

UNIVERSITE DE LIMOGES  
ECOLE DOCTORALE Science – Technologie – Santé  
FACULTE de MEDECINE

Année 2007

Thèse N° [            ]

THESE pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Limoges

Discipline / Spécialité : SANTE PUBLIQUE

présentée et soutenue par **Tu Luong MAC**

le 15 Juin 2007

*Disponibilité et qualité des antiépileptiques en  
Asie du Sud Est*

Thèse dirigée par

**M. le Professeur Pierre-Marie PREUX**  
**Mme le Docteur Voa RATSIMBAZAFY**

**Directeur de thèse**  
**Co Directeur de thèse**

JURY :

**Mme le Professeur Geneviève CHENE**  
**M. le Professeur Michel STROBEL**  
**Mme le Professeur Marie-Claude SAUX**  
**M. le Professeur Pierre JALLON**  
**M. le Docteur Peter ODERMATT**  
**M. le Professeur Pierre-Marie PREUX**  
**Mme le Docteur Voa RATSIMBAZAFY**

**Présidente**  
**Juge**  
**Rapporteur**  
**Rapporteur**  
**Membre invité**  
**Directeur de thèse**  
**Co Directeur de thèse**

# REMERCIEMENTS

**A Madame le Professeur Geneviève CHENE,**

Nous sommes extrêmement honorés que vous ayez accepté de présider notre jury de thèse. Nous vous en remercions infiniment. Soyez assurée de notre plus profond respect.

**A Monsieur le Professeur Michel STROBEL,**

Vous avez manifesté un fort intérêt à l'égard de notre travail en acceptant de juger notre thèse. Nous en sommes très touchés et reconnaissants. Soyez infiniment remercié.

**A Madame le Professeur Marie-Claude SAUX,**

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en participant à notre jury de thèse en tant que membre rapporteur. Nous vous sommes très redevables. Soyez en très chaleureusement remerciée.

**A Monsieur le Professeur Pierre JALLON,**

C'est pour nous un immense privilège que vous ayez accepté de faire partie de notre jury de thèse en tant que membre rapporteur. Nous tenons à vous exprimer toute notre gratitude.

**A Monsieur le Docteur Peter ODERMATT,**

Nous sommes très touchés que vous ayez accepté d'être membre invité dans notre jury de thèse. Votre aide, pour la publication des articles, nous est très précieuse. Nous vous en sommes très reconnaissants. Soyez très chaleureusement remercié.

**A Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX,**

Vous avez accepté de diriger notre thèse, c'est une marque d'estime importante et de confiance que vous nous faites. Nous en sommes extrêmement touchés et reconnaissants. Tout au long de notre thèse, votre soutien et vos encouragements, surtout dans les moments difficiles, étaient très appréciés. Votre aide et vos précieux conseils nous étaient d'un grand secours. Et, nous avons beaucoup appris à votre contact. Soyez en infiniment et chaleureusement remercié.

**A Madame le Docteur Voa RATSIMBAZAFY,**

Vous avez accepté de co-diriger ce travail dès le début de notre cursus de doctorat. Vous avez toujours été à nos côtés. Nous vous remercions pour vos conseils rigoureux, pour votre disponibilité et pour votre gentillesse. Sans votre soutien et votre aide, ce travail n'aurait pas pu aboutir. Nous vous exprimons notre profonde gratitude et nos remerciements les plus sincères.

**A Monsieur le Docteur Jean-Michel GAULIER,**

Vous nous avez permis de bénéficier de vos compétences analytiques et de vos conseils. Votre aide nous a été d'un grand secours. Nous vous en sommes très redevables. Soyez infiniment remercié.

**A Monsieur le Docteur Bernard BOUTEILLE,**

Vous nous avez acceptés au sein de l'équipe EA 3174 où notre thèse a été réalisée. Nous vous en sommes très reconnaissants. Votre sympathie et votre gentillesse à notre égard nous touchent beaucoup. Soyez en infiniment et chaleureusement remercié.

**A Monsieur le Professeur Michel DUMAS,**

Vous nous avez accueillis au sein de l'Institut d'Epidémiologie et de Neurologie Tropicale de Limoges. Nous en sommes très honorés. Votre grande gentillesse à notre égard nous touche énormément. Recevez toute notre gratitude et nos sincères remerciements.

**A mes parents, Monsieur MAC Thanh et Madame MAC LAM Cam Le,**

Je vous remercie pour vos conseils et pour votre soutien sans faille.

**A mon oncle, Monsieur MAC Dong Ni,**

Je vous exprime toute ma gratitude pour votre dévouement sans lequel je ne serai pas arrivé là où je suis à l'heure actuelle.

**A ma tante, Madame MAC Cuc,**

Je vous exprime toute ma reconnaissance pour m'avoir soutenu et être toujours présente quand j'en ai besoin.

**A mon petit frère, MAC Tu Cuong, et à mes petites sœurs, MAC Ngoc Lien et MAC Ngoc Mai,**

Merci pour vos encouragements et votre soutien durant toutes ces années.

**A ma cousine, MACH Dieu Yen,**

Merci pour votre soutien, vos encouragements et vos précieux conseils durant tout mon parcours scolaire.

**A ma cousine, MACH Dieu Linh, et à son mari CASASNOVAS Pierre,**

Merci pour votre soutien, vos encouragements et vos inestimables conseils.

**A tous mes amis et collègues de travail :** Lynda P, Bertrand C, Annie et Michel DC, Duc Si T, Susana S, Aurélien D et Aurélien M, Aurélie L et Aurélie B, Laurent M, Audrey D, Marie-Claude L...

Merci pour vos encouragements et votre soutien tout au long de cette thèse. Votre sympathie à mon égard me touche beaucoup.

**A l'équipe de l'Institut d'Epidémiologie et de Neurologie Tropicale de Limoges :** Valérie, Pascale, Elisabeth et Geneviève...

Merci pour votre accueil très chaleureux et votre sympathie qui m'ont permis de travailler dans de bonnes conditions...

...un clin d'œil particulier à Nicole qui a pris son poste au sein de l'Institut en même temps que j'ai débuté ma thèse. Un grand merci pour son soutien et ses encouragements...

**A tous mes amis, consoeurs et confrères :** Sandrine L, Isabelle J, Stéphanie P, Henri R, Corinne T, Sophie P, Marie-Caroline L, Denis S, Loïc M, Carine P...

Merci pour votre soutien et vos encouragements.

**A tous mes amis,**

Michel...Merci pour ton soutien amical.

**Au Conseil Régional du Limousin,**

Merci pour votre financement qui a contribué à la réalisation à ma thèse.

A tous ceux que j'ai pu oublier...Merci à toutes et à tous.

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>2</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>8</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>9</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>10</b>
<b>Liste des annexes</b> .....	<b>11</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>12</b>
<b>I Généralités sur l'épilepsie</b> .....	<b>15</b>
I.1 Physiopathologie .....	15
I.2 Crise d'épilepsie .....	16
I.3 L'épilepsie .....	16
I.4 Classifications .....	17
I.4.1 Classification des crises épileptiques de 1981 .....	18
I.4.2 Classification des épilepsies et des syndromes épileptiques de 1989 .....	20
I.4.3 Classification sémiologique .....	22
<b>II Épidémiologie de l'épilepsie en Asie</b> .....	<b>24</b>
II.1 Incidence .....	25
II.2 Prévalence .....	26
II.3 Types de crises et de syndromes épileptiques .....	28
II.4 Caractéristiques populationnelles.....	28
II.4.1 Age .....	28
II.4.2 Sexe .....	29
II.4.3 Localisation .....	29
II.5 Etiologies.....	32
II.5.1 Traumatisme crânien .....	32
II.5.2 Pathologie vasculaire cérébrale.....	33
II.5.3 Infections du système nerveux central (SNC).....	33
II.5.4 Facteurs génétiques .....	35
II.6 Pronostic .....	36
II.7 Taux de mortalité .....	37
II.8 Connaissance, attitudes et pratiques face à l'épilepsie en Asie.....	38
<b>III Prise en charge de l'épilepsie en Asie</b> .....	<b>41</b>
III.1 Personnel soignant.....	41
III.2 Moyens diagnostiques .....	42
III.3 Les antiépileptiques (AED).....	42
III.4 Accès aux traitements.....	47
III.4.1 Le « treatment gap ».....	47
III.4.2 Disponibilité des traitements.....	61
III.4.2.1 Non-disponibilité des AED .....	61

III.4.2.1.1	Origines de la non-disponibilité des AED.....	62
III.4.2.1.2	Conséquences .....	62
III.4.2.1.3	Solutions proposées.....	62
III.4.3	Evaluation de la disponibilité des AED au Vietnam.....	64
III.4.3.1	Méthodologie .....	64
III.4.3.1.1	Localisation .....	64
III.4.3.1.2	Structures de mise à disposition (structures pharmaceutiques).....	66
III.4.3.1.3	Couverture pharmaceutique .....	66
III.4.3.1.4	Disponibilité des antiépileptiques .....	67
III.4.3.2	Résultats .....	68
III.4.3.2.1	Classification et répartition géographique des structures de mise à disposition .....	68
III.4.3.3	Discussion .....	77
III.5	Qualité des traitements .....	87
III.5.1	Les médicaments de qualité inférieure.....	87
III.5.2	Marché des médicaments de qualité inférieure .....	88
III.5.2.1	Classes thérapeutiques concernées.....	89
III.5.2.2	Méthodes utilisées dans l'évaluation de la qualité des médicaments dans les PED .....	89
III.5.2.3	Qualité des antiépileptiques .....	94
III.5.3	Evaluation de la qualité des antiépileptiques dans trois pays d'Asie du Sud Est. ....	95
III.5.3.1	Méthode.....	95
III.5.3.2	Résultats .....	101
III.5.3.3	Discussion .....	107
<b>IV</b>	<b>Conclusion et perspectives .....</b>	<b>127</b>
IV.1	Conclusion.....	127
IV.2	Perspectives.....	128
IV.2.1	Perspective d'investigation .....	128
IV.2.2	Perspective d'action et de prévention.....	129
	<b>REFERENCES.....</b>	<b>131</b>
	<b>ANNEXES.....</b>	<b>151</b>

# LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADPIC :</b>	Accord sur les Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce
<b>AED :</b>	Antiepileptic Drugs = médicaments antiépileptiques
<b>AMM :</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>AVC :</b>	Accident Vasculaire Cérébral
<b>CLHP :</b>	Chromatographie Liquide Haute Pression
<b>CORUS :</b>	Programme de « COopération pour la Recherche Universitaire et Scientifique »
<b>CSP :</b>	Code de la Santé Publique
<b>CT-Scan :</b>	Computer-assisted Tomography Scanner = Tomographie assistée par ordinateur
<b>DCI :</b>	Dénomination Commune Internationale
<b>EEG :</b>	Electroencéphalogramme
<b>IC :</b>	Intervalle de Confiance
<b>ILAE :</b>	International League Against Epilepsy
<b>IRM :</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>ISO :</b>	International Standard Organisation
<b>J-C :</b>	Jésus Christ
<b>LICE :</b>	Ligue Internationale Contre l'Epilepsie
<b>OMC :</b>	Organisation Mondiale du Commerce
<b>OMS :</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>ONG :</b>	Organisation Non Gouvernementale
<b>PAE :</b>	Personnes Atteintes d'Epilepsie
<b>PDev :</b>	Pays Développé (s)
<b>PDS :</b>	Paroxysmal Depolarisation Shift
<b>PED :</b>	Pays En Développement
<b>PNB :</b>	Produit National Brut
<b>SIDA :</b>	Syndrome d'Immuno Déficience Acquise
<b>SNC :</b>	Système Nerveux Central
<b>VND :</b>	Vietnam National Dong

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1 : Classification internationale des crises épileptiques de 1981</b> .....	19
<b>Tableau 2 : Classification internationale des épilepsies et syndromes épileptiques de 1989</b> .....	21
<b>Tableau 3 : Classification sémiologique des crises</b> .....	23
<b>Tableau 4 : Incidence de l'épilepsie en Asie</b> .....	26
<b>Tableau 5 : Prévalence de l'épilepsie en Asie</b> .....	27
<b>Tableau 6 : Classification des crises et des syndromes d'épilepsie en Asie</b> .....	30
<b>Tableau 7 : Prévalences globale et selon le sexe en Asie</b> .....	31
<b>Tableau 8 : Connaissance de l'épilepsie en Asie</b> .....	39
<b>Tableau 9 : Les antiépileptiques sur le marché</b> .....	43
<b>Tableau 10 : Médicaments antiépileptiques disponibles en France en 2006</b> .....	44
<b>Tableau 11 : Utilisation des antiépileptiques en Asie</b> .....	46
<b>Tableau 12 : « Treatment gap » en Asie</b> .....	48
<b>Tableau 13 : Couverture pharmaceutique des 2 « Phuong » My Binh et My Long du district de Long Xuyen</b> .....	69
<b>Tableau 14 : Les antiépileptiques retrouvés dans les officines</b> .....	73
<b>Tableau 15 : Diversité des antiépileptiques détenus</b> .....	73
<b>Tableau 16 : Durée du traitement délivré aux patients</b> .....	74
<b>Tableau 17 : Fréquence d'approvisionnement</b> .....	75
<b>Tableau 18 : Récapitulatif des étapes de l'étude menée sur le terrain</b> .....	75
<b>Tableau 19 : Echantillons prélevés dans les différentes structures étudiées</b> .....	76
<b>Tableau 20 : Uniformité de masse des comprimés</b> .....	99
<b>Tableau 21 : Composition des échantillons d'antiépileptiques du Cambodge, Laos et Vietnam</b> .....	103
<b>Tableau 22 : Nombre de comprimés dosés dans chaque échantillon</b> .....	104
<b>Tableau 23 : Résultats des analyses effectuées sur 16 échantillons d'AED, district de Long Xuyen, Vietnam, 2003</b> .....	106

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 : Long Xuyen, la principale ville de la province de An Giang au Vietnam .....</b>	<b>65</b>
<b>Figure 2 : Répartition des structures de dispensation à Long Xuyen .....</b>	<b>70</b>
<b>Figure 3 : Modalités de dispensation dans les pharmacies (Enquête préliminaire).....</b>	<b>71</b>
<b>Figure 4 : Villes et provinces du Cambodge .....</b>	<b>96</b>
<b>Figure 5 : Répartition des structures de dispensation à Vientiane.....</b>	<b>97</b>

# LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Carbamazépine provenant du Cambodge .....	152
Annexe 2 : Carbamazépine provenant du Cambodge (suite 1) .....	153
Annexe 3 : Dosage de la carbamazépine provenant du Cambodge .....	154
Annexe 4 : Dosage de la carbamazépine provenant du Cambodge (suite 1) .....	155
Annexe 5 : Phénobarbital provenant du Cambodge .....	156
Annexe 6 : Phénobarbital provenant du Cambodge (suite 1) .....	157
Annexe 7 : Dosage du phénobarbital provenant du Cambodge .....	158
Annexe 8 : Dosage du phénobarbital provenant du Cambodge (suite 1) .....	159
Annexe 9 : Phénytoïne provenant du Cambodge .....	160
Annexe 10 : Dosage de la phénytoïne provenant du Cambodge .....	161
Annexe 11 : Phénobarbital provenant du Laos .....	162
Annexe 12 : Phénobarbital provenant du Laos (suite 1) .....	163
Annexe 13 : Phénobarbital provenant du Laos (suite 2) .....	164
Annexe 14 : Phénobarbital provenant du Laos (suite 3) .....	165
Annexe 15 : Dosage du phénobarbital provenant du Laos .....	166
Annexe 16 : Dosage du phénobarbital provenant du Laos (suite 1) .....	167
Annexe 17 : Dosage du phénobarbital provenant du Laos (suite 2) .....	168
Annexe 18 : Dosage du phénobarbital provenant du Laos (suite 3) .....	169
Annexe 19 : Carbamazépine provenant du Vietnam .....	170
Annexe 20 : Dosage de la carbamazépine provenant du Vietnam .....	171
Annexe 21 : Phénytoïne provenant du Vietnam .....	172
Annexe 22 : Dosage de la phénytoïne provenant du Vietnam .....	173

# Introduction

L'épilepsie est une affection chronique neurologique universelle connue depuis plus de 2 000 ans avant J-C. Elle aurait touché des personnages célèbres de l'histoire tels que Jules César, Napoléon ou Alfred Nobel.

L'épilepsie se caractérise par la récurrence de crises épileptiques paroxystiques, résultant d'une activité hypersynchrone et anormale d'une population neuronale cérébrale. Les crises peuvent être localisées à une zone du cerveau, ou généralisées à l'ensemble de celui-ci. L'épilepsie peut être idiopathique, cryptogénique ou symptomatique. Dans ce dernier cas, toute lésion cérébrale peut être le point de départ des crises d'épilepsie. Ces lésions cérébrales ont des origines diverses. Les pathologies infectieuses, les traumatismes, les anoxies (notamment périnatales), les tumeurs ou les malformations vasculaires en sont les principales causes.

Généralement, il est admis qu'environ 50 millions de personnes souffriraient d'épilepsie dans le monde. Dans les pays industrialisés, l'épilepsie est une maladie bien connue. La prévalence est estimée à 5 pour 1 000, et l'incidence à 45 pour 100 000. Dans les pays en développement (PED), leurs valeurs sont en moyenne deux fois plus importantes. De nombreuses études rapportent des valeurs de prévalence pouvant atteindre 57 pour 1 000 (Senanayake et Roman, 1993) et des valeurs d'incidence atteignant 190 pour 100 000. Parmi tous ces malades, 80%

vivraient dans les PED et plus de 80% d'entre eux ne seraient pas pris en charge de manière adéquate.

Pour de nombreux PED d'Asie, l'épilepsie est une pathologie encore mal connue. Le dépistage et le diagnostic de cette maladie ne sont pas courants. Les personnes atteintes d'épilepsie (PAE) doivent faire face à diverses difficultés pour avoir accès aux traitements. Un des obstacles majeurs est la non-disponibilité des médicaments. Elle contribue au déficit thérapeutique, et est responsable d'une plus ou moins grande partie des 80% du treatment gap dans les PED.

Dans le cas où les traitements sont disponibles et accessibles, il est possible que la qualité des médicaments ne soit pas bonne. Diverses pratiques frauduleuses ou non telles que les malfaçons, les malversations ou les contrefaçons ne sont pas inhabituelles dans les PED. Ces pratiques qui conduisent à la consommation de médicaments de qualité inférieure peuvent être présentes à différents niveaux du circuit, de la fabrication du médicament à son administration, en passant par le transport et le stockage. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), jusqu'à 25% des médicaments consommés dans les pays pauvres sont des contrefaçons ou des produits de qualité inférieure (OMPI, 2007 ; Bagozzi, 2007). De nombreux décès à travers le monde ont été attribués à l'utilisation de produits de mauvaise qualité (Bagozzi, 2007).

Diverses initiatives issues de différentes organisations existent pour dénoncer l'indisponibilité des traitements (MSF, 2007a), mais également les pratiques frauduleuses (Bagozzi, 2007) sur le marché des médicaments dans les PED. Ces initiatives portent sur des pathologies graves à forte mortalité et à forte médiatisation (exemple : SIDA) (MSF, 2007). En ce qui concerne des pathologies moins médiatiques comme l'épilepsie, peu de choses ont été faites. Et, malgré la promotion et les initiatives des organisations comme la Ligue Internationale de Lutte Contre l'Epilepsie (LICE) ou l'OMS pour attirer l'attention sur le problème de santé publique que constitue l'épilepsie dans les PED, peu d'améliorations significatives ont été observées.

La disponibilité et la qualité des AED dans les PED ont été rarement évaluées. Ces deux facteurs sont à nos yeux des éléments primordiaux pour une bonne prise en charge de l'épilepsie dans les PED et nous ont incités à effectuer un travail sur la disponibilité et la qualité des antiépileptiques afin d'obtenir des données utilisables

dans les actions de lutte contre ce déficit thérapeutique. Le travail proposé concerne des pays du continent asiatique où résident plus de la moitié des malades. Les objectifs de notre travail sont donc de :

- faire le point sur l'épidémiologie de l'épilepsie en Asie,
- apprécier la disponibilité des antiépileptiques dans cette région du monde,
- évaluer la qualité des antiépileptiques disponibles.

# I GENERALITES SUR L'EPILEPSIE

## I.1 Physiopathologie

L'activité épileptique est caractérisée par une dépolarisation massive paroxystique (Paroxysmal depolarisation shift = PDS) d'une population de neurones. Ces PDS génèrent des bouffées de potentiels d'action (= burst) neuronales qui s'expriment sous forme de « pointes » sur l'électroencéphalogramme (EEG) d'une personne atteinte par l'épilepsie (PAE). On remarque qu'après la phase de dépolarisation s'ensuit une phase d'hyperpolarisation. Ce phénomène est encore plus marqué chez les cellules avoisinantes, ce qui permettrait « d'encercler » la décharge électrique et ainsi, éviter qu'elle ne se propage et ne se répète immédiatement. Il semblerait que les neurones hyperexcitables, et qui produisent beaucoup de PDS, seraient au centre de ce que l'on appelle un « foyer épileptique ». À la périphérie de ce foyer se trouvent des cellules hyperpolarisées (Alvarez et al., 2007).

Il existe deux hypothèses pour expliquer les origines des PDS :

- l'hypothèse « neuronale » qui veut qu'un trouble des canaux ioniques soit la cause d'un défaut de perméabilité membranaire neuronale responsable de l'activité anormale des neurones,
- l'hypothèse « synaptique » selon laquelle ce sont des potentiels post-synaptiques excitateurs géants qui seraient en cause. Dans ce cas de figure, le comportement des neurones serait normal ou peu altéré.

Il est possible de retrouver ces manifestations électriques entre les crises (= anomalies intercritiques) chez la PAE, sans pour autant qu'il y ait de symptômes. En effet, la propagation des potentiels d'action répétitifs est prévenue, normalement, par l'intégrité de l'hyperpolarisation suivant le PDS et l'existence d'une zone environnante d'inhibition créée par des neurones inhibiteurs (Alvarez et al., 2007).

Cependant, au cours d'une activation suffisante, un phénomène de recrutement des neurones environnants se produit. Dans le cas où le nombre de neurones mobilisés est suffisamment important, le système inhibiteur entourant le foyer épileptique est débordé. Ce débordement permet la synchronisation et la propagation de la décharge épileptique aux structures avoisinantes, à travers des connexions corticales locales ou à des zones plus éloignées. Les symptômes qui surviennent dépendent de la zone corticale touchée par la décharge épileptique (Alvarez et al., 2007).

## **I.2 Crise d'épilepsie**

La crise épileptique se définit par une manifestation clinique, conséquence d'une décharge électrique anormale et excessive, d'un ensemble de neurones cérébraux. Suivant la fonction des neurones touchés, les manifestations cliniques sont différentes. Ces manifestations consistent en des phénomènes anormaux, soudains et transitoires, perçus par le patient et son entourage, qui sont une altération de la conscience, des troubles moteurs, sensitifs, sensoriels, psychiques ou végétatifs.

Pour les patients et les médecins, la crise d'épilepsie peut être appelée : une crise, une convulsion épileptique, une convulsion, une crise comitiale ou une comitialité (Wilkinson, 1999).

## **I.3 L'épilepsie**

La définition de l'épilepsie retenue pour cette thèse est celle proposée par La Ligue Internationale Contre l'Epilepsie (LICE) en 1993 dans les lignes de conduite pour l'étude épidémiologique de l'épilepsie (Commission, 1993). La LICE définit l'épilepsie comme « une affection caractérisée par la récurrence d'au moins 2 crises

épileptiques non provoquées, survenant dans un laps de temps de plus de 24 heures » (Commission, 1993).

Dans cette définition de 1993, la LICE a mis l'accent sur la répétitivité des crises non provoquées ainsi que sur l'intervalle entre deux crises. En 2005, la LICE et le Bureau International pour l'Epilepsie ont apporté une nouvelle définition de l'épilepsie. Cette définition est la suivante : « l'épilepsie est une atteinte cérébrale caractérisée par une prédisposition persistante à la production de crises épileptiques, et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cet état. Sa définition nécessite la survenue d'au moins une crise épileptique » (Fisher et al., 2005).

Dans cette définition de 2005, une seule crise est suffisante pour dire que le patient est atteint par l'épilepsie. Cette définition semble difficilement opérationnelle dans les études épidémiologiques.

Normalement, la survenue d'une crise d'épilepsie est l'expression symptomatique de diverses causes. Pour cette raison le terme « les épilepsies » est mieux adapté que « l'épilepsie » (McDonald, 2001).

## **I.4 Classifications**

La LICE a proposé deux classifications de l'épilepsie qui sont présentées ici. La première porte sur la classification des crises. Elle a été proposée en 1970 (Gastaut, 1970) puis modifiée en 1981 (Commission, 1981). La deuxième porte sur les épilepsies et les syndromes épileptiques. Elle a été présentée en 1985 (Commission, 1985a) puis modifiées en 1989 (Commission, 1989). Le but de ces classifications est d'établir un langage standardisé, accepté par tous pour permettre la description de l'épilepsie et de ses études.

## **I.4.1 Classification des crises épileptiques de 1981**

En 1981, la classification des crises épileptiques proposée par la LICE était basée sur des éléments cliniques et l'EEG (Commission, 1981). Cette classification propose notamment de différencier trois types de crise : les crises partielles, les crises généralisées et les crises non classées. Les différents cas de figure pour chaque type de crise sont présentés dans le Tableau 1.

### **Crises partielles**

Les crises partielles impliquent des foyers épileptiques localisés dans une région anatomique ou fonctionnelle bien délimitée. Ainsi, les symptômes sont en étroite corrélation avec la zone de la décharge épileptique. Les symptômes peuvent être d'ordre moteur, sensitif, végétatif, psychique, dysphasique (trouble de la parole) ou encore dysmnésique (trouble de la mémoire). La décharge peut s'étendre sur plusieurs territoires corticaux différents, donnant naissance à plusieurs symptômes. Les anomalies de l'EEG sont restreintes aux zones de décharges épileptiques. Si à tout cela se rajoute une perte de conscience, on parle de « crise partielle complexe ». Parfois la décharge peut s'étendre à l'autre hémisphère, à travers les fibres commissurales et donne lieu à des manifestations tonico-cloniques bilatérales. On parle alors de « crise partielle secondairement généralisée ».

### **Crises généralisées**

Les crises généralisées ne comportent aucun signe qui permet de localiser une région précise du cerveau. Contrairement aux crises partielles, toutes les crises généralisées (sauf les crises myocloniques) sont associées à une perte de connaissance. Les patients souffrant de crises d'emblée généralisées n'ont pas « d'aura ». La crise n'est donc pas précédée de signes annonciateurs, ne permettant pas au patient de prévoir sa survenue et d'adopter l'attitude adéquate.

**Tableau 1 : Classification internationale des crises épileptiques de 1981**

**Les crises généralisées**

- Absences (petit mal)
  - o absence typique
  - o absences atypiques
- Crises myocloniques
- Crises toniques
- Crises cloniques
- Crises tonico-cloniques : grand mal
- Crises atoniques
- Spasmes infantiles

**Les crises partielles (focales)**

- Crises partielles simples (pas de modification de la conscience)
  - o avec signes moteurs
  - o avec signes somatosensitifs ou sensoriels
  - o avec signes végétatifs
  - o avec signes psychiques
- Crises partielles complexes (altération plus ou moins marquée de la conscience)
  - o début partiel simple suivi de troubles de la conscience et / ou d'automatismes
  - o avec des troubles de la conscience dès le début de la crise accompagnés ou non d'automatismes
- Crises partielles secondairement généralisées
  - o crises partielles simples secondairement généralisées
  - o crises partielles complexes secondairement généralisées
  - o crises partielles évoluant vers une crise partielle complexe puis vers une généralisation secondaire

**Les crises non classées**

## **I.4.2 Classification des épilepsies et des syndromes épileptiques de 1989**

En 1989, une nouvelle classification de l'épilepsie a été proposée par la LICE. C'est la classification des épilepsies et des syndromes épileptiques (Commission, 1989). Cette classification prend en compte la symptomatologie et l'étiologie des crises. Elle distingue, comme pour la classification des crises d'épilepsie, les « épilepsies généralisées » et les « épilepsies partielles ». De plus, trois autres terminologies spécifiques en fonction de l'étiologie ont été ajoutées à cette classification. Il s'agit des :

- ❖ épilepsies idiopathiques. Ce sont des épilepsies et syndromes épileptiques bien caractérisés qui sont habituellement liés à l'âge et probablement à la génétique (Murthy, 2003a) ;
- ❖ épilepsies symptomatiques. Ce sont des épilepsies et des syndromes épileptiques qui sont secondaires à des causes connues ou suspectées. Les étiologies fréquemment rencontrées sont des lésions cérébrales fixes ou évolutives mais aussi des troubles métaboliques ;
- ❖ épilepsies cryptogéniques. Ce sont des épilepsies et des syndromes épileptiques dont les origines sont cachées/inconnues. Ils ne remplissent ni les critères de l'épilepsie idiopathique, ni ceux de l'épilepsie symptomatique.

Différents cas de figure de la classification des épilepsies sont présentés dans le Tableau 2.

## **Tableau 2 : Classification internationale des épilepsies et syndromes épileptiques de 1989**

### **Epilepsies et syndromes épileptiques locaux**

- Idiopathiques liés à l'âge
  - o épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes rolandiques
  - o épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes occipitaux
  - o épilepsie primaire de la lecture
- Symptomatiques : cette catégorie inclut des syndromes très variés en fonction de la localisation et de l'étiologie
- Cryptogéniques : lorsque l'étiologie reste inconnue, il est préférable de parler d'épilepsie partielle cryptogénique

### **Epilepsies et syndromes épileptiques généralisés**

- Idiopathiques liés à l'âge avec, par ordre chronologique, les :
  - o convulsions néonatales, familiales ou non, bénignes
  - o épilepsies myocloniques bénignes de l'enfance, épilepsies-abscences de l'enfance
  - o épilepsies-abscences de l'adolescence, épilepsies myocloniques juvéniles
  - o épilepsies à crise de Grand Mal du réveil (d'autres épilepsies peuvent être classées comme généralisées idiopathiques sans faire partie de ces syndromes)
- Cryptogéniques et / ou symptomatiques, avec en particulier les spasmes infantiles :  
syndrome de West, syndrome de Lennox-Gastaut, épilepsies avec crises myoclonico-astatiques, épilepsies avec absences myocloniques
- Symptomatiques
  - o Sans étiologie spécifique :  
encéphalopathie myoclonique précoce, encéphalopathie infantile précoce avec suppression-burst (syndrome d'Ohtahara), autres
  - o Syndromes spécifiques :  
de nombreuses étiologies métaboliques ou dégénératives peuvent entrer dans ce cadre

### **Epilepsies dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé**

- Association de crises généralisées et partielles avec en particulier : l'épilepsie myoclonique sévère, l'épilepsie avec pointes d'ondes continues pendant le sommeil lent, l'épilepsie avec aphasia acquise (syndrome de Landau-Kleffner)
- Sans caractères généralisés ou focaux certains

### **Syndromes spéciaux**

- Crises occasionnelles, liées à une situation épileptogène transitoire : convulsions fébriles, crises précipitées par un facteur toxique ou métabolique
- Crises isolées, état de mal isolé

### **I.4.3 Classification sémiologique**

En plus des deux principales classifications de l'épilepsie proposée par la LICE, en 1981 et en 1989, une troisième classification a été proposée. C'est la classification sémiologique des crises proposée par Lüders (Lüders et al., 1998).

