, R. L. Evidence for the default network's role in spontaneous cognition. *J Neurophysiol* 2010 ; 104 : 322-35.
- Aran, A., Lin, L., Nevsimalova, S., Plazzi, G., Hong, S. C., Weiner, K., *et al.* Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 2009 ; 32 : 979-83.
- Ardila, A., Lopez, M. V. Transcortical motor aphasia : one or two aphasias ? *Brain Lang* 1984 ; 22 : 350-3.
- Arias, M., Crespo Iglesias, J. M., Perez, J., Requena- Caballero, I., Sesar-Ignacio, A., Peleteiro-Fernandez, M. [Kleine-Levin syndrome : contribution of brain SPECT in diagnosis]. *Rev Neurol* 2002 ; 35 : 531-3.
- Arnulf, I., Lecendreux, M., Franco, P., Dauvilliers, Y. [Kleine-Levin syndrome : state of the art]. *Rev Neurol (Paris)* 2008a ; 164 : 658-68.
- Arnulf, I., Lin, L., Gadoth, N., File, J., Lecendreux, M., Franco, P., *et al.* Kleine-Levin syndrome : a systematic study of 108 patients. *Annals of neurology* 2008b ; 63 : 482-93.
- Arnulf, I., Rico, T., Mignot, E. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. *Lancet Neurol* 2012 ; 11 : 918-28.
- Arnulf, I., Zeitzer, J. M., File, J., Farber, N., Mignot, E. Kleine-Levin syndrome : a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain* 2005 ; 128 : 2763-76.
- Avramopoulos, D., Pearce, B. D., McGrath, J., Wolyniec, P., Wang, R., Eckart, N., *et al.* Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder : a genome wide study for interactions with genetic variation. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0116696.
- Baddeley, A. Working memory. *C R Acad Sci III* 1998 ; 321 : 167-73.
- Badino, R., Caja, A., Del Conte, I., Guida, C., Ivaldi, M. Kleine-Levin syndrome in an 82 year old man. *Ital J Neurol Sci* 1992 ; 13 : 355-6.
- Bahammam, A., Gadelrab, M., Owais, S., Alswat, K., Hamam, K. Clinical characteristics and HLA typing of a family with Kleine-Levin syndrome. *Sleep Med* 2008 ; 9 : 575-8.
- Bardy, G. Apathia. *Dictionnaire de Spiritualité* ; 1937. p. 727.
- Bauer, I. E., Keefe, R. S., Sanches, M., Suchting, R., Green, C. E., Soares, J. C. Evaluation of cognitive function in bipolar disorder using the Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders (BAC-A). *J Psychiatr Res* 2015 ; 60 : 81-6.

- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., Anderson, S. W. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994 ; 50 : 7-15.
- Belleville, S., Rouleau, N., Caza, N. Effect of normal aging on the manipulation of information in working memory. *Mem Cognit* 1998 ; 26 : 572-83.
- Benton, A. L. Abbreviated versions of the Visual Retention Test. *J Psychol* 1972 ; 80 : 189-92.
- Bequet, D., Taillia, H., Clervoy, P., Renard, J. L., Flocard, F. [Psychological and neuropsychological problems in multiple sclerosis]. *Bull Acad Natl Med* 2003 ; 187 : 683-94 ; discussion 95-7.
- Berrios, G., Sierra, M. Depersonalization : a conceptual history. *Hist Psychiatry* 1997 ; 8 : 213-29.
- Berthier, M. L., Santamaria, J., Encabo, H., Tolosa, E. S. Recurrent hypersomnia in two adolescent males with Asperger's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992 ; 31 : 735-8.
- Billard, C., Ponsot, G., Lyon, G., Arfel, G. [Kleine-Levin syndrome. A propos of a case]. *Arch Fr Pediatr* 1978 ; 35 : 424-31.
- Billiard, M., Guilleminault, C., Dement, W. C. A menstruation-linked periodic hypersomnia. Kleine-Levin syndrome or new clinical entity ? *Neurology* 1975 ; 25 : 436-43.
- Billiard, M., Jaussent, I., Dauvilliers, Y., Besset, A. Recurrent hypersomnia : a review of 339 cases. *Sleep Med Rev* 2011 ; 15 : 247-57.
- Billings, M. E., Watson, N. F., Keogh, B. P. Dynamic fMRI changes in Kleine-Levin Syndrome. *Sleep Med* 2011 ; 12 : 532.
- Blanke, O., Arzy, S. The out-of-body experience : disturbed self-processing at the temporo-parietal junction. *Neuroscientist* 2005 ; 11 : 16-24.
- Blanke, O., Landis, T., Spinelli, L., Seeck, M. Out-of-body experience and autoscapy of neurological origin. *Brain* 2004 ; 127 : 243-58.
- Bogousslavsky, J., Regli, F., Delaloye, B., Delaloye-Bischof, A., Assal, G., Uske, A. Loss of psychic self-activation with bithalamic infarction. Neurobehavioural, CT, MRI and SPECT correlates. *Acta Neurol Scand* 1991 ; 83 : 309-16.
- Bourgin, P., Zeitzer, J. M., Mignot, E. CSF hypocretin-1 assessment in sleep and neurological disorders. *Lancet Neurol* 2008 ; 7 : 649-62.
- Brauer, R., Harrow, M., Tucker, G. J. Depersonalization phenomena in psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1970 ; 117 : 509-15.
- Brierre de Boismont, A. Des hallucinations ou histoire raisonnée des apparitions, des visions, des songes, de l'extase, des rêves, du magnétisme et du somnambulisme Paris : Germer Baillière ; 1862.
- Brodsky, H., Altendorf, A., Withall, A., Sachdev, P. Do people become more apathetic as they grow older ? A longitudinal study in healthy individuals. *Int Psychogeriatr* 2010 ; 22 : 426-36.
- Brooks, J. O., 3rd, Hoblyn, J. C., Woodard, S. A., Rosen, A. C., Ketter, T. A. Corticolimbic metabolic dysregulation in euthymic older adults with bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2009a ; 43 : 497-502.
- Brooks, J. O., 3rd, Rosen, A. C., Hoblyn, J. C., Woodard, S. A., Krasnykh, O., Ketter, T. A. Resting prefrontal hypometabolism and paralimbic hypermetabolism related to verbal recall deficits in euthymic older adults with bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009b ; 17 : 1022-9.
- Brown, R., Pluck, G. Negative symptoms : the 'pathology' of motivation and goal-directed behaviour. *Trends Neurosci* 2000 ; 23 : 412-7.
- Burgess, P. W., Shallice, T. The Hayling and Brixton Tests. Bury St. Edmunds ed. UK : Thames Valley Test Company ; 1997.
- Bushara, K. O., Grafman, J., Hallett, M. Neural correlates of auditory-visual stimulus onset asynchrony detection. *J Neurosci* 2001 ; 21 : 300-4.
- Candidi, M., Stienen, B. M., Aglioti, S. M., de Gelder, B. Virtual lesion of right posterior superior temporal sulcus modulates conscious visual perception of fearful expressions in faces and bodies. *Cortex* 2015 ; 65 : 184-94.
- Capuron, L., Miller, A. H. Immune system to brain signaling : neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther* 2011 ; 130 : 226-38.
- Carpenter, S., Yassa, R., Ochs, R. A pathologic basis for Kleine-Levin syndrome. *Arch Neurol* 1982 ; 39 : 25-8.
- Carrasco, M. Visual attention : the past 25 years. *Vision Res* 2011 ; 51 : 1484-525.
- Carrington, S. J., Bailey, A. J. Are there theory of mind regions in the brain ? A review of the neuroimaging literature. *Hum Brain Mapp* 2009 ; 30 : 2313-35.

- Casey, B., Jones, R. M., Somerville, L. H. Braking and Accelerating of the Adolescent Brain. *J Res Adolesc* 2011 ; 21 : 21-33.
- Casey, B. J., Getz, S., Galvan, A. The adolescent brain. *Dev Rev* 2008 ; 28 : 62-77.
- Cassano, G. B., Petracca, A., Perugi, G., Toni, C., Tundo, A., Roth, M. Derealization and panic attacks : a clinical evaluation on 150 patients with panic disorder/agoraphobia. *Compr Psychiatry* 1989 ; 30 : 5-12.
- Cavanna, A. E., Trimble, M. R. The precuneus : a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 2006 ; 129 : 564-83.
- Cerami, C., Cappa, S. F. The behavioral variant of frontotemporal dementia : linking neuropathology to social cognition. *Neurol Sci* 2013 ; 34 : 1267-74.
