

UNIVERSITE DE LIMOGES

ECOLE DOCTORALE Science – Technologie – Santé

FACULTE de MEDECINE

Equipe de recherche EA 3174

Institut d'Epidémiologie neurologique et de Neurologie Tropicale

Thèse N° []

Thèse

pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Limoges

Discipline / Spécialité : Epidémiologie – Santé Publique

Présentée et soutenue par

M. Fabrice QUET

le 19 octobre 2010

« *Outils épidémiologiques pour l'étude de l'épilepsie en zone
tropicale, intérêts et applications* »

Thèse dirigée par M. le Pr Pierre Marie PREUX

JURY :

Président

M. le Pr Erich SCHMUTZHARD

Rapporteurs

M. le Pr Pierre JALLON

M. le Pr Peter ODERMATT

Membres du jury

M. le Pr Pierre Marie PREUX (Directeur)

M. le Pr Michel DRUET-CABANAC

M. le Dr Philippe NUBUKPO

Remerciements

Je dois beaucoup à de nombreuses personnes, collègues et amis, qui m'ont aidé à différents niveaux, et qui ensemble ont permis que ce travail soit possible. Qu'elles retrouvent ici mes plus sincères remerciements ainsi que la marque de mon amitié. Merci également à tous ceux que j'aurai pu oublier, en espérant qu'ils me pardonnent.

Au Professeur Erich SCHMUTZHARD,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury de thèse, travail modeste à l'aune de votre expérience de la Neurologie et de l'Afrique.

Au Professeur Pierre JALLON,

Vous m'avez fait l'honneur d'être rapporteur de ce modeste travail. Vos travaux et votre engagement pour l'épilepsie dans le monde constituent un exemple à suivre.

Au Professeur Peter Odermatt,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'être juge de ce travail. La rigueur scientifique et le regard critique qui te caractérisent, rendent ton avis essentiel.

Au Professeur Pierre-Marie PREUX, pour m'avoir accepté il y a maintenant si longtemps comme étudiant, et avoir su depuis garder confiance, patience et objectivité. Je te remercie d'avoir été tour à tour mon guide, mon patron et mon directeur de thèse, de m'avoir accompagné et stimulé pour conserver le cap qui avait été initialement fixé.

Au Professeur Michel DRUET-CABANAC, pour nos discussions qui m'ont donné envie d'initier ce parcours. Pour cette idée également qu'il fallait intégrer la dimension spatiale dans le champ de l'épidémiologie.

Au Docteur Philippe NUBUKPO, merci pour ta disponibilité, ta patience et ta qualité d'écoute qui te caractérisent.

A mes amis Farid et à Jean-Philippe, merci pour de très nombreuses choses, pour votre enthousiasme, votre curiosité, votre simplicité et surtout pour votre bonne humeur. Avec vous le temps passé ne compte pas, il s'enfuit simplement. Merci d'avoir partagé avec moi ces moments de travail en équipe et de m'avoir enrichi par vos connaissances. Je profite également de cette occasion pour demander pardon à vos épouses et vos enfants, pour toutes les fois où cela aura duré si tard.

Merci à Agnès, pour son opiniâtreté à formater, soumettre, et resoumettre l'article sur le questionnaire chef de famille. Qui au final aura demandé à lui seul bien plus de travail que bien d'autres articles.

A Edgard, mon grand frère, qui m'aura enseigné que les sages et doctes paroles ne suffisent pas à la conduite d'un travail en épidémiologie et que le pardon pousse parfois sur les arbres.

A Pascale, Nicole et Elisabeth, un grand merci pour toutes les fois où je vous aurais sollicité pour des motifs divers et variés, et où avec patience et gentillesse vous avez volé à mon secours.

A mes compagnons de travail au registre des cancers, merci à Fabienne, Sandra, Elisabeth et tous les autres, vous avez su à des moments-clés me rappeler à l'ordre pour que ce travail aboutisse. Merci également pour votre bonne humeur et ce pragmatisme qui vous caractérise.

Aux doctorants de l'équipe, à ceux qui m'ont précédé, à ceux qui connaissent actuellement ou qui connaîtront prochainement les affres de la rédaction. Aux premiers je voudrais dire, merci de m'avoir montré que cela était possible, que toutes les bonnes choses ont finalement une fin et que je comprends enfin les petits moments d'exaspération inhérents à la matérialisation d'un tel travail. Aux autres je voudrais simplement leur souhaiter du courage, et leur conseiller de commencer à écrire le plus vite possible.

Je voudrais également témoigner ici ma profonde reconnaissance à tous ceux qui m'ont apporté leur aide et leur soutien lors des différents séjours au Mexique : Ruben Ramirez (pour ta gentillesse), Mirna Huerta Orea (pour ton accueil), Olivia Fuentes Rios (pour ton sens de l'orientation), Theresa Abad Camacho (pour ta rigueur), Herminio Jiemenez, Julio Morales, Edda Sciutto, Nelly Peña, François Siry (Comité ECOS Nord), Tomás Hernandez Leal et Roberto Escamilla Méndez (Chef ingénieur et ingénieur du service de distribution d'eau potable SOAPAP de Puebla), Javier Aldabe (Centrogeo Mexico), Andres Rojas Escalona (Bibliothécaire de la casa ethnica de San Andrés Azumiatla), Rosa Maria Galicia Aguilar et Maricarmen Moreno Tochiuitl, (Directrice et Infirmière coordinatrice du CECACVI), Manuel Roberto Flores Escalona et Valentin Cruz Romero (Présidents des syndicats d'eau potable Ouest et Est de San-Andrés Azumiatla). Merci à vous tous de m'avoir aidé au cours d'un travail de si longue haleine et d'avoir permis l'accès à autant de données, parfois sensibles.

La réalisation des travaux présentés dans ce document ont été rendus possible grâce aux soutiens financiers obtenus auprès des laboratoires Pfizer, du comité ECOS Nord (France) et du CONACyT (Mexique) dans le cadre du projet M06S01, de l'école doctorale ED258 dans le cadre de l'aide à la mobilité des doctorants, et de la région limousin dans le cadre du projet GEOMEX. Ces crédits obtenus ont permis la réalisation et l'exploitation des résultats de l'enquête réalisée au Mexique.

Je dois également beaucoup à des personnes rencontrées avant d'entamer ce parcours.

A mes anciens collègues, notamment Sandra et François, pour leur bonne humeur, leur sens de l'humour et de la dérision qui dans toutes les situations et surtout les plus difficiles, arrivent à vous arracher un sourire.

A Sandrine, Michèle et Maurice pour votre simplicité et votre gentillesse, dès mon arrivée dans ce si grand hôpital.

A Pascal et Dominique, pour leurs encouragements, leur amitié et leur modèle inégalé d'organisation, de gestion et d'optimisation de séjours. Le temps passé avec vous est toujours si intense qu'il en est que trop court.

A mes parents et beaux-parents, pour leur soutien, leur compréhension dans ces moments de doutes et pour avoir tenté de me cacher toutes les inquiétudes que leur inspirait la réalisation d'un tel projet.

Et enfin, à ceux qui ont endurés ces années de thèse.

A Dominique, Joanne, Victor et Raphaëlle. Je vous remercie, pour tout ce qu'il vous aura fallu supporter pendant si longtemps. Depuis les absences, jusqu'à la présence virtuelle. Merci pour votre patience, pour les si nombreux sacrifices auxquels vous avez consentis. Ce travail est avant tout le vôtre et vous méritez cet aboutissement plus que quiconque.