Dans cette classification, l'auteur classe les crises en 5 catégories : les auras, les crises dysautonomiques, les crises dialeptiques, les crises motrices, et les crises spéciales.

Les auras sont des sensations subjectives décrites par le patient qui témoignent de l'activation d'un groupe spécifique et restreint de neurones. Elles sont classées en auras somatosensorielles, visuelles, auditives, olfactives, gustatives, vertigineuses, psychiques, autonomiques et abdominales.

Les crises dysautonomiques sont des crises dans lesquelles une altération du système nerveux autonome est causée par une activation du centre cortical autonome due à une décharge épileptiforme.

Les crises dialeptiques sont des crises dans lesquelles l'altération de la conscience est la symptomatologie prédominante.

Les crises motrices sont des crises dans lesquelles les signes moteurs constituent la symptomatologie principale.

Les crises spéciales sont des crises qui ne peuvent pas être classées comme auras, crises autonomiques, crises dialeptiques, ou crises motrices.

Les principales caractéristiques de la classification sémiologique proposée par Lüders sont rapportées dans le Tableau 3.

**Tableau 3 : Classification sémiologique des crises**

<b><u>Crise épileptique</u></b>	
➤ <b>Auras</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aura somatosensorielle</li> <li>• Aura auditive</li> <li>• Aura olfactive</li> <li>• Aura abdominale</li> <li>• Aura visuelle</li> <li>• Aura gustative</li> <li>• Aura dysautonomique</li> <li>• Aura psychique</li> </ul>
➤ <b>Crise dysautonomique</b>	
➤ <b>Crise dialeptique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crise dialeptique typique</li> </ul>
➤ <b>Crises motrices</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crise motrice simple <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Crise myoclonique</li> <li>○ Spasme épileptique</li> <li>○ Crise tonico-clonique</li> </ul> </li> <li>• Crise motrice complexe <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Crise hypermotrice</li> <li>○ Crise automotrice</li> <li>○ Crise tonique</li> <li>○ Crise clonique</li> <li>○ Crise versive</li> <li>○ Crise gélastique</li> </ul> </li> </ul>
➤ <b>Crises spéciales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crise atonique</li> <li>• Crise hypomotrice</li> <li>• Crise myoclonique négative</li> <li>• Crise astatique</li> <li>• Crise akinétique</li> <li>• Crise aphasique</li> </ul>
<b><u>Evènement paroxystique</u></b>	

# II ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'ÉPILEPSIE EN ASIE

Nous avons fait la revue de la littérature pour faire l'état de l'épidémiologie de l'épilepsie en Asie. Les pays asiatiques retenus sont ceux appartenant à la « WHO Western Pacific region » et à la « WHO Southeast Asian region ». La base de données de Medline a été utilisée. Le mot clé principal « epilepsy » a été associé avec chaque nom des pays asiatiques et avec les mots clé secondaires suivants : « epidemiology », « prevalence », « incidence », « aetiology » et « treatment ». D'autres mots clé accessoires ont également été utilisés. Ces derniers ont été : « malaria », « neurocysticercosis », « cysticercosis », « encephalitis », « classification », « mortality », « therapy », « antiepileptic », « AEDs », « surgery », « surgical », « recurrence », « prognosis », « stigma », « stigmatization », « knowledge » et « awareness ». Les données trouvées sur Medline ont été complétées avec celles issues des journaux suivants : « Neurology Asia » ; « Journal of Korean Medical Science » ; « Singapore Medical Journal » et « Neurology India ». Initialement, Medline a permis de recenser 1 348 articles. Au final, 119 articles ont été retenus. Les articles retenus comportaient des données en rapport avec « l'épidémiologie de l'épilepsie en Asie », et étaient écrits soit en anglais soit en français.

La revue de la littérature nous a permis de faire un premier constat : 50 à 55 millions de personnes seraient atteintes par l'épilepsie dans le monde (Bertolote, 1994 ; Scott et al., 2001). Sur ces 55 millions de personnes, 30 millions vivent en Asie et en Océanie [Anonyme (Asian-Oceanian declaration on epilepsy), 2002]. Pour les 25 millions de personnes restants, près de la moitié, 10 millions vit en Afrique [Anonyme (African declaration on epilepsy), 2002], en Europe : 6 millions [Anonyme (European declaration on epilepsy), 2002], en Amérique Latine : 5 millions [Anonyme (Declaration of Santiago on Epilepsy in Latin America), 2002], et en Amérique du

nord : 4 millions (Epilepsy Canada, 2006). La distribution du nombre de PAE sur les cinq continents est très inégale. Elle l'est encore plus lorsqu'on compare les pays développés avec les PED. Enfin, il faut noter que 80% des PAE, représentant plus de 40 millions de personnes, vivent dans les PED (Singhal, 1998).

## **II.1 Incidence**

L'incidence de l'épilepsie est le nombre de PAE nouvellement apparu dans une population donnée durant une période définie. Généralement, la valeur de l'incidence est rapportée à une population de 100 000 personnes, pour une période de un an.

Les études sur l'incidence de l'épilepsie sont des études difficiles à mettre en œuvre et coûteuses, notamment dans les PED. Dans les pays développés, l'incidence de l'épilepsie ajustée à l'âge est comprise entre 24,0 et 53,0 pour 100 000 personnes années (Jallon, 2002). Certains auteurs suggèrent que ces valeurs pourraient être deux fois plus importantes dans les PED et atteindraient 190,0 pour 100 000 personnes années (Scott et al., 2001).

En Asie, nous n'avons trouvé que trois études d'incidence sur l'épilepsie (Li et al., 1985 ; Mani et al. 1998 ; Wang et al., 2002). Les résultats de ces études sont rapportés dans le Tableau 4. Les chiffres obtenus étaient peu différents de ceux observés dans les pays développés. L'incidence de l'épilepsie en Chine était basse. Dans la population générale, elle était comprise entre 28,8 et 35,0 pour 100 000 personnes années. En Inde, le résultat était deux fois plus important et atteindrait 60,0 pour 100 000 personnes années.

**Tableau 4 : Incidence de l'épilepsie en Asie**

<b>Localisations</b>	<b>Références</b>	<b>N</b>	<b>Incidence (pour 100 000 personnes année)</b>	<b>Commentaires</b>
Chine (5 provinces)	Wang et al., 2002	55 616	28,8	Enquête porte à porte
Chine	Li et al., 1985	63 195	35,0	Enquête porte à porte
Inde	Mani et al., 1998	64 963	49,3	Enquête porte à porte
Inde	Sawhney et al., 1999	Na	60,0	Estimation
Inde	Ray et al., 2002	Na	38,0 – 49,3	Revue

N = taille d'échantillon, Na = non accessible.

## **II.2 Prévalence**

La prévalence de l'épilepsie est le nombre de PAE dans une population donnée à un moment donné. La valeur de la prévalence est généralement rapportée à 1 000 personnes.

Contrairement aux études d'incidence, les études de prévalence sur l'épilepsie sont plus faciles à mettre en œuvre. Les résultats obtenus sont cependant très variables et doivent être considérés dans le contexte de l'étude. Ainsi, la variabilité des résultats est expliquée par le lieu et le moment de l'étude choisis, la population étudiée, et la méthodologie employée. Il faut également tenir compte de la définition et de la classification de l'épilepsie utilisées pour l'identification des cas d'épilepsie intégrés dans l'étude.

Dans les différents pays asiatiques, la prévalence de l'épilepsie est comprise entre 1,5 et 14,0 pour 1 000 (Tableau 5). Les enquêtes porte à porte ont été majoritairement utilisées. La valeur médiane est estimée à 6 pour 1 000. Cette valeur est relativement faible en comparaison de celles des autres PED. Pour les PED de l'Afrique Subsaharienne elle est de 15 pour 1 000 (Preux et Druet-Cabanac, 2005), et pour ceux de l'Amérique Latine, elle est de 18 pour 1 000 (Burneo et al., 2005).

**Tableau 5 : Prévalence de l'épilepsie en Asie**

<b>Localisations</b>	<b>Références</b>	<b>N</b>	<b>P (‰)</b>	<b>Commentaires</b>
Chine (5 provinces)	Wang et al., 2002 et Wang et al., 2003	55 000	7,0 4,6*	Enquête porte à porte
Chine (Shanghai)	Huang et al., 2002	48 628	3,6	Enquête porte à porte
Chine (6 villes)	Li et al., 1985	63 195	4,4	Enquête porte à porte
Inde (West Godavari)	Murthy et al., 2004	74 086	6,2	Enquête porte à porte
Inde (Kerala state)	Radhakrishnan et al., 2000	238 102	4,7	Enquête porte à porte
Inde	Mani et al., 1998	64 963	3,9	Enquête porte à porte
Inde	Rajshekhar et al., 2006	50 617	3,8	Enquête porte à porte
Lao PDR	Tran et al., 2006	4 310	7,7	Enquête porte à porte
Pakistan	Aziz et al., 1994	24 130	10,0	Enquête porte à porte
Turquie	Aziz et al., 1997	11 497	7,0	Enquête porte à porte
Vietnam	Cuong et al., 2005	6 617	10,7	Enquête porte à porte
Népal	Rajbhandari, 2003	4 636	7,3	Etude d'une communauté
Taiwan	Su et al., 1998	10 058	2,4	Etude d'une communauté
Taiwan	Chen et al., 2006	13 663	2,8	Etude d'une communauté
Thaïlande	Asawavichienjinda et al., 2002	2 069	7,2	Etude d'une communauté
Singapour	Loh et al., 1997	20 542	5,0	Homme (= 18 ans)
Singapour	Lee et al., 1997	96 047	3,5	Revue (enfants < 9 ans)
HongKong	Fong et al., 2003	na	1,5	Estimation chez les adultes (≥15 ans)
Vietnam	Mori, 2003	na	14,0	Estimation
Inde	Bharucha, 2003	na	5,6	Revue
Inde	Ray et al., 2002	na	5,0	Revue

N = taille de population, P = prévalence, na = non accessible, \* = prévalence au cours de la vie.

## **II.3 Types de crises et de syndromes épileptiques**

De nombreuses études cliniques ont été effectuées sur l'épilepsie, mais très peu d'entre elles présentent les particularités pour telles ou telles populations de malades (types de crises et syndromes épileptiques rencontrés).

Les principaux types de crises et de syndromes épileptiques rencontrés en Asie sont regroupés dans le Tableau 6. Il est ainsi possible de constater que les crises généralisées atteignent 70% des cas, et les crises partielles, 31%. Les épilepsies symptomatiques, idiopathiques et cryptogéniques ont concerné respectivement 22 à 53% des cas, 4 à 42% et 13 à 60%. Une part importante des épilepsies généralisées constatées, notamment cryptogéniques, est probablement due à l'hétérogénéité des méthodes utilisées dans les études en Asie. Cette hétérogénéité concerne souvent la classification et la terminologie employées pour décrire les cas d'épilepsie rencontrés. En outre, l'emploi de l'EEG est rare, voire absente, ce qui peut influencer le résultat et la proportion des crises et des syndromes épileptiques observés.

## **II.4 Caractéristiques populationnelles**

### **II.4.1 Age**

Dans les PED d'Asie comme dans les PED des autres continents, on observe, généralement, des fortes valeurs d'incidence chez les enfants (Tran et al., 2006 ; Aziz et al., 1997). Il en est de même pour les valeurs élevées de prévalence qui sont rencontrées dans la population des jeunes adultes (Fong et al., 2003). Toutefois, une étude effectuée à Shanghai, une des villes les plus développées en Asie, a montré une forte prévalence dans deux tranches d'âges : 10-30 ans et plus de 60 ans

(Huang et al., 2002). Cette distribution bimodale de la prévalence observée à Shanghai est souvent retrouvée dans les pays développés. En effet, dans ces pays, la prévalence est généralement forte chez les enfants et chez les personnes âgées. Cette distribution bimodale est également observée pour les valeurs d'incidence, notamment au Etats Unis (Kotsopoulos et al., 2002).

La divergence observée entre pays développés et PED peut être expliquée par le fait que dans les PED, l'espérance de vie est plus courte, et que l'âge moyen de la population générale est faible. Ces deux caractéristiques populationnelles ont permis d'observer seulement des cas d'épilepsie chez les enfants et chez les jeunes adultes. Pour ce qui est des pays développés, où l'espérance de vie est plus longue et où le nombre de personnes âgées est plus important, il est normal d'observer des cas d'épilepsie chez cette catégorie de personnes.

## **II.4.2 Sexe**

Généralement, il n'y a pas de différence significative entre la prévalence de l'épilepsie chez les hommes et chez les femmes. Pourtant, il est possible de noter dans certaines études une légère prédominance masculine (Tableau 7).

## **II.4.3 Localisation**

La prévalence de l'épilepsie en zones rurales semble être légèrement supérieure à celle des zones urbaines. C'est ce qui a été observé en Turquie et au Pakistan. Des méta-analyses, issues d'études publiées ou non, effectuées en Inde, ont montré des valeurs de prévalence égales à 5,1 pour mille [Intervalle de confiance (IC) à 95% : 3,4-6,7] en zone urbaine et à 5,5 pour mille (IC à 95% : 4,0-6,9) en zone rurale (Mannan, 2004).

**Tableau 6 : Classification des crises et des syndromes d'épilepsie en Asie**

Localisation	Références	Type de crises			Type de syndromes			N	Commentaires
		CG	CP	CI	EI	EC	ES		
Hongkong	Fong et al., 2003	na	na	na	38,7	13,6	38,7	736	Patients adultes à l'hôpital
Hongkong	Wong, 2001	na	na	na	18,0	22,0	53,3	105	Enfants avec syndrome de West
Hongkong	Ng et al., 2001	na	na	na	3,9	59,9	35,1	2 952	Revue des patients externes
HongKong	Kwong et al., 2001	49,5	48,2	2,3	42,4	16,8	40,8	309	Enfants
Inde	Thomas et al., 2005	42,0	58,0	na	na	na	na	112	PAE > 16 ans suivis > 12 mois dans un centre de soin tertiaire pour l'épilepsie
Inde	Radhakrishnan et al., 2000	58,8	30,6	na	na	na	na	1 175	Enquête porte à porte
Lao PDR	Tran et al., 2006	63,6	27,3	9,1	27,3	48,5	24,2	33	Enquête porte à porte
Malaisie	Win, 1993	86,0	14,0	na	na	na	na	593	Patients adultes ayant une EEG
Malaisie	Win, 1993	92,0	8,0	na	na	na	na	593	Enfants avec EEG
Malaisie	Manonmani et Tan, 1999	na	na	na	78,0	22,0	na	165	Épilepsie nouvellement diagnostiquée
Singapour	Loh et al., 1997	69,0	31,0	na	na	na	na	106	Toutes les épilepsies*
Singapour	Loh et al., 1997	29,0	64,0	7,0	na	na	na	14	Crise réfractaire*

CG = crise généralisée, CP = crise partielle, CI = crise inclassable ou divers types de crise, EI = épilepsie idiopathique, EC = épilepsie cryptogénique, ES = épilepsie symptomatique, N = nombre de personnes atteintes d'épilepsie, PAE = personnes atteintes d'épilepsie, EEG = électroencéphalogramme, \* = personnes atteintes d'épilepsie à l'âge de 18 ans, na = non accessible.

**Tableau 7 : Prévalences globale et selon le sexe en Asie**

Localisation	Références	H (%)	F (%)	Prev H (‰)	Prev F (‰)	N	Commentaires
Chine (Shanghai)	Huang et al., 2002	na	na	3,6	2,5	151	Enquête porte à porte
Hong-Kong	Fong et al., 2003	57,1	42,9	na	na	736	Patients adultes à l'hôpital
Hong-Kong	Ng et al., 2001	54,3	45,7	na	na	2 952	Revue des patients externes
Inde	Sridharan et Murthy, 1999	na	na	5,9	5,5	3 207	Méta-analyse
Inde	Mani et al., 1998	na	na	4,4	3,4	254	Enquête porte à porte
Lao PDR	Tran et al., 2006	60,6	39,4	na	na	33	Enquête porte à porte
Népal	Rajshekhar et al., 2003	na	na	6,8	7,9	34	Etude d'une communauté
Pakistan	Aziz et al., 1997	49,8	50,2	9,2	10,9	241	Enquête porte à porte
Singapour	Loh et al., 1997	50,1	49,9	3,5	3,5	336	Enfants < 9 ans
Turquie	Aziz et al., 1997	54,3	45,7	8,7	6,3	81	Enquête porte à porte

H = Homme ; F = Femme ; Prev H = prévalence ajustée chez les hommes, Prev F = prévalence chez les femmes, N = nombre de personnes atteintes d'épilepsie, na = non accessible.

## **II.5 Etiologies**

Habituellement, les étiologies de l'épilepsie sont dominées par les traumatismes crâniens, les traumatismes néonataux, et les infections intracrâniennes comme la neurocysticercose ou la méningite. Cependant, dans les pays où il existe un développement socioéconomique, les traumatismes crâniens et les accidents vasculaires cérébraux semblent être les causes principales de l'épilepsie. Pour les autres pays, les infections cérébrales restent l'étiologie majeure.

En Chine dans les années 80, les traumatismes crâniens, les infections intracrâniennes et les pathologies cérébro-vasculaires étaient les étiologies putatives de l'épilepsie. Le recensement des cas d'épilepsie en Chine pour la période 1994 – 2003, a permis d'estimer une incidence moyenne de 8,7% pour les épilepsies vasculaires et de 8,0% pour les épilepsies post traumatiques (Li et al., 2004).

A Hongkong, les étiologies les plus communément retrouvées chez les patients ont été les maladies cérébro-vasculaires (26,2%), des antécédents d'infections du système nerveux central (26,0%), les traumatismes crâniens (11,4%), les traumatismes périnataux (9,7%), les malformations congénitales du cerveau (7,4%), les scléroses hippocampales (5,9%), et les néoplasmes intracrâniens (5,6%) (Hui et Kwan, 2004). Ces résultats contrastent avec ceux trouvés au Népal où parmi 300 cas d'épilepsies, les causes relevées ont été : neurocysticercose (47%), tumeurs (9%), maladies vasculaires (4%) et traumatismes crâniens (2%) (Rajbhandari, 2003).

### **II.5.1 Traumatisme crânien**

En Asie, l'épilepsie reste une des complications les plus communes du traumatisme cérébral. Les études ont montré que les épilepsies post traumatiques représentaient 5,0% des épilepsies totales et 20,0% des épilepsies symptomatiques (Li et al., 2004). Les antécédents de traumatismes cérébraux (20,9%) sont également les étiologies majoritaires des épilepsies en Chine (Xiao et al., 2004).

## **II.5.2 Pathologie vasculaire cérébrale**

Les maladies cérébro-vasculaires sont en cause chez 14,0% des personnes ayant des crises symptomatiques en Inde (Murthy et Yangala, 1999).

## **II.5.3 Infections du système nerveux central (SNC)**

Les infections du SNC sont probablement les causes les plus communes d'épilepsie dans les PED. La « Commission on Tropical Disease of the International League Against Epilepsy » (CTDILAE) a dressé une liste des affections possiblement responsables (Commission, 1994). Ces différentes maladies peuvent être le paludisme, la tuberculose, la schistosomiase, le syndrome d'immunodéficience acquise et la cysticercose. Et parmi toutes ces pathologies causes majeures de l'épilepsie, la cysticercose est prépondérante. Cette dernière est traitée ci-dessous avec trois autres causes de l'épilepsie.

### **Neurocysticercose**

La relation entre la neurocysticercose et l'épilepsie a été trouvée dans de nombreux contextes en Afrique et en Amérique Latine (Nsengiyumva et al., 2003 ; Del Brutto et al., 2005). La neurocysticercose a été mise en cause dans 50,0% des cas d'épilepsie dans certaines études (Garcia et al., 2006 ; Rajshekhar et al., 2003). De même qu'il a été noté que chez les patients ayant des kystes cysticerquiens, la survenue des crises a concerné 50,0 à 80,0% des patients. Et, environ 50,0% d'entre eux ont développé une épilepsie (Garcia et al., 2006).

En Asie, la présence de téniasis/cysticercose a été montrée par de nombreuses études (Rajshekhar, 2004 ; Rajshekhar et al., 2003 ; Veliath et al., 1985). Cette présence est particulièrement remarquée dans les régions pauvres. Certaines de ces régions sont plus touchées que d'autres (Kuruvilla et al., 2001). Cependant, la cysticercose est rarement détectée dans les pays les plus avancés économiquement

tels que la Corée du Sud (Chung et al., 1998). De même, peu d'études s'intéressent à la relation « neurocysticercose-épilepsie » dans les régions les plus touchées par cette maladie. Les quelques résultats obtenus ont été très divergents. Toutefois, il est attendu que la neurocysticercose soit une cause sérieuse de crises et d'épilepsies dans les régions où une forte prévalence d'infections à *Taenia solium* chez l'homme est observée. Ainsi, en Chine, des méta-analyses ont montré que les crises d'épilepsie ont été les symptômes les plus fréquents (56,2%) en cas de cysticercose (Chen et al., 2004). D'autres études ont montré que 8,7 à 50,0% des patients atteints par la cysticercose ont présenté des crises récentes. Enfin, il faut noter que les signes de lésions cérébrales associées à la neurocysticercose ont représenté 67,0% des risques de survenue d'épilepsie active aiguë (Murthy et Yangala, 1999). En revanche, une étude effectuée en Indonésie et une autre au Laos n'ont pas retrouvé une forte séroprévalence de la cysticercose parmi les cas d'épilepsie (Theis et al., 1994 ; Tran et al., 2007).

### **Paragonimose**

La paragonimose est endémique dans différents pays asiatiques : Chine, Corée du Sud, Philippines, Japon, Vietnam (Strobel et al., 2005 ; Tran et al., 2004). Durant sa migration chez l'homme, ce parasite peut atteindre le cerveau et provoquer des crises d'épilepsie, des épilepsies et autres syndromes neurologiques (Higashi et al., 1971 ; Choo et al., 2003). Pourtant, l'importance de la paragonimose dans l'épilepsie n'a pas été étudiée.

### **Infection virale**

L'encéphalopathie japonaise (EJ) est certainement l'encéphalopathie la plus commune. Une grande partie de la Chine, l'Asie du Sud Est et l'Inde sont affectés par cette pathologie (Solomon et al., 2000). Murthy, en 2003, a estimé que les crises provoquées par l'EJ ont représenté 65,0% des crises aiguës symptomatiques dans les PED ; et que, l'EJ a été présente dans 13,0% des épilepsies chroniques (Murthy, 2003b). Dans une étude effectuée en Inde, 46,0% des 65 personnes ayant une EJ ont eu des crises dans les premières semaines de la maladie, et 29,2% d'entre eux ont eu deux crises ou plus (Misra et Kalita, 2001).

## **Paludisme**

Le paludisme est une parasitose endémique en Asie (WHO, 2005a). Divers symptômes sont retrouvés chez le patient, notamment la fièvre et les convulsions. En Thaïlande, une étude rétrospective a montré des symptômes convulsifs chez 7,7% des enfants ayant le paludisme (Wattanagoon et al., 1994). Dans une autre étude au Bangladesh, la convulsion a été retrouvée dans 60% des cas de neuropaludisme (Faiz et al., 1998). Cependant, la relation entre l'épilepsie et le paludisme n'a pas encore été rapportée en Asie.

## **II.5.4 Facteurs génétiques**

Les facteurs génétiques sont fortement soupçonnés dans la survenue de certaines épilepsies. Pourtant, deux études effectuées en Inde n'ont pas établi de relation entre gemellité et « épilepsie » (Jain et al., 1999 ; Sharma, 2005). De même, des études cas-témoins n'ont pas confirmé la relation entre l'épilepsie et certains gènes susceptibles de l'induire (Lu et al., 2003 ; Ren et al., 2005 ; Chen et al., 2003a ; Chen et al., 2003b).

Toutefois, des études ont confirmé l'existence de l'épilepsie familiale et des facteurs de risque d'épilepsie dus à la consanguinité parentale. Ainsi, au Sud de l'Inde dans l'Etat du Kerala, une étude cas-témoins a montré que les épilepsies familiales ont été trois fois plus présentes chez les PAE que chez les témoins (étude cas-témoins avec un odds ratio (OR) : 3,2 et un IC à 95% : 2,1-4,7) (Nair et Thomas, 2004). De même, dans une autre étude effectuée dans le Nord de l'Inde, les épilepsies familiales ont été deux fois plus importantes chez les PAE (OR: 2,1, IC à 95%: 1,1-4,3). Des résultats similaires ont également été retrouvés au Laos (Tran et al., 2006) et en Chine (Zeng et al., 2003). En outre, d'autres exemples similaires ont été rapportés en Afrique subsaharienne (Preux et Druet-Cabanac, 2005).

En Asie, les mariages consanguins sont communs dans certaines populations, et en particulier dans les populations indienne et musulmane. Le pourcentage de consanguinité parentale retrouvé chez les PAE a été supérieur aux témoins, et de façon significative (13,1% contre 6,6%). De plus, la consanguinité parentale a été plus importante chez les PAE qui avaient une épilepsie généralisée (Nair et Thomas,

2004). Une autre étude effectuée parmi 316 PAE d'origine indienne en Malaisie, et souffrant de la maladie, a montré que 29,5% d'entre eux avaient des parents qui ont été mariés de façon consanguine. En outre, cette étude a montré une association significative entre la consanguinité parentale et les épilepsies idiopathique et cryptogénique (Ramasundrum et Tan, 2004).

## 11.6 Pronostic

Généralement, après avoir subi des crises non provoquées, un à deux tiers des patients auront des crises récurrentes dans les 5 ans qui suivent (Hauser et al., 1990; Berg et Shinnar, 1991). Une étude effectuée chez les enfants thaïlandais a montré que le risque cumulatif de crises récurrentes a été de 25,0% à 14 jours, 50,0% à 4 mois, 51,0% à 6 mois et 66,0% à 12 mois (Boonluksiri, 2003). Chez les enfants atteints d'épilepsie mais ayant eu un traitement AED, le suivi après le retrait de ce traitement (durée moyenne de suivi : 43,5 mois) a montré que le risque cumulatif de crises récurrentes ne représentait plus que de 10,0% à 12 mois, et 12,0% à 36 mois (Boonluksiri, 2006). Dans une autre étude effectuée en Inde, il a été observé la survenue de crises récurrentes chez 31,0% des patients (tous âges confondus) pendant une durée de suivi de 18 mois (Verma et Misra, 2006). De même que la persistance de l'épilepsie active sur une longue durée (risque relatif de survenue de crises récurrentes : 2,9 ; 95% IC : 2,3-3,5) et le nombre important des crises précédant la prise en charge (risque relatif de survenue de crises récurrentes : 1,5 ; 95% IC : 1,3-1,7) ont augmenté le risque de survenue des crises récurrentes (Verma et Misra, 2006). La durée pendant laquelle les crises ont été absentes avant l'arrêt des AED (2 ans contre 4 ans) n'a pas significativement modifié la survenue des crises récurrentes (Verma et Misra, 2006).

Dans une étude effectuée en Indonésie, il a été montré que la prise en charge chirurgicale de l'épilepsie incurable du lobe temporal était bénéfique. Au total 56 patients ont subi une lobectomie temporale antérieure avec amygdalohippocampectomie. L'absence de crise (Engel's I) a été notée pour 46 patients (82,0%). Six patients (11,0%) ont eu moins de deux crises par an (Engel's

II). Et les crises ont diminué d'au moins 75% (Engel's III) chez 4 patients (7%). Les complications recensées ont été l'empyème extradural (5 patients, soit 9,0%), la dépression (2 patients, 4,0%), l'hémiplégie passagère (1 patient, 2,0%). Trente et une personnes ont pu arrêter les médicaments antiépileptiques. La période de suivi était comprise entre 12 et 76 mois (Muttaqin, 2006).

## **II.7 Taux de mortalité**

La mortalité s'évalue difficilement chez les PAE (Bell et Sander, 2001). En effet, elle varie selon l'âge, l'étiologie, le type de crise et la localisation géographique (Hauser, 2005). De même qu'il est difficile de dire si l'épilepsie ou si la survenue des crises contribuent à l'augmentation de cette mortalité (Hauser, 2005). Toutefois, durant les dix dernières années, de nombreuses études sur la mortalité ont été conduites. Mais seuls les pays développés étaient concernés (Forsgren et al., 2005 ; Carpio et al., 2005). Pour les PED, peu de choses ont été faites. L'absence ou la non disponibilité des certificats de décès, l'indétermination des causes du décès dans ces pays sont autant de raisons qui empêchent une évaluation fiable de la mortalité chez les PAE (Carpio et al., 2005).

En Asie, une étude réalisée chez les enfants japonais atteints d'épilepsie, pris parmi la population générale, a montré un taux de mortalité de 45,0 pour 1 000 personnes et par an (Wakamoto et al., 2000). Une autre étude effectuée sur des patients adultes taiwanais a donné une mortalité de 9 pour 1 000 personnes par an (Tsai, 2005). Toutefois, les PAE taiwanais ont eu 3,5 fois plus de risque de décéder en comparaison avec la population générale (Chen et al., 2005). D'autres auteurs ont examiné le devenir des personnes atteintes de troubles convulsifs : ils ont conclu, après analyse de 37 125 cas de décès certifiés depuis 1967 au Sri Lanka, que la proportion de décès par convulsions était de 23,7% (Senanayake et Peiris, 1995). Les diagnostics de convulsions fébriles ont été rapportés dans 396 décès (44,9%). Les convulsions regroupant convulsions néonatales et infantiles ont représenté 186 décès (21,1%). Les autres causes qui ont également été prises en compte étaient : les complications pulmonaires (60 cas, 6,8%), les noyades (28 cas, 3,2%), les asphyxies (20 ; 2,3%), les états de mal épileptique (19 ; 2,2%), les brûlures (7 ;

0,8%), les empoisonnements (2 ; 0,2%) (Senanayake et Peiris, 1995). Dans cette étude, les décès dus à des troubles convulsifs ont diminué, passant de 37,3% en 1967 à 9,5% en 1987 (Senanayake et Peiris, 1995). A Hongkong, le taux de mortalité dû à l'état de mal épileptique a été estimé à 16,0 %. Les facteurs prédictifs de cette estimation étaient l'âge avancé des personnes (OR=1,04 ; 95% IC : 1,01-1,07), le délai d'attente pour débuter le traitement (OR=3,52, 95% IC : 1,01-12,18), les maladies vasculaires cérébrales provoquant un état de mal épileptique (OR=9,73, 95% IC : 1,58-59,96) et les infections du système nerveux central (OR=30,27 ; 95% IC : 3,14-292,19) (Hui et al., 2003).