- Chen, D. T., Jiang, X., Akula, N., Shugart, Y. Y., Wendland, J. R., Steele, C. J., *et al.* Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2013 ; 18 : 195-205.
- Chen, M. C., Hamilton, J. P., Gotlib, I. H. Decreased hippocampal volume in healthy girls at risk of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010 ; 67 : 270-6.
- Chesson, A. L., Jr., Levine, S. N., Kong, L. S., Lee, S. C. Neuroendocrine evaluation in Kleine-Levin syndrome : evidence of reduced dopaminergic tone during periods of hypersomnolence. *Sleep* 1991 ; 14 : 226-32.
- Chiu, C. T., Wang, Z., Hunsberger, J. G., Chuang, D. M. Therapeutic potential of mood stabilizers lithium and valproic acid : beyond bipolar disorder. *Pharmacol Rev* 2013 ; 65 : 105-42.
- Cognat, E., Lagarde, J., Decaix, C., Hainque, E., Azizi, L., Gaura-Schmidt, V., *et al.* "Habit" gambling behaviour caused by ischemic lesions affecting the cognitive territories of the basal ganglia. *J Neurol* 2010 ; 257 : 1628-32.
- Confavreux, C., Vukusic, S. Natural history of multiple sclerosis : implications for counselling and therapy. *Curr Opin Neurol* 2002 ; 15 : 257-66.
- Confavreux, C., Vukusic, S., Moreau, T., Adeleine, P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1430-8.
- Copper, R. L., Goldenberg, R. L., Das, A., Elder, N., Swain, M., Norman, G., *et al.* The preterm prediction study : maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 175 : 1286-92.
- Corbetta, M., Shulman, G. L. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2002 ; 3 : 201-15.
- Cortelli, P., Avallone, R., Baraldi, M., Zeneroli, M. L., Mandrioli, J., Corsi, L., *et al.* Endozepines in recurrent stupor. *Sleep Med Rev* 2005 ; 9 : 477-87.
- Cox, B. J., Swinson, R. P. Instrument to assess depersonalization-derealization in panic disorder. *Depress Anxiety* 2002 ; 15 : 172-5.
- Critchley, M. Periodic hypersomnia and megaphagia in adolescent males. *Brain* 1962 ; 85 : 627-56.
- Critchley, M. [The syndrome of hypersomnia and periodical megaphagia in the adult male (Kleine-Levin) : what is its natural course ?]. *Rev Neurol (Paris)* 1967 ; 116 : 647-50.
- Critchley, M., Hoffman, H. The syndrome of periodic somnolence and morbid hunger (Kleine-Levin syndrome). *BMJ* 1942 ; 1 : 137-9.
- Crumley, F. E. Light therapy for Kleine-Levin syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998 ; 37 : 1245.
- Da Silveira Neto, O., Da Silveira, O. A. [Kleine-Levin syndrome. Report of a case]. *Arq Neuropsiquiatr* 1991 ; 49 : 330-2.
- Dalgleish, T. The emotional brain. *Nat Rev Neurosci* 2004 ; 5 : 583-9.
- Daneman, M., Carpenter, P. Individual differences in working memory and reading. *J Verbal Learn Verbal Behavior* 1980 ; 19 : 450-66.
- Daniels, J. K., Gaebler, M., Lamke, J. P., Walter, H. Grey matter alterations in patients with depersonalization disorder : a voxel-based morphometry study. *J Psychiatry Neurosci* 2015 ; 40 : 19-27.
- Das, A., Radhakrishnan, A. A case of PANDAS with Kleine-Levin type periodic hypersomnia. *Sleep Med* 2012 ; 13 : 319-20.
- Dauvilliers, Y., Arnulf, I., Lecendreux, M., Monaca Charley, C., Franco, P., Drouot, X., *et al.* Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain* 2013 ; 136 : 2486-96.

- Dauvilliers, Y., Baumann, C. R., Carlander, B., Bischof, M., Blatter, T., Lecendreux, M., *et al.* CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 ; 74 : 1667-73.
- Dauvilliers, Y., 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.
- 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.
- De Berardis, D., Conti, C. M., Campanella, D., Carano, A., Scali, M., Valchera, A., *et al.* Evaluation of C-reactive protein and total serum cholesterol in adult patients with bipolar disorder. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008 ; 21 : 319-24.
- De Cristofaro, M. T., Sessarego, A., Pupi, A., Biondi, F., Faravelli, C. Brain perfusion abnormalities in drug-naive, lactate-sensitive panic patients : a SPECT study. *Biol Psychiatry* 1993 ; 33 : 505-12.
- De la Herran-Arita, A. K., Kornum, B. R., Mahlios, J., Jiang, W., Lin, L., Hou, T., *et al.* CD4+ T cell autoimmunity to hypocretin/orexin and cross-reactivity to a 2009 H1N1 influenza A epitope in narcolepsy. *Sci Transl Med* 2013 ; 5 : 216ra176.
- De Meo, R., Murray, M. M., Clarke, S., Matusz, P. J. Top-down control and early multisensory processes : chicken vs. egg. *Front Integr Neurosci* 2015 ; 9 : 17.
- De Sarno, P., Axtell, R. C., Raman, C., Roth, K. A., Alessi, D. R., Jope, R. S. Lithium prevents and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2008 ; 181 : 338-45.
- De Villard, R., Confavreux, C., Jacouton, D., Geburher, L., Revol, O., Rochet, T. Etude du système HLA dans le syndrome de Kleine-Levin, à propos de 7 cas. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 1997 ; 45 : 42-6.
- Decety, J., Lamm, C. The role of the right temporoparietal junction in social interaction : how low-level computational processes contribute to meta-cognition. *Neuroscientist* 2007 ; 13 : 580-93.
- Desgranges, B., Baron, J. C., de la Sayette, V., Petit-Taboue, M. C., Benali, K., Landeau, B., *et al.* The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. A PET study of resting brain glucose utilization. *Brain* 1998 ; 121 (Pt 4) : 611-31.
- Desimone, R., Duncan, J. Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci* 1995 ; 18 : 193-222.
- Devue, C., Collette, F., Balteau, E., Degueldre, C., Luxen, A., Maquet, P., *et al.* Here I am : the cortical correlates of visual self-recognition. *Brain Res* 2007 ; 1143 : 169-82.
- Diniz, B. S., Machado-Vieira, R., Forlenza, O. V. Lithium and neuroprotection : translational evidence and implications for the treatment of neuropsychiatric disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013 ; 9 : 493-500.
- Domzal-Stryga, A., Emeryk-Szajewska, B., Kowalski, J. [A case of hypersomnia resembling Kleine-Levin syndrome]. *Neurol Neurochir Pol* 1986 ; 20 : 158-60.
- Donoso, M., Collins, A. G., Koechlin, E. Human cognition. Foundations of human reasoning in the prefrontal cortex. *Science* 2014 ; 344 : 1481-6.
- Dugas, L. Dépersonnalisation et fausse mémoire. *Revue Philosophique de Paris et l'Étranger* 1898a ; XLV : 424-5.
- Dugas, L. Un cas de dépersonnalisation. *Revue Philosophique de Paris et de l'Étranger* 1898b ; XLV : 500-7.
- Dugas, L., Moutier, F. La dépersonnalisation. Paris : Félix Alcan ; 1911.
- Dujardin, K., Sockeel, P., Delliaux, M., Destee, A., Defebvre, L. The Lille Apathy Rating Scale : validation of a caregiver-based version. *Mov Disord* 2008 ; 23 : 845-9.
- Elian, M. Periodic hypersomnia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1968 ; 24 : 192-3.
- Engelborghs, S., Marien, P., Pickut, B. A., Verstraeten, S., De Deyn, P. P. Loss of psychic self-activation after paramedian bithalamic infarction. *Stroke* 2000 ; 31 : 1762-5.
- Engelmann, W. Lithium slows down the Kalanchoe clock. *Z Naturforsch B* 1972 ; 27 : 477.
- Engström, M., Karlsson, T., Landtblom, A. Thalamic activation in the Kleine-Levin syndrome. *Sleep* 2014 ; 37 : 379-86.
- Engström, M., Vigren, P., Karlsson, T., Landtblom, A. Working memory in 8 Kleine-Levin syndrome atients : An fMRI study. *Sleep* 2009 ; 32 : 681-8.
- Esan, O., Esan, A. Epidemiology and burden of bipolar disorder in Africa : a systematic review of data from Africa. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015.

- Eslinger, P. J., Damasio, A. R. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation : patient EVR. *Neurology* 1985 ; 35 : 1731-41.
- Eslinger, P. J., Moore, P., Antani, S., Anderson, C., Grossman, M. Apathy in frontotemporal dementia : behavioral and neuroimaging correlates. *Behav Neurol* 2012 ; 25 : 127-36.