Liste des abréviations

AVC : Accident vasculaire cérébral

BIE : Bureau International pour l'épilepsie

CECACVI : Centro de Estudios en Calidad de Vida y Desarrollo Social

CC : Cysticercose

DCI : Dénomination Commune Internationale

EEG : Electroencéphalogramme

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, technique de dosage immunologique par densité optique d'anticorps (Ac-ELISA) ou d'antigènes (Ag-ELSA)

EME : Etat de mal épileptique

LICE : Ligue Internationale Contre l'Epilepsie

NCC : Neurocysticercose

OMS : Organisation Mondiale pour la Santé

PED : Pays en développement

PMA : Pays les moins avancés

PUG : Plus petite unité géographique

SIR : Ratio d'Incidence Standardisé

SMR : Ratio de Mortalité Standardisé

SPR : Ratio de Prévalence Standardisé

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

SUDEP : 'Sudden unexpected death in epilepsy', mort soudaine inattendue chez un patient épileptique

Communications orales

Une partie des travaux présentés dans les pages suivantes a également fait l'objet de présentations dans des congrès nationaux et internationaux. La liste récapitulative des communications orales et affichées est présentée ci-dessous par ordre chronologique décroissant :

- **QUET F, BOUMEDIENE F, LELEU JP, FLEURY A, HUERTA M, PREUX PM.**
Interprétation de la distribution des pathologies neurologiques au sein d'une communauté indienne Mexicaine, au moyen des technologies d'information géographique. IVème Congrès International d'Epidémiologie « du Nord au Sud » (Marseille, France 15/09-17/09/10).
- **QUET F, BOUMEDIENE F, FLEURY A, ALLEE P, PREUX PM.**
Réalisation d'une enquête neuroépidémiologique au sein d'une communauté rurale indienne mexicaine. Recours à l'épidémiologie spatiale.
Prix Spécial du jury au 3^{ème} Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique (Fès, Maroc 07/05-08/05/09).
- **GUERCHET M, QUET F, PION SDS, DRUET-CABANAC M, NGOUNGOU EB, PREUX PM.**
Association between cysticercosis and epilepsy in sub-Saharan Africa: a systematic review (poster).
27th International Congress of Epilepsy (Singapore, Singapore 08/07-12/07/07).
- **GUERCHET M, QUET F, PION SDS, DRUET-CABANAC M, NGOUNGOU EB, PREUX PM.**
Méta-analyse de l'association cysticercose-épilepsie en Afrique subsaharienne (poster).
Journées de Neurologie de Langue Française (Paris, France 11/04-14/04/07).
- **QUET F, NGOUNGOU EB, DALMAY F, DRUET-CABANAC M, PREUX PM, RERENT.**
Exploitation des données de 2 269 épileptiques africains collectés par le questionnaire d'investigation de l'épilepsie en zone tropicale (poster).
Journées de Neurologie de Langue Française (Toulouse, France 12/04-15/04/06).
- **QUET F, DALMAY F, MARIN B, DRUET-CABANAC M, PREUX PM.**
Limoges' questionnaire for investigating epilepsy: one decade on; outcomes and prospects from an analysis of 2,313 questionnaires from Africa.
26th International Congress of Epilepsy (Paris, France 28/08-01/09/05).

Liste des tables et illustrations

Document 1 :	Arbre décisionnel de diagnostic d'épilepsie, d'après Annegers 2004.	17
Document 2 :	Classification des crises simplifiée, d'après la Commission de Classification et de Terminologie de la LICE, 1981.	21
Document 3 :	Classification des épilepsies et des syndromes épileptiques. Commission de Classification de la LICE 1989.	24
Document 4 :	Classification des syndromes électro-cliniques et des autres épilepsies. Commission de Classification de la LICE 2009.	26
Document 5 :	Paramètres biochimiques et valeurs limites permettant d'objectiver une relation causale entre crise symptomatique aiguë et désordre métabolique, d'après Beghi <i>et al.</i> 2010.	30
Document 6 :	Classification des états de mal épileptiques, d'après Coeytaux et Jallon 2000.	32
Document 7 :	Fréquence des crises épileptiques en fonction du type de tumeurs cérébrales, d'après Shamji <i>et al.</i> 2009.	42
Document 8 :	Principaux traitements antiépileptiques.	45
Document 9 :	Détermination du taux d'incidence brut	50
Document 10 :	Exemple de détermination du taux d'incidence spécifique, pour une période donnée dans la fraction de population des garçons de 0 à 5 ans.	51
Document 11 :	Taux d'incidence spécifique de l'épilepsie en fonction de l'âge, d'après Hauser <i>et al.</i> 1993 et Adelöw <i>et al.</i> 2009.	51
Document 12 :	Comparaison des distributions démographiques entre un pays développé (France) et d'un pays en développement (Angola) en 2010, d'après le Service de Recensement Nord-Américain (US Census Bureau).	53
Document 13 :	Populations mondiales de référence de 1960 et de 2001 utilisées pour la standardisation directe, d'après Segi 1960 et Ahmad <i>et al.</i> 2001.	54
Document 14 :	Détermination des taux d'incidence standardisés par la méthode de standardisation directe	55
Document 15 :	Distribution mondiale de la proportion des individus de moins de 15 ans.	60
Document 16 :	Proportion des plus de 50 ans par continent (US Census Bureau).	61
Document 17 :	Produit intérieur brut par habitant en Dollars US, (Fonds Monétaire International).	61
Document 18 :	Densité de Neurologues, Neuropédiatres, et de lits dédiés à la neurologie dans le monde, d'après Atlas de l'OMS 2004.	64
Document 19 :	Moyens d'exploration complémentaires présents dans le monde, d'après Atlas de l'OMS 2004.	66
Document 20 :	Pays ayant mis en place d'une liste de traitements essentiels et année d'adoption, d'après Atlas de l'OMS 2004.	67
Document 21 :	Traitements antiépileptiques présents dans les structures primaires de soins, d'après Atlas de l'OMS 2004.	68
Document 22 :	Modes de financements des coûts de traitement dans le monde d'après Atlas de l'OMS 2004.	69
Document 23 :	Causes perçues d'apparition de l'épilepsie, rapportées par des études socioculturelles dans des pays en développement (d'après Shorvon <i>et Farmer</i> 1988).	70

Document 24 : Récapitulatif par sous-région des études d'incidence de l'épilepsie	76
Document 25 : Récapitulatif par continent des études de prévalence de l'épilepsie	78
Document 26 : Pyramide des âges de San Andrés Azumiatla, Puebla, Mexique. Données issus du recensement de la population.	118
Document 27 : Pathologies neurologiques potentiellement en relation avec la neurocysticercose, San Andrés Azumiatla, Puebla, Mexique.	165
Document 28 : Représentation de San Andrés Azumiatla, Puebla, Mexique :	167
Document 29 : Détermination des ratios standardisés de prévalence, d'incidence et de mortalité, pour des sous-échantillons d'une population par standardisation indirecte.	170
Document 30 : Ratios de prévalence standardisés à l'échelle des manzanas des 4 pathologies neurologiques potentiellement imputables à la neurocysticercose.	170
Document 31 : Ratios de prévalence standardisés à l'échelle des réseaux d'adduction d'eau, des 4 pathologies neurologiques potentiellement imputables à la neurocysticercose.	171
Document 32 : Ratios de prévalence standardisés, en fonction de la présence d'œufs de tænia, des 4 pathologies neurologiques potentiellement imputables à la neurocysticercose et représentation des cas atteints de cysticercose et de neurocysticercose.	172
Document 33 : Méthode de capture-recapture.	176
Document 34 : Création de polygones de Voronoï (lignes rouges) à partir des localisations géographiques des cas (points bleus).	179
Document 35 : Découpage en polygones de Voronoï de la communauté de San-Andrés Azumiatla (cas en rouge, témoins potentiels en vert), sans effet de bordure.	180
Document 36 : Détermination pour chaque cas (point rouge), de deux témoins éligibles (points jaunes), parmi l'ensemble des témoins (points verts) selon la moindre distance.	181

Table des matières

Introduction	12
Chapitre I - Etat de la question.....	13
D) Présentation de l'épilepsie	14
I-1) Aspects historiques de l'épilepsie.....	14
I-2) Mécanismes généraux des crises	16
I-3) Diagnostic de l'épilepsie.....	17
I-3.a) Examens complémentaires	18
I-3.b) Examens électroencéphalographiques.....	18
I-3.c) Imagerie cérébrale	19
I-4) Classifications.....	21
I-4.a) Classifications des crises	21
I-4.b) Classifications des épilepsies et des syndromes épileptiques.....	23
I-5) Définitions	28
I-5.a) Définitions des crises épileptiques ou convulsions	28
I-5.b) Définition de l'épilepsie	33
I-5.c) Définitions relatives aux traitements	35
I-6) Etiologies	38
I-6.a) Traumatismes crâniens	38
I-6.b) Intoxication et troubles métaboliques.....	39
I-6.c) Causes infectieuses	40
I-6.d) Evénements périnataux.....	41
I-6.e) Tumeurs cérébrales.....	42
I-6.f) Accidents vasculaires cérébraux (AVC).....	43
I-7) Traitements de l'épilepsie.....	44
I-7.a) Chimiothérapie	44
I-7.b) Chirurgie de l'épilepsie	46
I-8) Conséquences de l'épilepsie	47
II) Epidémiologie de l'épilepsie	49
II-1) Incidence.....	49
II-1.a) Taux brut d'incidence.....	50
II-1.b) Taux d'incidence spécifique.....	51
II-1.c) Taux d'incidence standardisé	53
II-2) Prévalence.....	56
II-2.a) Taux brut de prévalence	56
II-2.b) Taux de prévalence spécifiques.....	56
II-2.c) Taux de prévalence standardisé.....	57
II-3) Mortalité	57
III) L'épilepsie dans les pays tropicaux	59
III-1) Contexte géographique	60
III-1.a) Climats.....	60
III-1.b) Démographie	60
III-1.c) Conditions économiques	61
III-2) Ressources sanitaires	62
III-2.a) Professionnels de santé.....	62
III-2.b) Examens complémentaires	65