## **II.8 Connaissance, attitudes et pratiques face à l'épilepsie en Asie**

La communauté chinoise habitant en Chine ou non a fait l'objet de nombreuses études portant sur la connaissance, les attitudes et les pratiques face à l'épilepsie (Tableau 8). Actuellement, la stigmatisation demeure mais dans une moindre mesure dans les régions les plus avancées économiquement telles que HongKong ou Singapour. A HongKong, 94,1% des réponses obtenues au cours d'une enquête ont été favorables au mariage des PAE. Mais seulement 67,8% des réponses ont été favorables à un mariage de leurs enfants avec une PAE. Cette étude a donné les meilleurs résultats concernant les attitudes envers les PAE. Dans une autre étude effectuée en Chine, il a été montré que seulement 3% des personnes étaient favorables au mariage de leurs enfants avec une PAE. Dans la majorité des études, de 30 à 50% des personnes qui ont répondu pensaient que les PAE ne pouvaient pas travailler comme les autres. Et un quart des personnes considérait l'épilepsie comme une maladie mentale ou une forme de folie, et parfois une maladie contagieuse. La méconnaissance semble être à l'origine de cette stigmatisation.

**Tableau 8 : Connaissance de l'épilepsie en Asie**

Localisation	Références	N	Taux de réponse « oui » aux questions					Population étudiée
			Q1 (%)	Q2 (%)	Q3 (%)	Q4 (%)	Q5 (%)	
Corée du Sud	Kim et al., 2003	820	93,0	34,0	52,0	49,0	4,0	Grand public
HongKong	Wong et al., 2004	233	96,0	10,0*	10,0	89,0	56,0	Grand public
HongKong	Fong et Hung, 2002	1 128	58,2	10,4	#22,5	88,8	67,8	Grand public
Malaisie	Lim et al., 1999	379	99,0	*9,0	13,0	91,0	57,0	Grand public
Malaisie	Ramasundrum et al., 2000	839	91,0	24,0	58,0	80,0	52,0	Grand public
Myanmar	Win et Soe, 2002	296	82,0	*25,0	86,0	56,0	29,0	Grand public
Inde	Radhakrishnan et al., 2000	1 118	98,7	27,3	45,6	89,2	§71,3	Grand public
Taiwan	Chung et al., 1995	2 610	87,0	*7,0	31,0	82,0	28,0	Grand public
Vietnam	Tuan et al., 2005	523	68,0	25,0	na	na	14,0	Grand public
Vietnam	Cuong et al., 2006	1 000	54,6	*23,8	57,9	81,3	44,0	Grand public
Indonésie	Rambe et Sjahrir, 2002	84	100,0	57,0	43,0	75,0	44,0	Enseignants d'école
Thaïlande	Kankirawatana, 1999	284	57,8	18,2	na	94,7	41,2	Enseignants d'école

N = Nombre de réponses.

Q1 = Avez-vous déjà entendu parler d'épilepsie ?

Q2 = (\*L'épilepsie est une forme de maladie mentale). Pensez-vous que l'épilepsie est une maladie mentale?

Q3 = Pensez-vous que les personnes atteintes d'épilepsie pourraient travailler comme tout le monde (# les employeurs licencieraient les salariés ayant fait une crise d'épilepsie).

Q4 = Autoriseriez-vous vos enfants à jouer ou à côtoyer des enfant atteints d'épilepsie ?

Q5 = Autoriseriez-vous vos enfants à se marier avec une personne atteinte d'épilepsie ? (§ une personne atteinte d'épilepsie peut avoir une vie maritale).

na = non accessible.

## **Conception de la maladie et utilisation de la médecine traditionnelle, complémentaire et alternative dans l'épilepsie :**

Il existe peu d'études dédiées à l'utilisation des médecines traditionnelles, complémentaires et alternatives par les PAE asiatiques en souffrance. Pourtant, beaucoup de praticiens y ont rapporté que le recours à la médecine traditionnelle et aux médiums occupaient une place importante dans les zones rurales (Pan et Lim, 2000). Tan et Lim ont rapporté que le concept de « syncrétisme », c'est-à-dire la pratique d'un mélange d'éléments issus de différentes croyances ou religions, était prépondérant chez les patients appartenant à certaines ethnies chinoises et souffrant d'épilepsie chronique à Kuala Lumpur (Tan et Lim, 1997). Ces mêmes patients ont associé parallèlement au concept occidental de l'épilepsie des concepts traditionnels tel que le « Xu » (faiblesse), le « re » (chaleur), le « feng » (vent=coup de froid), et le « xie » (causes surnaturelles) (Tan et Lim, 1997). De même, à Katmandu, Rajbhandari a rapporté que 69% des PAE nouvellement diagnostiqués vénéraient les Dieux de la famille, 66% portaient des objets « magiques » pour se protéger des mauvais esprits, et 58% faisaient des sacrifices d'animaux (Rajbhandari, 2003). Enfin, Tsai a rapporté qu'à Taiwan 50% des patients utilisaient la médecine chinoise, et 47% consultaient des guérisseurs folkloriques tels que les interprètes du Qian, les diseuses de bonne aventure, ont fait appel au Qi gong, à la géomancie et au shamanisme (Tsai, 1991).

Il est fort probable que certaines pratiques de médecine traditionnelle, portant notamment sur les croyances, ont une part de responsabilité importante dans le déficit de traitement de l'épilepsie en Asie. Concernant les préparations utilisées dans la médecine traditionnelle, leurs effets bénéfiques n'ont pas été entièrement démontrés. En revanche, l'association de ces préparations aux AED conventionnels peut provoquer des effets indésirables, compliquant ainsi la prise en charge des PAE (Goh et al., 2004).

# III PRISE EN CHARGE DE L'ÉPILEPSIE EN ASIE

## III.1 Personnel soignant

Habituellement, d'un pays à l'autre, on retrouve une grande diversité de situations concernant la prise en charge de l'épilepsie. En Asie du Sud Est, le statut économique, le système de santé et les services proposés, la localisation des habitations en zone rurale ou urbaine, le cadre culturel d'une société sont autant de facteurs contribuant à cette grande diversité de situations.

Selon l'OMS, le nombre médian de lits à l'hôpital réservé pour la prise en charge de l'épilepsie en Asie est très faible. Il a été estimé, pour l'Asie du Sud Est, à 0,05 lit pour 100 000 personnes. Ce nombre est d'ailleurs inférieur à celui de l'Afrique qui est de 0,55 lit (pour 100 000 personnes). Il est bien évidemment encore plus faible en comparaison à celui de l'Europe avec 1,65 lits (pour 100 000 personnes) (WHO, 2005b). Parallèlement, le nombre de neurologues est extrêmement bas dans la majorité des pays asiatiques. En 2004, en Inde, au Laos, et au Bangladesh, l'OMS a estimé que le nombre de neurologues était de 0 ou 1 pour 1 million de personnes. Au Japon, ce nombre était compris entre 1 et 50 (WHO, 2004). Toutefois, un nombre important de ces neurologues travaillait dans le secteur privé. En 2001, une étude comparative entre un centre médical spécialisé sur l'épilepsie en Europe et un autre en Asie a montré qu'en Asie, les médecins spécialisés ont examiné beaucoup plus de patients en ambulatoire par jour (Seino, 2001).

Généralement la découverte des cas d'épilepsie dans une communauté a été attribuée aux épiléptologues ou aux neurologues ayant une spécialisation dans le domaine de l'épilepsie. Si les épiléptologues sont définis comme des personnes ayant bénéficié d'une formation spécialisée, après avoir exercé la neurologie

générale, alors seuls le Japon, la Corée du Sud, Singapour et Taiwan avaient au moins un épiléptologue par million de personnes. De même, il est commun de constater que les professions paramédicales telles que les sages femmes, les thérapeutes professionnels et les éducateurs participaient également à la prise en charge de l'épilepsie en Asie, constituant une situation différente de la prise en charge de l'épilepsie en Europe.

## **III.2 Moyens diagnostiques**

Les appareillages tels que les EEG, CT scan et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) utilisés pour le diagnostic de l'épilepsie sont globalement disponibles dans les pays asiatiques. Toutefois, leur accessibilité varie d'une région à l'autre. Dans les régions développées comme le Japon, la Corée du Sud, Singapour et Taiwan, des moyens sophistiqués sont largement accessibles pour la majorité de la population. Ce qui n'est pas le cas dans les autres pays tels que le Cambodge, le Timor de l'Est, le Laos ou la Mongolie. Lorsque ces moyens sont disponibles, ils le sont surtout pour le secteur privé des grandes villes, où la principale utilisation de l'IRM est réservée à l'évaluation de la prise en charge chirurgicale de l'épilepsie. Il faut également noter que le développement de ces moyens change rapidement. Enfin, quinze délégations (Chapters) de l'ILAE sont présentes en Asie. Ces délégations sont localisées au Bangladesh, en Chine, en Inde, en Indonésie, à Hongkong, au Japon, en Corée du Sud, en Malaisie, en Mongolie, au Népal, au Pakistan, au Philippines, en Taiwan, en Thaïlande, et à Singapour.

## **III.3 Les antiépileptiques (AED)**

Actuellement, le traitement des épilepsies reste avant tout symptomatique. Les antiépileptiques ont pour objectif de diminuer la fréquence de survenue des crises et leur intensité. Ils sont aussi appelés « anticonvulsivants ». Ils constituent un moyen

efficace pour améliorer l'état des PAE. Dans des pays développés semblables à la France, toute une panoplie de médicaments antiépileptiques est utilisée (Tableau 10). Les antiépileptiques disponibles peuvent être classés en trois groupes. Les antiépileptiques de première génération sont apparus avant 1970 ; c'est notamment le cas de la phénytoïne et du phénobarbital. Les antiépileptiques de seconde génération sont apparus après 1990 (entre autres la lamotrigine et le topiramate). Et les antiépileptiques de troisième génération sont apparus dans les années 2000, avec le lévétiracétam (Tableau 9).

**Tableau 9 : Les antiépileptiques sur le marché**

<b>Antiépileptiques de première génération (&lt;1970)</b>	<b>Antiépileptiques de deuxième génération (années 1990)</b>	<b>Antiépileptiques de troisième génération (2000)</b>
Phénytoïne	Lamotrigine	Lévétiracétam
Carbamazépine	Topiramate	Zonisamide
Valproate	Felbamate	Oxcarbazépine
Benzodiazépines	Vigabatrin	Prégabaline
Ethosuximide	Tiagabine	
Phénobarbital	Gabapentine	

**Tableau 10 : Médicaments antiépileptiques disponibles en France en 2006**

<b>DCI*</b>	<b>Année de la 1<sup>ère</sup> AMM**</b>	<b>Spécialité</b>
Phénobarbital	1912	Alepsal® (+caféine) Gardéнал® Aparoxal®
Phénytoïne	1938	Di hydan® Dilantin®
Ethosuximide	1960	Zarontin®
Carbamazépine	1964	Tégrétol® Tégrétol LP®
Valproate	1967	Dépakine® Dépakine chrono® Micropakine® Dépakine injectable®
Vigabatrin	1991	Sabril®
Felbamate	1994	Taloxa®
Gabapentine	1995	Neurontin®
Lamotrigine	1996	Lamictal®
Tiagabine	1997	Gabitril®
Topiramate	1998	Epitomax®
Fosphénytoïne	1999	Prodilantin®
Lévétiracétam	2001	Képra®
Oxcarbazépine	2001	Trileptal®
Prégabaline	2006	Lyrica®
Zonisamide	2006	Zonegran®

\* : DCI=Dénomination Commune Internationale

\*\* : AMM=Autorisation de Mise sur le Marché

En Asie, les AED de première génération sont largement présents (Tableau 11) et utilisés, par exemple au Sri Lanka (Seneviratne et al., 2002), et en Inde (Radhakrishnan et al., 1999). Déjà en 1985, le phénobarbital était l'AED le plus prescrit, suivi de la phénytoïne en Irak, en Inde, au Pakistan, à Singapour, en Indonésie et en Chine (Commission, 1985b). Au Sri Lanka, la carbamazépine, la phénytoïne mais aussi l'acide valproïque étaient également les plus fréquemment prescrits. Cependant, c'est la carbamazépine qui a été le médicament le plus communément utilisé en milieu rural (Seneviratne et al., 2002). Et, en 1999, le phénobarbital a fait partie des 12 médicaments les plus prescrits au Vietnam (Nguyen et Tomson, 1999). Dans les pays d'Afrique, notamment des pays tels que le Cameroun, ou d'Amérique du Sud, ce sont également les AED de première génération qui sont majoritairement disponibles (Commission, 1985b ; Preux et al., 2000).

Pour ce qui est des AED de seconde génération, ils peuvent être présents en Asie. Mais ils concernent généralement les pays industrialisés comme la Malaisie, Chine ou Singapour (Tableau 11). Toutefois, il est possible de les trouver dans des pays moins développés économiquement comme les Philippines et le Vietnam.

En règle générale, les AED les plus récents sont rarement disponibles dans les PED d'Asie ou d'ailleurs. Thomas et al. en 2001 ont observé que les nouveaux AED ont été introduits dans les PED dans les dix dernières années. Mais pour la plupart, leur intérêt est limité à cause du coût et de la fluctuation de leur disponibilité. Par exemple, ils ont constaté que les nouveaux AED ont commencé à faire leur apparition sur le marché Indien, mais moins de 5% des patients ont accès à ces nouveaux produits (Thomas et al., 2001).

En ce qui concerne les pratiques thérapeutiques, les AED de première génération sont classiquement utilisés en monothérapie. La nature de l'AED le plus utilisé est généralement dépendante de la culture et des pratiques thérapeutiques de chaque pays (Tableau 11). Cependant, le phénobarbital a été préconisé en première intention par l'OMS car c'est un produit qui offre un rapport bénéfice/risque favorable et le plus accessible en terme de coût (Scott et al., 2001; Chisholm, 2005).

**Tableau 11 : Utilisation des antiépileptiques en Asie**

Localisation	Références	Première ou 2 <sup>ème</sup> génération d'AED	Monothérapie ou polythérapie	AED utilisés (%)	Commentaires
Hongkong	Hui et Kwan, 2004	1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup>	Monothérapie: 57,4%	Phénytoïne utilisée à 38,7%	
Inde	Radhakrishnan et al., 1999	1 <sup>ère</sup>	Polythérapie: 57,8% (initial) et Monothérapie: 76,4% (entretien)	Carbamazépine utilisée en phase d'initiation et en entretien	
Inde : centre hospitalier de niveau 2	Krishnan et al., 2004	na	Polythérapie: 20,8%	Phénytoïne utilisée à 93,0%	
Inde: Centre médical universitaire	Thomas et al., 2001	1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup>	Polythérapie: 24,5% et Monothérapie 75,5%	Carbamazépine utilisée à 47,4%	
Indonésie	Gunawan, 2004	1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup>	na	na	Disponibilité des AEDs dépendante de la zone (urbaine ou rurale)
Népal : Hôpital	Rajbhandari, 2003	1 <sup>ère</sup>	na	na	- AED dépendants de la localisation géographique - Monothérapie: Carbamazépine utilisée à 92,0% dans un hôpital
Sri Lanka	Seneviratne et al., 2002	1 <sup>ère</sup>	Monothérapie: 75,0%	Carbamazépine utilisée à 48,0%	
Sri Lanka : Hôpital	Kariyawasam et al., 2004	1 <sup>ère</sup>	Monothérapie: 70,8%	Carbamazépine (na)	2 <sup>ème</sup> génération d' AED peut être trouvée dans les cliniques privées
Taiwan	Lillian et al., 2003	1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup>	Polythérapie: 70,6% et Monothérapie: 29,6%	Carbamazépine utilisée à 78,4%	
Taiwan	Chen et al., 2000	1 <sup>ère</sup>	Monothérapie: 61,0%	Carbamazépine utilisée à 56,9%	
Thaïlande	Silpakit et Silpakit, 2003	na	Polythérapie: 58,6%	na	

na = non accessible.

Première génération d'AED : phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital, clonazépam, primidone, éthosuximide.

Deuxième génération d'AED : lamotrigine, gabapentine, tiagabine, felbamate, vigabatrin, topiramate.

## **III.4 Accès aux traitements**

### **III.4.1 Le « treatment gap »**

Le « treatment gap » de l'épilepsie est la différence entre le nombre de personnes ayant une épilepsie active et le nombre de ceux dont les crises sont traitées de façon adéquate dans une population donnée à un moment donné. Il est exprimé en pourcentage (Meinardi et al., 2001).

Le treatment gap qui traduit le déficit thérapeutique peut être mesuré de façons directe ou indirecte. La méthode directe est faite en même temps que les études de prévalence. Elle consiste à détecter le nombre de PAE qui ne reçoivent pas de traitement. En ce qui concerne la méthode indirecte, elle se base sur deux informations existantes : la prévalence de l'épilepsie et la quantité totale d'antiépileptiques présente dans un pays pour une année. Les données sur la prévalence permettent de déduire le nombre de PAE. Et, les données sur l'approvisionnement en AED permettent de calculer le nombre de personnes traitées en monothérapie avec des doses standard pour un adulte et pour une année. Dans le cas où la prévalence n'est pas connue, il est possible de prendre une valeur standard correspondant à 5 pour 1 000 pour déterminer le nombre de PAE traités en monothérapie.

Dans les PED, jusqu'à 90,0% des PAE ne reçoivent aucun traitement. Dans les pays asiatiques le treatment gap varie entre 29 à 98% (Tableau 12). Cependant, la majorité des valeurs est comprise entre 50% à 80%. Le treatment gap est plus important en zone rurale qu'en zone urbaine. Dans les zones rurales, le manque de disponibilité des AED et la méconnaissance de l'épilepsie y contribuent probablement.

**Tableau 12 : « Treatment gap » en Asie**

<b>Localisation</b>	<b>Références</b>	<b>« Treatment gap »</b>
Chine	Wang et al., 2002 et Wang et al., 2003	62,6%
Inde	Gourie-Devi et al., 2003	50,0-70,0%
Inde	Ray et al., 2002	73,0-78,0%
Inde (Semi-urbain)	Radhakrishnan et al., 2000	38,0%
Inde (Rural)	Sridharan et Murthy, 1999	> 70,0%
Inde (Rural)	Pal, 1999	54,0%
Inde (Rural)	Mani, 1997	78,0%
Inde (Semi-urbain)	Bharucha et al., 1997	57,0%
Inde (Rural)	Koul et al., 1988	74,5%
Inde (Urbain)	Bharucha et al., 1988	29,0%
Népal	Rajbhandari, 2003	> 70,0%
Pakistan (Rural)	Aziz et al., 1994 et Aziz et al., 1997	98,0%
Pakistan (Urbain)	Aziz et al., 1994 et Aziz et al., 1997	> 72,0%
Turquie	Aziz et al., 1997	70,0%

Article accepté

“Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review”

Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT.

Lancet Neurol 2007;6:533-543.

## **III.4.2 Disponibilité des traitements**

Selon l'OMS, l'accès continu aux médicaments essentiels dans les régions les plus pauvres d'Afrique et d'Asie, ne dépasse pas 50% (OMS, 2006b). Pour l'épilepsie en Asie, bien que les AED de première génération soient présents, l'accès semble faible puisque le treatment gap a été estimé à plus de 90% pour certains PED asiatiques (Tableau 12). La non-disponibilité des AED semble être l'un des facteurs qui contribuent le plus au treatment gap (Meinardi et al., 2001). De même, de nombreux auteurs s'accordent à reconnaître l'importance de ce paramètre « non-disponibilité » comme un élément important dans la prise en charge thérapeutique de l'épilepsie.

### **III.4.2.1 Non-disponibilité des AED**

Généralement, la non-disponibilité des médicaments est un problème récurrent dans tous les PED. Concernant les AED, la non-disponibilité de ces médicaments est considérée comme le problème le plus important dans la prise en charge de l'épilepsie (Shorvon et Farmer, 1988). C'est en tout cas l'un des facteurs limitants de la continuité des soins (Kaiser et al., 1998). La non-disponibilité des médicaments touche généralement l'ensemble d'un pays, cependant elle est plus importante encore dans les zones rurales et semi urbaines (Feksi et al., 1991). Il faut également souligner le fait que la non-disponibilité des AED est différente selon le type de « structure pharmaceutique ». Ainsi, malgré l'existence de centres médicaux modernes dans certains PED, la disponibilité des AED peut ne pas être garantie (Diop, 2001).

Déjà en 1985, l'ILAE a rapporté que parmi les AED disponibles dans les pharmacies privées, très peu l'étaient dans les hôpitaux et les dispensaires publics. Il y avait déjà une tendance à une hétérogénéité de disponibilité et de distribution des AED. Les produits ayant une efficacité moindre, selon l'ILAE, étaient réservés à la majorité de la population tandis qu'une minorité bénéficiait des médicaments les plus efficaces (Commission, 1985b).

La situation des AED dans certains pays asiatiques semble être identique à celle des autres PED ; la disponibilité des médicaments de qualité n'y serait pas non plus garantie (Meinardi et al., 2001).

### III.4.2.1.1 Origines de la non-disponibilité des AED

Les origines de la non-disponibilité sont diverses. Elles peuvent se situer initialement au niveau des fabricants de médicaments. Ainsi la non disponibilité peut être due à une fluctuation de production ou à des prix prohibitifs des médicaments (Pécoul et al., 1999). Déjà en 1988, Shorvon et Farmer ont remarqué que, dans certains PED, les fabricants voyaient peu d'intérêt à produire des médicaments à faible coût, expliquant de ce fait les limitations dans les approvisionnements (Shorvon et Farmer, 1988). Ainsi, en comparaison avec le prix du phénobarbital, les autres antiépileptiques étaient plus coûteux : la phénytoïne par exemple était 5 fois plus chère, la carbamazépine, 15 fois plus, et l'acide valproïque 20 fois plus. Le phénobarbital a subi, comme les autres, des ruptures d'approvisionnement (Shorvon et Farmer, 1988).

### III.4.2.1.2 Conséquences

En général, l'inaccessibilité ou la non-disponibilité des médicaments dans les PED sont les causes majeures de mortalité des patients face à une pathologie donnée (Trouiller, 1995). Ainsi, 10 millions d'enfants de moins de cinq ans décèdent chaque année suite à des maladies infectieuses alors que 80% d'entre eux pourraient être sauvés s'ils avaient accès aux médicaments (Bertrand, 2006 ; Velasquez, 2006).

En ce qui concerne l'épilepsie, la non-disponibilité des AED conduit les PAE de ces régions à supporter leur maladie et ses conséquences (stigmatisation) pendant de longues périodes avant d'avoir accès à un traitement (Walker et Sander, 1996). Elle a abouti aux échecs des programmes d'aide au traitement (Feksi et al., 1991). Elle a également été responsable du découragement des patients et de l'équipe soignante (Kaiser et al., 1998).

### III.4.2.1.3 Solutions proposées

Pour pallier le manque de disponibilité et d'accessibilité au AED, certains auteurs ont recommandé, dès 1976, aux PED de restreindre leurs choix aux "antiépileptiques majeurs". Ces derniers étaient à l'époque la phénytoïne, le phénobarbital et la

carbamazépine (Gastaut et Osuntokun, 1976). Ainsi, d'une façon générale, les PAE vivant dans les PED ont un choix limité en médicaments (Diop, 2001).

D'ailleurs, l'OMS a initié le concept de médicament essentiel au cours de la conférence sur l'utilisation des médicaments à Nairobi en 1985 pour pallier le manque de disponibilité, problème récurrent des PED (Shorvon et Farmer, 1988). Pour la prise en charge de l'épilepsie, l'OMS a intégré dans sa « 12<sup>ème</sup> liste des médicaments essentiels » parue en 2002 les antiépileptiques suivants : diazépam, éthosuximide, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine et acide valproïque.

Pour mieux comprendre la non-disponibilité des AED qui touche directement le patient dans les PED, nous avons mené une étude sur le terrain dans une ville du Vietnam. Le déroulement de l'étude et les résultats obtenus sont présentés dans le chapitre suivant. Nous espérons, avec les données obtenues, contribuer à la détermination des causes potentielles de cette non-disponibilité et ainsi proposer des pistes pour un meilleur accès aux traitements.

## **III.4.3 Evaluation de la disponibilité des AED au Vietnam**

Il existe très peu d'études qui évaluent la disponibilité des AED dans les PED. C'est dans ce contexte qu'il nous a paru intéressant d'étudier dans le Sud du Vietnam, province de An Giang, district de Long Xuyen, la disponibilité des AED. Au cours de cette étude, les facteurs évalués étaient les suivants : types d'AED disponibles, quantité disponible par type d'AED, nombre de structures « pharmaceutiques » publiques ou privées (pharmacies d'officine ou des centres hospitaliers) ainsi que leur répartition géographique, gestion des stocks et approvisionnement, coût des AED commercialisés.

### **III.4.3.1 Méthodologie**

#### **III.4.3.1.1 Localisation**

L'étude de la disponibilité des antiépileptiques a été réalisée sur une période de deux mois, du 27 février au 4 mai 2003, dans les communes My Binh et My Long du district de Long Xuyen. Ce district est situé dans la province de An Giang localisée sur le delta du Mékong et frontalière du Cambodge, au sud du Vietnam (Figure 1 et 2). Formé de 12 communes, Long Xuyen s'étend sur 106,82 km<sup>2</sup> et comptait 256 799 habitants en 2001, soit 2 403 habitants au km<sup>2</sup>. Le produit intérieur brut par habitant, en 1996, était de 3 149 800 VND, soit environ 197 Euros (1 Euro = 16 000 VND). Le district disposait d'un réseau de 12 centres sanitaires communaux supervisés par le centre sanitaire du district de Long Xuyen et d'un centre hospitalier doté d'un département de Neurologie.

Figure 1 : Long Xuyen, la principale ville de la province de An Giang au Vietnam



### III.4.3.1.2 Structures de mise à disposition (structures pharmaceutiques)

Il a été considéré dans cette étude que tout établissement pouvant délivrer des médicaments aux malades, était une structure potentielle de mise à disposition des AED. Selon les autorités locales, 44 pharmacies et 99 détaillants en médicaments étaient présents dans le district. Les pharmacies étaient publiques ou privées. Les établissements privés sont en général de petite taille, donnent sur la voie publique, sont facilement reconnaissables par leur enseigne « Nha Thuoc Tay » qui signifie « pharmacie ». Seuls les pharmaciens diplômés peuvent ouvrir ce type de structure. Les médicaments y sont souvent exposés dans des vitrines. Les établissements publics ou d'Etat appartiennent à des sociétés pharmaceutiques provinciales. Ils sont reconnaissables par leur enseigne « Cong Ty Duoc », sont de plus grandes tailles que ceux décrits précédemment, donnent aussi sur la voie publique, sont mieux structurés, et entièrement climatisés. Les médicaments sont également mis en vitrines. L'activité de la structure est sous la responsabilité d'un pharmacien diplômé. Quant aux « détaillants de médicaments », ils sont reconnaissables par leur enseigne portant la mention « Dai Ly Thuoc Tay ». La responsabilité de la structure n'est pas assurée par un pharmacien mais par un titulaire de diplôme d'études dans le domaine du médicament. Enfin, les grossistes répartiteurs qui n'ont pas de signes distinctifs (enseignes), mais reconnaissables par l'entrepôt de cartons de médicaments identifiables à partir de la voie publique ont également été pris en compte. A ces structures, il faut aussi associer la pharmacie à usage intérieur dont disposait le centre hospitalier de Long Xuyen, ainsi que le centre sanitaire du district qui délivrait du phénobarbital aux PAE les plus démunis.

### III.4.3.1.3 Couverture pharmaceutique

La première partie de l'étude consistait à identifier les différents points de dispensation des AED répartis sur les communes étudiées. En l'absence de documents les répertoriant et de cartes officielles pour les localiser, des plans touristiques ont été utilisés. Les deux communes ont été divisées en onze secteurs

délimités naturellement (rivière) ou artificiellement (rues du district) afin de faciliter le travail (Figure n°2). Chaque secteur a ensuite été visité et toutes les structures possédant l'enseigne "Nha Thuoc Tay" (pharmacie), "Dai Ly Thuoc Tay" (détaillant de médicaments) ou « Cong Ty Duoc », ainsi que les grossistes répartiteurs ont été répertoriés.

#### III.4.3.1.4 Disponibilité des antiépileptiques

La deuxième partie de l'étude consistait à déterminer la disponibilité des antiépileptiques ainsi que leurs modalités de délivrance au sein des pharmacies, des détaillants en médicaments ou des grossistes répartiteurs recensés. Pour cela, une enquête préliminaire suivie d'une enquête principale ont été effectuées.

##### **1. Enquête préliminaire**

Elle a été effectuée par l'intermédiaire d'une personne n'ayant aucune de connaissance de la thérapeutique antiépileptique. Elle a été chargée d'acquérir, dans les structures identifiées (pharmacies et détaillants en médicaments), parmi les antiépileptiques présents, le moins cher, c'est à dire le plus accessible aux malades les plus démunis. Le contenu de l'entretien était réduit à sa plus simple expression :

« Venez-vous des antiépileptiques ? »

« Lesquels ? »

« Pouvez vous me vendre 10 unités du moins cher ? »

Le prix n'a pas été discuté et aucun nom de médicament n'a été suggéré à l'interlocuteur de la structure.

##### **2. Enquête principale**

Elle a été menée par nos soins dans les mêmes structures identifiées, muni d'une lettre d'introduction des autorités sanitaires de la province de An Giang, d'un questionnaire préalablement établi, et d'une liste de Dénomination Commune Internationale (DCI) des médicaments utilisés dans l'épilepsie avec les spécialités correspondantes.