- Farrer, C., Franck, N., Georgieff, N., Frith, C. D., Decety, J., Jeannerod, M. Modulating the experience of agency : a positron emission tomography study. *Neuroimage* 2003 ; 18 : 324-33.
- Favre, P., Baciú, M., Pichat, C., Bougerol, T., Polosan, M. fMRI evidence for abnormal resting-state functional connectivity in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord* 2014 ; 165 : 182-9.
- Féline, A., Guelfi, J. D., Hardy, P. *Les troubles de la personnalité* : Editions Flammarion ; 2002.
- Fenzi, F., Simonati, A., Crosato, F., Ghersini, L., Rizzuto, N. Clinical features of Kleine-Levin syndrome with localized encephalitis. *Neuropediatrics* 1993 ; 24 : 292-5.
- Fernandez, J. M., Lara, I., Gila, L., O'Neill of Tyrone, A., Tovar, J., Gimeno, A. Disturbed hypothalamic-pituitary axis in idiopathic recurring hypersomnia syndrome. *Acta Neurol Scand* 1990 ; 82 : 361-3.
- Follin, S., Azoulay, J. La dépersonnalisation. In : SAS, E. d. S. e. M. E., editor. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Psychiatrie*. Paris ; 1961. p. 37-125-A-30.
- Fontenelle, L., Mendlowicz, M., Gillin, J., Mattos, P., Versiani, M. Neuropsychological sequelae in Kleine-Levin syndrome : case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2000 ; 58 : 531-4.
- Fontenelle, L. F., Mendlowicz, M. V., Marques, C., Mattos, P., Versiani, M. Persistent neuropsychological deficits in the Kleine-Levin syndrome. *Acta Neurol Scand* 2003 ; 107 : 304-5 ; author reply 6.
- Fossati, P. *Imagerie cérébrale en psychiatrie* : Lavoisier Médecines Sciences ; 2015.
- Frase, L., Sixt, B., Nissen, C. Sleep-related psychosis. *BMJ Case Rep* 2013 ; 2013.
- Fresco, R., Blumen, G., Tatossian, A., Sutter, J. M. [2 cases of Kleine-Levin syndrome]. *Rev Neuropsychiatr Infant* 1970 ; Suppl :55-9.
- Fresco, R., Giudicelli, S., Poinso, Y., Tatossian, A., Mouren, P. [Kleine-Levin syndrome (recurrent hypersomnia of male adolescents)]. *Ann Med Psychol (Paris)* 1971 ; 1 : 625-68.
- Friedman, H. R., Janas, J. D., Goldman-Rakic, P. S. Enhancement of metabolic activity in the diencephalon of monkeys performing working memory task : a 2-deoxyglucose study in behaving rhesus monkeys. *J Cogn Neurosci* 1990 ; 2 : 18-31.
- Fröscher, W., Maier, V., Fritschni, T. Periodic hypersomnia : case-report with biochemical and EEG findings. *Sleep* 1991 ; 14 : 460-3.
- Fukunishi, I., Hosokawa, K. A female case with the Kleine-Levin syndrome and its physiopathologic aspects. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1989 ; 43 : 45-9.
- Funkiewiez, A., Bertoux, M., de Souza, L. C., Levy, R., Dubois, B. The SEA (Social cognition and Emotional Assessment) : a clinical neuropsychological tool for early diagnosis of frontal variant of frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychology* 2012 ; 26 : 81-90.
- Gadoth, N., Dickerman, Z., Bechar, M., Laron, Z., Lavie, P. Episodic hormone secretion during sleep in Kleine-Levin syndrome : evidence for hypothalamic dysfunction. *Brain Dev* 1987 ; 9 : 309-15.
- Gadoth, N., Kesler, A., Vainstein, G., Peled, R., Lavie, P. Clinical and polysomnographic characteristics of 34 patients with Kleine-Levin syndrome. *J Sleep Res* 2001 ; 10 : 337-41.
- Gallinek, A. The Kleine-Levin syndrome : hypersomnia, bulimia, and abnormal mental states. *World Neurol* 1962 ; 3 : 235-43.
- Gallinek, A. The Kleine-Levin syndrome. *Dis Nerv Syst* 1967 ; 28 : 448-51.
- Garland, H., Sumner, D., Fourman, P. The Kleine-Levin syndrome. Some further observations. *Neurology* 1965 ; 15 : 1161-7.
- Geda, Y. E., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Christianson, T. J., Pankratz, V. S., *et al*. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging : population-based study. *Arch Gen Psychiatry* 2008 ; 65 : 1193-8.
- Geng, J. J., Vossel, S. Re-evaluating the role of TPJ in attentional control : contextual updating ? *Neurosci Biobehav Rev* 2013 ; 37 : 2608-20.

- Geoffroy, P. A., Arnulf, I., Etain, B., Henry, C. Kleine-Levin syndrome and bipolar disorder : a differential diagnosis of recurrent and resistant depression. *Bipolar Disord* 2013 ; 15 : 899-902.
- George, H. R. A case of the Kleine-Levin syndrome of long duration. *Br J Psychiatry* 1970 ; 117 : 521-3.
- Gerardi, D. M., Casadonte, J., Patel, P., Murphy, T. K. PANDAS and comorbid Kleine-Levin syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015 ; 25 : 93-8.
- Giacino, J. T., Whyte, J., Bagiella, E., Kalmar, K., Childs, N., Khademi, A., *et al.* Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 819-26.
- Giardina, A., Caltagirone, C., Oliveri, M. The temporoparietal junction modulates self-other motor representations during online and offline social motor conflict : an rTMS study. *Neuroreport* 2015 ; 26 : 1-5.
- Gillberg, C. Kleine-Levin syndrome : unrecognized diagnosis in adolescent psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987 ; 26 : 793-4.
- Gilligan, B. S. Periodic megaphagia and hypersomnia--an example of the Kleine-Levin syndrome in an adolescent girl. *Proc Aust Assoc Neurol* 1973 ; 9 : 67-72.
- Goldberg, M. A. The treatment of Kleine-Levin syndrome with lithium. *Can J Psychiatry* 1983 ; 28 : 491-3.
- Gomez, R., Ghezzi, F., Romero, R., Munoz, H., Tolosa, J. E., Rojas, I. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol* 1995 ; 22 : 281-342.
- Goodin, D. S. The epidemiology of multiple sclerosis : insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol* 2014 ; 122 : 231-66.
- Green, L. N., Cracco, R. Q. Kleine-Levin syndrome. A case with EEG evidence of periodic brain dysfunction. *Arch Neurol* 1970 ; 22 : 166-75.
- Grober, E., Lipton, R. B., Hall, C., Crystal, H. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology* 2000 ; 54 : 827-32.
- Guralnik, O., Giesbrecht, T., Knutelska, M., Sirroff, B., Simeon, D. Cognitive functioning in depersonalization disorder. *J Nerv Ment Dis* 2007 ; 195 : 983-8.
- Guralnik, O., Schmeidler, J., Simeon, D. Feeling unreal : cognitive processes in depersonalization. *Am J Psychiatry* 2000 ; 157 : 103-9.
- Haarmann, H. J., Cameron, K. A., Ruchkin, D. S. Short-term semantic retention during on-line sentence comprehension. Brain potential evidence from filler-gap constructions. *Brain Res Cogn Brain Res* 2003 ; 15 : 178-90.
- Haba-Rubio, J., Prior, J. O., Guedj, E., Tafti, M., Heinzer, R., Rossetti, A. O. Kleine-Levin syndrome : functional imaging correlates of hypersomnia and behavioral symptoms. *Neurology* 2012 ; 79 : 1927-9.
- Haber, S. N. The primate basal ganglia : parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat* 2003 ; 26 : 317-30.
- Hagenauer, M. H., Perryman, J. I., Lee, T. M., Carskadon, M. A. Adolescent changes in the homeostatic and circadian regulation of sleep. *Dev Neurosci* 2009 ; 31 : 276-84.
- Hamilton, J. M., Salmon, D. P., Corey-Bloom, J., Gamst, A., Paulsen, J. S., Jerkins, S., *et al.* Behavioural abnormalities contribute to functional decline in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 ; 74 : 120-2.
- Haroon, E., Raison, C. L., Miller, A. H. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology : translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology* 2012 ; 37 : 137-62.
- Hasegawa, Y., Morishita, M., Suzumura, A. Novel chromosomal aberration in a patient with a unique sleep disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 ; 64 : 113-6.