III-2.c) Accès aux traitements de l'épilepsie	67
III-2.d) Prise en charge des dépenses de santé	69
III-3) Représentations socioculturelles.....	69
III-4) Etiologies	71
III-4.a) Traumatismes crâniens	71
III-4.b) Intoxication et/ou troubles métaboliques.....	72
III-4.c) Maladies infectieuses.....	72
III-4.d) Evénements périnataux.....	74
III-4.e) Facteurs génétiques.....	74
III-4.f) Evénements vasculaires	75
III-5) Fréquences et pronostic	75
III-5.a) Incidence.....	75
III-5.b) Prévalence.....	77
III-5.c) Mortalité	79
III-6) Difficultés rencontrées lors de l'étude de l'épilepsie dans les pays en développement.....	81
Chapitre II - Travaux.....	86
I) Dépistage des malades épileptiques.....	87
I-1) Problématique	87
I-2) Intérêt d'un questionnaire de dépistage indirect.....	87
I-3) Discussion.....	117
II) Collecte d'informations standardisées.	119
II-1) Problématique	119
II-2) Intérêts de la standardisation du recueil de données.....	119
II-3) Discussion.....	151
III) Analyse d'enquêtes étiologiques et méta-analyse.	153
III-1) Discussion :.....	162
IV) Les technologies d'informations géographiques (TIG).....	163
IV-1) Caractéristiques.....	163
IV-2) Présentation de la zone d'enquête.....	164
IV-3) Présentation des résultats obtenus	165
IV-4) Représentation graphique de la zone d'enquête	166
IV-5) Etude de la distribution spatiale des malades	168
IV-6) Recherche d'agrégats spatio-temporels	168
IV-7) Discussion.....	174
Perspectives.....	176
Conclusion.....	183
Bibliographie.....	184
Résumé	200

INTRODUCTION

L'épilepsie est après les céphalées la pathologie neurologique la plus fréquemment rencontrée dans le monde. L'Organisation Mondiale de la Santé estime que le nombre de sujets épileptiques à travers le monde est d'environ 50 millions et que près de 80% d'entre eux se retrouvent sous des latitudes tropicales. L'épilepsie constitue, sous ces latitudes un problème majeur de santé publique de par les conséquences médicales, sociales, culturelles et économiques qu'elle entraîne, à la fois pour les malades épileptiques mais également pour la société.

Dans ce contexte, des enquêtes épidémiologiques sont indispensables pour déterminer l'importance du problème, décrire les conditions de vie des épileptiques, identifier les facteurs déterminants l'apparition des manifestations épileptiques et proposer ou évaluer des mesures sanitaires.

Les conditions économiques, sanitaires et sociales rencontrées dans les pays tropicaux compliquent souvent la réalisation d'enquêtes épidémiologiques et nécessitent l'emploi d'outils épidémiologiques adaptés.

Plusieurs outils et méthodes épidémiologiques ont été utilisés et évalués à différentes étapes de la conduite d'enquêtes, depuis le dépistage jusqu'à la recherche de facteurs étiologiques. L'objectif du travail présenté ici était de décrire les caractéristiques de chacun des outils employés et de discuter de leur intérêt pour l'étude de l'épilepsie sous les latitudes tropicales.

CHAPITRE I - ETAT DE LA QUESTION

Nous allons découper la présentation de l'état en deux parties :

Dans un premier temps, nous présenterons à la fois les caractéristiques générales des crises d'épileptiques et de l'épilepsie, le mode de diagnostic ainsi que les différentes définitions et classifications nécessaires à leur étude. Nous présenterons les facteurs étiologiques, les traitements et les conséquences propres à l'épilepsie, ainsi que les aspects épidémiologiques depuis les méthodes utilisés jusqu'aux valeurs communément retrouvées dans les pays industrialisés.

Dans un deuxième temps, nous donnerons les principales caractéristiques des pays tropicaux afin de dégager les points importants à considérer pour la réalisation d'études épidémiologiques.

I) Présentation de l'épilepsie

I-1) Aspects historiques de l'épilepsie

L'épilepsie est une maladie vieille comme l'humanité, dont les premières traces écrites correspondent à l'apparition de l'écriture sur des tablettes d'argile en Mésopotamie. De nombreuses personnalités historiques en ont été les victimes et celle-ci les a souvent caractérisées aux yeux de leurs contemporains, leur conférant une dimension surnaturelle, mystique ou bien même un sens artistique hors du commun. Elle reste ainsi associée à de nombreux personnages, et l'on peut se demander dans quelle mesure elle n'a pas contribué à leur destinée historique. Nous pouvons citer ici Jules César ou bien Vincent Van Gogh (Blumer 2002). Au travers de ces deux exemples historiques, nous pouvons déjà souligner que si l'épilepsie est connue pour avoir des répercussions physiques et parfois psychiques sur la personne affectée, elle a également un retentissement sur l'image et la perception qu'ont les autres du malade. Cette maladie par bien des aspects reste méconnue et demeure empreinte de mystères pour le grand public. Pour les Romains, il s'agissait d'un signe envoyé par les puissances célestes pour manifester leur désapprobation et la manifestation d'une crise au cours d'une assemblée politique (comice) entraînait son interruption et le report de la prise de décision. Les croyances et superstitions abondent sur ce thème depuis l'antiquité jusqu'à nos jours et sous toutes les latitudes (Nubukpo *et al.* 2003). Ainsi, pour de nombreuses personnes, les causes expliquant l'apparition d'un état épileptique demeurent une conduite de vie atypique, excessive, depuis l'abus d'alcool ou de drogues jusqu'à une faute ou un crime, pour lesquels une puissance supérieure aurait décidé d'imposer un châtement. Au travers de la perception de la maladie, la perception du malade n'est également pas neutre. Jusqu'à un passé relativement récent, l'épilepsie était considérée comme une pathologie psychiatrique. La prise en charge des patients épileptiques était alors réalisée dans les structures dédiées aux désordres mentaux, la perception de l'épileptique était alors très proche de celle du dément. L'épilepsie a été reclassée comme un trouble neurologique, et non plus comme une pathologie psychiatrique, au début du 19^{ème} siècle, cependant la prise en charge des malades épileptiques dans certains pays, essentiellement en développement, relève encore de structures psychiatriques. Aussi, si quelques personnages épileptiques ont été

immortalisés par l'histoire, le plus grand nombre d'entre eux sont restés anonymes et ont été victimes d'incompréhension, de méfiance et de rejet.

Preuve de l'effort reconnu nécessaire pour améliorer la prise en charge de l'épilepsie, son image, et de prévenir ses conséquences, une campagne mondiale a été lancée en 1997, par l'Organisation Mondiale de la santé (OMS), la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie (LICE) et le Bureau International pour l'Epilepsie (BIE). Cette campagne intitulée « sortir l'épilepsie de l'ombre » a pour objectifs :

- d'améliorer la connaissance du grand public et des professionnels de santé afin que l'épilepsie soit universellement considérée comme un désordre cérébral qui peut être traité,
- de hisser l'épilepsie à un meilleur niveau d'acceptation par le grand public,
- de promouvoir l'instruction des professionnels aussi bien que du grand public sur le sujet qu'est l'épilepsie,
- d'identifier les besoins des épileptiques aux niveaux locaux et nationaux,
- d'encourager les pouvoirs publics à répondre aux besoins des malades en améliorant, la connaissance, l'éducation, le diagnostic, les traitements, la prise en charge ainsi que la prévention de l'épilepsie.