Le questionnaire utilisé dans cette partie de l'étude visait à :

- identifier le type de structure de dispensation,
- établir la liste des antiépileptiques disponibles,
- relever le prix des antiépileptiques délivrés,
- préciser les modalités de délivrance de ces médicaments : qualification des personnes ayant fait la délivrance (pharmacien ou non), nécessité d'une ordonnance pour la délivrance, substitution éventuelle, durée du traitement délivré,
- évaluer la capacité à assurer la continuité des traitements : stock d'antiépileptiques disponible et fréquence d'approvisionnement.

### **III.4.3.2 Résultats**

#### **III.4.3.2.1 Classification et répartition géographique des structures de mise à disposition**

Au total trente sept structures ont été identifiées et visitées. Elles étaient composées de trente trois pharmacies publiques et privées, de deux grossistes répartiteurs, d'un centre hospitalier et d'un centre sanitaire d'aide aux épileptiques.

On pouvait noter que quatre pharmacies appartenaient à une même société, propriété de la province de An Giang. Elles sont qualifiées d'établissement d'Etat. Toutes ces structures étaient localisées dans les deux phuong, My Binh et My Long, à l'exception du centre sanitaire qui se situait dans le phuong My Xuyen. Aucun détaillant en médicaments n'était présent dans les deux communes étudiées.

La répartition des 33 pharmacies – sur les 44 que Long Xuyen comptait en tout – dans les deux phuong étudiés et qui correspondaient au centre ville est représentée dans le Tableau 13.

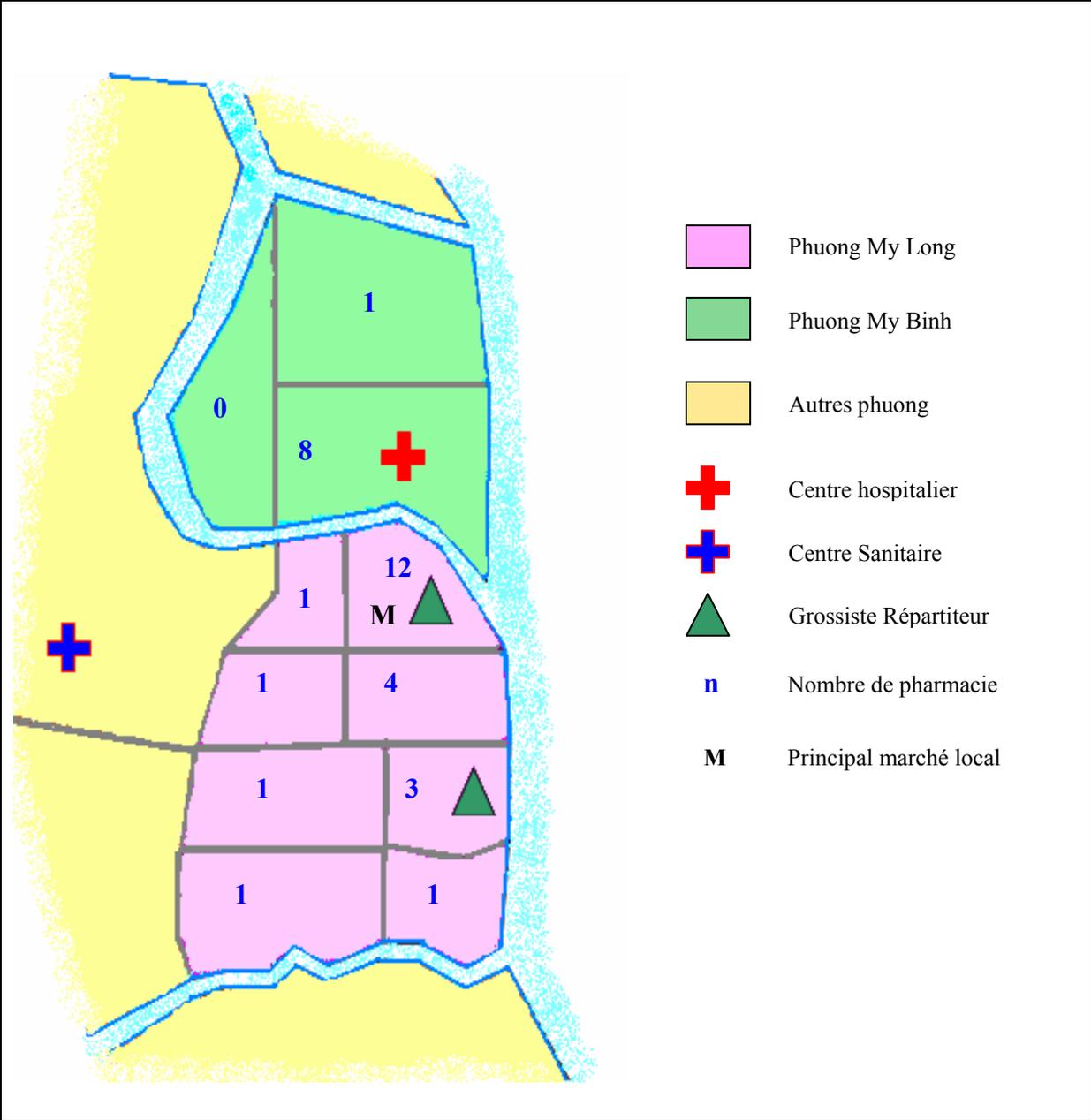
**Tableau 13 : Couverture pharmaceutique des 2 « Phuong » My Binh et My Long du district de Long Xuyen**

<b>Nom des « Phuong »</b>	<b>Surface en km<sup>2</sup></b>	<b>Nombre d'habitants</b>	<b>Nombre de pharmacies</b>	<b>Nombre d'habitants par pharmacie</b>
My Binh	1,31	22 265	9	2 227
My Long	1,36	23 894	24	995

La distribution géographique des structures pharmaceutiques dans les deux communes de Long Xuyen est schématisée par la Figure 2. Dans chacun des onze secteurs géographiques délimités pour l'étude se trouvait un nombre variable de structures, allant de zéro à douze pharmacies (Figure 2).

Il faut également noter que les deux grossistes répartiteurs étaient localisés dans la même commune.

Figure 2 : Répartition des structures de dispensation à Long Xuyen

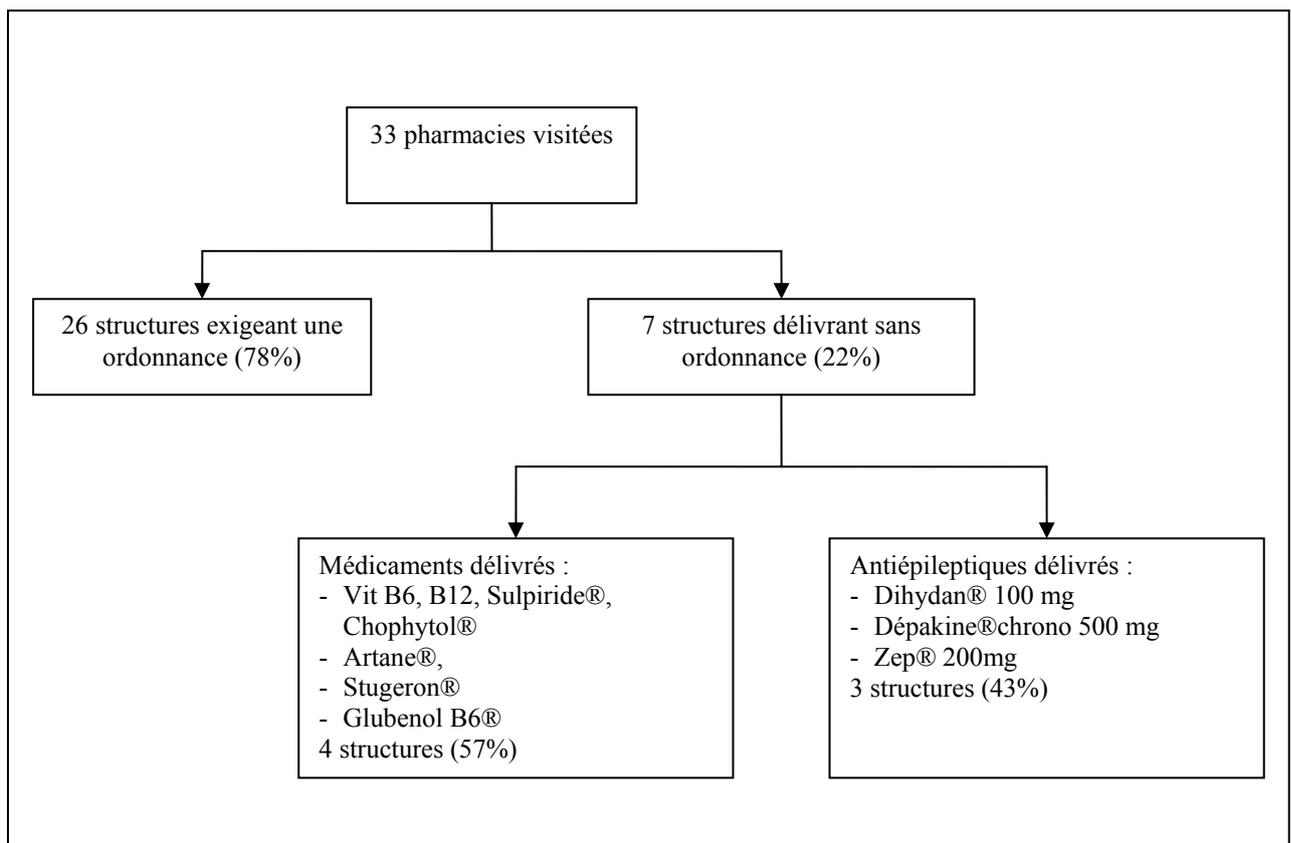


## Enquête préliminaire

### Modalités de dispensation dans les pharmacies

L'enquête préliminaire faite par une personne n'ayant pas de connaissance thérapeutique a révélé que 26 pharmacies sur les 33 visitées ont demandé une prescription médicale pour la délivrance des AED. Les sept autres ont donné librement les médicaments, mais seules trois d'entre elles ont délivré de vrais antiépileptiques. Les résultats obtenus sont schématisés dans la Figure 3.

**Figure 3 : Modalités de dispensation dans les pharmacies (Enquête préliminaire)**



Dans quatre pharmacies sur sept délivrant les « antiépileptiques » sans ordonnance, les médicaments donnés ont été un anti-parkinsonien (Artane®), un vasodilatateur anti-ischémique (Stugeron®) et Glubenol B6®, une spécialité à base de vitamine B6. La quatrième officine a délivré un « cocktail » de médicaments composés de : vitamines (B6 et B12), un neuroleptique (sulpiride) et un médicament ayant des propriétés cholagogue et cholérétique (Chophytol®).

Les deux grossistes répartiteurs ont aussi été vus dans cette partie de l'étude. Ils ont déclaré ne pas commercialiser d'AED.

### **Enquête principale :**

#### **Conditions de réalisation**

Par manque de temps, l'enquête principale a débuté avant l'obtention de la lettre d'introduction des autorités sanitaires. Cela a concerné quatre pharmacies. Deux d'entre elles étaient des structures privées et les deux autres, publiques. Le reste des structures a été visité, muni des autorisations locales.

Sur les 35 « Nha thuoc tay » (pharmacies et grossistes répartiteurs), 29 soit 83% ont totalement coopéré, quatre (11%) ont répondu aux questions avec réticence et les deux (6%) dernières ont refusé de répondre.

#### **Les antiépileptiques disponibles**

Parmi les 33 pharmacies ayant répondu, 18 soit 54% détenaient des antiépileptiques au moment de la visite. Les principes actifs disponibles étaient : la carbamazépine dans 17 pharmacies (51%); la phénytoïne dans 11 d'entre elles (33%) et l'acide valproïque dans 10 structures (30%). L'ensemble des caractéristiques des AED disponibles figurent dans le Tableau 14. Certaines pharmacies détenaient plus d'un AED comme le montre le Tableau 15.

**Tableau 14 : Les antiépileptiques retrouvés dans les officines**

DCI	Spécialités	Laboratoire et Origine	Forme galénique	Conditionnement
<b>Diazépam</b>	SEDUXEN® 5 mg	Gedeon Richter/ Hongrie	Cp	Unitaire / 100 Cp
<b>Carbamazépine</b>	TEGRETOL® 200 mg	Novartis / Italie	Cp	Unitaire / 50 Cp
	CARBAMAZEPINE® 200 mg	? / Canada	Cp	Vrac / 100 Cp
	ZEP® 200 mg	Gracune Pharmaceuticals / Inde	Cp	Unitaire / 100 Cp
	UMITOL® 200 mg	Umedica / Inde	Cp	Unitaire / 10 Cp
<b>Acide valproïque</b>	DEPAKINE® 200 mg	Sanofi / France	Cp	Vrac / 40 Cp
	DEPAKINE® Chrono 500 mg	Sanofi / France	Cp	Vrac / 30 Cp
	DEPAKINE® Sirop 150 ml	Sanofi / France	Sirop	Flacon / 150 ml
<b>Phénytoïne</b>	DIHYDAN® 100mg	Genopharm/France	Cp	Unitaire / 60 Cp

Cp : comprimé, DCI : Dénomination Commune Internationale

**Tableau 15 : Diversité des antiépileptiques détenus**

Nombre de variétés d'AED détenu	0	1	2	3
Pourcentage de pharmacies (%)	48	12	24	18

Lors de cette enquête, il est possible de noter que deux pharmacies situées près du marché détenaient plus d'une spécialité pour un même principe actif. Dans une de ces pharmacies, la carbamazépine était commercialisée sous trois noms de spécialités : Umitol®, Zep® et Tégrétol®. Dans l'autre, sous deux noms : Tégrétol® et Carbamazépine®. De même, quatre pharmacies détenaient deux formes galéniques différentes pour un même principe actif. Il s'agissait de l'acide valproïque commercialisé sous : Depakine® et Depakine Chrono®. Le diazépam qui peut être

utilisé comme antiépileptique a été retrouvé trois fois. La carbamazépine commercialisée sous le nom de spécialité Tégrétol® 200 mg a été le seul antiépileptique retrouvé chez les deux grossistes répartiteurs.

#### Modalités de dispensation

Le pharmacien était présent dans 24,0% des pharmacies au moment de l'enquête. Il faut également noter que le tiers des pharmacies (34,3%) donnaient les antiépileptiques sans ordonnance.

Les durées de traitement délivré aux patients étaient très variables, allant de 1 jour à 1 mois. Cependant, pour la moitié des pharmacies qui détenaient des antiépileptiques, cette durée était comprise entre 1 et 7 jours. Les différentes réponses obtenues sur la durée de traitement délivré sont résumées dans le Tableau 16.

**Tableau 16 : Durée du traitement délivré aux patients**

Durée de traitement délivrée	1 à 4 jours	5 à 7 jours	10 à 20 jours	1 mois	Durée de 10 comprimés	Selon l'état du malade	Non renseigné
Pourcentage de pharmacies (%)	27	28	6	11	6	11	11

Dans le cas où la spécialité prescrite était absente, les deux tiers des pharmacies (65%) déclaraient ne rien délivrer et dirigeaient le patient vers d'autres structures. Aucune d'entre elles n'avait déclaré remplacer le produit manquant par une autre spécialité renfermant un autre antiépileptique. La substitution serait donc pratiquée par 35% des pharmacies.

#### Stock et approvisionnement en médicaments

Le stock de chaque spécialité était constitué par 1 ou 2 boîtes au maximum. Les fréquences d'approvisionnement sont résumées dans la Tableau 17. Un peu plus de la moitié des pharmacies (54%) ne déclenchait une nouvelle commande

d'antiépileptique que lorsque la dernière boîte était délivrée. Or, l'approvisionnement se faisait, au mieux, une fois par jour ou tous les deux jours et cela ne concernait que 4% des pharmacies.

**Tableau 17 : Fréquence d'approvisionnement**

Fréquence d'approvisionnement	1 par jour ou tous les 2 jours	1 par semaine	Tous les 15 jours	Tous les mois	Variable	Non renseigné
Pourcentage de pharmacies (%)	4	13	8	4	54	17

**Acquisition des échantillons et éléments de coût**

Parmi les 20 structures (pharmacies et grossistes répartiteurs) détenant des antiépileptiques, 17 ont permis l'acquisition d'échantillons alors que trois l'ont refusée. Le détail des échantillons recueillis est résumé dans le Tableau 18 et 19. Cette constitution d'échantillons a permis d'évaluer le coût de la prise en charge thérapeutique en fonction des AED utilisés. Les résultats sont présentés dans le Tableau 19.

**Tableau 18 : Récapitulatif des étapes de l'étude menée sur le terrain**

Structures visitées	Nombre de sites d'enquête	Nombre de sites de prélèvement
33 (75% des pharmacies du district)	33	16
2 grossistes répartiteurs	2	1
Centre hospitalier	1	0
Centre sanitaire du district	1	0*

\* : aucun achat d'antiépileptique n'a été réalisé dans le centre sanitaire. En revanche, deux comprimés de phénobarbital 100 mg ont été donnés à titre gracieux.

**Tableau 19 : Echantillons prélevés dans les différentes structures étudiées**

Principe actif	Spécialité	Nombre d'officines	Nombre d'unités prélevées	Prix moyen par unité (VND)	Coût du traitement journalier* (VND)
Carbamazépine	Zep® 200 mg	1	10	400	1 800 (0,11€)
	Carbamazépine® 200 mg	1	10	800	3 500 (0,21€)
	Tégrétol® 200 mg	6	60	2 450 ± 362	10 800 (0,67€)
Phénytoïne	Dihydan® 100 mg	8	80	875 ± 139	2 600 (0,16€)
Acide valproïque	Dépakine® 200 mg	1	10	1 600	14 400 (0,9€)

\*coût moyen pour une personne adulte de 70 kg  
(NB : 16 000 VND ≈ 1 Euro)

Autres structures de mise à disposition des antiépileptiques

- **Le centre hospitalier du district de Long Xuyen**

Un entretien avec un neurologue du centre hospitalier nous a appris l'utilisation au sein de l'hôpital des antiépileptiques suivants :

- Topiramate
- Carbamazépine
- Acide valproïque
- Clonazépan
- Phénobarbital
- Gabapentine
- Diazépan

Nous lui avons demandé des échantillons mais aucun des AED cités n'a été donné. Selon ce praticien, environ 2 000 patients consultaient régulièrement pour épilepsie dans cet hôpital.

- **Le centre sanitaire d'aide aux épileptiques**

Il ne délivrait qu'un seul type de principe actif, le phénobarbital 100 mg, d'origine vietnamienne. Deux comprimés nous ont été délivrés. Le centre suivait régulièrement

52 patients. Les comprimés délivrés étaient conditionnés en vrac dans un flacon de 300 unités. Le flacon présenté portait, outre l'identification de l'antiépileptique, une date de péremption et un numéro de lot, indiquant une certaine qualité dans les informations sur le produit.

### **III.4.3.3 Discussion**

Bien que l'objectif de l'étude qui était d'évaluer la disponibilité des AED à Long Xuyen a été globalement atteint, des biais existent.

En effet, l'enquête principale a été réalisée, neuf fois sur dix, muni d'une lettre d'introduction des autorités sanitaires vietnamiennes. A la vue de ce document, les interlocuteurs ont pu se sentir obligés de répondre aux questions posées contrairement à ceux qui ne l'ont pas vu. Il est certain que la présentation de ce document a pu influencer la fiabilité des réponses données introduisant un premier biais dans l'étude. Toutefois, ce travail aurait été totalement impossible en l'absence de ces autorisations comme l'a montré notre expérience en début d'étude, dans l'enquête préliminaire. De même, l'absence d'interlocuteurs responsables et qualifiés au moment de l'enquête principale, tels que des pharmaciens, pouvait également introduire un biais du fait du manque de connaissance des personnes interrogées sur les médicaments et sur le fonctionnement intime de la pharmacie en matière d'approvisionnement. En effet, le pharmacien était présent dans seulement 24% des structures. Le manque de réglementation (Wondemagegnehu, 1999) et l'insuffisance d'inspections que déploraient Nguyen et Tomson en 1999 (Nguyen et Tomson, 1999) sont probablement, au moins en partie, la cause de cet absentéisme des pharmaciens et de la prépondérance de l'aspect commercial.

Il faut également noter qu'aucun "détaillant" n'a été inclus dans notre étude car, bien qu'il s'agisse du type de structure majoritairement présent dans le district de Long Xuyen, il était inexistant dans la zone d'étude. Cette absence a été pénalisante en termes de représentativité et constitue un autre biais.

Concernant l'acquisition des échantillons, le phénobarbital qui est l'AED préconisé par l'OMS en première intention dans les PED et qui a été classé par Nguyen et Tomson comme faisant partie des douze médicaments les plus délivrés dans les officines vietnamiennes en 1999 (Nguyen et Tomson, 1999), était indisponible. La

raison de cet imprévu a été son utilisation à visée toxicomaniaque, ce qui a incité les autorités vietnamiennes à limiter son accessibilité de façon drastique. L'absence de phénobarbital parmi les échantillons ne constituait pas une configuration idéale. Cependant, il n'était pas obligatoire que toutes les structures aient les mêmes médicaments - ce qui a été confirmé *a posteriori* - et, par ailleurs, le choix d'acquérir le médicament le moins cher à l'unité présentait l'avantage de donner une idée sur l'accessibilité financière des antiépileptiques pour les patients les plus démunis. Enfin, le fait que le recueil d'échantillons n'ait pas pu se faire au hasard peut aussi avoir introduit un biais. Toutefois, chaque structure ne détenant qu'une seule ou, au mieux, deux boîtes d'antiépileptiques, il n'a pas été possible de procéder autrement.

Malgré l'existence de ces biais, cette étude, réalisée dans les communes de My Long et My Binh qui constituent le "centre ville" du district de Long Xuyen, a permis d'avoir une vue d'ensemble sur la disponibilité des AED dans cette zone. Trente trois pharmacies ont été visitées, ce qui a représenté 75% des pharmacies du district de Long Xuyen. C'est un nombre important de pharmacies pour une zone d'étude de cette taille. Pour plus d'exhaustivité, des informations complémentaires ont été recueillies auprès de deux grossistes répartiteurs, du centre sanitaire du district de Long Xuyen et du département de neurologie de l'hôpital du district. Malgré la relative importance du nombre de structures, leur répartition ne permettait pas une bonne couverture pharmaceutique puisque 75% d'entre elles étaient concentrés autour du centre hospitalier et du principal marché local. Simonet avait également noté ce phénomène à Hanoi, la capitale du Vietnam, en 2001 (Simonet, 2001).

Les résultats de l'étude concernant la disponibilité des AED ont été plutôt bons. Quatre AED (carbamazépine, phénytoïne, acide valproïque et diazépam) parmi ceux qui sont présents dans la 12ème liste des médicaments essentiels de l'OMS ont été trouvés dans 19 pharmacies (57%). Le 5ème AED qui est le phénobarbital, en raison d'un usage détourné n'était disponible que dans le centre sanitaire du district de Long Xuyen et dans le centre hospitalier. Cette situation est très différente de celle des pays africains sub-sahariens francophones où le phénobarbital a toujours été l'AED le plus délivré. De même en 1985, la LICE rapportait que dans les pays asiatiques, le phénobarbital était l'AED le plus dispensé. Nguyen et Tomson l'avait même classé parmi les 12 médicaments les plus délivrés en 1999 au Vietnam dans

les pharmacies (Nguyen et Tomson, 1999). Les résultats de cette étude tendent à montrer un changement de pratique thérapeutique préférant la carbamazépine, disponible à 94% dans les pharmacies qui détenaient des AED.

Les origines et les caractéristiques des AED disponibles au cours de cette étude étaient très différentes. La plupart d'entre eux n'était pas des génériques mais des médicaments de marque. Toutefois, les génériques sont financièrement plus accessibles. Selon Pécoul et al. et Chirac, la production locale de médicaments varie d'un pays à l'autre dans les PED (Chirac, 1989 ; Pécoul et al., 1999). Tous les AED trouvés au Vietnam, excepté le phénobarbital 100 mg, étaient importés comme les autres médicaments. Les AED qui ont été prélevés dans les pharmacies durant cette étude étaient conditionnés unitairement, exceptée la carbamazépine conditionnée en vrac et étaient accompagnés des informations nécessaires à leur identification. Il faut également noter qu'aucun d'entre eux n'avait dépassé la date de péremption.

Le moins cher des AED était la spécialité Zep 200mg®. Le coût journalier était de 1,1 euros. Au moment de l'étude, le salaire moyen au Vietnam pour une personne travaillant dans le secteur public de la santé était de 29 dollars. Ce qui correspondait à 24 euros. En utilisant la spécialité Zep®, la prise en charge par mois était donc supérieure au dixième de son salaire. Aussi, le produit reste onéreux et non abordable pour les plus pauvres.

L'étude préliminaire a montré que 21% des pharmacies dispensaient les AED sans prescription médicale. Si la moitié d'entre elles a distribué les bons AED, l'autre moitié a dispensé des produits différents. Concernant les pharmacies privées, l'une des causes de ces erreurs pouvait être le manque de connaissance des personnes qui étaient présentes dans les structures. C'est ce qui avait également été rapporté par Simonet en 2001 (Simonet, 2001). Pour Nguyen et Tomson, l'absence des pharmaciens constituait un facteur aggravant du problème, comme dans notre étude (Nguyen et Tomson, 1999). La durée du traitement dispensé dans les pharmacies variait de 1 jour à 1 mois. Cette situation était aussi dépendante de l'état de santé des patients et de leurs moyens financiers. Dans plus de la moitié des cas, le traitement délivré permettait de couvrir une durée de 1 à 7 jours, ce qui est une période notoirement insuffisante étant donné la maladie traitée. Nguyen et Tomson en 1999, avait noté que la durée du traitement dispensé, toutes classes thérapeutiques confondues, était de 2,5 jours ou moins. Khe et al. ont montré dans un rapport de 2002 sur le Vietnam que ce problème concernait ceux qui habitaient

loin, car le coût des déplacements était élevé (Khe et al., 2002). Dans ces conditions, il n'est pas surprenant que la prise en charge thérapeutique ne puisse être adéquate. La non-disponibilité des AED dans les PED est un facteur de limitation important dans la prise en charge de l'épilepsie.

Cette étude a montré que les médicaments existent, mais pour des courtes durées de traitement. Or, l'épilepsie est une maladie qui nécessite la prise d'AED au long cours. Par conséquent des actions d'information et de sensibilisation des professionnels et des pouvoirs publics ainsi qu'une éducation thérapeutique des patients sont nécessaires pour que la prise en charge adéquate à long terme soit possible.

Article publié

“AEDs Availability and Professional Practices in Delivery Outlets in a City Center in Southern Vietnam”

Mac TL, Le VT, Vu AN, Preux PM, Ratsimbazafy V.

Epilepsia 2006;47:330-334.

## **III.5 Qualité des traitements**

Généralement, dans les PED, les médicaments présentent des qualités variables lorsqu'ils sont disponibles. C'est un problème qui touche aussi bien les PED que les pays développés. La qualité des médicaments est un facteur tout aussi déterminant que la « disponibilité » pour la réussite de la prise en charge de n'importe quelle pathologie, et notamment celle de l'épilepsie.

Il existe très peu de données portant sur la qualité des AED. La recherche bibliographique sur ce sujet, parmi les revues scientifiques de Medline, ne donne pratiquement aucun résultat. De même, le recensement des différentes données portant sur les médicaments de qualité inférieure et de leurs conséquences, proposé par Primo-Carpenter en 2006, n'a retenu aucune étude sur les AED (Primo-Carpenter, 2006).

Seule une étude publiée par Laroche et al en 2005 sur la qualité des AED en Mauritanie a été retrouvée (Laroche et al., 2005).

Les problèmes liés aux médicaments de qualité inférieure sont des problèmes de santé publique réels et qui sont d'actualité. C'est pour cette raison que, dans cette partie du travail, et dans un premier temps, une présentation succincte des médicaments de qualité inférieure sera faite. Dans un deuxième temps, une étude analytique des AED provenant de trois pays d'Asie du Sud Est sera présentée.

### **III.5.1 Les médicaments de qualité inférieure**

Les médicaments de qualité inférieure, familièrement appelés « médicaments de mauvaise qualité » sont définis par l'OMS comme des produits dont la composition et / ou les principes actifs ne répondent pas aux normes scientifiques. Ils sont par conséquent inefficaces et peuvent même être dangereux pour le patient. La qualité inférieure peut être le résultat d'une négligence, d'une erreur humaine, de ressources humaines et financières insuffisantes ou d'une contrefaçon (Bagozzi, 2007).

Dans cette définition, sont mentionnées différentes causes possibles de la qualité inférieure du médicament. Les médicaments de qualité inférieure peuvent, en effet, être des médicaments contrefaits (fabriqués illicitement), des malfaçons (mauvaise fabrication) ou des médicaments ayant subi des dégradations. Cependant, il faut noter que les données concernant les médicaments de qualité inférieure attribuée à la contrefaçon sont plus fréquemment retrouvées dans la littérature que celles attribuées à la malfaçon ou à la dégradation. De même, les données retrouvées concernent beaucoup plus les PED que les pays développés.

### **III.5.2 Marché des médicaments de qualité inférieure**

Les médicaments de qualité inférieure attribuée à la contrefaçon représenteraient plus de 10% du marché mondial des médicaments (FDA, 2007). Les recettes de ce commerce s'élèveraient à plus de 32 milliards de dollars US par an (Perioli, 2006). Ces problèmes peuvent affecter aussi bien les pays industrialisés que les PED, même si ces derniers restent les plus touchés (Balsler, 2006; Pincock, 2003). Une enquête effectuée par l'OMS sur les médicaments contrefaits dans 20 pays, de janvier 1999 à octobre 2000, a rapporté 60% de contrefaçons dans les pays pauvres et 40% dans les pays industrialisés (Barbureau, 2006).

L'estimation de la consommation de médicaments contrefaits ou de qualité inférieure dans les pays pauvres s'élève à 25% (Bagozzi, 2007). Toutefois, il s'agit d'une estimation globale. Il est évident que cette estimation ne reflète pas la situation de chaque PED et notamment ceux d'Asie du Sud Est. La part des produits de qualité inférieure sur le marché des médicaments en Thaïlande est estimée à 8,5% (Bagozzi, 2006), alors qu'au Pakistan, ce pourcentage s'élèverait à 50% (EFPIA, 2006). En Chine, elle serait au moins égale à 50% pour certains médicaments et atteindrait 85% pour certains principes actifs (Surendran, 2004; EFPIA, 2006).