- Hasler, B. P., Smith, L. J., Cousins, J. C., Bootzin, R. R. Circadian rhythms, sleep, and substance abuse. *Sleep Med Rev* 2012 ; 16 : 67-81.
- Hegarty, A., Merriam, A. E. Autonomic events in Kleine-Levin syndrome. *Am J Psychiatry* 1990 ; 147 : 951-2.
- Hoexter, M. Q., Shih, M. C., Felicio, A. C., Tufik, S., Bressan, R. A. Greater reduction of striatal dopamine transporter availability during the symptomatic than asymptomatic phase of Kleine-Levin syndrome. *Sleep Med* 2010 ; 11 : 959.
- Hollander, E., Carrasco, J. L., Mullen, L. S., Trungold, S., DeCaria, C. M., Towey, J. Left hemispheric activation in depersonalization disorder : a case report. *Biol Psychiatry* 1992 ; 31 : 1157-62.
- Hong, S. B., Joo, E. Y., Tae, W. S., Lee, J., Han, S. J., Lee, H. W. Episodic diencephalic hypoperfusion in Kleine-Levin syndrome. *Sleep* 2006 ; 29 : 1091-3.
- Hoover, J. E., Strick, P. L. Multiple output channels in the basal ganglia. *Science* 1993 ; 259 : 819-21.

- Horne, J. A., Ostberg, O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976 ; 4 : 97-110.
- Huang, Y., Arnulf, I. The Kleine-Levin Syndrome. *Sleep Med Clinics* 2006 ; 1 : 89-104.
- Huang, Y., Guilleminault, C., Lin, K., Hwang, F., Liu, F., Kung, Y. Relationship between Kleine-Levin Syndrome and upper respiratory Infection in Taiwan. *Sleep* 2012 ; 35 : 123-9.
- Huang, Y., Lin, Y., Guilleminault, C. Polysomnography in Kleine-Levin syndrome. *Neurology* 2008 ; 70 : 795-801.
- Huang, Y. S., Guilleminault, C., Kao, P. F., Liu, F. Y. SPECT findings in the Kleine-Levin syndrome. *Sleep* 2005 ; 28 : 955-60.
- Hubley, A., Jassal, S. Comparability of the Rey-Osterrieth and Modified Taylor Complex Figures using total scores, completion times, and construct validation. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006 ; 28 : 1482-97.
- Hunter, E. C., Sierra, M., David, A. S. The epidemiology of depersonalisation and derealisation. A systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004 ; 39 : 9-18.
- Hynes, C. A., Baird, A. A., Grafton, S. T. Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia* 2006 ; 44 : 374-83.
- Ioannidis, A. E., Kimiskidis, V. K., Loukopoulou, E., Geroukis, T., Vlaikidis, N., Kosmidis, M. H. Apathy, cognitive dysfunction and impaired social cognition in a patient with bilateral thalamic infarction. *Neurocase* 2013 ; 19 : 513-20.
- Ionta, S., Gassert, R., Blanke, O. Multi-sensory and sensorimotor foundation of bodily self-consciousness - an interdisciplinary approach. *Front Psychol* 2011a ; 2 : 383.
- Ionta, S., Heydrich, L., Lenggenhager, B., Mouthon, M., Fornari, E., Chapuis, D., *et al.* Multisensory mechanisms in temporo-parietal cortex support self-location and first-person perspective. *Neuron* 2011b ; 70 : 363-74.
- Itokawa, K., Fukui, M., Ninomiya, M., Yamamoto, T., Imabayashi, E., Tamura, N., *et al.* Gabapentin for Kleine-Levin syndrom. *Inter Med* 2009 ; 48 : 1183-5.
- Jacquemont, S., Coe, B. P., Hersch, M., Duyzend, M. H., Krumm, N., Bergmann, S., *et al.* A higher mutational burden in females supports a "female protective model" in neurodevelopmental disorders. *Am J Hum Genet* 2014 ; 94 : 415-25.
- Janet, P. *Les obsessions et la psychasthénie*. Paris : Félix Alcan ; 1903.
- Janicki, S., Franco, K., Zarko, R. A case report of Kleine-Levin syndrome in an adolescent girl. *Psychosomatics* 2001 ; 42 : 350-2.
- Jankovic, J., Tolosa, E. In *Parkinson's disease and Movement Disorders*, 5th edition : Lippincott, Williams and Wilkins ; 2007.
- Johansson, A. S., Brask, J., Owe-Larsson, B., Hetta, J., Lundkvist, G. B. Valproic acid phase shifts the rhythmic expression of Period2 : :Luciferase. *J Biol Rhythms* 2011 ; 26 : 541-51.
- Jouen, A. L., Ellmore, T. M., Madden, C. J., Pallier, C., Dominey, P. F., Ventre-Dominey, J. Beyond the word and image : characteristics of a common meaning system for language and vision revealed by functional and structural imaging. *Neuroimage* 2015 ; 106 : 72-85.
- Kapson, B., Nayar, S., Spiegel, R. Treatment of Kleine-Levin syndrome with acetazolamide. *J Clin Sleep Med* 2014 ; 10 : 1153-4.
- Kas, A., Lavault, S., Habert, M. O., Arnulf, I. Feeling unreal : a functional imaging study in 41 patients with Kleine-Levin syndrome. *Brain* 2014 ; 137 : 2077-87.
- Kashani, J. H., Orvaschel, H. A community study of anxiety in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 1990 ; 147 : 313-8.
- Katz, J. D., Ropper, A. H. Familial Kleine-Levin syndrome : two siblings with unusually long hypersomnic spells. *Arch Neurol* 2002 ; 59 : 1959-61.
- Kellett, J. Lithium prophylaxis of periodic hypersomnia. *Br J Psychiatry* 1977 ; 130 : 312-6.
- Kennedy, D. P., Adolphs, R. The social brain in psychiatric and neurological disorders. *Trends Cogn Sci* 2012 ; 16 : 559-72.
- Kesler, A., Gadoth, N., Vainstein, G., Peled, R., Lavie, P. Kleine Levin syndrome (KLS) in young females. *Sleep* 2000 ; 23 : 563-7.
- Ketay, S., Hamilton, H. K., Haas, B. W., Simeon, D. Face processing in depersonalization : an fMRI study of the unfamiliar self. *Psychiatry Res* 2014 ; 222 : 107-10.

- Kinomura, S., Larsson, J., Gulyas, B., Roland, P. E. Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei. *Science* 1996 ; 271 : 512-5.
- Kleine, W. Periodische Schlafsucht. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie* 1925 ; 57 : 285-320.
- Knudsen, S., Jennum, P. J., Alving, J., Sheikh, S. P., Gammeltoft, S. Validation of the ICSD-2 criteria for CSF hypocretin-1 measurements in the diagnosis of narcolepsy in the Danish population. *Sleep* 2010 ; 33 : 169-76.
- Koerber, R. K., Torkelson, R., Haven, G., Donaldson, J., Cohen, S. M., Case, M. Increased cerebrospinal fluid 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in Kleine-Levin syndrome. *Neurology* 1984 ; 34 : 1597-600.
- Kornreich, C., Fossion, P., Hoffmann, G., Baleriaux, M., Pelc, I. Treatment of Kleine-Levin syndrome : melatonin on the starting block. *J Clin Psychiatry* 2000 ; 61 : 215.
- Kornum, B. R., Rico, T., Lin, L., Huang, Y. S., Arnulf, I., Jennum, P., *et al.* Serum cytokine levels in Kleine-Levin syndrome. *Sleep Med* 2015 ; 16 : 961-5.
- Kortner, K., Hansen, M. L., Danker-Hopfe, H., Neuhaus, A. H., Jockers-Scherubl, M. C. Persistent deficits of visual recall in Kleine-Levin syndrome. *J Clin Neurosci* 2011 ; 18 : 439-40.
- Kourtis, A. P., Read, J. S., Jamieson, D. J. Pregnancy and infection. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 1077.
- Krack, P., Hariz, M. I., Baunez, C., Guridi, J., Obeso, J. A. Deep brain stimulation : from neurology to psychiatry ? *Trends Neurosci* 2010 ; 33 : 474-84.
- Krishaber, M. *De la névropathie cérébro-cardiaque*. Paris : Masson ; 1873.
- Kubota, R., Yamada, S., Kubota, K., Ishiwata, K., Tamahashi, N., Ido, T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo : high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 1992 ; 33 : 1972-80.
- LaBerge, D. Attention, awareness, and the triangular circuit. *Conscious Cogn* 1997 ; 6 : 149-81.