L'étape préalable à toute action ou décision en santé publique reste la mesure de l'étendue du problème et de sa répartition géographique et démographique, ce qui constitue le principe fondateur de l'épidémiologie. Nous allons dans un premier temps décrire ici les caractéristiques générales des crises épileptiques et des épilepsies.

I-2) Mécanismes généraux des crises

Le déclenchement d'une crise d'épilepsie est dû à l'activation d'un réseau de neurones cérébraux devenus hyperexcitables, c'est-à-dire de cellules nerveuses responsables de la conduction de l'influx nerveux qui pour différentes raisons vont devenir moins fatigables et présenter une activité soutenue. Ces neurones vont générer une activité électrique simultanée qualifiée d'hypersynchrone. Ce phénomène va s'auto-entretenir et s'emballer en neutralisant les systèmes inhibiteurs de régulation pour devenir exagéré ou paroxystique et s'étendre à diverses structures cérébrales. Cette perturbation initiale généralement d'apparition brutale va, soit se limiter à une région, ou à un foyer localisé dans un seul hémisphère cérébral définissant les crises partielles ou focales, ou bien s'étendre d'emblée aux deux hémisphères cérébraux, de manière symétrique ou non¹, définissant les crises généralisées. Il existe une grande variété de manifestations possibles en fonction de la localisation initiale, des réseaux neuronaux et des différentes structures cérébrales corticales ou sous-corticales impliquées définissant l'étendue de l'embrassement paroxystique.

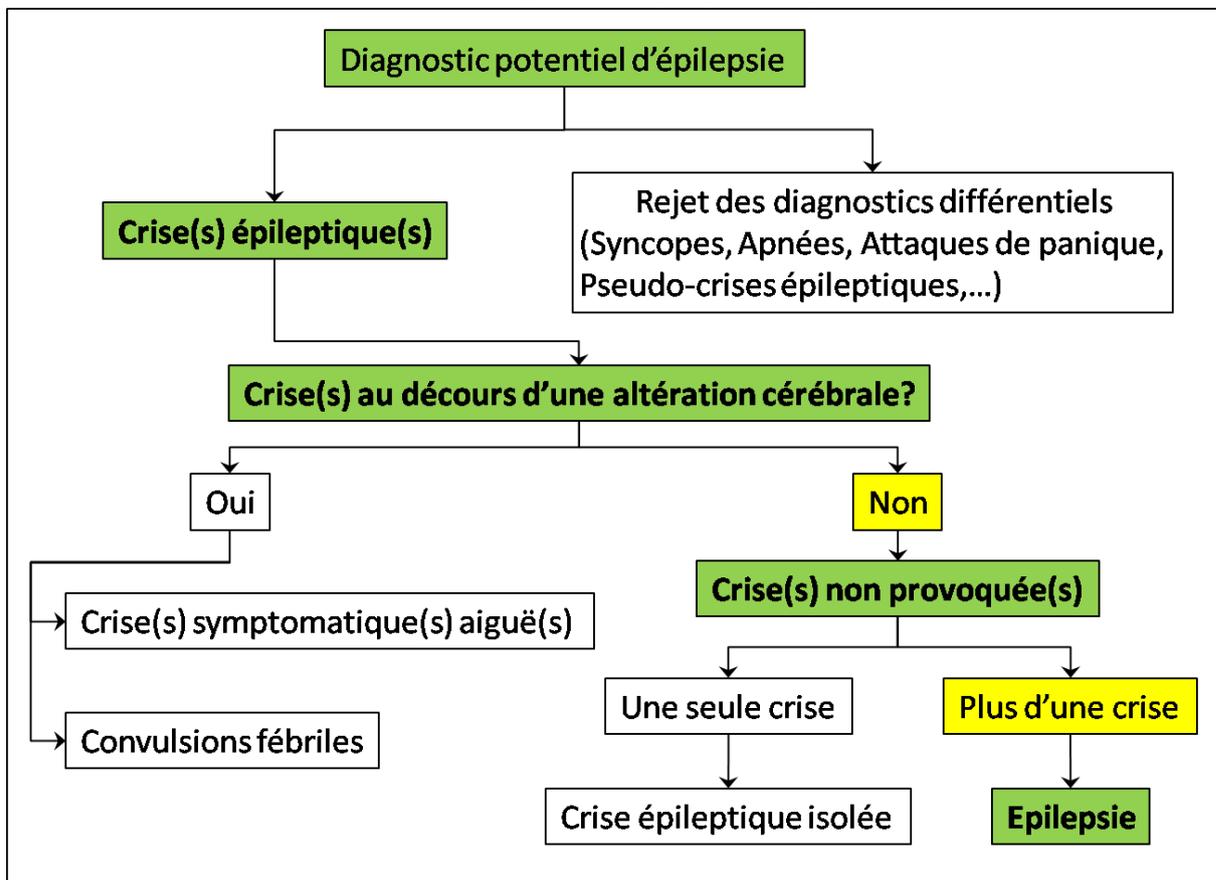
Nous n'aborderons pas ici les nombreux mécanismes cellulaires, comme les protéines canaux transmembranaires impliquées dans la transmission de l'influx nerveux, ni les mécanismes pré et post synaptiques, responsables à la fois de l'hyperexcitabilité et du maintien d'une activité électrique paroxystique. Il nous apparaît toutefois intéressant de souligner qu'en dépit de quelques mécanismes récemment identifiés, présentant pour certains des caractères héréditaires, les différents mécanismes, intervenants dans le déclenchement d'une crise épileptique, sont naturellement et intrinsèquement présents dans le système nerveux central de tout être humain. L'apparition de décharges électriques épileptogènes conduisant à l'apparition d'une crise d'épilepsie a donc une potentialité universelle, tout un chacun pouvant à un moment de sa vie, pour diverses raisons présenter une crise d'épilepsie.

¹ D'après les derniers travaux de la Commission de Classification et de Terminologie de la LICE. Berg *et al.* 2010.

I-3) Diagnostic de l'épilepsie

Le diagnostic d'épilepsie ou de crise d'épilepsie isolée est généralement réalisé par un neurologue ou un épiléptologue, consulté à la suite des premières manifestations. L'examen clinique comporte l'anamnèse des ou de la crise(s) ainsi que l'interrogatoire du malade et/ou de sa famille et sera complété par la réalisation d'examens complémentaires. L'ensemble de ces informations permettront au clinicien d'éliminer les diagnostics différentiels d'épilepsie tels que d'autres pathologies neurologiques (accident ischémique transitoire, migraine, narcolepsie, syndrome des jambes sans repos), les pathologies cardiaques (syncopes et autres événements cardiaques provoquant une perte de connaissance), les désordres endocriniens ou métaboliques (hyponatrémie, hypoglycémie, hypokaliémie), les troubles du sommeil ainsi que les crises pseudo-épileptiques, les attaques de panique, les crises simulées, ainsi que les autres troubles paroxystiques du comportement (Thomas et Arzimanoglou 2001, Annegers 2004, Beghi 2008). L'élaboration du diagnostic peut être résumée selon l'arbre décisionnel présenté par le document 1.

Document 1 : Arbre décisionnel de diagnostic d'épilepsie, d'après Annegers 2004.



Une fois les diagnostics différentiels écartés, deux paramètres majeurs doivent être réunis pour porter un diagnostic d'épilepsie : l'absence de cause immédiate au déclenchement des crises ainsi que la répétition ou récurrence dans le temps de ces crises.

I-3.a) Examens complémentaires

Divers examens complémentaires peuvent être demandés au cours d'une consultation évoquant un diagnostic d'épilepsie. Ceux-ci sont réalisés pour éliminer les diagnostics différentiels, mais également pour rechercher d'éventuels facteurs étiologiques. Un bilan cardiaque pourra être réalisé ainsi qu'un bilan biologique, plus ou moins poussé, depuis l'analyse biochimique classique recherchant un désordre métabolique jusqu'à la recherche d'anomalies génétiques, en passant par d'éventuelles recherches sérologiques.

La majorité des examens réalisés ne le sont qu'à des fins d'éliminations de diagnostic différentiel. Cependant quelques uns sont plus orientés vers le complément diagnostique de l'épilepsie comme les examens électroencéphalographiques et les méthodes d'imagerie cérébrale.