### **III.5.2.1 Classes thérapeutiques concernées**

Les médicaments de qualité inférieure peuvent se retrouver parmi différentes classes thérapeutiques (Gruhler, 2006). Cependant, dans les PED, parmi toutes les classes thérapeutiques utilisées, les anti-infectieux (antibiotiques et antiparasitaires) sont certainement les plus touchés (Frankish, 2003). En effet, en avril 1999, l'OMS a répertorié, dans sa base de données sur les contrefaçons, 771 cas de médicaments de qualité inférieure. Plus de 45% de ces produits étaient des antibiotiques (GPHF, 2006). Il faut noter que 77% des cas provenaient des PED (Rassool, 2004). D'autres cas de contrefaçon de médicaments ont été communiqués à l'OMS de 1999 à 2002. Les antibiotiques ne représentaient alors plus que 28% des produits contrefaits et, les antipaludéens, 7% (OMS, 2006a).

La revue de la littérature effectuée dans cette thèse a confirmé les résultats communiqués par l'OMS. Parmi les antipaludéens, les principes actifs concernés étaient l'artesunate (Dondorp et al., 2004; Stephenson, 2001), la chloroquine (Shakoor et al., 1997), et la quinine (Basco, 2004; Gimenez et al., 1997). En ce qui concerne les anti-infectieux, il s'agissait de l'amoxicilline (Kenyon et al., 1994; Wondemagegnehu, 1999), la tétracycline (Okeke et Lamikanra, 1995), l'ampicilline (Okeke et Lamikanra, 2001; Nazerali et Hogerzeil, 1998), et la doxycycline (Prazuck et al., 2002).

### **III.5.2.2 Méthodes utilisées dans l'évaluation de la qualité des médicaments dans les PED**

#### Références et protocoles d'analyses

Les méthodes analytiques utilisées pour évaluer la qualité des médicaments dans les PED étaient majoritairement des méthodes d'analyses physico-chimiques. Les

protocoles d'analyses étaient généralement ceux proposés dans les différentes pharmacopées. Les pharmacopées britannique (Shakoor et al., 1997; Taylor et al., 1995; Le et al., 1998; Taylor et al., 2001; Syhakhang et al., 2004; Sulaiman et al., 2001) et américaine (Le et al., 1998; Adbi et al., 1995; Minzi et al., 2003; Syhakhang et al., 2004; Petralanda, 1995; Sulaiman et al., 2001; Yang et al., 2004) étaient celles qui étaient les plus souvent citées en référence. La pharmacopée européenne pouvait également servir de référence (Gimenez et al., 1997; Laroche et al., 2005). La pharmacopée française quant à elle, n'est pratiquement pas utilisée.

### Technique d'analyse et tests effectués

Les techniques analytiques utilisées dans les études de qualité des médicaments utilisés dans les PED étaient multiples. Elles pouvaient varier d'une simple technique de colorimétrie (Green et al., 2000; Stenson et al., 1998) ou de chromatographie sur couche mince (Kenyon et al., 1999; Basco, 2004) à des techniques sophistiquées utilisant des appareillages complexes notamment des spectrométries de masse (Alabdalla, 2005).

Les tests physico-chimiques proposés dans les pharmacopées étaient habituellement pratiqués sur les principes actifs du médicament. Ils portaient sur l'identité du principe actif (Minzi et al., 2003; Syhakhang et al., 2004), et surtout sur la teneur en principe actif des médicaments (Shakoor et al., 1997; Taylor et al., 1995; Taylor et al., 2001; Adbi et al., en 1995; Minzi et al., 2003; Syhakhang et al., 2004; Laserson et al., 2001; Petralanda, 1995; Wehrli et Sato, 1995; Gimenez et al., 1997; Sulaiman et al., 2001; Yang et al., 2004). La recherche des impuretés et des produits toxiques résiduels étaient beaucoup plus rarement prise en compte (Doenhoff et al., 2000).

Des contrôles galéniques ont également été effectués. Ces contrôles pouvaient porter sur le temps de dissolution de formes solides telles que les comprimés (Adbi et al., 1995; Minzi et al., 2003; Syhakhang et al., 2004; Sulaiman et al., 2001; Kayumba et al., 2004), ou sur leur temps de désagrégation et leur friabilité (Yang et al., 2004).

Pour les formes solides, l'uniformité de masse des unités de prise a également été vérifiée (Syhakhang et al., 2004).

En ce qui concerne les caractères organoleptiques, ils ont rarement été décrits. Toutefois quelques études ont montré l'importance de ce facteur dans l'identification de médicaments de qualité inférieure. Ainsi, une étude menée au Niger en 1997 à la suite d'observations de filaments dans des vaccins anti-méningites a été déterminante. Cette observation a permis d'éveiller les soupçons des professionnels de santé des ONG et la mise en place d'investigations sur les vaccins. Ces investigations ont mis en évidence une contrefaçon et ont permis de retirer les faux vaccins et de limiter leurs conséquences sanitaires (Pinel et al., 1997; Schmidt, 1999). Une autre étude menée par Newton et al. en 2001, a montré que des médicaments à base d'artésunate contrefaits avaient un goût acide prononcé (Newton et al., 2001).

L'état du conditionnement (Newton et al., 2001) et les informations qui y sont mentionnées (Newton et al., 2001; Le et al., 1998) ont également été pris en compte dans l'évaluation de la qualité des médicaments. Le bon état du conditionnement peut permettre de limiter la dégradation du médicament. Et les informations mentionnées contribuent au bon usage des médicaments en évitant les confusions et en alertant sur la péremption. Elles peuvent aussi contribuer à différencier les médicaments originaux des médicaments contrefaits.

### *Défectuosité des médicaments de qualité inférieure*

Parmi tous les défauts de qualité observés sur les médicaments de qualité inférieure, les défauts portant sur le principe actif sont les plus fréquemment observés. C'est un constat habituel puisque le principe actif est l'élément clé du médicament. Il est aussi le plus testé (Cf. paragraphe suivant). Il est donc possible d'observer à travers les études de qualité des médicaments, des cas de médicaments sous dosés ou sur dosés (Reidenberg et Conner, 2001; Bruneton, 2006; Basco et al., 1997). Des cas de médicaments dont le principe actif original, onéreux, est remplacé par un produit moins cher peuvent être également notés. Dans les cas les plus extrêmes, le principe actif peut être absent (OMS, 1995) ou remplacé par un autre produit qui peut, parfois, être toxique. Les défauts liés à une absence de principe actif ou son remplacement par un autre produit sont généralement attribués à la contrefaçon. Selon l'OMS, 60% des 325 cas de médicaments de qualité inférieure parmi les 771

cas totaux rapportés en 1999, n'avaient pas de principe actif (Rassool, 2004). Ils sont considérés comme des médicaments contrefaits. Des études spécifiques sur des médicaments contenant l'antipaludéen « artesunate » dans 4 pays asiatiques (Myanmar, Thaïlande, Cambodge et Vietnam), en 2000-2001 et 2002-2003, ont montré que 38%, puis 58% des échantillons ne contenaient pas de principe actif (Bietry, 2006).

La présence d'impuretés dans le médicament est également considérée comme un défaut de qualité (Videau, 2002). Différents guides préconisent leur recherche (Exemple : Pharmacopée Européenne). Quelques études mettent en avant la présence ou non des impuretés pour apprécier la qualité des échantillons de médicaments (Doenhoff et al., 2000; Appleton et Mbaye, 2001).

Une défaillance des propriétés galéniques des médicaments analysés étaient également notée. Ainsi, des défauts dans les temps de dissolution ou de désagrégation des médicaments sous forme comprimée avaient été montrés, de même que dans la friabilité (Yang et al., 2004).

A coté des défauts de qualité sur le médicament lui-même, des défauts dans le conditionnement et sur les informations mentionnées ont aussi été rapportés. Ainsi des problèmes d'hologramme avaient été observés sur des médicaments anti-malariques. Il s'est avéré que ces médicaments étaient des faux médicaments (Aldhous, 2005).

### Origine des médicaments de qualité inférieure

La provenance des médicaments de qualité inférieure retrouvés dans les PED est difficilement identifiable. Dans le cas d'un médicament de qualité inférieure due à une dégradation involontaire, le médicament était initialement de bonne qualité. Le fabricant ne peut donc pas être qualifié de producteur de médicaments de qualité inférieure. De même, la plupart des PED n'ont généralement pas de réglementations pharmaceutiques rigoureuses contrairement aux pays développés (Li Wan Po, 2001). Ces pays permettent alors la production, la vente, ou l'importation de médicaments dont la qualité peut être insuffisante.

Pour les médicaments de qualité inférieure liée à la contrefaçon, tous les pays peuvent être concernés. Bien que l'origine de ces médicaments soit généralement

difficile à retrouver, il semblerait que les pays les plus touchés soient aussi des pays producteurs. C'est notamment le cas des PED en Asie (Wertheimer et al., 2003).

### Conséquences de l'utilisation des médicaments de qualité inférieure

L'utilisation des médicaments de qualité inférieure a des effets néfastes pour les malades. Les conséquences sont dépendantes de l'état du patient, de la pathologie dont il souffre et de la « qualité » des médicaments au moment de leur utilisation.

Dans le cas où le médicament ne contient pas assez ou pas du tout de principe actif, l'effet thérapeutique obtenu sera insuffisant voire nul. En infectiologie, ce type de médicaments conduit inéluctablement à la résistance des agents infectieux, de quelle nature qu'ils soient (bactérie, virus, parasite ou champignon) et à l'aggravation de l'état du malade. La résistance aux anti-infectieux (antibiotiques et antiparasitaires) est fréquemment évoquée dans la littérature (Shakoor et al., 1997; Taylor et al., 1995; Minzi et al., 2003; Syhakhang et al., 2004; Taylor et al., 2001; Laserson et al., 2001; Newton et al., 2001; Abdo-Rabbo et al., 2005). De même dans ces conditions, chez la femme adoptant une contraception médicamenteuse, il est possible que la méthode ne préserve pas de la grossesse (Reidenberg et Conner, 2001; Csillag, 1998).

Il est aussi possible que le médicament ait une activité excessive. Le patient peut alors guérir de sa maladie mais souffrir d'effets indésirables voire toxiques (Taylor et al., 2001; Syhakhang et al., 2004; Minzi et al., 2003).

Outre l'aggravation de la maladie et / ou des effets indésirables, les conséquences de l'utilisation de médicaments de qualité inférieure peuvent être dramatiques (Rozendaal, 2001; Csillag, 1998; Trouiller, 1996; Newton et al., 2002). Cette situation est rencontrée chaque fois que le principe actif du médicament est remplacé par un produit toxique.

Quelques exemples d'accidents dus aux médicaments de qualité inférieure sont cités ci-dessous :

- « 192 000 cas de décès en Chine suite à l'absorption de faux médicaments en 2001 », le caractère contrefait de ceux-ci n'était toutefois pas spécifié, et la nature des produits, non précisée (Cockburn et al., 2006; Datz, 2006) ;

- « au Nigeria en septembre 1990, 109 enfants sont morts après l'absorption d'un sirop contre la toux contenant du diéthylène glycol » (Hamel, 2006) ;
- « au Bangladesh entre 1990 et 1993, 339 enfants ont absorbé un élixir de paracétamol contenant en fait de l'antigel pour moteur, 70% d'entre eux n'ont pas survécu » (Hamel, 2006) ;
- « en 1996, près de 100 enfants meurent en Haïti après l'ingestion d'un sirop antitussif contaminé par de l'antigel » (Reconnaissance International, 2006) ;
- « en 1999, au moins 30 personnes sont mortes au Cambodge après avoir absorbé des antipaludéens contrefaits contenant de la sulfadoxine-pyriméthamine (un ancien anti-paludéen moins efficace) mais vendus sous le nom d'artésunate » (Bagozzi, 2007).

Outre les atteintes physiques, il faut aussi noter les conséquences psychologiques sur les malades, les professionnels de santé, les laboratoires pharmaceutiques et les distributeurs, provoquant un manque de confiance dans les médicaments (OMS, 2006a).

### **III.5.2.3 Qualité des antiépileptiques**

Selon Meinardi et al., la disponibilité de médicaments de qualité ne serait pas garantie en Asie (Meinardi et al., 2001). Cependant aucune étude concrète ne l'a montré. Dans le cas particulier du Vietnam, la réforme nommée « Doi Moi » des années 1980 a permis une amélioration considérable de l'approvisionnement et de l'accessibilité des médicaments. Malheureusement, le manque de réglementation et l'insuffisance des inspections du marché des médicaments n'ont pas permis d'en prévoir et d'en contrôler la qualité (Nguyen et Tomson, 1999). Wondemagegnehu faisait le même constat en 1999 (Wondemagegnehu, 1999).

Comme nous l'avons vu précédemment, une étude concernant les AED a retenu notre attention. Elle a été menée par Laroche et al. en Mauritanie en 2005 (Laroche et al., 2005). L'antiépileptique concerné était le phénobarbital, sous forme comprimée. L'évaluation de la qualité de ces médicaments portait sur la teneur en

principe actif, les propriétés galéniques (temps de désintégration, résistance à l'écrasement) et l'uniformité de masse. Cette étude a montré que les médicaments utilisés en Mauritanie étaient dans l'ensemble de bonne qualité. Il faut cependant noter une exception concernant des antiépileptiques provenant du Maroc qui étaient surdosés.

### **III.5.3 Evaluation de la qualité des antiépileptiques dans trois pays d'Asie du Sud Est**

#### **III.5.3.1 Méthode**

##### **Définition d'un échantillon**

Chaque échantillon était formé de 10 comprimés. En effet, 10 comprimés permettaient la réalisation d'études analytiques sans porter préjudice aux populations locales en diminuant encore plus la disponibilité des AED dans les pharmacies ; ces dernières détenaient généralement une seule boîte de chaque antiépileptique.

##### **Prélèvement des échantillons**

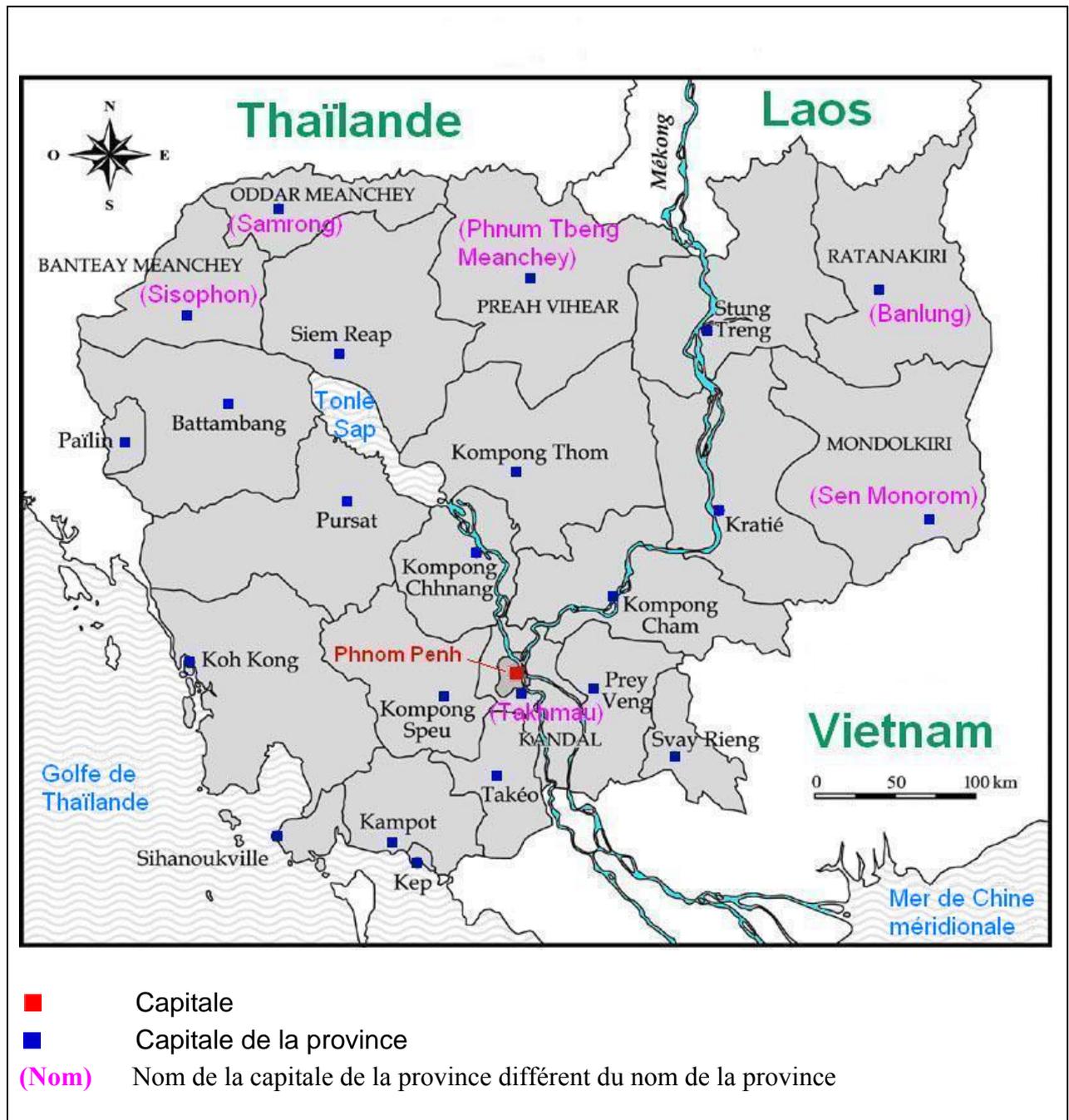
Les échantillons de médicaments antiépileptiques ont été prélevés dans trois pays : Cambodge, Laos et Vietnam. Ces échantillons n'étaient pas prélevés de façon aléatoire et le mode de prélèvement pouvait varier d'un pays à l'autre.

##### **Echantillons cambodgiens :**

Ceux provenant du Cambodge ont été prélevés par un neurologue dans différentes villes et provinces : Phnom Penh (la capitale) et Kampong Som. Les provinces étaient : Province de Kampot; Province de Kampong Chhnay; Province de Banteay Meanchey; Province de Kampong; Province de Kampong Thom; Province de Pursat; Province de Siem Reap; Province de Battambang; Province de Ratanakiri; Province

de Svay Rieng. Les échantillons représentaient l'ensemble des antiépileptiques disponibles (Figure 4).

**Figure 4 : Villes et provinces du Cambodge**





### Echantillons vietnamiens :

Les échantillons provenant du Vietnam ont été ceux prélevés lors de l'étude sur la disponibilité des AED (Cf. paragraphe « Evaluation de la disponibilité des AED au Vietnam »). Les échantillons provenaient des pharmacies et grossistes répartiteurs situés dans deux communes (My Long et My Binh) centre ville du district de Long Xuyen. Les échantillons prélevés étaient les antiépileptiques les moins coûteux (Mac et al., 2006).

### **Description de l'échantillon**

#### Type de conditionnement et mentions portées

Le type de conditionnement (vrac ou unitaire), ainsi que les informations (nom de spécialité, dénomination commune internationale (DCI), dosage, numéro de lot, nom du fabricant le cas échéant, date de péremption) mentionnées sur le conditionnement ont été relevés.

#### Forme galénique

Tous les antiépileptiques prélevés se présentaient sous la forme comprimé. L'intégrité de la forme galénique et l'homogénéité de son aspect et de sa couleur étaient notées.

### **Analyse des médicaments**

- **Uniformité de masse des comprimés constituant chaque échantillon**

Les normes utilisées dérivait de celles proposées par la Pharmacopée européenne. En effet, cette dernière fait référence à 20 formes solides pour la détermination de la masse moyenne. La masse de chaque forme solide est comparée à cette masse moyenne et les écarts de masse tolérés pour chaque forme solide sont dépendants de la masse moyenne (Tableau 20).

**Tableau 20 : Uniformité de masse des comprimés**

<b>Poids moyen</b>	<b>Ecart limite pour un comprimé</b>	<b>Ecart toléré pour les 20 comprimés</b>
X < 80 mg	± 10%	20%
80 mg < X < 250 mg	± 7%	15%
X > 250 mg	± 5%	10%

X : poids moyen des comprimés testés

Ainsi, les comprimés composant chacun de nos échantillons ont été pesés individuellement. Puis la masse moyenne a été déterminée. Cette masse moyenne a ensuite été comparée à la masse de chaque comprimé précédemment pesé.

La masse du comprimé était considérée comme satisfaisante si sa valeur était comprise dans un intervalle de  $\pm 10\%$  par rapport à la masse moyenne de l'échantillon. En effet, la masse moyenne de chaque échantillon a été < 80 mg.

- **Teneur en principe actif**

Pour l'ensemble des échantillons d'antiépileptiques recueillis, la mesure de la teneur du principe actif a été réalisée dans le Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges (EA 3838).

**Préparation des gammes de calibrage**

Une solution étalon mère de carbamazépine ou de phénytoïne, à la concentration de 1 g/L, a été préparée par solubilisation de 1 mg de carbamazépine ou de phénytoïne sous forme de substance pure dans 1 mL de méthanol. Des solutions étalons filles ont été préparées par dilution au cinquième, au dixième et au vingtième de la solution étalon mère dans un mélange eau / méthanol (30/70 ; v/v). Les points de gamme obtenus étaient de 200 mg/L, 100 mg/L et 50 mg/L.

### Préparation des échantillons

Chaque comprimé a été dissous dans un mélange eau / méthanol (30/70 ; v/v) en utilisant une dilution permettant d'obtenir une solution mère de concentration théorique égale à 1 g/L. Cette solution mère a ensuite été mise dans un bac à ultrasons pendant 15 minutes pour améliorer la dissolution. Des solutions filles aux concentrations théoriques de 200 mg/L et 100 mg/L ont été préparées pour la carbamazépine et la phénytoïne, respectivement.

### Matériel et méthodes

La technique d'analyse utilisée a été la chromatographie liquide haute performance (CLHP) avec détection en ultraviolets.

La séparation chromatographique en mode isocratique a été réalisée à l'aide d'une pompe (Modèle 510, WATERS) sur une colonne Nucléosil C18, 150 x 4,6, 5 µm (MACHEREY-NAGEL). 40 µL de solution étaient injectés (injecteur de type 712 WISP, WATERS) et la détection, réalisée à l'aide d'un détecteur SPD-6AV (SHIMADZU) à 220 nm. La teneur de chaque comprimé a été définie par comparaison avec la gamme de calibrage du principe actif correspondant.

### Essais préliminaires

Avant de réaliser le dosage des échantillons d'antiépileptiques prélevés, la méthode a été validée par le dosage de la phénytoïne contenue dans des comprimés commercialisés en France. Ces quatre comprimés « de référence », d'une teneur théorique de 100 mg, ont été prélevés à la Pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges. Ces comprimés ont été traités comme décrit précédemment. Les 4 solutions mères, à 1 g/L, ont été conservées à température ambiante pendant 24 heures. A 1 heure (H1), à trois heures (H3), à quatre heures et demie (H4.5), et à vingt quatre heures (H24) des solutions filles, à la concentration de 100 mg/L, ont été préparées et analysées.

Les résultats ont été considérés comme acceptables si les valeurs mesurées étaient comprises dans un intervalle de 90% à 110% de la valeur théorique, et ce, tout au long des 24 heures de conservation de la solution mère.

### Reproductibilité et linéarité de la méthode

La linéarité de la méthode a été vérifiée pour chaque composé ayant une concentration comprise entre 50 et 200 mg/L. Le coefficient de corrélation est généralement supérieur à 0,99. Les tests effectués en intra et inter dosages montrent que la reproductibilité et la sensibilité sont satisfaisantes avec une erreur relative moyenne et un coefficient de variation inférieurs à 15%.

### Analyse des résultats des dosages des échantillons prélevés au Laos, Cambodge et Vietnam

Pour chaque échantillon, un comprimé avait une teneur considérée comme satisfaisante si cette teneur était comprise dans un intervalle de  $\pm 10\%$  par rapport à la valeur théorique de teneur en principe actif et l'échantillon était considéré comme satisfaisant si tous les comprimés constitutifs respectaient ce critère.

## **III.5.3.2 Résultats**

Au total, 94 échantillons ont été prélevés. 40 provenaient du Cambodge, 37 du Laos et 17 du Vietnam. Le détail du prélèvement des échantillons est présenté dans le Tableau 21. Les caractéristiques (forme galénique, type de conditionnement) et les informations (DCI, Date de péremption) présentes sur chaque échantillon sont présentées dans les Annexes. Les Annexes 1, 2, 5, 6 et 9 concernent les échantillons provenant du Cambodge ; les annexes 11, 12, 13 et 14 concernent le Laos ; les annexes 19 et 21, le Vietnam.

A l'exception des échantillons CP-2, CP-3, CPh-4, CPh-12, CPh-13 et LP-2 (Annexes 5,6,9 et 11) qui comptaient respectivement 8, 7, 20, 20, 20 et 12 comprimés d'AED, tous les autres échantillons en comptaient 10.

Au Cambodge, les quatre antiépileptiques de première génération étaient disponibles, donc prélevés : acide valproïque, carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne. Pour le Laos, le phénobarbital a été le seul prélevé. Au Vietnam, selon les lieux de prélèvement la phénytoïne, la carbamazépine ou l'acide valproïque pouvaient être les moins chers.

Le dosage de l'acide valproïque (5 échantillons) qui nécessite des techniques analytiques particulières, complexes et coûteuses n'a pas été réalisé. Tous les autres AED (carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne) ont été analysés. L'analyse de l'ensemble des comprimés composant chaque échantillon a été faite pour 16 échantillons du Vietnam et 16 échantillons du Laos. Sur les autres échantillons du Laos (21 échantillons) et sur les 36 provenant du Cambodge, seuls deux comprimés de chaque échantillon ont été analysés (Tableau 22).

Tous les comprimés d'AED provenant du Cambodge, Laos et Vietnam étaient de couleur blanche, uniformément. L'intégrité de la forme galénique a été conservée. Les comprimés étaient soit conditionnés en vrac, et prélevés dans des boîtes ou des poches, soit sous blister. Les informations concernant les échantillons conditionnés en vrac avaient été rapportées par les enquêteurs. Il s'agissait d'informations élémentaires permettant d'identifier l'antiépileptique recueilli (nom de spécialité) et son dosage. Pour ceux conditionnés sous blister, les mentions relatives au nom de spécialité, au dosage, à la date de péremption et au numéro de lot ont été recueillies par nos soins. Ces informations étaient présentes sur tous les antiépileptiques conditionnés sous blister excepté ceux des échantillons CP-3, CP-4, CP-6, CPh-5, LP-4, et LP-17 (Annexes 5, 9, 11 et 12) où les mentions « date de péremption » et « numéro de lot » manquaient. Les informations sur l'origine et le fabricant étaient parfois absentes (Annexes 1,2,5,6,9,11,12,13,14,19 et 21).

Le test de l'uniformité de masse a été effectué pour les échantillons dont la totalité des comprimés (10 comprimés) a été dosée. Les résultats de ces tests ont été conformes aux exigences. Pour les échantillons dont deux comprimés seulement ont été dosés, le test d'uniformité de masse n'a pas été réalisé. C'était le cas pour la totalité des échantillons provenant du Cambodge et pour plus de la moitié (21 échantillons) de ceux originaires du Laos.

Le dosage du principe actif des AED provenant du Cambodge a donné des résultats satisfaisants pour la totalité des comprimés de carbamazépine (13 échantillons) (Annexes 3 et 4). La teneur en principe actif des comprimés de phénytoïne analysés a été satisfaisante pour 4 des 7 échantillons (Annexe 10). Dans chacun des 3 autres échantillons de phénytoïne (CP-1 ; CP-4 et CP-5), au moins un comprimé avait une teneur non satisfaisante.

**Tableau 21 : Composition des échantillons d'antiépileptiques du Cambodge, Laos et Vietnam**

DCI	Dosage	Prélèvement du Cambodge		Prélèvement du Laos		Prélèvement du Vietnam	
		Nombre d'échantillons	Nombre de comprimés	Nombre d'échantillons	Nombre de comprimés	Nombre d'échantillons	Nombre de comprimés
Acide valproïque	500 mg Chrono	3	30	-	-	1	10
	200 mg	1	10	-	-	-	-
Carbamazépine	200 mg	13	130	-	-	8	80
Phénytoïne	100 mg	7	65	-	-	8	80
Phénobarbital	100 mg	15	170	32	322	-	-
	60 mg	-	-	4	40	-	-
	50 mg	1	20	1	10	-	-
Total		40	425	37	372	17	170

DCI : Dénomination Commune Internationale

**Tableau 22 : Nombre de comprimés dosés dans chaque échantillon**

DCI	Cambodge			Laos			Vietnam		
	Nbre total d'échantillons	Dosage sur 10 cp	Dosage sur 2 cp	Nbre total d'échantillons	Dosage sur 10 cp	Dosage sur 2 cp	Nbre total d'échantillons	Dosage sur 10 cp	Dosage sur 2 cp
Acide valproïque	4	-	-	-	-	-	1	-	-
Carbamazépine	13	-	13	-	-	-	8	8	-
Phénytoïne	7	-	7	-	-	-	8	8	-
Phénobarbital	16	-	16	37	16	21	-	-	-

DCI : Dénomination Commune Internationale ; Nbre : Nombre ; cp : comprimés ; - : dosage non effectué.

Ces comprimés étaient tous sous dosés et avaient une teneur en principe actif comprise entre -10% et -15% de la teneur théorique (Annexe 10). Concernant le phénobarbital, la totalité des comprimés de 12 échantillons (sur 16) avait une teneur satisfaisante. Quatre échantillons (CPh-7, CPh-9, CPh-10 et CPh-14) sur 16 n'étaient pas satisfaisants (Annexes 7 et 8). Ils comportaient tous au moins un comprimé sous dosé (teneur dans la fourchette [-10% ; -15%] de la teneur théorique) ou surdosé (teneur dans la fourchette [10% ; 15%]) (Annexes 7 et 8).

Pour le Laos, parmi les échantillons de phénobarbital dans lesquels la totalité (16 échantillons) des comprimés ont été dosés, 8 échantillons avaient une teneur satisfaisante (Annexes 15 et 16). Parmi les 8 autres échantillons, 7 comportaient des comprimés sous dosés (teneur dans la fourchette [-10% ; -15%] voire au-delà de -15%) (LP-4, LP-7 à LP-9, LP-14 à LP-16) (Annexes 15 et 16). Le dernier échantillon comptait un comprimé surdosé (teneur dans la fourchette [10% ; 15%]) (LP-5) (Annexe 15). Quant aux échantillons dans lesquels seuls deux comprimés avaient été dosés, 14 échantillons étaient satisfaisants, et 7 échantillons comportaient des comprimés sous dosés (teneur dans la fourchette [-10% ; -15%] voire au-delà de -15%) (LP-19, LP-29 à LP-31, LP-35 à LP-37) (Annexes 16, 17 et 18).