- Ladouceur, C. D., Almeida, J. R., Birmaher, B., Axelson, D. A., Nau, S., Kalas, C., *et al.* Subcortical gray matter volume abnormalities in healthy bipolar offspring : potential neuroanatomical risk marker for bipolar disorder ? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008 ; 47 : 532-9.
- Lambert, M. V., Sierra, M., Phillips, M. L., David, A. S. The spectrum of organic depersonalization : a review plus four new cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002 ; 14 : 141-54.
- Land, M. F. Do we have an internal model of the outside world ? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014 ; 369 : 20130045.
- Landtblom, A. M., Dige, N., Schwerdt, K., Safstrom, P., Granerus, G. A case of Kleine-Levin syndrome examined with SPECT and neuropsychological testing. *Acta Neurol Scand* 2002 ; 105 : 318-21.
- Landtblom, A. M., Dige, N., Schwerdt, K., Safstrom, P., Granerus, G. Short-term memory dysfunction in Kleine-Levin syndrome. *Acta Neurol Scand* 2003 ; 108 : 363-7.
- Laplane, D., Levasseur, M., Pillon, B., Dubois, B., Baulac, M., Mazoyer, B., *et al.* Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions. A neuropsychological, magnetic resonance imaging and positron tomography study. *Brain* 1989 ; 112 (Pt 3) : 699-725.
- Lavault, S., Golmard, J. L., Groos, E., Brion, A., Dauvilliers, Y., Lecendreux, M., *et al.* Kleine-Levin syndrome in 120 patients : Differential diagnosis and long episodes. *Annals of neurology* 2015 ; 77 : 529-40.
- Lavie, P., Gadoth, N., Gordon, C. R., Goldhammer, G., Bechar, M. Sleep patterns in Kleine-Levin syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979 ; 47 : 369-71.
- Leichnetz, G. R., Goldberg, M. E. Higher centers concerned with eye movement and visual attention : cerebral cortex and thalamus. *Rev Oculomot Res* 1988 ; 2 : 365-429.
- Leigh, R., Oishi, K., Hsu, J., Lindquist, M., Gottesman, R. F., Jarso, S., *et al.* Acute lesions that impair affective empathy. *Brain* 2013 ; 136 : 2539-49.
- Lemperière, T., Féline, A., Gutmann, A., Ades, J., Pilate, C. *Psychiatrie de l'adulte*. Paris : Masson ; 1977.
- Lepage, M., Ghaffar, O., Nyberg, L., Tulving, E. Prefrontal cortex and episodic memory retrieval mode. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000 ; 97 : 506-11.
- 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. *Neurology* (in press) 2015.
- Leu-Semenescu, S., Uguccioni, G., Golmard, J. L., Czernecki, V., Yelnik, J., Dubois, B., *et al.* Can we still dream when the mind is blank ? Sleep and dream mentations in auto-activation deficit. *Brain* 2013 ; 136 : 3076-84.

- Levin, M. Periodic somnolence and morbid hunger : a new syndrome. *Brain* 1936 ; 59 : 494-504.
- Levy, R. Apathy : a pathology of goal-directed behaviour : a new concept of the clinic and pathophysiology of apathy. *Rev Neurol (Paris)* 2012 ; 168 : 585-97.
- Levy, R., Czernecki, V. Apathy and the basal ganglia. *J Neurol* 2006 ; 253 Suppl 7 : VII54-61.
- Levy, R., Dubois, B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* 2006 ; 16 : 916-28.
- Levy, R., Friedman, H. R., Davachi, L., Goldman-Rakic, P. S. Differential activation of the caudate nucleus in primates performing spatial and nonspatial working memory tasks. *J Neurosci* 1997 ; 17 : 3870-82.
- Li, J., Lu, W. Q., Beesley, S., Loudon, A. S., Meng, Q. J. Lithium impacts on the amplitude and period of the molecular circadian clockwork. *PLoS One* 2012 ; 7 : e33292.
- Litvan, I., Mega, M. S., Cummings, J. L., Fairbanks, L. Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1996 ; 47 : 1184-9.
- Livrea, P., Puca, F., Barnaba, A., Di Reda, L. Abnormal central monoamine metabolism in humans with "true hypersomnia" and "subawkefulness". *Eur Neurol* 1977 ; 15 : 71-6.
- Lo, E. H., Singhal, A. B., Torchilin, V. P., Abbott, N. J. Drug delivery to damaged brain. *Brain Res Brain Res Rev* 2001 ; 38 : 140-8.
- Lo, Y. C., Chou, Y. H., Yu, H. Y. PET finding in Kleine-Levin syndrome. *Sleep Med* 2012.
- Lobzin, V. S., Shamrei, R. K., Churilov Iu, K. [Pathophysiologic mechanisms of periodic sleep and the Kleine-Levin syndrome]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1973 ; 73 : 1719-24.
- Lopez, R., Barateau, L., Chenini, S., Dauvilliers, Y. Preliminary results on CSF biomarkers for hypothalamic dysfunction in Kleine-Levin syndrome. *Sleep Med* 2015 ; 16 : 194-6.
- Lu, M. L., Liu, H. C., Chen, C. H., Sung, S. M. Kleine-Levin syndrome and psychosis : observation from an unusual case. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000 ; 13 : 140-2.
- Magnin, M., Rey, M., Bastuji, H., Guillemant, P., Mauguier, F., Garcia-Larrea, L. Thalamic deactivation at sleep onset precedes that of the cerebral cortex in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010 ; 107 : 3829-33.
- Malhotra, S., Das, M. K., Gupta, N., Muralidharan, R. A clinical study of Kleine-Levin syndrome with evidence for hypothalamic-pituitary axis dysfunction. *Biol Psychiatry* 1997 ; 42 : 299-301.
- Malomo, I. O., Lawal, R. A., Orija, O. B. Kleine-Levin syndrome : case report. *East Afr Med J* 1998 ; 75 : 55-6.
- Manni, R., Martinetti, M., Ratti, M. T., Tartara, A. Electrophysiological and immunogenetic findings in recurrent monosymptomatic-type hypersomnia : a study of two unrelated Italian cases. *Acta Neurol Scand* 1993 ; 88 : 293-5.
- Maquet, P., Peters, J., Aerts, J., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., *et al.* Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature* 1996 ; 383 : 163-6.
- Marin, R. S. Apathy : Concept, Syndrome, Neural Mechanisms, and Treatment. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1996 ; 1 : 304-14.
- Marin, R. S., Firinciogullari, S., Biedrzycki, R. C. Group differences in the relationship between apathy and depression. *J Nerv Ment Dis* 1994 ; 182 : 235-9.
- Marinkovic, K., Dhond, R. P., Dale, A. M., Glessner, M., Carr, V., Halgren, E. Spatiotemporal dynamics of modality-specific and supramodal word processing. *Neuron* 2003 ; 38 : 487-97.
- Markman, R. A. Kleine-Levin syndrome : report of a case. *Am J Psychiatry* 1967 ; 123 : 1025-6.
- Masi, G., Favilla, L., Millepiedi, S. The Kleine-Levin syndrome as a neuropsychiatric disorder : a case report. *Psychiatry* 2000 ; 63 : 93-100.
- Mathew, R. J., Wilson, W. H., Chiu, N. Y., Turkington, T. G., Degrado, T. R., Coleman, R. E. Regional cerebral blood flow and depersonalization after tetrahydrocannabinol administration. *Acta Psychiatr Scand* 1999 ; 100 : 67-75.
- Mayer, G., Leonhard, E., Krieg, J., Meier-Ewert, K. Endocrinological and polysomnographic findings in Kleine-Levin syndrome : no evidence for hypothalamic and circadian dysfunction. *Sleep* 1998 ; 21 : 278-84.
- Mayer-Gross, W., Mapother, E. On depersonalisation. *British Journal of Medical Psychology* 1935 ; XV : 103-22.
- Mayo, N. E., Fellows, L. K., Scott, S. C., Cameron, J., Wood-Dauphinee, S. A longitudinal view of apathy and its impact after stroke. *Stroke* 2009 ; 40 : 3299-307.

- McCarthy, M. J., Wei, H., Marnoy, Z., Darvish, R. M., McPhie, D. L., Cohen, B. M., *et al.* Genetic and clinical factors predict lithium's effects on PER2 gene expression rhythms in cells from bipolar disorder patients. *Transl Psychiatry* 2013 ; 3 : e318.
- McGregor, J. A., Jackson, G. M., Lachelin, G. C., Goodwin, T. M., Artal, R., Hastings, C., *et al.* Salivary estriol as risk assessment for preterm labor : a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 173 : 1337-42.
- McGurk, H., MacDonald, J. Hearing lips and seeing voices. *Nature* 1976 ; 264 : 746-8.