I-3.b) Examens électroencéphalographiques

La réalisation d'un électroencéphalogramme (EEG) consiste en l'étude de l'activité électrique cérébrale enregistrée durant quelques minutes au moyen d'électrodes réparties sur la peau du crâne. Ces électrodes placées à même la peau à des endroits précis, vont individuellement enregistrer l'activité électrique cérébrale se trouvant dans le tissu nerveux sous-jacent. L'étude des enregistrements de chacune des électrodes au cours du temps permet de localiser les différentes structures cérébrales impliquées et de mesurer l'étendue de la propagation d'un désordre électrique, au cours d'une manifestation épileptique. Certaines anomalies électriques sont caractéristiques de l'épilepsie, telles que les pointes, les pointes-ondes, les polypointes et les polypointes-ondes. Ces tracés anormaux peuvent apparaître spontanément, ou sous l'effet d'un stimulus, ou d'une situation particulière (stimulation lumineuse intermittente, hyperventilation, privation de sommeil). La présence d'anomalies épileptiformes bien que caractéristiques ne suffit pas à porter un diagnostic. En effet, ces anomalies peuvent être retrouvées sans qu'aucune manifestation clinique ne puisse leur être associée. Ce phénomène appelé dissociation a essentiellement été décrit chez des enfants (Silverstein

et Jensen 2007). D'autre part, la réalisation d'un EEG est le plus fréquemment réalisée en période inter-ictale, c'est-à-dire en dehors de toute manifestation épileptique et de nombreux épileptiques, pourtant confirmés, ne présentent à ce moment là aucun tracé évocateur (Diagana *et al.* 2005a). Ces explorations EEG sont par contre déterminantes pour une classification topologique fine des crises, la détermination de syndromes épileptiques reconnus ainsi que la détermination du traitement de première intention le plus adapté. Elles permettent également d'identifier les patients présentant des anomalies focales, pour lesquels la réalisation d'une imagerie cérébrale serait particulièrement pertinente.

I-3.c) Imagerie cérébrale

La réalisation d'une imagerie cérébrale est particulièrement intéressante après qu'un diagnostic d'épilepsie partielle ou focale ait été établi. Ces examens ne sont pas directement contributifs au diagnostic d'épilepsie, mais permettent dans certains cas d'objectiver une altération cérébrale ou une pathologie sous-jacente telle que les tumeurs, les malformations vasculaires, les lésions traumatiques ou les accidents vasculaires cérébraux (AVC), nécessitant un traitement spécifique. Ils permettent également par les informations apportées de préciser le diagnostic étiologique ou syndromique et d'affiner le pronostic de l'épilepsie. Plusieurs types d'examens peuvent être réalisés, les radiographies standards du crâne, les tomographies à rayon X (scanners), ainsi que les techniques d'Imagerie à Résonance Magnétique (IRM). A contrario, les techniques modernes utilisant des isotopes comme la tomographie d'émission monophotonique (TEMP) ou la tomographie par émission de positons (TEP) n'apportant pas suffisamment d'informations sur les structures cérébrales se révèlent inadéquates dans le cadre de l'évaluation d'une épilepsie.

La possibilité de réaliser des coupes de différentes épaisseurs, dans tous les plans, de pondérer les images selon deux techniques d'hypo- ou d'hyperdensité T1 et T2, et le possible emploi de produits de contraste confèrent une supériorité à l'IRM. Cet examen possède ainsi la meilleure sensibilité et une meilleure spécificité pour la détection de petites lésions. Néanmoins celui-ci pourra être complété par un scanner pour la détection de petites calcifications (ILAE Commission Report 1997). Le coût de réalisation d'une IRM, sa disponibilité et ses contre-indications pour certains patients, (porteurs de pacemaker notamment) le rendent moins pertinent dans un contexte d'exploration d'une altération cérébrale en phase aiguë. La réalisation d'une imagerie

cérébrale chez l'enfant est également préférentiellement réalisée au moyen d'une IRM, en raison de l'absence d'émission de radiation (Gaillard *et al.* 2009).

Les techniques d'imagerie cérébrale par scanner ou IRM, ne sont pas toujours disponibles ou accessibles partout, en raison de la localisation géographique de tels équipements et du coût de réalisation de ces examens. Dans cette situation la réalisation d'une radiographie classique du crâne apparaît préférable à l'absence d'examen.

L'utilisation des techniques d'imagerie à des fins d'évaluation pré-chirurgicale, est ici seulement évoquée, l'évaluation de l'éligibilité des candidats à un traitement chirurgical des épilepsies réfractaires impliquant de nombreuses investigations.

I-4) Classifications

I-4.a) Classifications des crises

Afin de définir des entités cohérentes, un regroupement des différentes manifestations épileptiques a été réalisé, à la fois sur la base des manifestations cliniques observées et des mécanismes supposés ayant conduit à l'apparition de crises d'épilepsie. La Commission de Classification et de Terminologie de la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie (LICE) a ainsi proposé pour la première fois en 1969 une classification des crises. Cette classification a permis d'homogénéiser les différents échanges, de comparer et de valider les études réalisées. Cette première classification a toutefois été amenée à évoluer. La dernière classification officielle des différentes formes des crises d'épilepsies a été élaborée en 1981 et est présentée dans le document 2.

Document 2 : Classification des crises simplifiée, d'après la Commission de Classification et de Terminologie de la LICE, 1981.

Crises généralisées
Absences
Absences typiques
Absences atypiques
Crises myocloniques
Crises cloniques
Crises toniques
Crises tonico-cloniques
Crises atoniques
Crises partielles (focales)
Crises partielles simples
avec signes moteurs
avec signes somatosensitifs ou sensoriels
avec signes végétatifs
avec signes psychiques
Crises partielles complexes
début partiel simple suivi de trouble de la conscience et/ou d'automatismes
avec trouble de la conscience initial, accompagné ou non d'automatismes
Crises partielles secondairement généralisées
crises partielles simples secondairement généralisées
crises partielles complexes secondairement généralisées
crises partielles simples évoluant vers une crise partielle complexe puis vers une généralisation secondaire
Crises non classées

Les crises d'épilepsies sont divisées en trois grands groupes : les crises généralisées, les crises partielles et les crises non classées. Cette dernière catégorie regroupe les crises difficiles ou impossibles à classer. Les crises généralisées et partielles, sont elles-mêmes subdivisées en plusieurs sous-groupes, en fonction, essentiellement, des manifestations cliniques observées au décours de la crise. La description des différentes manifestations observées au cours de la crise, par un témoin, ou bien dans certains cas par le malade lui-même, si elles sont suffisamment précises, permettent au clinicien de classer le type de crise rencontrée.

Les crises généralisées, peuvent être étendues à tout ou partie du corps, entraîner ou non la chute, comporter des mouvements convulsifs, présenter ou non des troubles végétatifs (tachycardie, mydriase, rougeurs, cyanose, sueurs, sécrétions bronchiques, etc...). Elles peuvent également présenter, une augmentation du tonus musculaire (tonique), une baisse du tonus postural (atonie), ou présenter alternativement des phases de contractions et de relâchements musculaires (mouvements cloniques) provoquant des secousses (ou myoclonies) lorsque cette alternance est rapide. Ces crises généralisées sont généralement accompagnées d'une altération de l'état de conscience. Les absences, ou petit mal, sont les crises généralisées les moins spectaculaires. Elles se manifestent généralement chez l'enfant ou le sujet jeune par une altération brève de l'état de conscience révélée par une perte de contact du sujet avec son environnement. A l'inverse, les crises généralisées tonico-cloniques, ou grand mal, vont provoquer des manifestations spectaculaires. Ces dernières vont dans un premier temps entraîner la chute du malade, une augmentation du tonus musculaire (phase tonique) associée à un blocage de la respiration ainsi que des manifestations végétatives intenses. Dans un deuxième temps, vont apparaître des contractions musculaires généralisées (phase clonique) dont la fréquence diminue progressivement pour aboutir à une période de coma postcritique, hypotonique au cours duquel le sujet reprend des mouvements respiratoires. La reprise de la conscience est progressive en 5 ou 10 minutes. Le sujet ne conserve alors aucun souvenir de la crise, mais ressent un profond état de fatigue, des courbatures ainsi que d'importants maux de tête.