Concernant le Vietnam, l'ensemble des résultats est réuni dans le Tableau 23. Aucun échantillon de carbamazépine n'était satisfaisant. Chaque échantillon comportait au moins un comprimé sous dosé (teneur dans la fourchette [-10% ; -15%] voire au-delà de -15%) (Annexe 20). Aucun échantillon de phénytoïne n'était, non plus, satisfaisant. Les comprimés constitutifs étaient en sous ou en surdosage (Annexe 22).

**Tableau 23 : Résultats des analyses effectuées sur 16 échantillons d'AED, district de Long Xuyen, Vietnam, 2003**

Numéro d'échantillon	Nom de spécialité	Uniformité de masse		Teneur en principe actif		
		Satisfaisante N (masse : m ± ds)	Non satisfaisante N	Satisfaisante N (teneur en PA : m ± ds)	Sous dosage N (teneur en PA : m ± ds)	Surdosage N (teneur en PA : m ± ds)
1	Carbamazépine®	10 (293 ± 4 mg)	0	4 (191,96 ± 4,72 mg)	6 (147,45 ± 25,55 mg)	0
2	Zep®	10 (245 ± 3 mg)	0	9 (189,94 ± 6,14 mg)	1 (166,70 mg)	0
3	Tégréto®	10 (280 ± 2 mg)	0	0	10 (141,97 ± 23,77 mg)	0
4	Tégréto®	10 (280 ± 4 mg)	0	1 (183,37 mg)	9 (134,68 ± 30,03 mg)	0
5	Tégréto®	10 (281 ± 2 mg)	0	1 (183,47 mg)	9 (135,89 ± 24,46 mg)	0
6	Tégréto®	10 (280 ± 2 mg)	0	9 (189,83 ± 6,32 mg)	1 (172,10 mg)	0
7	Tégréto®	10 (281 ± 3 mg)	0	5 (186,82 ± 4,38 mg)	5 (136,44 ± 23,84 mg)	0
8	Tégréto®	10 (279 ± 3 mg)	0	4 (189,12 ± 4,83 mg)	6 (141,33 ± 19,65 mg)	0
9	Dihydan®	10 (174 ± 3 mg)	0	2 (96,83 ± 1,05 mg)	6 (82,34 ± 7,07 mg)	2 (117,59 ± 5,03 mg)
10	Dihydan®	10 (177 ± 3 mg)	0	7 (100,03 ± 3,57 mg)	0	3 (133,28 ± 18,00 mg)
11	Dihydan®	10 (177 ± 2 mg)	0	2 (105,06 ± 1,32 mg)	6 (72,03 ± 4,11 mg)	2 (123,42 ± 9,01 mg)
12	Dihydan®	10 (177 ± 2 mg)	0	6 (100,11 ± 6,34 mg)	3 (75,87 ± 1,32 mg)	1 (110,38 mg)
13	Dihydan®	10 (177 ± 1 mg)	0	2 (97,07 ± 3,57 mg)	1 (75,60 mg)	7 (156,03 ± 18,25 mg)
14	Dihydan®	10 (178 ± 2 mg)	0	1 (101,64 mg)	8 (74,21 ± 8,78 mg)	1 (115,24 mg)
15	Dihydan®	10 (177 ± 3 mg)	0	1 (100,07 mg)	9 (71,94 ± 7,37 mg)	0
16	Dihydan®	10 (177 ± 1 mg)	0	2 (97,10 ± 5,44 mg)	7 (79,29 ± 9,56 mg)	1 (111,73 mg)
<b>Total</b>		<b>160</b>	<b>0</b>	<b>56</b>	<b>87</b>	<b>17</b>
N : effectif      m : moyenne      sd : deviation standard						

### III.5.3.3 Discussion

Dans notre étude, 4 types d'AED présents dans trois pays d'Asie du Sud Est, Cambodge, Laos et Vietnam, ont été prélevés. Trois sur quatre ont fait l'objet d'une analyse de qualité. L'étude macroscopique a montré que ces AED avaient conservé leur forme galénique et une homogénéité de couleur. Dans le cas où les AED possédaient un conditionnement unitaire de type blister (61 sur 89 échantillons analysés soit 68,5%), les informations portées sur ce conditionnement permettaient au minimum l'identification de l'antiépileptique et son dosage. Il en était de même pour les informations rapportées par les enquêteurs pour les antiépileptiques conditionnés en vrac. Pour ceux qui ont subi le test de l'uniformité de masse, les résultats ont été satisfaisants. Cependant, la teneur en principe actif des différents échantillons donnait des résultats très mitigés.

Ainsi, sur les échantillons formés de comprimés contenant de la carbamazépine, 62% (13 échantillons sur 21 au total) étaient satisfaisants. Pour le phénobarbital, ce pourcentage s'élevait à 64% (34 échantillons sur 53 au total). Avec la phénytoïne, il chutait à 27% (4 échantillons sur 15 au total).

Il est également possible de noter que les AED provenant du Vietnam étaient de moins bonne qualité en comparaison à ceux provenant du Cambodge ou du Laos. En effet, aucun des échantillons provenant du Vietnam ne répondait aux critères d'acceptation : chacun possédait au moins un comprimé ayant une teneur en principe actif non satisfaisante. Les comprimés étaient soit sous dosés, et c'était le cas pour l'ensemble des échantillons de carbamazépine, soit surdosés, cas majoritaire pour les échantillons de phénytoïne. Pour le Cambodge, 80,5% (29 échantillons sur 36) des échantillons étaient satisfaisants et, pour le Laos, 59,5% (22 échantillons sur 37).

Il faut cependant souligner un certain nombre de biais dans les résultats présentés. Un échantillon était considéré comme satisfaisant quand l'ensemble des comprimés constitutifs étaient satisfaisants, et cela, indépendamment du nombre de comprimés dosés. Or, il existe des échantillons de 10 comprimés et d'autres, pour lesquels seulement deux comprimés ont été dosés. Les résultats satisfaisants des échantillons de 10 comprimés ont été comptabilisés avec ceux ayant seulement 2 comprimés dosés. Ce cas de figure est rencontré dans la présentation des résultats

du Laos (21 échantillons à base de phénobarbital analysés sur deux comprimés) mais aussi pour l'ensemble des échantillons des trois antiépileptiques prélevés au Cambodge.

Il faut également noter que ces résultats ne sont pas représentatifs à l'échelle des trois pays. Ils ne reflètent qu'une partie du découpage administratif (commune, district, province) pour chacun d'entre eux. Le plus petit découpage géographique étudié était celui du Vietnam. Les échantillons y ont été recueillis sur deux communes, centre ville d'un seul district. Quant au Laos, ils provenaient de 4 districts de Vientiane. Enfin, pour le Cambodge, les échantillons étaient issus de différentes provinces et villes.

De même, les échantillons d'AED ont été recueillis suivant des critères différents pour chaque pays étudié. Pour le Vietnam, il s'agissait des AED les moins onéreux. Concernant le Laos, le phénobarbital a été le seul étudié. Et au Cambodge, les antiépileptiques prélevés ont été ceux disponibles. Ces critères de sélection ont pu écarter des AED disponibles en Asie autres que les trois présentés dans cette étude et de qualités différentes de celles trouvées ici.

Dans notre cas, l'évaluation de la qualité des AED a été faite au travers de l'observation des caractères organoleptiques des échantillons, de l'uniformité de masse et de la teneur en principe actif contenu dans les comprimés par rapport aux valeurs théoriques. Il aurait été intéressant de pratiquer d'autres analyses, notamment l'étude de la friabilité des comprimés et le test de dissolution. De même, la recherche des impuretés et de la nature des excipients aurait pu compléter ces analyses.

Enfin, il aurait été intéressant de comparer les résultats obtenus avec ceux issus des méthodes de dosage utilisées par les fabricants français pour contrôler leurs productions.

La qualité des AED provenant du Cambodge et du Laos peut être considérée comme acceptable. Les résultats non satisfaisants des échantillons du Vietnam peuvent avoir différentes causes. Selon Shakoore et al., il est très difficile d'attribuer la non-conformité des échantillons à telle ou telle raison (Shakoore et al., 1997). Il faudrait disposer de l'historique de la vie du médicament depuis la fabrication (procédé de fabrication, informations sur l'origine des constituants), jusqu'au moment de son utilisation par le patient. Sans ces renseignements et notamment ceux sur la

fabrication, que seules les industries pharmaceutiques détiennent, on ne peut émettre que des hypothèses (Legris, 2005). L'OMS conseille de contacter le fabricant mentionné sur le conditionnement des médicaments mais aussi les autorités de régulation pharmaceutique des pays de commercialisation et de fabrication pour l'évaluation de la qualité des médicaments, particulièrement dans les cas de contrefaçons (OMS, 2000).

Cependant, parmi les hypothèses envisageables, il est possible de citer comme facteurs contribuant à la qualité inférieure des antiépileptiques analysés, pour le Vietnam en particulier, de mauvaises conditions de conservation. Ces dernières peuvent avoir provoqué une dégradation des constituants du médicament, et notamment le principe actif et / ou une modification de ses propriétés galéniques. En effet, les médicaments prélevés au Vietnam étaient majoritairement issus de pharmacies dépourvues de système de climatisation. Par ailleurs, les médicaments étaient disposés dans les officines de manière à être accessibles à la vue des passants mais qui les exposaient dans des vitrines, au soleil (Mac et al., 2006). Les médicaments étaient par conséquent constamment exposés à la lumière, à la chaleur et à l'humidité ambiante caractéristiques des conditions climatiques locales. Ces facteurs climatiques ont pu avoir un impact sur les antiépileptiques, expliquant, au moins en partie, les mauvais résultats rencontrés. Cet argument est appuyé par le fait que, au Vietnam, les meilleurs résultats de teneur en principes actifs étaient obtenus avec les échantillons prélevés dans les pharmacies d'Etat qui avaient la particularité d'être climatisées. Enfin, un tel phénomène a déjà été montré dans des études portant sur d'autres classes thérapeutiques où les conditions climatiques tropicales, simulées ou réelles, avaient compromis la stabilité des médicaments (Ballereau et al., 1997; Risha et al., 2003).

Article accepté

“Availability and Costs of AEDs and Quality of Phenobarbital in Vientiane Municipality, Lao PDR”

Odermatt P, Ly S, Simmala C, Angerth T, Phongsamouth V, Mac TL, Ratsimbazafy V, Gaulier JM, Strobel M, Preux PM.

Neuroepidemiology 2007.

# IV CONCLUSION ET PERSPECTIVES

## IV.1 Conclusion

Les travaux réalisés dans cette thèse nous ont permis d'avoir un aperçu sur ce que peuvent être la disponibilité et la qualité des AED en Asie. A notre connaissance, les données présentées ici font partie des rares travaux évaluant la disponibilité des AED et leur qualité en Asie. A l'issue de l'étude effectuée au Vietnam, il nous est possible de dire que les AED étaient disponibles. Il s'agissait d'AED de première génération, exclusivement. Il faut également noter que la répartition hétérogène des structures de délivrance des AED ne permet pas une bonne couverture géographique. Ces structures sont pour la plupart regroupées en un seul lieu. L'impact de la disponibilité des médicaments au sein de la population est donc amoindri. Les personnes habitant loin du centre ville ont, en plus des frais médicamenteux, à prendre en charge les frais de déplacement. Il faut également noter que les quantités détenues et les délais d'approvisionnement ne permettaient pas d'assurer la continuité des traitements. Notons que les structures étudiées dans ce travail sont des structures officielles. Pour ce qui est de la qualité des AED disponibles, elle semble globalement satisfaisante puisque les AED prélevés au Cambodge et au Laos répondent aux normes de qualité que nous avons fixées. Toutefois, celle des AED provenant du Vietnam n'était pas satisfaisante. Les conditions climatiques du pays, particulièrement lorsqu'aucun moyen de préservation de la stabilité n'était mis en œuvre (climatisation...), est une cause probable du sous dosage en principes actifs. Des études complémentaires s'avèrent donc nécessaires.

## **IV.2 Perspectives**

### **IV.2.1 Perspective d'investigation**

Pour compléter les résultats des travaux obtenus dans cette thèse, les études de disponibilité doivent porter sur une plus large zone, des zones rurales notamment. De même, ces études doivent intégrer l'ensemble des structures de délivrance des médicaments. Une sélection aléatoire et représentative de l'ensemble des structures de dispensation devrait être faite. Ces études doivent mettre l'accent sur la façon dont ces autres structures se ravitaillent en médicaments. Enfin, une étude longitudinale en collaboration avec chaque type de structure de délivrance permettra d'une part de recenser les personnes atteintes d'épilepsie et ainsi de connaître les habitudes thérapeutiques de ces patients et, d'autre part, d'évaluer plus précisément l'activité de la structure de dispensation. De telles études apporteront des données supplémentaires pour déterminer plus précisément le « treatment gap ».

L'étude de la qualité des médicaments disponibles dans ces structures, doit porter sur l'ensemble des médicaments utilisés dans la prise en charge de l'épilepsie et prélevés de façon aléatoire. L'analyse des médicaments pourrait être plus complète et intégrer des études de dissolution ou de résistance à l'écrasement. L'analyse chimique du médicament pourrait être complétée par la recherche des impuretés et des produits de dégradation. Ces analyses pourraient être faites dans le respect des normes européennes en vigueur mais aussi américaines pour permettre une comparaison avec d'autres études à venir puisque, dans l'état actuel des choses, la littérature est peu fournie sur le sujet. Dans le cas où des médicaments de qualité inférieure seraient détectés, des études complémentaires seraient nécessaires pour identifier les causes, avec l'appui des autorités locales et des firmes pharmaceutiques.

## IV.2.2 Perspective d'action et de prévention

A notre connaissance, les résultats obtenus lors de cette thèse font partie des rares données sur la disponibilité et la qualité des antiépileptiques utilisés dans les PED de l'Asie. Les médicaments existent mais leur disponibilité n'est pas optimisée pour permettre une bonne prise en charge des patients. Pour améliorer cette situation, des actions seront nécessaires. Les actions de sensibilisation auprès des différents acteurs concernés par l'épilepsie sont indispensables et en premier lieu, des professionnels de santé dont les pharmaciens. En effet, ces personnes sont facilement identifiables et, en principe, réceptives aux informations délivrées. La sensibilisation doit porter sur l'amélioration de la gestion des AED. La disponibilité doit tenir compte de la quantité des AED, mais aussi de la variété de l'offre. Une plus grande variété d'AED pourrait être envisagée mais, surtout, le stock des AED figurant sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS devrait être suffisant afin de permettre une délivrance d'un mois de traitement par exemple pour en assurer la continuité. Un seuil limite doit être fixé pour déclencher la commande auprès des fournisseurs afin d'éviter les ruptures de stock.

Une véritable éducation thérapeutique des patients est également nécessaire pour qu'ils soient observants et n'arrêtent pas leur traitement dès que leur état s'améliore. Une telle éducation contribuera également à éviter les dérives d'utilisation des AED dans un but de toxicomanie comme ce fut le cas au Vietnam et qui ont eu comme résultat de compromettre encore plus leur accessibilité, cas du phénobarbital en particulier.

Enfin, des actions doivent également être menées auprès des pouvoirs publics ainsi qu'auprès des industries pharmaceutiques pour respectivement les sensibiliser et les responsabiliser face à la problématique des médicaments de qualité inférieure. Dans la situation où la dégradation des médicaments est involontaire, en liaison avec des conditions de stockage défavorables, l'incitation des firmes pharmaceutiques à conseiller leurs détaillants sur les précautions à prendre est indispensable.

Nous pouvons prendre comme exemple une action concrète qui sera prochainement menée au Cambodge pour l'amélioration de la prise en charge de l'épilepsie. Différents acteurs de santé sont concernés dont l'Institut d'Epidémiologie de

Neurologie Tropicale de Limoges par l'intermédiaire de son Directeur Honoraire, Monsieur le Professeur Michel DUMAS, l'Association Cambodgienne de Lutte contre l'Epilepsie, l'Université des Sciences de la Santé de Phnom Penh et le laboratoire pharmaceutique « Sanofi-Aventis ». Les actions menées comportent 4 volets qui sont :

- la recherche sur l'épidémiologie de l'épilepsie au Cambodge,
- la formation des professionnels de santé (médecins) sur l'épilepsie,
- l'information des PAE et de la population générale par l'intermédiaire de conférences et de divers supports de communication (radio, télévision),
- la mise à disposition des patients d'AED (acide valproïque) au prix de revient par un laboratoire pharmaceutique garant de la qualité des médicaments.

## REFERENCES

1. Abdo-Rabbo A, Bassili A, Atta H. The quality of antimalarials available in Yemen. *Malaria J* 2005;4:1-7.
2. Adbi YA, Rimoy G, Ericsson O, Alm C, Massele AY. Quality of chloroquine preparations marketed in Dar es Salaam, Tanzania. *Lancet* 1995;346:1161.
3. Alabdalla MA. Chemical characterization of counterfeit captagon tablets seized in Jordan. *Forensic Sci Int* 2005;152:185-188.
4. Aldhous P. Murder by medicine. *Nature* 2005;434:132-136.
5. Alvarez V, Beucler M, Borges H, Tapparell L. [en ligne]. In : Santé mentale et droits de l'homme, Suisse. Site disponible sur : [http://www.dhsantementale.net/documents/immersion/04\\_r\\_epilepsie.pdf](http://www.dhsantementale.net/documents/immersion/04_r_epilepsie.pdf) (Page consultée en Janvier 2007).
6. Anonyme. Regional declaration: Asian-Oceanian declaration on Epilepsy New Delhi, November 13, 2000. *Epilepsia* 2002;43(Suppl 6):43.
7. Anonyme. Regional declaration: African declaration on Epilepsy. *Epilepsia* 2002;43(Suppl 6):41.
8. Anonyme. Regional declaration: Declaration of Santiago on Epilepsy in Latin America. *Epilepsia* 2002;43(Suppl 6):42.
9. Anonyme. Regional declaration: European declaration on Epilepsy October 25, 1998. *Epilepsia* 2002;43(Suppl 6):40.
10. Appleton CC, Mbaye A. Praziquantel-quality, dosages and markers of resistance. *Trends Parasitol* 2001;17:356-357.
11. Asawavichienjinda T, Sitthi-Amorn C, Tanyanont W. Prevalence of epilepsy in rural Thailand: a population-based study. *J Med Assoc Thai* 2002;85:1066-1073.
12. Aziz H, Ali SM, Frances P, Khan MI, Hasan KZ. Epilepsy in Pakistan: A population based epidemiologic study. *Epilepsia* 1994;35:950-958.

13. Aziz H, Guvener A, Akhtar SW, Hasan KZ. Comparative epidemiology of epilepsy in Pakistan and Turkey: population based studies using identical protocols. *Epilepsia* 1997;38:716-722.
14. Bagozzi D. Médicaments de qualité inférieure et contrefaits. [en ligne]. In : OMS, Suisse. Site disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/fr/>. (Page consultée en janvier 2007).
15. Bagozzi D. L'OMS renforce l'action contre les médicaments de qualité inférieure et contrefaits – Les pays d'Asie et d'Afrique s'efforcent d'améliorer la qualité de leurs médicaments. [en ligne]. In : OMS, Suisse. Site disponible sur <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr85/fr/print.html> (Page consultée en mars 2006).
16. Ballereau F, Prazuck T, Schrive I, Lafleuriet MT, Rozec D, Fisch A, Lafaix C. Stability of essential drugs in the field: results of a study conducted over a two-year period in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg* 1997;57:31-36.
17. Barbereau S. La contrefaçon des médicaments: un phénomène en pleine expansion. *Med Trop* 2006;66:529-532.
18. Basco LK, Ringwald P, Bilongo Manéné A, Chandelier J. False chloroquine resistance in Africa. *Lancet* 1997;350:224.
19. Basco LK. Molecular epidemiology of malaria in Cameroon. XIX. Quality of antimalarial drugs used for self-medication. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70:245-250.
20. Basler M. Les faux médicaments inondent le marché. [en ligne]. In : Université Laval, Canada. Site disponible sur : <http://www.fsa.ulaval.ca/personnel/vernag/eh/f/noir/lectures/Allemagne%20Faux%20m%C3%A9dicaments.htm> (Page consultée en mars 2006).
21. Bell GS, Sander JW. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure* 2001;10:306-316.
22. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991;41:965-972.
23. Bertolote JM. Epilepsy as a public health problem: Role of the World Health Organization and of the cooperation between WHO and non-governmental organization. *Trop Geo Med* 1994;46(Suppl 3):28-30.

24. Bertrand JJ. Industrie pharmaceutique et tiers-monde. [en ligne]. In : LEEM, France. Site disponible sur : <http://www.leem.org/industrie/tiers.htm> (Page consultée en mars 2006).
25. Bharucha NE, Bharucha EP, Bharucha AE, Bhise AV, Schoenberg BS. Prevalence of epilepsy in the Parsi community of Bombay. *Epilepsia* 1988;29:111-115.
26. Bharucha NE, Weiss MG, Bharucha EP et al. Sociocultural aspects of epilepsy in developing countries: presented at the 22nd Epilepsy congress at the Plenary Session on Impact of Cross-Cultural Differences in Epilepsy: Dublin, Ireland, July 1997.
27. Bharucha NE. Epidemiology of epilepsy in India. *Epilepsia* 2003;44(Suppl 1):9-11.
28. Bietry M. Santé : alerte aux faux médicaments. [en ligne]. In : Lepoint.fr, France. Site disponible sur : <http://www.lepoint.fr/societe/document.html?did=164349> (Page consultée en mars 2006).
29. Boonluksiri P. Risk of recurrence following a first unprovoked seizure in Thai children. *Neurol J Southeast Asia* 2003; 8: 25-29.
30. Boonluksiri P. Risk of seizure recurrence after antiepileptic drug withdrawal in Thai children with epilepsy. *Neurol Asia* 2006; 11: 25-29.
31. Bruneton C. Qualité des médicaments génériques antituberculeux au Tchad (Le journal de Remed n°18). [en ligne]. In : Remed, France. Site disponible sur : [http://www.remed.org/html/le\\_journal\\_remed.html](http://www.remed.org/html/le_journal_remed.html) (Page consultée en mars 2006).
32. Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res* 2005;66:63-74.
33. Carpio A, Bharucha NE, Jallon P, Beghi E, Camprostrini R, Zorzetto S, Mounkoro PP. Mortality of Epilepsy in Developing Countries. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 11):28-32.
34. Chen LC, Chen YF, Yang LL, Chou MH, Lin MF. Drug utilization pattern of antiepileptic drugs and traditional Chinese medicines in a general hospital in Taiwan – a pharmaco-epidemiologic study. *J Clin Pharm Ther* 2000;25:125-129.

35. Chen YC, Zhang YH, Lu JJ, Pan H, Jiang YW, Liu XY, Bao XH, Ding KY, Wu HS, Xu K, Shen Y, Wu XR. Association of child absence epilepsy with T-STAR gene. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003a;83(13): 1134-7.
36. Chen Y, Lu J, Zhang Y, Pan H, Wu H, Xu K, Liu X, Jiang Y, Bao X, Zhou J, Liu W, Shi G, Shen Y, Wu X. T-type calcium channel gene alpha (1G) is not associated with childhood absence epilepsy in the Chinese Han population. *Neurosci Lett* 2003b;341(1): 29-32.
37. Chen YD, Xu LQ, Zhou XN. Distribution and disease burden of cysticercosis in China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004;35(Suppl 1): 231-239.
38. Chen RC, Chang YC, Chen TH, Wu HM, Liou HH. Mortality in adult patients with epilepsy in Taiwan. *Epileptic Disord* 2005;7:215-219.
39. Chen CC, Chen TF, Hwang YC, Wen YR, Chiu YH, Wu CY, Chen RC, Chen TH, Liou HH. Population-based survey on prevalence of adult patients with epilepsy in Taiwan (Keelung community-based integrated screening no. 12). *Epilepsy Res* 2006;72:67-74.
40. Chirac P. Exportation des médicaments. *Rev Prescrire* 1989;9:106-110.
41. Chisholm D. Cost-effectiveness of first-line antiepileptic drug treatments in the developing world: a population-level analysis. *Epilepsia* 2005;46:751-759.
42. Choo JK, Suh BS, Lee HS, Lee JS, Song CJ, Shin DW, Lee YH. Chronic cerebral paragonimiasis combined with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Am J Trop Med Hyg* 2003;69:466-469.
43. Chung CK, Lee SK, Chi JG. Temporal lobe epilepsy caused by intrahippocampal calcified cysticercus. *J Korean Med Sci* 1998; 13: 445-448.
44. Chung MY, Chang YC, Lai CW. Survey of public awareness, understanding and attitudes towards epilepsy in Taiwan. *Epilepsia* 1995;36:488-493.
45. Cockburn R, Newton PN, Kyeremateng Agyarko E, Akunyili D, White NJ. The Global Threat of Counterfeit Drugs: Why Industry and Governments Must Communicate the Dangers. [en ligne]. In : Pubmed central, United Stats. Site disponible sur : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1062889> (Page consultée en mars 2006).

46. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
47. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985a;26:268-278.
48. Commission on Tropical Diseases of the International League Against Epilepsy. Availability and distribution of antiepileptic drugs in developing countries. *Epilepsia* 1985b;26:117-121.
49. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
50. Commission on epidemiology and prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592-596.
51. Commission on Tropical Diseases of the International League Against Epilepsy. Relationship between epilepsy and tropical diseases. *Epilepsia* 1994;35:89-93.
52. Csillag C. Epidemic of counterfeit drugs causes concern in Brazil. *Lancet* 1998;352:553.
53. Cuong LQ, Doanh NV, Jallon P. Prevalence of epilepsy in Thai Bao-Bac Ninh, a region in Vietnam affected by neurocysticercosis. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 6):132.
54. Datz T. Loss prevention: Faked in China. [en ligne]. In: CSO, United Stats. Site disponible sur : [http://www.csoonline.com/read/010106/faked\\_china.html](http://www.csoonline.com/read/010106/faked_china.html) (Page consultée en mars 2006)
55. Del Brutto OH, Santibanez R, Idrovo L, Aguirre R, Diaz E, Alarcon TA. Epilepsy and Neurocysticercosis in Atahualpa: A door-to-door survey in rural coastal Ecuador. *Epilepsia* 2005;46:583-587.
56. Diop AG. Developed versus undeveloped conditions in the management of epilepsy: advantages and disadvantages. *Epilepsia* 2001;42:439-440.
57. Doenhoff MJ, Kimani G, Cioli D. Praziquantel and the control of Shistosomiasis. *Parasitol Today* 2000;16:364-366.

58. Dondorp AM, Newton PN, Mayxay M, Van Damme W, Smithuis FM, Yeung S, Petit A, Lynam AJ, Johnson A, Hien TT, McGready R, Farrar JJ, Looareesuwan S, Day NPJ, Green MD, White NJ. Fake antimalarials in Southeast Asia are a major impediment to malaria control: multinational cross-sectional survey on the prevalence of fake antimalarials. *Trop Med Int Health* 2004;9:1241-1246.
59. EFPIA. Counterfeit medicines. [en ligne]. In : EFPIA, Belgium. Site disponible sur : [http://www.efpia.org/2\\_indust/counterfeitdrugs.pdf](http://www.efpia.org/2_indust/counterfeitdrugs.pdf) (Page consultée en mars 2006).
60. EFPIA. The Pharmaceutical - Industry in Figures. [en ligne]. In : EFPIA, Belgium. Site disponible sur : [http://www.efpia.org/6\\_publ/infigures2005.pdf](http://www.efpia.org/6_publ/infigures2005.pdf) (Page consultée en mars 2006).
61. Epilepsy Canada. North American Declaration on Epilepsy. [en ligne]. In: Epilepsy Canada, Canada. Site disponible sur : <http://www.epilepsy.ca/eng/mainSet.html> (Page consultée en octobre 2006).
62. Faiz MA, Rahman MR, Hossain MA, Rashid HA. Cerebral malaria--a study of 104 cases. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 1998;24:35-42.
63. Feksi AT, Kaamugisha J, Sander JWAS, Gatiti S, Shorvon SD. Comprehensive primary health care antiepileptic drug treatment programme in rural and semi-urban Kenya. *Lancet* 1991;337:406-409.
64. FDA. Counterfeit Drugs Questions and Answers. [en ligne]. In: FDA, United States. Site disponible sur : <http://www.fda.gov/oc/initiatives/counterfeit/qa.html> (Page consultée en Janvier 2007).
65. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-472.
66. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. Crises épileptiques et épilepsie: définitions proposés par la ligue internationale contre l'épilepsie et le Bureau international pour l'épilepsie. *Epilepsies* 2005;17:129-132.
67. Fong CY, Hung A. Public awareness, attitude, and understanding of epilepsy in Hong Kong Special Administrative Region, China. *Epilepsia* 2002;43:311-316.
68. Fong GCY, Mak W, Cheng TS, Chan KH, Fong JK, Ho SL. A prevalence study of epilepsy in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2003;9:252-257.

69. Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E, Sander JWAS, Sillanpää M, Tomson T. Mortality of Epilepsy in Developed Countries: A Review. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 11):18-27.
70. Frankish H. Who steps up campaign on counterfeit drugs. *Lancet* 2003;362:1730.
71. Garcia HH, Del Brutto OH and the Cysticercosis working group in Peru. Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol* 2006;4:653-661.
72. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1970;11:102-113.
73. Gastaut H, Osuntokun O. Proposals on antiepileptic pharmacotherapy for use in developing countries. *Epilepsia* 1976;17:355-360.
74. Gimenez F, Bruneton C, Narong Rith DY. Quelle qualité pour les médicaments disponibles au Cambodge? *Med Mal Infect* 1997;27:541-544.
75. Goh KJ, Ma TW, Ali Mohd M, Tan CT. Case reports of covert use of phenobarbital in patients taking Diankexing and Diankening, traditional herbal medicine for epilepsy. *Neurol Asia* 2004;9:55-57.
76. Gourie-Devi M, Satishchandra P, Gururaj G. Epilepsy control program in India: a district model. *Epilepsia* 2003;44(Suppl 1):58-62.
77. GPHF. Counterfeit medicines – an unscrupulous business. [en ligne]. In: GPHF, Germany. Site disponible sur : [http://www.gphf.org/web\\_en/projekte/minilab/hintergrund\\_arzneimittelfaelschungen.htm#weltweites](http://www.gphf.org/web_en/projekte/minilab/hintergrund_arzneimittelfaelschungen.htm#weltweites) (Page consultée en mars 2006).
78. GPHF. The problem of counterfeited medicines. [en ligne]. In: GPHF, Germany. Site disponible sur : [http://www.gphf.org/web\\_en/projekte/minilab/hintergrund\\_whopublikation.htm](http://www.gphf.org/web_en/projekte/minilab/hintergrund_whopublikation.htm) (Page consultée en mars 2006).
79. Green MD, Mount DL, Wirtz RA, White NJ. A colorimetric field method to access the authenticity of drugs sold as the antimalarial artesunate. *J Pharm Bio Anal* 2000;24:65-70.
80. Gruhier F. Les faux médicaments arrivent en Europe. [en ligne]. In: AMESSI, France. Site disponible sur : [http://www.amessi.asso.fr/article.php3?id\\_article=543](http://www.amessi.asso.fr/article.php3?id_article=543) (Page consultée en mars 2006).