- Mendez, M. F., Lauterbach, E. C., Sampson, S. M., Research, A. C. o. An evidence-based review of the psychopathology of frontotemporal dementia : a report of the ANPA Committee on Research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008 ; 20 : 130-49.
- Merriam, E. P., Genovese, C. R., Colby, C. L. Spatial updating in human parietal cortex. *Neuron* 2003 ; 39 : 361-73.
- Michal, M., Koechel, A., Canterino, M., Adler, J., Reiner, I., Vossel, G., *et al.* Depersonalization disorder : disconnection of cognitive evaluation from autonomic responses to emotional stimuli. *PLoS One* 2013 ; 8 : e74331.
- Miller, D. L. Kleine-Levin syndrome : an atypical case ? *Psychiatr Q* 1970 ; 44 : 26-35.
- Montgomery, H. Perception : the interface between cognition and the external world. *Scand J Psychol* 1991 ; 32 : 82-5.
- Moriguchi, Y., Ohnishi, T., Lane, R. D., Maeda, M., Mori, T., Nemoto, K., *et al.* Impaired self-awareness and theory of mind : an fMRI study of mentalizing in alexithymia. *Neuroimage* 2006 ; 32 : 1472-82.
- Morris, J. S., Friston, K. J., Dolan, R. J. Neural responses to salient visual stimuli. *Proc Biol Sci* 1997 ; 264 : 769-75.
- Morrisj, J. S. How do you feel ? *Trends Cogn Sci* 2002 ; 6 : 317-9.
- Moyano, O., Claudon, P., Colin, V., Svatos, J., Thiebaut, E. [Study of dissociative disorders and depersonalization in a sample of young adult French population]. *Encephale* 2001 ; 27 : 559-69.
- Mukaddes, N. M., Alyanak, B., Kora, M. E., Polvan, O. The psychiatric symptomatology in Kleine-Levin syndrome. *Child Psychiatry Hum Dev* 1999 ; 29 : 253-8.
- Mula, M., Pini, S., Calugi, S., Preve, M., Masini, M., Giovannini, I., *et al.* Validity and reliability of the Structured Clinical Interview for Depersonalization-Derealization Spectrum (SCI-DER). *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008 ; 4 : 977-86.
- Muratori, F., Bertini, N., Masi, G. Efficacy of lithium treatment in Kleine-Levin syndrome. *Eur Psychiatry* 2002 ; 17 : 232-3.
- Nagaratnam, N., Nagaratnam, K., Ng, K., Diu, P. Akinetic mutism following stroke. *J Clin Neurosci* 2004 ; 11 : 25-30.
- Nassar, A., Azab, A. N. Effects of lithium on inflammation. *ACS Chem Neurosci* 2014 ; 5 : 451-8.
- Newman, L. A., Burk, J. A. Effects of excitotoxic thalamic intralaminar nuclei lesions on attention and working memory. *Behav Brain Res* 2005 ; 162 : 264-71.
- Nielsen, T., Stenstrom, P., Takeuchi, T., Saucier, S., Lara-Carrasco, J., Solomonova, E., *et al.* Partial REM-sleep deprivation increases the dream-like quality of mentation from REM sleep and sleep onset. *Sleep* 2005 ; 28 : 1083-9.
- Noonan, M. P., Kolling, N., Walton, M. E., Rushworth, M. F. Re-evaluating the role of the orbitofrontal cortex in reward and reinforcement. *Eur J Neurosci* 2012 ; 35 : 997-1010.
- Norbury, R., Mannie, Z., Cowen, P. J. Imaging vulnerability for depression. *Mol Psychiatry* 2011 ; 16 : 1067-8.
- Noyes, R., Jr., Kletti, R. Depersonalization in response to life-threatening danger. *Compr Psychiatry* 1977 ; 18 : 375-84.
- Nuller, Y. L. Depersonalisation--symptoms, meaning, therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1982 ; 66 : 451-8.
- Osterrieth, P. [A test of copying a complex figure : a contribution to the study of perception and memory.]. *Archives de Psychologie (Geneva)* 1944 ; 30 : 205-20.
- Papacostas, S. S. Photosensitivity during the hypersomnic phase in a patient with Kleine-Levin syndrome. *J Child Neurol* 2003 ; 18 : 432-3.
- Partinen, M., Kornum, B. R., Plazzi, G., Jennum, P., Julkunen, I., Vaarala, O. Narcolepsy as an autoimmune disease : the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurol* 2014 ; 13 : 600-13.
- Pasquier, F., Lebert, F., Lavenu, I., Guillaume, B. The clinical picture of frontotemporal dementia : diagnosis and follow-up. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999 ; 10 Suppl 1 : 10-4.
- Paus, T., Keshavan, M., Giedd, J. N. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence ? *Nat Rev Neurosci* 2008 ; 9 : 947-57.

- Peraita-Adrados, R., Vicario, J. L., Tafti, M., Garcia de Leon, M., Billiard, M. Monozygotic twins affected with kleine-levin syndrome. *Sleep* 2012 ; 35 : 595-6.
- Petersen, S. E., Robinson, D. L., Morris, J. D. Contributions of the pulvinar to visual spatial attention. *Neuropsychologia* 1987 ; 25 : 97-105.
- Phillips, M. L., Medford, N., Senior, C., Bullmore, E. T., Suckling, J., Brammer, M. J., *et al.* Depersonalization disorder : thinking without feeling. *Psychiatry Res* 2001 ; 108 : 145-60.
- Pike, M., Stores, G. Kleine-Levin syndrome : a cause of diagnostic confusion. *Arch Dis Child* 1994 ; 71 : 355-7.
- Podesta, C., Ferreras, M., Mozzi, M., Bassetti, C., Dauvilliers, Y., Billiard, M. Kleine-Levin syndrome in a 14-year-old girl : CSF hypocretin-1 measurements. *Sleep Med* 2006 ; 7 : 649-51.
- Poppe, M., Friebe, D., Reuner, U., Todt, H., Koch, R., Heubner, G. The Kleine-Levin syndrome - effects of treatment with lithium. *Neuropediatrics* 2003 ; 34 : 113-9.
- Portilla, P., Durand, E., Chalvon, A., Habert, M., Navelet, Y., Prigent, A., *et al.* [SPECT-identified hypoperfusion of the left temporomesial structures in a Kleine-Levin syndrome]. *Rev Neurol (Paris)* 2002 ; 158 : 593-5.
- Poryazova, R., Schnepf, B., Boesiger, P., Bassetti, C. L. Magnetic resonance spectroscopy in a patient with Kleine-Levin syndrome. *J Neurol* 2007 ; 254 : 1445-6.
- Powers, P. S., Gunderman, R. Kleine-Levin syndrome associated with fire setting. *Am J Dis Child* 1978 ; 132 : 786-9.
- Purpura, K. P., Schiff, N. D. The thalamic intralaminar Nuclei : a role in visual awareness. *The Neuroscientist* 1997.
- Quaranta, D., Marra, C., Rossi, C., Gainotti, G., Masullo, C. Different apathy profile in behavioral variant of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease : a preliminary investigation. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2012 ; 2012 : 719250.
- Quintin, P., Benkelfat, C., Launay, J. M., Arnulf, I., Pointereau-Bellenger, A., Barbault, S., *et al.* Clinical and neurochemical effect of acute tryptophan depletion in unaffected relatives of patients with bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 2001 ; 50 : 184-90.
- Raison, C. L., Miller, A. H. Is depression an inflammatory disorder ? *Curr Psychiatry Rep* 2011 ; 13 : 467-75.
- Reimao, R., Shimizu, M. H. Kleine-Levin syndrome. Clinical course, polysomnography and multiple sleep latency test. Case report. *Arq Neuropsiquiatr* 1998 ; 56 : 650-4.
- Reitan, R. Validity of the Trail-Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958 ; 8 : 271-6.
- Reynolds, J. H., Chelazzi, L. Attentional modulation of visual processing. *Annu Rev Neurosci* 2004 ; 27 : 611-47.
- Ribot, T. *Psychologie des sentiments* 2nd ed ; 1896.
- Robert, P. H., Berr, C., Volteau, M., Bertogliati, C., Benoit, M., Sarazin, M., *et al.* Apathy in patients with mild cognitive impairment and the risk of developing dementia of Alzheimer's disease : a one-year follow-up study. *Clin Neurol Neurosurg* 2006 ; 108 : 733-6.
- Rocamora, R., Gil-Nagel, A., Franch, O., Vela-Bueno, A. Familial recurrent hypersomnia : two siblings with Kleine-Levin syndrome and menstrual-related hypersomnia. *J Child Neurol* 2010 ; 25 : 1408-10.