Pour les crises partielles, la différenciation des crises va s'opérer en fonction de l'existence ou non d'une altération du niveau de conscience, et de la possible généralisation dans un second temps de l'influx épileptique à l'ensemble de l'encéphale. Si une altération de l'état de conscience est retrouvée les crises sont dites complexes. Si les crises partielles se généralisent, elles sont dites secondairement généralisées. Les

crises, de par la localisation initiale de la décharge épileptique et les réseaux neuronaux impliqués recouvrent des manifestations cliniques très diverses.

Certaines de ces crises d'épilepsies, de par la reproductibilité de leurs manifestations d'une crise à l'autre ont été catégorisées et définies sous le terme de syndromes épileptiques.

I-4.b) Classifications des épilepsies et des syndromes épileptiques

Une classification des épilepsies, c'est-à-dire de la maladie épileptique et non d'une crise isolée, a été réalisée sur la base des manifestations électro-cliniques rencontrées, de leur similitude et de leur reproductibilité. Au sein de ces épilepsies ont été identifiés des syndromes épileptiques, c'est-à-dire des manifestations cliniques suivant un déroulement reproductible d'une crise à l'autre et d'un patient à l'autre (Engel 2001).

L'intérêt de cette classification basée à la fois sur les causes supposées et la localisation (topographie) des crises révélées par un enregistrement électroencéphalographique était de permettre une rationalisation de la prise en charge thérapeutique, depuis la détermination des examens complémentaires nécessaires jusqu'à l'instauration d'un premier traitement offrant le meilleur profil d'efficacité. Cette classification des épilepsies et des syndromes épileptiques initialement basée sur des observations fines et l'avis d'experts a été amenée à évoluer en raison de l'évolution des connaissances sur les manifestations électro-cliniques, les âges les plus fréquents d'apparition ainsi que leurs pronostics. La classification officielle encore en vigueur aujourd'hui a été adoptée en 1989 et est présentée dans le document 3.

Document 3 : Classification des épilepsies et des syndromes épileptiques. Commission de Classification de la LICE 1989.

Epilepsie et syndromes épileptiques focaux
Idiopathiques, liés à l'âge :
épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes rolandiques,
épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes occipitaux,
épilepsie primaire de la lecture
Symptomatiques : en fonction de la localisation et de l'étiologie
Cryptogéniques : lorsque l'étiologie reste inconnue
Epilepsies et syndromes épileptiques généralisés
Idiopathiques, liées à l'âge, avec par ordre chronologique :
convulsions néonatales familiales bénignes, convulsions néonatales bénignes
épilepsie myoclonique bénigne de l'enfance, épilepsie-absences de l'enfance
épilepsie-absences de l'adolescence, épilepsie myoclonique juvénile
épilepsie à crises Grand Mal du réveil, autres
Cryptogéniques et/ou symptomatiques, avec en particulier :
Spasmes infantiles (syndrome de West), syndrome de Lennox - Gastaut
épilepsie avec crises myoclonono-astatiques, épilepsie avec absences myocloniques
Symptomatiques
Sans étiologie spécifique :
encéphalopathie myoclonique précoce, encéphalopathie infantile précoce avec suppression, bursts, ou autres
Syndromes spécifiques : étiologies métaboliques ou dégénératives
Epilepsies dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé
Association de crises généralisées et partielles avec en particulier : épilepsie myoclonique sévère, épilepsie avec pointes-ondes continues pendant le sommeil lent, épilepsie avec aphasie acquise (Syndrome de Landau-Kleffner)
Sans caractère généralisé ou focal certain
Syndromes spéciaux
Crises occasionnelles, liées à une situation épileptogène transitoire :
Convulsions fébriles
Crises uniquement précipitées par un facteur toxique ou métabolique
Crise isolée, état de mal isolé

Cette classification est ordonnée en fonction de trois dimensions définies sous les termes d'idiopathique, de symptomatique ou de cryptogénique. Une épilepsie est dite idiopathique, si elle survient en l'absence de toute lésion cérébrale objectivée, sous-entendant de fait l'implication d'un facteur génétique ou héréditaire, réel ou présumé. À l'inverse, une épilepsie est dite symptomatique si elle résulte d'une lésion structurelle du système nerveux central, fixée ou évolutive. Cette lésion ou altération peut être objectivée directement par des examens neuroradiologiques, ou à défaut par l'apparition au cours de la vie du sujet d'un déficit neurologique ou d'une anomalie biologique (troubles métaboliques). La dernière catégorie des épilepsies cryptogéniques représente les épilepsies pour lesquelles les causes exactes n'ont pas été objectivées mais qui ne correspondent pas aux critères des crises idiopathiques. Ces crises sont ainsi présumées symptomatiques sans que la cause exacte n'ait été identifiée.

Une réflexion a été amorcée en juillet 2009 au sein de la Commission de Classification et de Terminologie, pour proposer une nouvelle classification à la fois des crises et des épilepsies (Berg *et al.* 2010). Cette nouvelle classification pose en fait les bases d'un reclassement des entités existantes permettant d'intégrer les nouvelles connaissances sur les mécanismes étiopathogéniques impliqués, notamment ceux ayant une origine génétique, ainsi que sur les pronostics et les probabilités de réponse à un traitement antiépileptique. Cette nouvelle classification, présentée dans le document 4, est le reflet des connaissances actuelles. Elle est davantage orientée vers la prise en charge thérapeutique des épilepsies. Son organisation n'est plus basée sur les causes étiologiques supposées mais sur les âges d'apparition.

Bien que les notions d'épilepsies idiopathiques, symptomatiques et cryptogéniques n'apparaissent plus, cette classification reste compatible avec la précédente, car les entités épileptiques n'ont peu ou pas changé. Il est ainsi possible de « reclasser » les maladies et syndromes épileptiques. L'objectif d'une telle démarche est de permettre l'intégration dans le futur de nouvelles modifications, fondées sur une meilleure connaissance des mécanismes responsables de l'apparition des crises ou de leur pronostic, appuyés par des arguments scientifiques : génétiques, physiopathologiques, de réponse ou de résistance aux traitements médicamenteux. Compte tenu du nombre de mécanismes non encore élucidés, de la persistance des cas particuliers dans chacune des classifications proposées et des évolutions des connaissances dans le domaine de la génétique et de l'apparition de nouveaux moyens thérapeutiques davantage ciblés, l'évolution de la classification des épilepsies et des syndromes épileptiques est un processus continu.

**Document 4 : Classification des syndromes électro-cliniques et des autres épilepsies.
Commission de Classification de la LICE 2009.**

Syndromes électro-cliniques classés par âge d'apparition des crises
Période néonatale :
Convulsions néonatales familiales bénignes,
Encéphalopathies myocloniques précoces
Syndrome d'Ohtahara
Enfance :
épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes rolandiques,
épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes occipitaux,
épilepsie primaire de la lecture
Symptomatiques : en fonction de la localisation et de l'étiologie
Cryptogéniques : lorsque l'étiologie reste inconnue
Epilepsies et syndromes épileptiques généralisés
Idiopathiques, liée à l'âge, avec par ordre chronologique :
épilepsie myoclonique bénigne de l'enfance, épilepsie-absences de l'enfance
épilepsie-absences de l'adolescence, épilepsie myoclonique juvénile
épilepsie à crises Grand Mal du réveil, autres
Cryptogéniques et/ou symptomatiques, avec en particulier :
Spasmes infantiles (syndrome de West), syndrome de Lennox - Gastaut
épilepsie avec crises myoclonico-astatiques, épilepsie avec absences myocloniques
Symptomatiques
Sans étiologie spécifique :
encéphalopathie myoclonique précoce, encéphalopathie infantile précoce avec suppression bursts, autres
Syndromes spécifiques : étiologies métaboliques ou dégénératives
Epilepsies dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé
Association de crises généralisées et partielles avec en particulier : épilepsie myoclonique sévère, épilepsie avec pointes-ondes continues pendant le sommeil lent, épilepsie avec aphasie acquise (Syndrome de Landau-Kleffner)
Sans caractère généralisé ou focal certain
Syndromes spéciaux
Crises occasionnelles, liées à une situation épileptogène transitoire :
Convulsions fébriles
Crises uniquement précipitées par un facteur toxique ou métabolique
Crise isolée, état de mal isolé

Ainsi, nous pouvons déjà remarquer que la classification des crises peut être réalisée sur la seule base du diagnostic clinique par un praticien exercé. La classification précise des épilepsies et des syndromes épileptiques nécessite le recours à des examens complémentaires.