81. Gunawan D. Epilepsy management with limited resources, Indonesian experience. *Neurol Asia* 2004;9(Suppl 1):16–17.
82. Hamel I. Alerte: les faux médicaments pullulent (L'hebdo N°12, 20 mars 1997). [en ligne]. In : Union des Pharmaciens informatisés asbl, Belgique. Site disponible sur : <http://users.skynet.be/sky92255/defense.professionnelle/faux.medicaments.htm> (Page consultée en mars 2006).
83. Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology* 1990;40:1163-1170.
84. Hauser WA. Mortality in people with seizures and epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 11):1-2.
85. Higashi K, Aoki H, Tatebayashi K, Morioka H, Sakata Y. Cerebral paragonimiasis. *J Neurosurg* 1971;34:515-527.
86. Huang M, Hong Z, Zeng J, Rong X, Sheng Y, Lu C. The prevalence of epilepsy in rural Jinshan in Shanghai. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2002;23:345-346.
87. Hui AC, Joynt GM, Li H, Wong KS. Status epilepticus in Hong Kong Chinese: aetiology, outcome and predictors of death and morbidity. *Seizure* 2003;12:478-482.
88. Hui AC, Kwan P. Epidemiology and management of epilepsy in Hong Kong: an overview. *Seizure* 2004;13:244-246.
89. Jain S, Padma MV, Puri A, Maheshwari MC. Twin birth and epilepsy: An expanded India study. *Neurol J Southeast Asia* 1999;4:19-23.
90. Jallon P. Epilepsy and epileptic disorders, an epidemiological marker? Contribution of descriptive epidemiology. *Epilepsy Disord* 2002;4:1-13.
91. Kaiser C, Asaba G, Mugisa C, Kipp W, Kasoro S, Rubaale T, Kabagambe G. Antiepileptic drug treatment in rural Africa: involving the community. *Trop Doct* 1998;28:73-77.
92. Kankirawatana P. Epilepsy awareness among schoolteachers in Thailand. *Epilepsia* 1999;40:497-501.
93. Kariyawasam SH, Bandara N, Koralagama A, Senanayake S. Challenging epilepsy with antiepileptic pharmacotherapy in a tertiary teaching hospital in Sri Lanka. *Neurol India* 2004;52:233-237.

94. Kayumba PC, Risha PG, Shewiyo D, Msami A, Masuki G, Ameye D, Vergote G, Ntawukuliryayo JD, Remon JP, Vervaet C. The quality of essential antimicrobial and antimalarial drugs marketed in Rwanda and Tanzania: influence of tropical storage conditions on in vitro dissolution. *J Clin Pharm Ther* 2004;29:331.
95. Kenyon TA, Kenyon AS, Kgarebe BV, Mothibedi D, Binkin NJ, Layloff TP. Detection of substandard fixed-dose combination tuberculosis drugs using thin-layer chromatography. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(Suppl 3):S347-S350.
96. Kenyon TA, Kenyon AS, Sibiya T. Drug quality screening in developing countries: establishment of an appropriate laboratory in Swaziland. *Bull WHO* 1994;72:615-620.
97. Khe ND, Toan NV, Xuan LTT, Eriksson B, Hojer H, Diwan VK. Primary health concept revisited: Where do people seek health care in a rural area of Vietnam? *Health policy* 2002;61:95-109.
98. Kim MK, Kim IK, Kim BC, Cho KH, Kim SJ, Moon JD. Positive trends of public attitudes toward epilepsy after public education campaign among rural Korean residents. *J Korean Med Sci* 2003;18:248-254.
99. Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, de Krom MC, Knottnerus JA. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002;43:1402-1409.
100. Koul R, Razdan S, Motta A. Prevalence and pattern of epilepsy (Lath/Mirgi/Laran) in rural Kashmir, India. *Epilepsia* 1988; 29: 116-22.
101. Krishnan A, Sahariah SU, Kapoor SK. Cost of epilepsy in patients attending a secondary-level hospital in India. *Epilepsia* 2004;45:289-291.
102. Kuruvilla A, Pandian JD, Nair M, Radhakrishnan VV, Joseph S. Neurocysticercosis: A clinical and radiological appraisal from Kerala State, South India. *Singapore Med J* 2001;42:297-303.
103. Kwong KL, Chak WK, Wong SN, So KT. Epidemiology of childhood epilepsy in a cohort of 309 Chinese children. *Pediatr Neurol* 2001;24:276-282.
104. Laroche ML, Traore H, Merle L, Gaulier JM, Viana M, Preux PM. Quality of phenobarbital solid-dosage forms in the urban community of Nouakchott (Mauritania). *Epilepsia* 2005;46:1293-1296.

105. Laserson KF, Kenyon AS, Kenyon TA, Layloff T, Binkin NJ. Substandard tuberculosis drugs on the global market and their simple detection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:448-454.
106. Le DC, Pham TY, Truong VN, Le NB. Use and quality of antimalarial drugs in the private sector in Vietnam. *Bull WHO* 1998;76(Suppl 1):51-58.
107. Lee WL, Low PS, Murugasu B, Rajan U. Epidemiology of epilepsy in Singapore children. *Neurol J Southeast Asia* 1997; 2: 31-35.
108. Legris C. La détection des médicaments contrefaits par investigation de leur authenticité. Étude pilote sur le marché pharmaceutique illicite de Côte d'Ivoire. Thèse de Docteur en Pharmacie. Nancy : Université de Nancy, 2005. 163 p.
109. Li S, Wang X, Wang J, Wu J. Cerebrovascular disease and posttraumatic epilepsy. *Neurol Asia* 2004;9(Suppl 1):12-13.
110. Li SC, Schoenberg BS, Wang CC, Cheng XM, Zhou SS, Bolis CL. Epidemiology of epilepsy in urban areas of the People's Republic of China. *Epilepsia* 1985;26:391-394.
111. Li Wan Po A. Too much, too little, or none at all: dealing with substandard and fake drugs. *Lancet* 2001;357:1904.
112. Lillian L, Chun-Hing Y, Der-Jen Y, Mei-Huei C, Ming-Fang L. Medication education for patients with epilepsy in Taiwan. *Seizure* 2003; 12: 473-477.
113. Lim KS, Tan LP, Lim KT, Tan CT. Survey of public awareness, understanding and attitudes toward epilepsy among Chinese in Malaysia. *Neurol J Southeast Asia* 1999;4:31-36.
114. Loh NK, Lee WL, Yew WW, Tjia TL. Refractory seizures in a young army cohort. *Ann Acad Med Singapore* 1997;26:471-474.
115. Lu J, Chen Y, Pan H, Zhang Y, Wu H, Xu K, Liu X, Jiang Y, Bao X, Shen Y, Wu X. The gene encoding GABBR1 is not associated with childhood absence epilepsy in the Chinese Han population. *Neurosci Lett* 2003;343:151-154.
116. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, Dinner DS, Ebner A, Foldvary N, Geller E, Hamer H, Holthausen H, Kotagal P, Morris H, Meencke HJ, Noachtar S, Rosenow F, Sakamoto A, Steinhoff BJ, Tuxhorn I, Wyllie E. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998;39:1006-1013.

117. Lüders H, Maton B. Classification sémiologique des crises épileptiques. *Epilepsies* 1998;10:265-276.
118. Mac TL, Le VT, Vu AN, Preux PM, Ratsimbazafy V. AEDs availability and professional practice in delivery outlets in a city centre in southern Vietnam. *Epilepsia* 2006;47:330-334.
119. Mani KS, Rangan G, Srinivas HV, Kalyanasundaram S, Narendran S, Reddy AK. The Yelandur study: a community-based approach to epilepsy in rural South India--epidemiological aspects. *Seizure* 1998;7:281-288.
120. Mani KS. Epidemiology of epilepsy in Karnataka, India. *Neurosci Today* 1997; 1: 167-174.
121. Mannan MA. Epilepsy in Bangladesh. *Neurol Asia* 2004;9(Suppl 1):18.
122. Manonmani V, Tan CT. A study of newly diagnosed epilepsy in Malaysia. *Singapore Med J* 1999;40:32-35.
123. McDonald B. The prognosis of epilepsy. *Seizure* 2001;10:347-358.
124. Meinardi H, Scott RA, Reis R, Sander JWAS, ILAE Commission on the Developing World. The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. *Epilepsia* 2001;42:136-149.
125. Minzi OM, Moshi MJ, Hipolite D, Masseur AY, Tomson G, Ericsson O, Gustafsson LL. Evaluation of the quality of amodiaquine and sulphadoxin/pyrimethamine tablets sold by private wholesale pharmacies in Dar Es Salaam, Tanzania. *J Clin Pharm Ther* 2003;28:117-122.
126. Misra UK, Kalita J. Seizures in Japanese encephalitis. *J Neurol Sci* 2001; 190: 57-60.
127. Mori P. Combattre l'épilepsie au Vietnam. *Pulsations* 2003;4:10.
128. MSF. Accès aux médicaments et recherche médicale. [en ligne]. In : MSF, France. Site disponible sur : <http://www.msf.fr/site/site.nsf/pages/camedndi> (Page consultée en Janvier 2007a).
129. MSF. La Loi du marché : des médicaments trop chers. [en ligne]. In : MSF, France. Site disponible sur : <http://www.msf.fr/site/site.nsf/pages/cameloimarche> (Page consultée en Janvier 2007).

130. Murthy JM, Yangala R. Acute symptomatic seizures - incidence and etiological spectrum: a hospital-based study from South India. *Seizure* 1999;8:162-165.
131. Murthy JMK. Epilepsy in the tropics. In: Misra UK, Kalita J, Shakir RA. *Tropical Neurology*. Georgetown, Texas U.S.A: Landes Bioscience, 2003a, page 423-433.
132. Murthy JMK, Vijay S, Ravi Raju C, Thomas J. Acute symptomatic seizures associated with neurocysticercosis: A community-based prevalence study and comprehensive rural epilepsy study in South India. *Neurol Asia* 2004;9(Suppl 1):86.
133. Murthy JMK. Some problems and pitfalls in developing countries. *Epilepsia* 2003b;44(Suppl 1):38-42.
134. Muttaqin Z. Surgery for temporal lobe epilepsy in Semarang, Indonesia: the first 56 patients with follow up longer than 12 months. *Neurol Asia* 2006; 11: 31-36.
135. Nair RR, Thomas SV. Genetic liability to epilepsy in Kerala State, India. *Epilepsy Res* 2004;62:157-164.
136. Nazerali H, Hogerzeil HV. The quality and stability of essential drugs in rural Zimbabwe: controlled longitudinal study. *Br Med J* 1998;317:512-513.
137. Newton P, Proux S, Green M, Smithuis F, Rozendaal J, Prakongpan S, Chotivanich K, Mayxay M, Looareesuwan S, Farrar J, Nosten F, White NJ. Fake artesunate in southeast Asia. *Lancet* 2001;357:1948-1950.
138. Newton PN, White NJ, Rozendaal JA, Green MD. Murder by fake drugs. *Br Med J* 2002;324:800-801.
139. Ng KK, Ng PW, Tsang KL, et al. Clinical characteristics of adult epilepsy patients in the 1997 Hong Kong epilepsy registry. *Chin Med J (Engl)* 2001;114:84-87.
140. Nguyen TKC, Tomson G. « Doi moi » and private pharmacies: a case study on dispensing and financial issues in Hanoi, Vietnam. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:325-332.
141. Nsengiyumva G, Druet-Cabanac M, Ramanankandrasana B, Bouteille B, Nsizabira L, Preux PM. Cysticercosis as a major risk factor for epilepsy in Burundi, East Africa. *Epilepsia* 2003;44:950-955.

142. Okeke IN, Lamikanra A. Quality and bioavailability of ampicillin capsules dispensed in a Nigerian semi-urban community. *Afr J Med Med Sci* 2001;30:47-51.
143. Okeke IN, Lamikanra A. Quality and bioavailability of tetracycline capsules in a Nigerian semi-urban community. *Int J Antimicrob Agents* 1995;5:245-250.
144. OMPI. Troisième Congrès mondial sur la lutte contre la contrefaçon et le piratage : Défis partagés – objectifs communs. [en ligne]. In : OMPI, Suisse. Site disponible sur : [http://www.wipo.int/portal/fr/news/2006/article\\_0013.html](http://www.wipo.int/portal/fr/news/2006/article_0013.html) (Page consultée en Janvier 2007).
145. OMS. La qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique africain : Etude analytique dans trois pays : Cameroun, Madagascar, Tchad. WHO/DAP/95.3 (1995).
146. OMS. Médicaments contrefaits. Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits. WHO/EDM/QSM/99.1 (2000).
147. OMS. Une « réglementation » pharmaceutique efficace : assurer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments. [en ligne]. In : OMS, Suisse. Site disponible sur : [http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO\\_EDM\\_2003.2\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_EDM_2003.2_fre.pdf) (Page consultée en mars 2006a)
148. OMS. Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments – Accès équitable aux médicaments essentiels : cadre d'action collective. [en ligne]. In : OMS, Suisse. Site disponible sur : [http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO\\_EDM\\_2004.4\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_2004.4_fre.pdf) (Page consultée en mars 2006b).
149. Pal DK. Methodologic issues in assessing risk factors for epilepsy in an epidemiologic study in India. *Neurology* 1999;53:2058-2063.
150. Pan APS, Lim SH. Public awareness, attitudes and understanding toward epilepsy among Singaporean Chinese. *Neurol J Southeast Asia* 2000;5:5-10.
151. Pécoul B, Chirac P, Trouiller P, Pinel J. Access to essential drugs in poor countries. A lost battle? *JAMA* 1999;281:361-367.
152. Perioli M. Faux médicaments et contrefaçons. [en ligne]. In : Viva, France. Site disponible sur : [http://www.viva.presse.fr/article.php3?id\\_article=4876](http://www.viva.presse.fr/article.php3?id_article=4876) (Page consultée en mars 2006).

153. Petralanda I. Quality of antimalarial drugs and resistance to *Plasmodium vivax* in Amazonian region. *Lancet* 1995;345:1433.
154. Pincock S. Who tries to tackle problem of counterfeit medicines in Asia. *Br Med J* 2003;327:1126.
155. Pinel J, Varaine F, Fermon F, Marchant G, Marioux G. Des faux vaccins anti-méningocoque lors d'une épidémie de méningite au Niger. *Med Mal Infect* 1997;27:1-563.
156. Prazuck T, Falconi I, Morineau G, Bricard-Pacaud V, Lecomte A, Ballereau F. Quality controle of antibiotics before the implementation of an STD Program in Northern Myanmar. *Sex Trans Dis* 2002;29:624-627.
157. Preux PM, Druet-Cabanac M. Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol* 2005;4:21-31.
158. Preux PM, Tiemagni F, Fodzo L, Kandem P, Ngouafong P, Ndonko F, Macharia W, Dongmo L, Dumas M. Antiepileptic therapies in the Mifi province in Cameroon. *Epilepsia* 2000;41:432-439.
159. Primo-Carpenter J. Matrix of quality reports on USAID-assisted countries: By the US pharmacopoeia drug quality and information program. [en ligne]. In: United States Pharmacopoeia, United States. Site disponible sur : <http://www.uspdqi.org/pubs/other/GHC-DrugQualityMatrix.pdf> (Page consultée en mars 2006).
160. Radhakrishnan K, Nayak SD, Kumar SP, Sarma PS. Profile of antiepileptic pharmacotherapy in a Tertiary Referral Center in South India: A Pharmacoepidemiologic and Pharmacoeconomic Study. *Epilepsia* 1999;40:179-185.
161. Radhakrishnan K, Pandian JD, Santhoshkuma T, Thomas SV, Deetha TD, Sarma PS, Jayachandran D, Mohamed E. Prevalence, knowledge, attitude and practice of epilepsy in Kerala, South India. *Epilepsia* 2000;41:1027-1035.
162. Rajbhandari KC. Epilepsy in Nepal. *Neurol J Southeast Asia* 2003;8:1-4.
163. Rajshekhar V, Joshi DD, NQ Doanh, van De N, Xiaonong Z. *Taenia solium* taeniosis/cysticercosis in Asia: epidemiology, impact and issues. *Acta Trop* 2003;87:53-60.

164. Rajshekhar V. Epidemiology of *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis in India and Nepal. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004;35(Suppl 1):247-251.
165. Rajshekhar V, Raghava MV, Prabhakaran V, Oommen A, Muliylil J. Active epilepsy as an index of burden of neurocysticercosis in Vellore district, India. *Neurology* 2006;67:2135-2139.
166. Ramasundrum V, Mohd Hussin ZA, Tan CT. Public awareness, attitudes and understanding towards epilepsy in Kelantan, Malaysia. *Neurol J Southeast Asia* 2000;5:55-60.
167. Ramasundrum V, Tan CT. Consanguinity and risk of epilepsy. *Neurol Asia* 2004;9(Suppl 1):10-11.
168. Rambe AS, Sjahrir H. Awareness, attitudes and understanding towards epilepsy among school teachers in Medan, Indonesia. *Neurol J Southeast Asia* 2002;7:77-80.
169. Rassool GH. Substandard and counterfeit medicines. *J Adv Nurs* 2004;46:338-339.
170. Ray BK, Bhattacharya S, Kundu TN, Saha SP, Das SK. Epidemiology of epilepsy: Indian perspective. *J Indian Med Assoc* 2002;100:322-326.
171. Reconnaissance internationale. 2ème forum mondial sur la lutte contre la contrefaçon pharmaceutique. Kit d'information à l'intention de la presse. [en ligne]. In : Reconnaissance internationale, United Kingdom. Site disponible sur : [www.pharma-anticounterfeiting.info/files/uploadedfiles/675/Press%20kit%20FR%20\(Jan%202005\).doc](http://www.pharma-anticounterfeiting.info/files/uploadedfiles/675/Press%20kit%20FR%20(Jan%202005).doc) (Page consultée en mars 2006).
172. Reidenberg MM, Conner BA. Counterfeit and substandard drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:189-193.
173. Ren L, Jin L, Zhang B, Jia Y, Wu L, Shen Y. Lack of GABABR1 gene variation (G1465A) in a Chinese population with temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2005;14: 611-613.
174. Risha PG, Vervaet C, Vergote L, Van bortel L, Remon JP. Drug formulations intended for the global market should be tested for stability under tropical climatic conditions. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:135-141.
175. Rozendaal J. Fake antimalaria drugs in Cambodia. *Lancet* 2001;357:890.

176. Sawhney IM, Singh A, Kaur P, Suri G, Chopra JS. A case control study and one year follow-up of registered epilepsy cases in a resettlement colony of North India, a developing tropical country. *J Neurol Sci* 1999;165:31-35.
177. Schmidt S. Contrefaçons et malfaçons de médicaments en Afrique. Thèse de Docteur en Pharmacie. Nancy : Université de Nancy, 1999. 119 p.
178. Scott RA, Lhatoo SD, Sander JWAS. Le traitement de l'épilepsie dans les pays en voie de développement : quelles pistes pour demain ? *Bull OMS* 2001;79(4):344-351.
179. Seino M. Comprehensive epilepsy care: Contributions from para-medical professionals. *Neurol J Southeast Asia* 2001;6:1-5.
180. Senanayake N, Peiris H. Mortality related to convulsive disorders in a developing country in Asia: trends over 20 years. *Seizure* 1995;4:273-277.
181. Senanayake N, Roman GC. Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bull World Health Organ.* 1993;71:247-258.
182. Seneviratne U, Rajapakse P, Pathirana R, Seetha T. Knowledge, attitude, and practice of epilepsy in rural Sri Lanka. *Seizure* 2002;11:40-43.
183. Shakoor O, Taylor RB, Behrens RH. Assessment of the incidence of substandard drugs in developing countries. *Trop Med Int Health* 1997;2:839-845.
184. Sharma K. Genetic epidemiology of epilepsy: A twin study. *Neurol India* 2005;53:93-98.
185. Shorvon SD, Farmer PJ. Epilepsy in developing countries: a review of epidemiological, sociocultural, and treatment aspects. *Epilepsia* 1988;29(Suppl 1):S36-S54.
186. Silpakit O, Silpakit C. A Thai version of a health-related quality of life instrument for epilepsy. *Neurol J Southeast Asia* 2003; 8:103–107.
187. Simonet D. Une analyse du marché pharmaceutique vietnamien. *Cahiers Santé* 2001;11:155-160.
188. Singhal BS. Neurology in developing countries: a population perspective. *Arch Neurol.* 1998;55(Suppl 7):1019-1021.
189. Solomon T, Dung NM, Kneen R, Gainsborough M, Vaughn DW, Khanh VT. Japanese encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:405-415.

190. Sridharan R, Murthy BM. Prevalence and pattern of epilepsy in India. *Epilepsia* 1999; 40: 631-636.
191. Stenson B, Lindgren BH, Syhakhang L, Tomson G. The quality of drugs in private pharmacies in the Lao People's Democratic Republic. *Int J Risk Safety Med* 1998;11:243-249.
192. Stephenson J. Fake and poor-quality drugs. *JAMA* 2001;286:159.
193. Strobel M, Veasna D, Saykham M, Wei Z, Tran DS, Vally K, Odermatt P, Dreyfus G. Pleuro-pulmonary paragonimiasis. *Med Mal Infect* 2005;35:476-481.
194. Su CL, Chang SF, Chen ZY, Lee CS, Chen RC. Neuroepidemiological survey in Ilan, Taiwan (NESIT): (4) Prevalence of epilepsy. *Acta Neurologica Taiwanica* 1998;7:75-84.
195. Sulaiman SM, Traoré M, Engels D, Hagan P, Cioli D. Counterfeit praziquantel. *Lancet* 2001;358:666-667.
196. Surendran A. World agencies try to stem flood of fake drugs. *Nature Med* 2004;10:111.
197. Syhakhang L, Stalsby Lundborg C, Lindgren B, Tomson G. The quality of drugs in private pharmacies in Lao PDR: a repeat study in 1997 and 1999. *Pharm World Sci* 2004;26:333-338.
198. Tan CT, Lim SH. Epilepsy in Southeast Asia. *Neurol J Southeast Asia* 1997; 2: 11- 15.
199. Taylor RB, Shakoor O, Behrens RH, Everard M, Low AS, Wangboonskul J, Reid RG, Kolawole JA. Pharmacopoeial quality of drugs supplied by Nigerian pharmacies. *Lancet* 2001;357:1933-1936.
200. Taylor RB, Shakoor O, Behrens RH. Drug quality, a contributor to drug resistance? *Lancet* 1995;346:122.
201. Theis JH, Goldsmith RS, Flisser A, Koss J, Chioino C, Plancarte A, Segura A, Widjana D, Sutisna P. Detection by immunoblot assay of antibodies to *Taenia solium* cysticerci in sera from residents of rural communities and from epileptic patients in Bali, Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1994;25:464-468.

202. Thomas SV, Koshy S, Nair CR, Sarma SP. Frequent seizures and polytherapy can impair quality of life in persons with epilepsy. *Neurol India* 2005;53:46-50.
203. Thomas SV, Sarma PS, Alexander M, Pandit L, Shekhar L, Trivedi C, Vengamma B. Economic burden of epilepsy in India: *Epilepsia* 2001;42:1052-1060.
204. Tran DS, Nanthapone S, Odermatt P, Strobel M. A village cluster of paragonimiasis in Vientiane province, Lao PDR. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004;35(Suppl 1):323-326.
205. Tran DS, Odermatt P, Le TO, Huc P, Druet-Cabanac M, Barennes H, Strobel M, Preux PM. Prevalence of epilepsy in a rural district of central of Lao PDR. *Neuroepidemiology*, 2006;26:199-206.
206. Tran DS, Odermatt P, Le TO, Huc P, Poumindr N, Ito A, Druet-Cabanac M, Preux PM, Strobel M. Risk factors for epilepsy in rural Laos: a case-control study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2007;38 (Epub ahead print).
207. Trouiller P. Global burden of tropical diseases. *Lancet* 1995;346:1233.
208. Trouiller P. Le médicament générique dans les pays en voie de développement. *Cahiers Santé* 1996;6:21-26.
209. Tsai JJ. Help-seeking behavior among patients with epilepsy. *Epilepsia* 1991;32:32.
210. Tsai JJ. Mortality of epilepsy from national vital statistics and university epilepsy clinic in Taiwan. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 11):8-10.
211. Tuan NA, Tomson T, Cuong LQ, Allecbeck P, Chuc PTK. Public awareness understanding and attitudes towards epilepsy in Bavi, Vietnam: first Report from the APIBAVI study. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 6):192.
212. Velasquez G. Le profit contre la santé : hold-up sur le médicament. [en ligne]. In: *Le monde diplomatique*, France. Site disponible sur : <http://www.monde-diplomatique.fr/2003/07/VELASQUEZ/10226> (Page consultée en mars 2006).
213. Veliath AJ, Ratnakar C, Thakur LC. Cysticercosis in South India. *J Trop Med Hyg* 1985;88:25-29.

214. Verma A, Misra S. Risk of seizure recurrence after antiepileptic drug withdrawal, an Indian study. *Neurol Asia* 2006; 11: 19-23.
215. Videau JY. Accès pour tous aux médicaments de qualité. *Med Trop* 2002;62:396-400.
216. Wakamoto H, Nagao H, Hayashi M, Morimoto T. Long-term medical, educational, and social prognoses of childhood-onset epilepsy: a population-based study in a rural district of Japan. *Brain Dev* 2000;22:246-55.
217. Walker MC, Sander JWAS. New antiepileptic drug trials in developing countries: are they necessary? *Seizure* 1996;5:165-169.
218. Wang W, Wu J, Wang D, Chen G, Wang T, Yuan C, Yang B, Zhao D. Epidemiological survey on epilepsy among rural populations in five provinces in China. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002;82:449-452.
219. Wang WZ, Wu JZ, Wang DS, Dai XY, Yang B, Wang TP, Yuan CL, Scott RA, Prilipko LL, de Boer HM, Sander JW. The prevalence and treatment gap in epilepsy in China: an ILAE/IBE/WHO study. *Neurology* 2003;60:1544-1545.
220. Wattanagoon Y, Srivilairit S, Looareesuwan S, White NJ. Convulsions in childhood malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994;88:426-428.
221. Wehrli A, Sato D. XXVIIème SFSTP – Montpellier (France) 18-20 Mai 1995.
222. Wertheimer AI, Chaney NM, Santella T. Counterfeit pharmaceuticals: Current status and future projections. *J Am Pharm Assoc* 2003;43:710-718.
223. WHO, World Federation of Neurology. Atlas-Country resources for neurological disorders 2004. Geneva: WHO, 2004.
224. WHO, UNICEF. Roll Back Malaria: World Malaria Report 2005. Geneva: WHO. WHO/HTM/MAL/2005.1102 (2005a).
225. WHO, International Bureau for Epilepsy, International League Against Epilepsy. Atlas-Epilepsy care in the world 2005. Geneva: WHO, 2005b.
226. Wilkinson IMS. Neurologie. 1er édition. DEBOECK Universitaire. 2002. Page 200-221.
227. Win MN. The EEG and epilepsy in Kelantan--a hospital/laboratory-based study. *Med J Malaysia* 1993;48:153-159.

228. Win NN, Soe C. Public awareness, attitude and understanding toward epilepsy among Myanmar people. *Neurol J Southeast Asia* 2002;7:81-88.
229. Wondemagegnehu E. Counterfeit and Substandard drugs in Myanmar and Vietnam : report of a study carried out in cooperation with the Gouvernements of Myanmar and Vietnam. Genève, OMS 1999 (WHO/EDM/QSM/99.3):1-58.
230. Wong V, Chung B, Wong R. Pilot survey of public awareness, attitudes and understanding towards epilepsy in Hong Kong. *Neurol Asia* 2004; 9: 21-27.
231. Wong V. West syndrome: The University of Hong Kong experience (1970-2000). *Brain Dev* 2001;23:609-615.
232. Xiao B, Huang ZL, Zhang H, Liu YS, Yuan XR, Zhang N, Li JH, Wang XY, Zhou D, Liao WP, Wang WW, Sun BM. Aetiology of epilepsy in surgically treated patients in China. *Seizure* 2004;13:322-327.
233. Yang D, Plianbangchang P, Visavarungroj N, Rujivipat S. Quality of pharmaceutical items available from drugstores in Phnom Penh, Cambodia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004;35:741-747.
234. Zeng J, Hong Z, Huang MS, Jin MH. A case-control study on the risk factors and other socio-psychological factors of epilepsy. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2003;24:116-118.