- Rohricht, F., Priebe, S. Do cenesthesias and body image aberration characterize a subgroup in schizophrenia ? *Acta Psychiatr Scand* 2002 ; 105 : 276-82.
- Rosenow, F., Kotagal, P., Cohen, B. H., Green, C., Wyllie, E. Multiple sleep latency test and polysomnography in diagnosing Kleine-Levin syndrome and periodic hypersomnia. *J Clin Neurophysiol* 2000 ; 17 : 519-22.
- Roth, B., Smolik, P., Soucek, K. [Kleine-Levin syndrome -- lithium prophylaxis]. *Cesk Psychiatr* 1980 ; 76 : 156-62.
- Roy, M., Shohamy, D., Wager, T. D. Ventromedial prefrontal-subcortical systems and the generation of affective meaning. *Trends Cogn Sci* 2012 ; 16 : 147-56.
- Russell, J., Grunstein, R. Kleine-Levin syndrome : a case report. *Aust N Z J Psychiatry* 1992 ; 26 : 119-23.
- Sachs, C., Persson, H. E., Hagenfeldt, K. Menstruation-related periodic hypersomnia : a case study with successful treatment. *Neurology* 1982 ; 32 : 1376-9.
- Sagar, R. S., Khandelwal, S. K., Gupta, S. Interepisodic morbidity in Kleine-Levin syndrome. *Br J Psychiatry* 1990 ; 157 : 139-41.
- Sakai, Y., Kumano, H., Nishikawa, M., Sakano, Y., Kaiya, H., Imabayashi, E., *et al.* Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *Neuroreport* 2005 ; 16 : 927-31.

- Saladini, O., Luauté, J. P. Dépersonnalisation. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Psychiatrie. Paris : Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS ; 2003. p. 37-125-A-10.
- Salter, M. S., White, P. D. A variant of the Kleine-Levin syndrome precipitated by both Epstein-Barr and varicella-zoster virus infections. *Biol Psychiatry* 1993 ; 33 : 388-90.
- Schenck, C. H., Arnulf, I., Mahowald, M. W. Sleep and sex : what can go wrong ? A review of the literature on sleep related disorders and abnormal sexual behaviors and experiences. *Sleep* 2007 ; 30 : 683-702.
- Schlierf, C. [Report on a case of periodic hypersomnia (Kleine-Levin syndrome)]. *Nervenarzt* 1975 ; 46 : 317-24.
- Schmidt, L., Forgeot d'Arc, B., Lafargue, G., Galanaud, D., Czernecki, V., Grabli, D., *et al.* Disconnecting force from money : effects of basal ganglia damage on incentive motivation. *Brain* 2008 ; 131 : 1303-10.
- Scholz, J., Triantafyllou, C., Whitfield-Gabrieli, S., Brown, E. N., Saxe, R. Distinct regions of right temporo-parietal junction are selective for theory of mind and exogenous attention. *PLoS One* 2009 ; 4 : e4869.
- Schultz, W., Tremblay, L., Hollerman, J. R. Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cereb Cortex* 2000 ; 10 : 272-84.
- Sebastian, C. L., Fontaine, N. M., Bird, G., Blakemore, S. J., Brito, S. A., McCrory, E. J., *et al.* Neural processing associated with cognitive and affective Theory of Mind in adolescents and adults. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2012 ; 7 : 53-63.
- Sedeno, L., Couto, B., Melloni, M., Canales-Johnson, A., Yoris, A., Baez, S., *et al.* How do you feel when you can't feel your body ? Interoception, functional connectivity and emotional processing in depersonalization-derealization disorder. *PLoS One* 2014 ; 9 : e98769.
- Sedlaczek, O., Hirsch, J. G., Grips, E., Peters, C. N., Gass, A., Wohrle, J., *et al.* Detection of delayed focal MR changes in the lateral hippocampus in transient global amnesia. *Neurology* 2004 ; 62 : 2165-70.
- Seggie, J., Werstiuik, E., Grota, L., Brown, G. M. Chronic lithium treatment and twenty-four hour rhythm of serum prolactin, growth hormone and melatonin in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1983 ; 7 : 827-30.
- Segui, J., Marquez, M., Garcia, L., Canet, J., Salvador-Carulla, L., Ortiz, M. Depersonalization in panic disorder : a clinical study. *Compr Psychiatry* 2000 ; 41 : 172-8.
- Seitz, R. J., Franz, M., Azari, N. P. Value judgments and self-control of action : the role of the medial frontal cortex. *Brain Res Rev* 2009 ; 60 : 368-78.
- Shamay-Tsoory, S. G., Tibi-Elhanany, Y., Aharon-Peretz, J. The ventromedial prefrontal cortex is involved in understanding affective but not cognitive theory of mind stories. *Soc Neurosci* 2006 ; 1 : 149-66.
- Shioiri, T., Someya, T., Murashita, J., Takahashi, S. The symptom structure of panic disorder : a trial using factor and cluster analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1996 ; 93 : 80-6.
- Shorvon, H. J. The Depersonalization Syndrome. *Proc R Soc Med* 1946 ; 39 : 779-92.
- Sierra, M., Berrios, G. E. Depersonalization : neurobiological perspectives. *Biol Psychiatry* 1998 ; 44 : 898-908.
- Sierra, M., David, A. S. Depersonalization : a selective impairment of self-awareness. *Conscious Cogn* 2011 ; 20 : 99-108.
- Sierra, M., Lopera, F., Lambert, M. V., Phillips, M. L., David, A. S. Separating depersonalisation and derealisation : the relevance of the "lesion method". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 ; 72 : 530-2.
- Simeon, D., Abugel, J. *Feeling Unreal : Depersonalization Disorder and the Loss of the Self* : Oxford University Press ; 2006.
- Simeon, D., Guralnik, O., Hazlett, E., Spiegel-Cohen, J., Hollander, E., Buchsbaum, M. Feeling unreal : a PET study of depersonalization disorder. *Am J Psychiatry* 2000a ; 157 : 1782-8.
- Simeon, D., Guralnik, O., Hazlett, E. A., Spiegel-Cohen, J., Hollander, E., Buchsbaum, M. S. Feeling unreal : a PET study of depersonalization disorder. *Am J Psychiatry* 2000b ; 157 : 1782-8.
- Singh, B., Chaudhuri, T. K. Role of C-reactive protein in schizophrenia : an overview. *Psychiatry Res* 2014 ; 216 : 277-85.
- Skvortsova, V., Palminteri, S., Pessiglione, M. Learning to minimize efforts versus maximizing rewards : computational principles and neural correlates. *J Neurosci* 2014 ; 34 : 15621-30.
- Small, D. M., Voss, J., Mak, Y. E., Simmons, K. B., Parrish, T., Gitelman, D. Experience-dependent neural integration of taste and smell in the human brain. *J Neurophysiol* 2004 ; 92 : 1892-903.
- Smolik, P., Roth, B. Kleine-Levin syndrome ethiopathogenesis and treatment. *Acta Univ Carol Med Monogr* 1988 ; 128 : 5-94.

- Spati, J., Chumbley, J., Brakowski, J., Dorig, N., Grosse Holtforth, M., Seifritz, E., *et al.* Functional lateralization of the anterior insula during feedback processing. *Hum Brain Mapp* 2014 ; 35 : 4428-39.
- Spiegel, D., Loewenstein, R. J., Lewis-Fernandez, R., Sar, V., Simeon, D., Vermetten, E., *et al.* Dissociative disorders in DSM-5. *Depress Anxiety* 2011 ; 28 : 824-52.
- Stanton, B. R., Leigh, P. N., Howard, R. J., Barker, G. J., Brown, R. G. Behavioural and emotional symptoms of apathy are associated with distinct patterns of brain atrophy in neurodegenerative disorders. *J Neurol* 2013 ; 260 : 2481-90.
- Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Preziosi, T. J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., Robinson, R. G. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992 ; 4 : 134-9.
- Stevenson, R. E., Schwartz, C. E., Schroer, R. J. X-linked mental retardation. New York : Oxford University Press ; 2000.
- Stroop, J. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935 ; 18 : 643-62.
- Sugiura, M., Yomogida, Y., Mano, Y., Sassa, Y., Kambara, T., Sekiguchi, A., *et al.* From social-signal detection to higher social cognition : an fMRI approach. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014 ; 9 : 1303-9.
- Sveinsson, O. A striking response to lithium in kleine-levin syndrome. *Front Neurol* 2014 ; 5 : 33.
- Swaab, D. F. The human hypothalamus in metabolic and episodic disorders. *Prog Brain Res* 2006 ; 153 : 3-45.