I-5) Définitions

Les travaux épidémiologiques dans le domaine de l'épilepsie ont connu un important essor dans le courant des années 80. Dès lors, de nombreuses études ont été menées à la fois dans les pays développés ainsi que dans les pays en développement. En raison de l'hétérogénéité des définitions employées (ou de l'absence de définition), les résultats obtenus se sont rapidement révélés difficilement comparables et parfois même discordants. Ce constat a conduit la Commission de Classification et de Terminologie de la LICE à éditer en 1993 des définitions élémentaires (LICE 1993). Ces définitions avaient pour objectif, de pouvoir disposer de données comparables, quel que soit le contexte géographique et les variables étudiées. Des compléments et des précisions ont par la suite été apportés à ces définitions, qui sont présentées ci-après.

I-5.a) Définitions des crises épileptiques ou convulsions

Les convulsions sont des manifestations cliniques anormales, conséquences présumées de décharges électriques anormales et excessives de réseaux neuronaux cérébraux. Ces manifestations cliniques, pouvant être perçues par le malade ou par un observateur, sont des phénomènes soudains et transitoires pouvant altérer la conscience, la motricité, la perception sensorielle, l'autonomie ainsi que le psychisme de la personne qui les présentent. L'apparition d'une première crise ne définit pas un état épileptique. Cette crise peut être provoquée ou non, c'est-à-dire en relation avec une altération du système nerveux.

1. Crises uniques non provoquées

Les crises uniques non provoquées sont les crises apparaissant en dehors de tout contexte de dommage ou d'altération cérébrale. Une revue de la littérature faisant la synthèse d'études rigoureuses ayant inclus de nombreux patients a permis de déterminer que le risque de récurrence était compris entre 40 et 50%, dans les 2 années suivant l'apparition d'une première crise non provoquée (Berg 2008).

2. Crises symptomatiques aiguës

Les crises symptomatiques aiguës diffèrent de l'épilepsie en plusieurs points. Ces crises sont provoquées et se manifestent, lors ou au décours d'un dommage cérébral, quel que soit son origine (traumatisme crânien, neurochirurgie, infection du système nerveux central, méningite ou encéphalite, accident vasculaire cérébral, désordre métabolique...). Elles cessent généralement avec la résolution de l'événement responsable et ne répondent pas ou peu à un traitement antiépileptique. Cependant, les atteintes cérébrales initiales ayant conduit à l'apparition de crises symptomatiques aiguës peuvent entraîner l'apparition de crises d'épilepsies récurrentes non provoquées à distance (crises séquellaires). Un suivi à 10 ans de patients ayant présenté des crises symptomatiques aiguës décrivait une récurrence de crises, non provoquées, chez 13% d'entre eux et chez 41% des sujets ayant présenté un état de mal épileptique d'emblée (Hersdorffer *et al.* 1998).

L'apparition de ces crises survient dans un contexte temporel relativement proche d'une altération cérébrale. La proximité temporelle pour accepter un lien causal est généralement d'une semaine, mais peut être plus importante dans le cas de traumatismes crâniens en raison de la possible présence d'hématomes sous-duraux. Une relation dose-effet a été mise en évidence renforçant cette relation causale, montrant une probabilité croissante d'apparition des crises avec la gravité croissante de l'atteinte cérébrale.

La nature symptomatique de ces crises peut être objectivée, pour la plupart, par des moyens d'imagerie cérébrale. Cependant pour les désordres métaboliques, les intoxications et les épisodes fébriles, des éléments de preuves ainsi que des valeurs seuil pour certains paramètres biochimiques ont été proposées pour objectiver cette nature symptomatique (Beghi *et al.* 2010).

Concernant les désordres métaboliques, les paramètres biologiques identifiés ainsi que les valeurs seuil proposées, ont été établis à partir d'une synthèse de la littérature et ne sont probablement pas exhaustifs. La réalisation d'études supplémentaires sur les relations entre constantes homéostasiques et crises symptomatiques aiguës devrait permettre de compléter et d'affiner à la fois les paramètres biochimiques incriminés ainsi que les valeurs seuil pouvant entraîner une manifestation épileptique. Les paramètres biochimiques et leurs valeurs seuils sont présentés dans le document 5. Ceux-ci devraient être évalués dans les 24 heures suivant une crise apparemment non provoquée afin de conclure sur leur éventuelle imputabilité.

Document 5 : Paramètres biochimiques et valeurs limites permettant d'objectiver une relation causale entre crise symptomatique aiguë et désordre métabolique, d'après Beghi *et al.* 2010.

Paramètre biochimique	Valeurs seuils
Glycémie	<36 mg/dl (2.0 mM) Ou >450 mg/dl (25 mM) avec acétoacidose
Natrémie	<115 mg/dl (<5 mM)
Calcémie	<5.0 mg/dl (<1.2 mM)
Magnésémie	<0.8 mg/dl (<0.3 mM)
Azote uréique	<100 mg/dl (>35.7 mM)
Créatininémie	>10.0 mg/dl (>884 µM)

Dans le cas des intoxications, que celles-ci soient liées à la consommation d'alcool ou de drogues, l'apparition d'une crise symptomatique aiguë survient généralement dans un contexte de sevrage. Dans le cadre d'un sevrage alcoolique les critères à rechercher sont un historique d'intoxication chronique alcoolique avec une réduction récente de la consommation, ainsi que l'apparition de crise tonico-clonique associée aux symptômes d'un état de manque comme tremblements, sueurs et tachycardie, ces symptômes devant apparaître dans les 7 à 48 heures après le dernier verre. L'apparition d'une crise d'épilepsie dans le décours immédiat d'une intoxication alcoolique aiguë particulièrement importante, sera également considérée comme symptomatique aiguë si elle apparaît dans les suites immédiates de celle-ci. Les syndromes de sevrage peuvent également apparaître lors de l'interruption de traitements de la famille des barbituriques ou des benzodiazépines.

Concernant l'apparition de crises suite à la consommation de drogues, la nature symptomatique aiguë sera confirmée par la découverte des métabolites dans les urines de drogues telles que cocaïne, crack, phencyclidine (PCP), substances les plus à même de provoquer des crises.

L'apparition de crises au cours d'un épisode fébrile sera considérée comme symptomatique si l'augmentation de la température centrale est supérieure à 38,5°C, et ce quelque soit l'âge du patient.

3. Convulsions fébriles

Il s'agit des crises apparaissant chez l'enfant de plus d'un mois, au cours d'un épisode fébrile sans infection du système nerveux central, sans antécédents de convulsions néonatales, ni de précédentes crises non provoquées. Le stimulus déclencheur de ces crises est l'augmentation de la température centrale. Le mécanisme exact de ces crises impliquant les systèmes physiologiques de maintien de l'homéostasie n'est toujours pas élucidé et le rôle de facteurs génétiques a été évoqué (Hauser *et al.* 1985). Ces crises disparaissent généralement de manière spontanée à l'arrêt de l'épisode fébrile et ne sont pas considérées comme des épilepsies.

4. Convulsions néonatales

Il s'agit des convulsions apparaissant dans les 4 premières semaines de vie d'un nourrisson, les cerveaux des nouveaux nés étant plus enclins aux phénomènes épileptiques en raison de mécanismes d'inhibition moindres. En effet, l'acide gamma amino butyrique (GABA) neurotransmetteur inhibiteur dans un cerveau mature a une action à la fois dépolarisante et excitatrice dans les cerveaux immatures (Khazipov *et al.* 2004). Les causes provoquant les crises peuvent être une anoxie cérébrale périnatale, une malformation congénitale, une infection ou un désordre métabolique (hypoglycémie, hypocalcémie, acidémie organique, hyperammoniémie, pyridoxinodépendance). Il a été démontré que l'apparition de crises avait une action délétère sur le développement cérébral et que plus l'âge d'apparition des crises était bas, plus le pronostic était défavorable (Gregory et Holmes 2009). Ainsi l'apparition de convulsions néonatales chez un nouveau né représente un risque élevé de décès, d'anomalies du développement cérébral et de handicap. Près d'un tiers des enfants ayant présenté des convulsions néonatales développeront une épilepsie (Ronen *et al.* 2007).