## ANNEXES

## Annexe 1 : Carbamazépine provenant du Cambodge

N° échantillon	Lieu de prélèvement	Forme galénique	Type de conditionnement	Informations sur le conditionnement				Nombre d'unités prélevées
				Nom de Spécialité	Dosage	Date de péremption / N° lot	Origine / Laboratoire	
CC-1	Province de Kampot	Cp bisécable	Blister	Tégréto <sup>®</sup>	200 mg	Oui / Oui	Non / Oui	10
CC-2	Province de Banteay Meanchey	Cp	Vrac	Non	Non (200 mg)	Non / Non	Non / Non	10
CC-3	Phnom Penh (Capitale)	Cp bisécable	Blister	Tégréto <sup>®</sup>	200 mg	Oui / Oui	Non / Oui	10
CC-4	Province de Pursat	Cp bisécable	Blister	Tégréto <sup>®</sup>	200 mg	Oui / Oui	Non / Oui	10
CC-5	Province de Siem Reap	Cp bisécable	Blister	Tégréto <sup>®</sup>	200 mg	Oui / Oui	Non / Oui	10
CC-6	Province de Kampong Chhnay	Cp bisécable	Blister	Tégréto <sup>®</sup>	200 mg	Oui / Oui	Non / Oui	10
CC-7	Province de Kampong Cham	Cp	Vrac	Non	Non (200 mg)	Non / Non	Non / Non	10
CC-8	Province de Kampong Cham	Cp bisécable	Blister	Tégréto <sup>®</sup>	200 mg	Oui / Oui	Non / Oui	10
CC-9	Province de Kampong Thom	Cp bisécable	Blister	Tégréto <sup>®</sup>	200 mg	Oui / Oui	Non / Oui	10
CC-10	Province de Battambang	Cp bisécable	Blister	Tégréto <sup>®</sup>	200 mg	Oui / Oui	Non / Oui	10

Cp : comprimés ; (dosage) : données apportées par l'enquêteur

## Annexe 2 : Carbamazépine provenant du Cambodge (suite 1)

N° échantillon	Lieu de prélèvement	Forme galénique	Type de conditionnement	Informations sur le conditionnement				Nombre d'unités prélevées
				Nom de Spécialité	Dosage	Date de péremption / N° lot	Origine / Laboratoire	
CC-11	Province de Rattanakini	Cp	Vrac	Non	Non (200 mg)	Non / Non	Non / Non	10
CC-12	Province de Rattanakini	Cp bisécable	Blister	Tégrétol®	200 mg	Oui / Oui	Non / Oui	10
CC-13	Province de Svay Rieng	Cp bisécable	Blister	Tégrétol®	200 mg	Oui / Oui	Non / Oui	10

Cp : comprimés ; (dosage) : données apportées par l'enquêteur

### Annexe 3 : Dosage de la carbamazépine provenant du Cambodge

N° échantillon	Nombre de comprimés dosés	Uniformité de masse		Nombre de comprimés ayant une teneur en principe actif				
		Satisfaisante	Non Satisfaisante	Comprise entre [-10%; 10%] (m ± σ)	Comprise entre [-10%; -15%] (m ± σ)	Comprise entre [10%; 15%] (m ± σ)	Inférieure à -15% (m ± σ)	Supérieure à 15% (m ± σ)
CC-1	2	-	-	2 (200,5 ± 5,0)	0	0	0	0
CC-2	2	-	-	2 (195,7 ± 0,6)	0	0	0	0
CC-3	2	-	-	2 (206,1 ± 2,1)	0	0	0	0
CC-4	2	-	-	2 (197,9 ± 5,3)	0	0	0	0
CC-5	2	-	-	2 (184,3 ± 4,6)	0	0	0	0
CC-6	2	-	-	2 (195,3 ± 3,1)	0	0	0	0
CC-7	2	-	-	2 (202,8 ± 7,6)	0	0	0	0
CC-8	2	-	-	2 (205,2 ± 5,6)	0	0	0	0
CC-9	2	-	-	2 (213,4 ± 2,3)	0	0	0	0
CC-10	2	-	-	2 (206,3 ± 4,9)	0	0	0	0

m : moyenne ; σ : écart type ; - : test non effectué

Annexe 4 : Dosage de la carbamazépine provenant du Cambodge (suite 1)

N° échantillon	Nombre de comprimés dosés	Uniformité de masse		Nombre de comprimés ayant une teneur en principe actif				
		Satisfaisante	Non satisfaisante	Comprise entre [-10%; 10%] (m ± σ)	Comprise entre [-10%; -15%] (m ± σ)	Comprise entre [10%; 15%] (m ± σ)	Inférieure à -15% (m ± σ)	Supérieure à 15% (m ± σ)
CC-11	2	-	-	2 (202,5 ± 0,1)	0	0	0	0
CC-12	2	-	-	2 (203,3 ± 1,9)	0	0	0	0
CC-13	2	-	-	2 (191,9 ± 5,2)	0	0	0	0

m : moyenne ; σ : écart type ; - : test non effectué

## Annexe 5 : Phénobarbital provenant du Cambodge

N° échantillon	Lieu de prélèvement	Forme galénique	Type de conditionnement	Informations sur le conditionnement				Nombre d'unités prélevées
				Nom de Spécialité	Dosage	Date de péremption / N° lot	Origine / Laboratoire	
CPh-1	Province de Kampot	Cp bisécable	Vrac	Non	Non (100 mg)	Non / Non	Non / Non	10
CPh-2	Province de Banteay Meanchey	Cp bisécable	Vrac	Non	Non (100 mg)	Non / Non	Non / Non	10
CPh-3	Phnom Penh (Capitale)	Cp bisécable	Vrac	Non	Non (100 mg)	Non / Non	Non / Non	10
CPh-4	Phnom Penh (Capitale)	Cp	Vrac	Non	Non (100 mg)	Non / Non	Non / Non	20
CPh-5	Phnom Penh (Capitale)	Cp	Blister	Gardéнал®	100 mg	Non / Non	Non / Oui	10
CPh-6	Province de Pursat	Cp	Vrac	Non	Non (100 mg)	Non / Non	Non / Non	10
CPh-7	Province de Siem Reap	Cp bisécable	Vrac	Non	Non (100 mg)	Non / Non	Non / Non	10
CPh-8	Province de Kampong Chhnay	Cp bisécable	Vrac	Non	Non (100 mg)	Non / Non	Non / Non	10
CPh-9	Province de Kampong Cham	Cp bisécable	Vrac	Non	Non (100 mg)	Non / Non	Non / Non	10
CPh-10	Province de Kampong Cham	Cp	Blister	Gardéнал®	100 mg	Oui / Oui	Oui / Oui	10

Cp : comprimés ; (dosage) : données apportées par l'enquêteur

Annexe 6 : Phénobarbital provenant du Cambodge (suite 1)

N° échantillon	Lieu de prélèvement	Forme galénique	Type de conditionnement	Informations sur le conditionnement				Nombre d'unités prélevées
				Nom de Spécialité	Dosage	Date de péremption / N° lot	Origine / Laboratoire	
CPh-11	Province de Kampong Thom	Cp bisécable	Vrac	Non	Non (100 mg)	Non / Non	Non / Non	10
CPh-12	Province de Kampong Thom	Cp	Vrac	Non	Non (50 mg)	Non / Non	Non / Non	20
CPh-13	Kampong Som (Ville)	Cp	Vrac	Non	Non (100 mg)	Non / Non	Non / Non	20
CPh-14	Province de Battambang	Cp bisécable	Vrac	Non	Non (100 mg)	Non / Non	Non / Non	10
CPh-15	Province de Svay Rieng	Cp	Blister	Gardéna <sup>®</sup>	100 mg	Oui / Oui	Non / Oui	10
CPh-16	Province de Svay Rieng	Cp bisécable	Vrac	Non	Non (100 mg)	Non / Non	Non / Non	10

Cp : comprimés ; (dosage) : données rapportées par l'enquêteur

## Annexe 7 : Dosage du phénobarbital provenant du Cambodge

N° échantillon	Nombre de comprimés analysés	Uniformité de masse		Nombre de comprimés ayant une teneur en principe actif				
		Satisfaisante	Non satisfaisante	Comprise entre [-10%; 10%] (m ± σ)	Comprise entre [-10%; -15%] (m ± σ)	Comprise entre [10%; 15%] (m ± σ)	Inférieure à -15% (m ± σ)	Supérieure à 15% (m ± σ)
CPh-1	2	-	-	2 (103,8 ± 1,0)	0	0	0	0
CPh-2	2	-	-	2 (106,6 ± 2,2)	0	0	0	0
CPh-3	2	-	-	2 (103,5 ± 1,9)	0	0	0	0
CPh-4	2	-	-	2 (99,0 ± 1,2)	0	0	0	0
CPh-5	2	-	-	2 (97,4 ± 10,3)	0	0	0	0
CPh-6	2	-	-	2 (103,5 ± 1,3)	0	0	0	0
CPh-7	2	-	-	1 (109,1)	0	1 (112,7)	0	0
CPh-8	2	-	-	2 (104,9 ± 4,5)	0	0	0	0
CPh-9	2	-	-	1 (104,8)	1 (87,2)	0	0	0
CPh-10	2	-	-	0	1 (89,6)	1 (110,2)	0	0

m : moyenne ; σ : écart type ; - : test non effectué

Annexe 8 : Dosage du phénobarbital provenant du Cambodge (suite 1)

N° échantillon	Nombre de comprimés dosés	Uniformité de masse		Nombre de comprimés ayant une teneur en principe actif				
		Satisfaisante	Non satisfaisante	Comprise entre [-10%; 10%] (m ± σ)	Comprise entre [-10%; -15%] (m ± σ)	Comprise entre [10%; 15%] (m ± σ)	Inférieure à -15% (m ± σ)	Supérieure à 15% (m ± σ)
CPh-11	2	-	-	2 (102,2 ± 0,2)	0	0	0	0
CPh-12	2	-	-	2 (58,9 ± 0,1)	0	0	0	0
CPh-13	2	-	-	2 (98,6 ± 0,3)	0	0	0	0
CPh-14	2	-	-	0	2 (87,9 ± 0,4)	0	0	0
CPh-15	2	-	-	2 (96,0 ± 2,1)	0	0	0	0
CPh-16	2	-	-	2 (102,5 ± 1,9)	0	0	0	0

m : moyenne ; σ : écart type ; - : test non effectué

## Annexe 9 : Phénytoïne provenant du Cambodge

N° échantillon	Lieu de prélèvement	Forme galénique	Type de conditionnement	Informations sur le conditionnement				Nombre d'unités prélevées
				Nom de Spécialité	Dosage	Date de péremption / N° lot	Origine / Laboratoire	
CP-1	Province de Banteay Meanchey	Cp bisécable	Blister	Di-Hydan®	100 mg	Oui / Oui	Non / Oui	10
CP-2	Phnom Penh (Capitale)	Cp bisécable	Blister	Di-Hydan®	100 mg	Oui / Oui	Non / Oui	8
CP-3	Phnom Penh (Capitale)	Cp bisécable	Blister	Di-Hydan®	100 mg	Non / Non	Non / Oui	7
CP-4	Province de Siem Reap	Cp bisécable	Blister	Di-Hydan®	100 mg	Non / Non	Non / Oui	10
CP-5	Province de Kampong Cham	Cp	Vrac	Non	Non (100 mg)	Non / Non	Non / Non	10
CP-6	Province de Kampong Cham	Cp bisécable	Blister	Di-Hydan®	100 mg	Non / Non	Non / Oui	10
CP-7	Province de Battambang	Cp bisécable	Blister	Di-Hydan®	100 mg	Oui / Oui	Non / Oui	10

Cp : comprimés ; (dosage) : données rapportées par l'enquêteur

## Annexe 10 : Dosage de la phénytoïne provenant du Cambodge

N° échantillon	Nombre de comprimés analysés	Uniformité de masse		Nombre de comprimés ayant une teneur en principe actif				
		Satisfaisante	Non satisfaisante	Comprise entre [-10%; 10%] (m ± σ)	Comprise entre [-10%; -15%] (m ± σ)	Comprise entre [10%; 15%] (m ± σ)	Inférieure à -15% (m ± σ)	Supérieure à 15% (m ± σ)
CP-1	2	-	-	1 (101,7)	1 (88,2)	0	0	0
CP-2	2	-	-	2 (95,9 ± 6,9)	0	0	0	0
CP-3	2	-	-	2 (103,3 ± 0,7)	0	0	0	0
CP-4	2	-	-	1 (98,5)	1 (89,7)	0	0	0
CP-5	2	-	-	0	2 (85,2 ± 2,5)	0	0	0
CP-6	2	-	-	2 (92,2 ± 0,1)	0	0	0	0
CP-7	2	-	-	2 (97,2 ± 2,8)	0	0	0	0

m : moyenne ; σ : écart type ; - : test non effectué

## Annexe 11 : Phénobarbital provenant du Laos

N° échantillon	Lieu de prélèvement	Forme galénique	Type de conditionnement	Informations sur le conditionnement				Nombre d'unités prélevées
				Nom de Spécialité	Dosage	Date de péremption / N° lot	Origine / Laboratoire	
LP-1	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10
LP-2	Vientiane	Cp	Vrac	Non (Phenobarbital®)	100 mg	Non / Non	Non / Non	12
LP-3	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10
LP-4	Vientiane	Cp	Blister	Gardenal®	100 mg	Non / Non	Non / Oui	10
LP-5	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10
LP-6	Vientiane	Cp	Vrac	Non (Phenobarbital®)	100 mg	Non / Non	Non / Non	10
LP-7	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10
LP-8	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10
LP-9	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10
LP-10	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10

Cp : comprimés ; (nom de spécialité) : données rapportées par l'enquêteur

Annexe 12 : Phénobarbital provenant du Laos (suite 1)

N° échantillon	Lieu de prélèvement	Forme galénique	Type de conditionnement	Informations sur le conditionnement				Nombre d'unités prélevées
				Nom de Spécialité	Dosage	Date de péremption / N° lot	Origine / Laboratoire	
LP-11	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10
LP-12	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10
LP-13	Vientiane	Cp	Vrac	Non (Phenobarbital®)	Non (60 mg)	Non / Non	Non / Non	10
LP-14	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10
LP-15	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10
LP-16	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10
LP-17	Vientiane	Cp	Blister	Gardenal®	100 mg	Non / Non	Non / Oui	10
LP-18	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10
LP-19	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10
LP-20	Vientiane	Cp	Vrac	Non (Phenobarbital®)	100 mg	Non / Non	Non / Non	10

Cp : comprimés ; (nom de spécialité ou dosage) : données rapportées par l'enquêteur

Annexe 13 : Phénobarbital provenant du Laos (suite 2)

N° échantillon	Lieu de prélèvement	Forme galénique	Type de conditionnement	Informations sur conditionnement				Nombre d'unités prélevées
				Nom de Spécialité	Dosage	Date de péremption / N° lot	Origine / Laboratoire	
LP-21	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10
LP-22	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10
LP-23	Vientiane	Cp	Vrac	Non (Phenobarbital®)	100 mg	Non / Non	Non / Non	10
LP-24	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10
LP-25	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10
LP-26	Vientiane	Cp	Vrac	Non (Phenobarbital®)	Non (60 mg)	Non / Non	Non / Non	10
LP-27	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10
LP-28	Vientiane	Cp	Vrac	Non (Phenobarbital®)	Non (60 mg)	Non / Non	Non / Non	10
LP-29	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10
LP-30	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10

Cp : comprimés ; (nom de spécialité ou dosage) : données rapportées par l'enquêteur

Annexe 14 : Phénobarbital provenant du Laos (suite 3)

N° échantillon	Lieu de prélèvement	Forme galénique	Type de conditionnement	Informations sur le conditionnement				Nombre d'unités prélevées
				Nom de Spécialité	Dosage	Date de péremption / N° lot	Origine / Laboratoire	
LP-31	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10
LP-32	Vientiane	Cp	Vrac	Non (Phenobarbital®)	100 mg	Non / Non	Non / Non	10
LP-33	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10
LP-34	Vientiane	Cp	Vrac	Non (Phenobarbital®)	Non (60 mg)	Non / Non	Non / Non	10
LP-35	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10
LP-36	Vientiane	Cp	Vrac	Non (Phenobarbital®)	Non (50mg)	Non / Non	Non / Non	10
LP-37	Vientiane	Cp	Blister	Phenobarbital®	100 mg	Oui / Oui	Non / Non	10

Cp : comprimés ; (nom de spécialité ou dosage) : données rapportées par l'enquêteur

## Annexe 15 : Dosage du phénobarbital provenant du Laos

N° échantillon	Nombre de comprimés dosés	Uniformité de masse		Nombre de comprimés ayant une teneur en principe actif				
		Satisfaisante (m ± σ)	Non satisfaisante	Comprise entre [-10%; 10%] (m ± σ)	Comprise entre [-10%; -15%] (m ± σ)	Comprise entre [10%; 15%] (m ± σ)	Inférieure à -15% (m ± σ)	Supérieure à 15% (m ± σ)
LP-1	10	10 (181,2 ± 4,1)	0	10 (95,3 ± 1,8)	0	0	0	0
LP-2	10	10 (155,8 ± 0,9)	0	10 (103,1 ± 5,2)	0	0	0	0
LP-3	10	10 (183,5 ± 3,4)	0	10 (96,8 ± 2,7)	0	0	0	0
LP-4	10	10 (178,2 ± 1,8)	0	6 (98,5 ± 6,1)	4 (87,0±1,2)	0	0	0
LP-5	10	10 (178,1 ± 3,3)	0	9 (96,2 ± 2,6)	0	1 (113,3)	0	0
LP-6	10	10 (156,1 ± 1,2)	0	10 (97,4 ± 1,5)	0	0	0	0
LP-7	10	10 (185,3 ± 3,4)	0	7 (96,1 ± 3,5)	3 (88,7 ± 1,5)	0	0	0
LP-8	10	10 (177,3 ± 5,7)	0	5 (93 ± 1,6)	4 (87,4 ± 1,7)	0	1 (83,8)	0
LP-9	10	10 (187,8 ± 2,5)	0	9 (101,5 ± 5,7)	1 (89,7)	0	0	0
LP-10	10	10 (181,3 ± 2,3)	0	10 (98,2 ± 3,5)	0	0	0	0

m : moyenne ; σ : écart type ; - : test non effectué

Annexe 16 : Dosage du phénobarbital provenant du Laos (suite 1)

N° échantillon	Nombre de comprimés analysés	Uniformité de masse		Nombre de comprimés ayant une teneur en principe actif				
		Satisfaisant (m ± σ)	Non satisfaisant	Comprise entre [-10%; 10%] (m ± σ)	Comprise entre [-10%; -15%] (m ± σ)	Comprise entre [10%; 15%] (m ± σ)	Inférieure à -15% (m ± σ)	Supérieure à 15% (m ± σ)
LP-11	10	10 (184,9 ± 2,5)	0	10 (98,5 ± 3,3)	0	0	0	0
LP-12	10	10 (184,2 ± 3,1)	0	10 (98,3 ± 3,6)	0	0	0	0
LP-13	10	10 (132,3 ± 1,4)	0	10 (59,0 ± 1,6)	0	0	0	0
LP-14	10	10 (180,8 ± 3,6)	0	5 (91,8 ± 1,0)	4 (88,3 ± 1,9)	0	1 (83,9)	0
LP-15	10	10 (182,5 ± 4,3)	0	9 (93,9 ± 2,9)	1 (86,51)	0	0	0
LP-16	10	10 (180,8 ± 2,8)	0	6 (95,5 ± 1,7)	2 (89,1 ± 0,2)	0	2 (80,6 ± 5,7)	0
LP-17	2	-	-	2 (101,5 ± 0,1)	0	0	0	0
LP-18	2	-	-	2 (98,4 ± 7,5)	0	0	0	0
LP-19	2	-	-	1 (92,5)	1 (89,0)	0	0	0
LP-20	2	-	-	2 (101,8 ± 0,6)	0	0	0	0

m : moyenne ; σ : écart type ; - : test non effectué

Annexe 17 : Dosage du phénobarbital provenant du Laos (suite 2)

N° échantillon	Nombre de comprimés analysés	Uniformité de masse		Nombre de comprimés ayant une teneur en principe actif				
		Satisfaisante	Non satisfaisante	Comprise entre [-10%; 10%] (m ± σ)	Comprise entre [-10%; -15%] (m ± σ)	Comprise entre [10%; 15%] (m ± σ)	Inférieure à -15% (m ± σ)	Supérieure à 15% (m ± σ)
LP-21	2	-	-	2 (96,1 ± 6,7)	0	0	0	0
LP-22	2	-	-	2 (94,7 ± 1,7)	0	0	0	0
LP-23	2	-	-	2 (98,7 ± 0,8)	0	0	0	0
LP-24	2	-	-	2 (96,0 ± 3,5)	0	0	0	0
LP-25	2	-	-	2 (92,7 ± 1,0)	0	0	0	0
LP-26	2	-	-	2 (57,4 ± 0,1)	0	0	0	0
LP-27	2	-	-	2 (91,8 ± 0,1)	0	0	0	0
LP-28	2	-	-	2 (57,1 ± 1,0)	0	0	0	0
LP-29	2	-	-	1 (90,1)	1 (88,0)	0	0	0
LP-30	2	-	-	1 (90,86)	1 (86,9)	0	0	0

m : moyenne ; σ : écart type ; - : test non effectué

Annexe 18 : Dosage du phénobarbital provenant du Laos (suite 3)

N° échantillon	Nombre de comprimés analysés	Uniformité de masse		Nombre de comprimés ayant une teneur en principe actif				
		Satisfaisante	Non satisfaisante	Comprise entre [-10%; 10%] (m ± σ)	Comprise entre [-10%; -15%] (m ± σ)	Comprise entre [10%; 15%] (m ± σ)	Inférieure à -15% (m ± σ)	Supérieure à 15% (m ± σ)
LP-31	2	-	-	0	2 (89,90 ± 0,04)	0	0	0
LP-32	2	-	-	2 (100,3 ± 1,8)	0	0	0	0
LP-33	2	-	-	2 (97,078 ± 0,002)	0	0	0	0
LP-34	2	-	-	2 (58,5 ± 1,7)	0	0	0	0
LP-35	2	-	-	1 (91,89)	0	0	1 (79,6)	0
LP-36	2	-	-	0	0	0	2 (39,1 ± 1,6)	0
LP-37	2	-	-	0	1 (86,7)	0	1 (66,37)	0

m : moyenne ; σ : écart type ; - : test non effectué

## Annexe 19 : Carbamazépine provenant du Vietnam

N° échantillon	Lieu de prélèvement	Forme galénique	Type de conditionnement	Informations sur le conditionnement				Nombre d'unités prélevées
				Nom de Spécialité	Dosage	Date de péremption / N° lot	Origine / Laboratoire	
VC-1	Commune My Long	Cp	Vrac	Carbamazépine®	200 mg	Non / Non	Oui / Non	10
VC-2	Commune My Long	Cp	Blister	Zep®	200 mg	Oui / Oui	Oui / Oui	10
VC-3	Commune My Long	Cp	Blister	Tégrétol®	200 mg	Oui / Oui	Oui / Oui	10
VC-4	Commune My Long	Cp	Blister	Tégrétol®	200 mg	Oui / Oui	Oui / Oui	10
VC-5	Commune My Long	Cp	Blister	Tégrétol®	200 mg	Oui / Oui	Oui / Oui	10
VC-6	Commune My Long	Cp	Blister	Tégrétol®	200 mg	Oui / Oui	Oui / Oui	10
VC-7	Commune My Binh	Cp	Blister	Tégrétol®	200 mg	Oui / Oui	Oui / Oui	10
VC-8	Commune My Long	Cp	Blister	Tégrétol®	200 mg	Oui / Oui	Oui / Oui	10

Cp : comprimés

## Annexe 20 : Dosage de la carbamazépine provenant du Vietnam

N° échantillon	Nombre de comprimés dosés	Uniformité de masse		Nombre de comprimés ayant une teneur en principe actif				
		Satisfaisant (m ± σ)	Non satisfaisant	Comprise entre [-10%; 10%] (m ± σ)	Comprise entre [-10%; -15%] (m ± σ)	Comprise entre [10%; 15%] (m ± σ)	Inférieure à -15% (m ± σ)	Supérieure à 15% (m ± σ)
VC-1	10	10 (293 ± 4)	0	4 (192 ± 4,7)	2 (176,3±3,6)	0	4 (133 ± 15,8)	0
VC-2	10	10 (245 ± 3)	0	9 (189,9 ± 6,1)	0	0	1 (166,7)	0
VC-3	10	10 (280 ± 2)	0	0	1 (174,3)	0	9 (138,4 ± 22,1)	0
VC-4	10	10 (280 ± 4)	0	1 (183,4)	2 (176,5 ± 3,0)	0	7 (122,7 ± 21,2)	0
VC-5	10	10 (281 ± 2)	0	1 (183,5)	0	0	9 (135,9 ± 24,5)	0
VC-6	10	10 (280 ± 2)	0	9 (189,8 ± 6,3)	1 (172,1)	0	0	0
VC-7	10	10 (281 ± 3)	0	5 (186,8 ± 4,4)	0	0	5 (136,4 ± 23,8)	0
VC-8	10	10 (279 ± 3)	0	4 (189,1 ± 4,8)	0	0	6 (141,3 ± 19,6)	0

m : moyenne ; σ : écart type ; - : test non effectué

## Annexe 21 : Phénytoïne provenant du Vietnam

N° échantillon	Lieu de prélèvement	Forme galénique	Type de conditionnement	Informations sur conditionnement				Nombre d'unités prélevées
				Nom de Spécialité	Dosage	Date de péremption / N° lot	Origine / Laboratoire	
VP-1	Commune My Long	Cp	Blister	Dihydan®	100 mg	Oui / Oui	Oui / Oui	10
VP-2	Commune My Long	Cp	Blister	Dihydan®	100 mg	Oui / Oui	Oui / Oui	10
VP-3	Commune My Long	Cp	Blister	Dihydan®	100 mg	Oui / Oui	Oui / Oui	10
VP-4	Commune My Long	Cp	Blister	Dihydan®	100 mg	Oui / Oui	Oui / Oui	10
VP-5	Commune My Long	Cp	Blister	Dihydan®	100 mg	Oui / Oui	Oui / Oui	10
VP-6	Commune My Long	Cp	Blister	Dihydan®	100 mg	Oui / Oui	Oui / Oui	10
VP-7	Commune My Long	Cp	Blister	Dihydan®	100 mg	Oui / Oui	Oui / Oui	10
VP-8	Commune My Long	Cp	Blister	Dihydan®	100 mg	Oui / Oui	Oui / Oui	10

Cp : comprimés

## Annexe 22 : Dosage de la phénytoïne provenant du Vietnam

N° échantillon	Nombre de comprimés analysés	Uniformité de masse		Nombre de comprimés ayant une teneur en principe actif				
		Satisfaisante (m ± σ)	Non satisfaisante	Comprise entre [-10%; 10%] (m ± σ)	Comprise entre [-10%; -15%] (m ± σ)	Comprise entre [10%; 15%] (m ± σ)	Inférieure à -15% (m ± σ)	Supérieure à 15% (m ± σ)
VP-1	10	10 (174 ± 3)	0	2 (96,7 ± 1,5)	4 (86,7±1,9)	1 (114,04)	2 (73,6 ± 3)	1 (121,1)
VP-2	10	10 (177 ± 3)	0	7 (100,0 ± 3,6)	0	0	0	3 (133,3 ± 18,0)
VP-3	10	10 (178 ± 4)	0	2 (105,1 ± 1,3)	0	0	6 (72,0 ± 4,1)	2 (123,4 ± 9,0)
VP-4	10	10 (177 ± 2)	0	6 (100,1 ± 6,3)	0	1 (110,4)	3 (75,9 ± 1,3)	0
VP-5	10	10 (177 ± 1)	0	2 (97,1 ± 3,6)	0	0	1 (75,6)	7 (156,0 ± 18,3)
VP-6	10	10 (178 ± 2)	0	1 (101,64)	0	0	8 (74,2 ± 8,8)	1 (115,24)
VP-7	10	10 (177 ± 3)	0	1 (100,1)	0	0	9 (71,9 ± 7,4)	0
VP-8	10	10 (177 ± 1)	0	2 (97,1 ± 5,4)	3 (88,8±1,4)	1 (111,73)	4 (72,1 ± 4,7)	0

m : moyenne ; σ : écart type ; - : test non effectué

## RESUME

### **TITRE : Disponibilité et qualité des antiépileptiques en Asie du Sud Est.**

En Asie, l'épilepsie pose un vrai problème de santé publique. Cette maladie concerne près de 35 millions de personnes. Dans les pays en développement, la prévalence et l'incidence de cette pathologie sont respectivement 10/1000 et 49/100000. Le déficit thérapeutique (=treatment gap) avoisine généralement les 90% pour les pays les plus pauvres. La non disponibilité des AED est un des facteurs qui contribue le plus au traitement gap de l'épilepsie. Dans le cas où l'AED est présent dans les pharmacies, il n'est pas certain que la qualité de ces médicaments soit assurée.

Au cours de cette thèse, nous avons mené une étude de terrain pour évaluer la disponibilité des AED dans les différentes structures de dispensation présentes à Long Xuyen, une ville au sud du Vietnam (pays en développement). Un questionnaire a été utilisé et des échantillons d'AED ont été prélevés. Nous avons ensuite évalué la qualité de ces AED, mais également ceux prélevés dans 4 districts de Vientiane (capitale du Laos), et ceux prélevés à travers les villes et provinces du Cambodge. La qualité des AED a été évaluée sur la nature des informations portées sur le conditionnement, l'aspect organoleptique de la forme galénique, l'uniformité de masse (pour les formes comprimées), l'uniformité de la teneur en principe actif. La technique de la chromatographie liquide haute pression a été utilisée pour doser le principe actif.

Les résultats ont permis de dire qu'à Long Xuyen, les AED de 1ère génération sont présents mais que leur disponibilité est limitée. La répartition des structures de dispensation des médicaments limite la capacité à toucher un nombre important des malades. Les stocks d'AED disponibles ne permettent pas d'assurer la continuité des traitements. Et les pratiques en matière d'approvisionnement ne permettent pas de compenser les stocks insuffisants. La qualité des AED recueillis au Vietnam est insuffisante, alors que celle des AED provenant du Laos et du Cambodge est globalement satisfaisante. Des études supplémentaires sur la disponibilité et la qualité des AED en Asie sont nécessaires pour confirmer les résultats trouvés.

La recherche sur les moyens d'amélioration de la prise en charge de l'épilepsie doit se poursuivre.

### **MOTS CLE : Epilepsie – Epidémiologie – Antiépileptique – Disponibilité – Qualité – Asie**

## ABSTRACT

### **TITLE: Availability and quality of antiepileptic drugs in South-East Asia.**

Epilepsy is a serious public health problem in Asia with over 35 million patients. In developing countries, prevalence of epilepsy is estimated at 10/1000, and incidence at 49/100000. In poorest Asians countries, up to 90% of people with epilepsy do not access to treatment. Non availability of AEDs is one of factors which increase treatment gap. Even available, AEDs' quality is not adequate in some cases.

In this thesis, availability of AEDs was evaluated in different outlet located in Long Xuyen, situated in Southern Vietnam. AEDs samples were collected and a questionnaire was used. AEDs quality test was made with samples from Vietnam, Lao and Cambodia. Quality test consist in collected information on packaging, organoleptics properties, weight-uniformity test and uniformity compound test. High pressure liquid chromatographic technique was used in uniformity compound test.

Result found in Long Xuyen show that the availability of AEDs exists even limited. First generation of AEDs could be found in several outlets. Geographic repartition of outlet in Long Xuyen permitted a small number of PWE access to treatment. Outlet's stock of AEDs is available for a short period treatment and the supply was not regular. Quality of Vietnamese AEDs was not adequate. However quality of AEDs in Cambodia and Lao can be considered as acceptable. Other study in Asia on availability and quality of AEDs must be done to confirm the result found in this thesis and to improve the epilepsy care.

### **KEYWORDS : Epilepsy – Epidemiology – Antiepileptic Drug – Availability – Quality - Asia**