- Takrani, L. B., Cronin, D. Kleine-Levin syndrome in a female patient. *Can Psychiatr Assoc J* 1976 ; 21 : 315-8.
- Terzian, H., Dalle-Ore, P. Syndrome of Kluver and Bucy reproduced in man by bilateral removal of the temporal lobes. *Neurology* 1955 ; 5 : 373-80.
- Testa, S., Opportuno, A., Gallo, P., Tavalato, B. A case of multiple sclerosis with an onset mimicking the Kleine-Levin syndrome. *Ital J Neurol Sci* 1987 ; 8 : 151-5.
- Thacore, V. R., Ahmed, M., Oswald, I. The EEG in a case of periodic hypersomnia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969 ; 27 : 605-6.
- Thompson, C., Obrecht, R., Franey, C., Arendt, J., Checkley, S. A. Neuroendocrine rhythms in a patient with the Kleine-Levin syndrome. *Br J Psychiatry* 1985 ; 147 : 440-3.
- Thompson, J. C., Snowden, J. S., Craufurd, D., Neary, D. Behavior in Huntington's disease : dissociating cognition-based and mood-based changes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002 ; 14 : 37-43.
- Torch, E. M. Review of the relationship between obsession and depersonalization. *Acta Psychiatr Scand* 1978 ; 58 : 191-8.
- Toulmin, H., Beckmann, C. F., O'Muircheartaigh, J., Ball, G., Nongena, P., Makropoulos, A., *et al.* Specialization and integration of functional thalamocortical connectivity in the human infant. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015 ; 112 : 6485-90.
- Trapp, B. D., Ransohoff, R., Rudick, R. Axonal pathology in multiple sclerosis : relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol* 1999 ; 12 : 295-302.
- Tremblay, L., Schultz, W. Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature* 1999 ; 398 : 704-8.
- Tsakiris, M. Looking for myself : current multisensory input alters self-face recognition. *PLoS One* 2008 ; 3 : e4040.
- Tsakiris, M., Hesse, M. D., Boy, C., Haggard, P., Fink, G. R. Neural signatures of body ownership : a sensory network for bodily self-consciousness. *Cereb Cortex* 2007 ; 17 : 2235-44.
- Ueno, T., Fukuhara, A., Ikegami, A., Ohishi, F., Kume, K. Monozygotic twins concordant for Kleine-Levin syndrome. *BMC Neurol* 2012 ; 12 : 31.
- Ugoljew, A., Kurella, B., Nickel, B. [Sleep polygraphic studies as an objective method for assessing the therapeutic result in a case of periodic hypersomnia (Kleine-Levin syndrome)]. *Nervenarzt* 1991 ; 62 : 292-7.
- Uguccioni, G., Lavault, S., Chaumereuil, C., Golmard, J., Gagnon, J., Arnulf, I. Long Term Cognitive Impairment in Kleine-Levin Syndrome. *Sleep* (in press) 2015.
- Usnich, T., Spengler, S., Sajonz, B., Herold, D., Bauer, M., Bermpohl, F. Perception of social stimuli in mania : an fMRI study. *Psychiatry Res* 2015 ; 231 : 71-6.
- Van Der Werf, Y. D., Weerts, J. G., Jolles, J., Witter, M. P., Lindeboom, J., Scheltens, P. Neuropsychological correlates of a right unilateral lacunar thalamic infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 ; 66 : 36-42.
- Van Domburg, P. H., ten Donkelaar, H. J., Notermans, S. L. Akinetic mutism with bithalamic infarction. Neurophysiological correlates. *J Neurol Sci* 1996 ; 139 : 58-65.

- Van Loo, K. M., Martens, G. J. Genetic and environmental factors in complex neurodevelopmental disorders. *Curr Genomics* 2007 ; 8 : 429-44.
- Vernet, C., Arnulf, I. Idiopathic hypersomnia with and without long sleep time : a controlled series of 75 patients. *Sleep* 2009 ; 32 : 752-9.
- Vigren, P., Engstrom, M., Landtblom, A. M. SPECT in the Kleine-Levin Syndrome, a Possible Diagnostic and Prognostic Aid ? *Front Neurol* 2014 ; 5 : 178.
- Vigren, P., Tisell, A., Engstrom, M., Karlsson, T., Leinhard Dahlqvist, O., Lundberg, P., *et al.* Low thalamic NAA-concentration corresponds to strong neural activation in working memory in Kleine-Levin syndrome. *PLoS One* 2013 ; 8 : e56279.
- Visscher, F., van der Horst, A. R., Smit, L. M. HLA-DR antigens in Kleine-Levin syndrome. *Annals of neurology* 1990 ; 28 : 195.
- Vollmer, R., Toifl, K., Kothbauer, P., Riederer, P. [EEG- and biochemical findings in Kleine-Levin-syndrome. A case report (author's transl)]. *Nervenarzt* 1981 ; 52 : 211-8.
- von Rhein, M., Kugler, J., Liamlahi, R., Knirsch, W., Latal, B., Kaufmann, L. Persistence of visuo-constructional and executive deficits in adolescents after open-heart surgery. *Res Dev Disabil* 2014 ; 36C : 303-10.
- Voskuhl, R. Sex differences in autoimmune diseases. *Biol Sex Differ* 2011 ; 2 : 1.
- Vossel, S., Geng, J. J., Fink, G. R. Dorsal and ventral attention systems : distinct neural circuits but collaborative roles. *Neuroscientist* 2014 ; 20 : 150-9.
- Waites, A. B., Briellmann, R. S., Saling, M. M., Abbott, D. F., Jackson, G. D. Functional connectivity networks are disrupted in left temporal lobe epilepsy. *Annals of neurology* 2006 ; 59 : 335-43.
- Wang, H., Brown, J., Martin, M. Glycogen synthase kinase 3 : a point of convergence for the host inflammatory response. *Cytokine* 2011 ; 53 : 130-40.
- Wechsler, D. *Wechsler Adult Intelligence Scale*. 3rd ed. ed. San Antonio, TX : Harcourt Brace & Company ; 1997.
- Wechsler, D., Naglieri, J. *Echelle non verbale d'intelligence de Wechsler*. Paris : EPCA, les Éd. du Centre de psychologie appliquée ; 2009.
- Weiner, W., Factor, S. *Parkinson's disease : Diagnosis and clinical management*. 2nd edition ed. New York : Demos Medical Publishing ; 2007.
- Will, R. G., Young, J. P., Thomas, D. J. Kleine-Levin syndrome : report of two cases with onset of symptoms precipitated by head trauma. *Br J Psychiatry* 1988 ; 152 : 410-2.
- Williams, K. A., Swedo, S. E. Post-infectious autoimmune disorders : Sydenham's chorea, PANDAS and beyond. *Brain Res* 2015 ; 1617 : 144-54.
- Winograd-Gurvich, C., Fitzgerald, P. B., Georgiou-Karistianis, N., Bradshaw, J. L., White, O. B. Negative symptoms : A review of schizophrenia, melancholic depression and Parkinson's disease. *Brain Res Bull* 2006 ; 70 : 312-21.
- World Health Organization. *International Classification of Diseases*. 2013 [cited ; Available from : <http://www.who.int/gate2.inist.fr/classifications/icd/en/index.html>]
- Wu, M. F., John, J., Maidment, N., Lam, H. A., Siegel, J. M. Hypocretin release in normal and narcoleptic dogs after food and sleep deprivation, eating, and movement. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002 ; 283 : R1079-86.
- Yao, H. X., Luo, S. Q., Ma, Z. Y., Zhang, Y. Q., Jia, G. [Complications after transcallosal transeptal interforniceal resection of hypothalamic hamartoma : analysis of 37 cases]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009 ; 89 : 898-900.
- Yonemoto, Y., Okamura, K., Takeuchi, K., Kaneko, T., Kobayashi, T., Okura, C., *et al.* [F]fluorodeoxyglucose uptake as a predictor of large joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2015.
- Yuan, R., Di, X., Taylor, P. A., Gohel, S., Tsai, Y. H., Biswal, B. B. Functional topography of the thalamocortical system in human. *Brain Struct Funct* 2015.
- Yurgelun-Todd, D. A., Killgore, W. D. Fear-related activity in the prefrontal cortex increases with age during adolescence : a preliminary fMRI study. *Neurosci Lett* 2006 ; 406 : 194-9.
- Zamboni, G., Huey, E. D., Krueger, F., Nichelli, P. F., Grafman, J. Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia : Insights into their neural correlates. *Neurology* 2008 ; 71 : 736-42.
- Zhou, Q. Kleine-Levin syndrome. *Chinese clinical neurology* 2004 ; 12 : 423-4.