5. Les états de mal épileptiques (EME)

L'apparition d'une crise d'épilepsie dont la durée est supérieure à 30 minutes ou l'enchaînement de plusieurs crises épileptiques sur une durée de plus de 30 minutes, sans retour à un état normal entre chacune d'entre elles définit un état de mal épileptique. Ces états de mal peuvent apparaître chez des patients épileptiques mais également chez des individus indemnes de crises. Il existe autant d'états de mal que de

types de crises d'épilepsie, depuis les absences jusqu'aux crises tonico cloniques et une classification de ces états, a été proposée par Coeytaux et Jallon (cf. Document 6).

Document 6 : Classification des états de mal épileptiques, d'après Coeytaux et Jallon 2000.

Type d'état de mal épileptique (EME)
• EME généralisés convulsifs
• EME à symptomatologie confusionnelle
• EME rencontrés exclusivement chez des patients épileptiques
• EME partiels à symptomatologie élémentaire
• Situations à la limite nosographique des EME
• Les pseudos états de mal

Dans le cas des états de mal généralisés convulsifs, les plus fréquents, la répétition des crises entraîne l'épuisement du malade nécessitant une prise en charge médicale en urgence afin d'éviter des dommages cérébraux et la mise en jeu du pronostic vital. La notion de « menace d'état de mal » a été définie par des urgentistes afin de mettre en œuvre un traitement précoce avant la 10^{ème} minute. Celle-ci se rapprocherait d'une définition opérationnelle de l'état de mal donnée par Lowenstein, pour les adultes et les enfants de plus de 5 ans : « une crise épileptique continue qui dure au moins 5 minutes », ou « deux ou plusieurs crises discrètes, sans retour à un niveau de conscience complet » (Lowenstein *et al.* 1999).

I-5.b) Définition de l'épilepsie

L'épilepsie est une maladie chronique qui est caractérisée par la récurrence de crises épileptiques non provoquées. La notion de récurrence est définie par l'apparition d'au moins deux crises, à plus de 24 heures d'intervalle.

Cette définition a été utilisée dans la majorité des travaux épidémiologiques réalisés dans le domaine de l'épilepsie.

Ainsi, l'apparition de multiples crises dans une période de 24h, ou d'un état de mal épileptique, est considérée comme un seul événement et ne suffit pas à parler d'épilepsie. Les convulsions fébriles, les convulsions néonatales, ainsi que les crises épileptiques symptomatiques aiguës sont également exclues de cette définition.

Une définition alternative de l'épilepsie a été proposée en 2005 (Fisher *et al.* 2005), considérant que la survenue d'au moins une crise était la condition nécessaire pour définir une épilepsie si celle-ci était associée à une altération durable du cerveau entraînant une vraisemblable augmentation du risque de crises ultérieures, et si y étaient associées des conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques ou sociales.

L'introduction de cette nouvelle définition de l'épilepsie a provoqué un large débat (Ahmed 2005, Beghi *et al.* 2005, Gomez-Alonso *et al.* 2005, Jallon 2005). De cette nouvelle définition doivent être exclues les crises symptomatiques aiguës qui présentent des différences de pronostic (récurrence des crises essentiellement) et de mortalité avec les crises non provoquées. Cette différence de devenir a été démontrée pour les crises symptomatiques aiguës observées au décours d'accidents vasculaires cérébraux, de traumatismes crâniens et d'infections du système nerveux central (Hesdorffer *et al.* 2009). La vraisemblable augmentation du risque de crises ultérieures, sur laquelle repose cette définition est difficile à évaluer et nécessite pour être mise en œuvre de disposer d'indicateurs (cliniques, biologiques) provenant d'examens complémentaires attestant de l'augmentation du risque de récurrence (Beghi *et al.* 2005). La nature symptomatique (c'est-à-dire la présence d'une altération physique du système nerveux central à l'origine du désordre paroxystique), et la présence d'anomalies EEG au décours d'une première crise non provoquée, qui sont retrouvées chez environ 70% des patients présentant une récurrence des crises (Berg 2008), pourraient être considérées comme des indicateurs de récurrence.

L'utilisation d'une telle définition et de tels indicateurs au cours d'une enquête épidémiologique nécessite de fait la réalisation de nombreux examens complémentaires

au décours immédiat de la première crise, qui sont pour la plupart difficilement réalisables en dehors d'un contexte hospitalier.

Dans la mesure où la récurrence d'une crise d'épilepsie non provoquée, à distance de la première demeure un argument fort pour attester du risque de récurrence (Jallon 2005), cette nouvelle définition semble présenter plus d'inconvénients que d'intérêts.

La définition retenue dans l'ensemble de nos travaux pour l'épilepsie est la survenue chez un individu d'au moins deux crises, à plus de 24 heures d'intervalle, sans qu'aucun événement n'ait pu directement provoquer ces crises.

1. Définition de l'épilepsie active

Certaines études limitent la définition de l'épilepsie à la seule épilepsie active. Une épilepsie est dite active, si la personne affectée a présenté au moins une crise d'épilepsie au cours des cinq dernières années. Cette phase active justifie l'utilisation d'un traitement antiépileptique, pris régulièrement et généralement sur une longue période, dans l'espoir sinon d'un contrôle des crises, d'au moins une diminution de leur fréquence. Si les crises disparaissent sous l'effet d'un traitement donné pour une posologie donnée, on parle alors d'épilepsie contrôlée. La cessation ou l'irrégularité du traitement peut entraîner l'apparition de phénomènes de sevrages et de réémergence des crises. Dans ce cas, les crises sont généralement de durées et d'amplitudes plus importantes et peuvent conduire à l'apparition d'un état de mal épileptique. Afin d'éviter ce phénomène de sevrage l'arrêt d'un traitement est généralement progressif par décroissance de doses. L'arrêt thérapeutique n'est généralement envisagé qu'après une période de suppression totale des crises comprise entre 2 et 5 ans.

La notion d'épilepsie active ou de rémission est indépendante de la prise en charge thérapeutique. En fonction du contrôle des crises et du recours à un traitement antiépileptique, seront définies les épilepsies actives traitées et non-traitées ainsi que les rémissions thérapeutiques ou spontanées.

La notion d'épilepsie active est généralement utilisée dans les essais thérapeutiques et les études étudiant la prise en charge. Cependant, de nombreux travaux, notamment ceux étudiant les relations entre l'épilepsie et d'éventuels facteurs de risque, ou leurs conséquences sociales, ne limitent pas la définition de l'épilepsie à la seule notion d'épilepsie active. Sur un plan épidémiologique toute personne ayant présenté une épilepsie, que celle-ci soit active ou en rémission est ainsi considérée

comme épileptique. L'état épileptique une fois acquis est considéré sur la totalité de la durée d'existence du sujet.

2. La mort soudaine et inattendue chez un patient épileptique

La mort soudaine et inattendue de patients épileptiques (SUDEP chez les anglo-saxons) a été décrite par de nombreux auteurs. Cette mort subite susceptible de se manifester à n'importe quel âge est plutôt rare chez les nouveaux patients et ceux en rémission. Dans la grande majorité des cas elle survient lors de crises tonico-cloniques.

Cette mort soudaine et inattendue est définie par Annegers (1997) :

- L'occurrence d'un décès chez un sujet épileptique (crises récurrentes non provoquées),
- de manière inattendue (le sujet était dans un état raisonnable de santé),
- de manière subite (en quelques minutes),
- le décès est survenu durant des activités normales ou des circonstances bénignes,
- sans qu'une cause médicale de décès n'ait été retrouvée,
- le décès n'était pas causé directement par une crise épileptique ou un état de mal épileptique.

L'ensemble de ces conditions, n'impliquant pas la nécessité d'un examen post mortem, doivent être réunies pour définir avec certitude une SUDEP.

I-5.c) Définitions relatives aux traitements

1. Définition d'une épilepsie traitée

Un sujet épileptique est considéré comme étant traité si au moment de l'évaluation dans le cadre d'un travail épidémiologique, il bénéficie ou a bénéficié d'une prise en charge thérapeutique, ce qui implique d'avoir bénéficié en tout premier lieu d'un diagnostic initial correct d'épilepsie.

2. Définition d'une épilepsie réfractaire

Une épilepsie est dite réfractaire ou intraitable en l'absence de contrôle des crises à la suite d'un traitement anticonvulsivant. Plusieurs définitions ont été proposées pour définir cet état et reposent essentiellement sur 4 critères (Berg *et al.* 2006) :

- a) La période de temps de traitement nécessaire entre le diagnostic initial et l'évaluation de l'intractabilité, comprise entre 3 et 5 ans.
- b) Le nombre d'échecs par des traitements anticonvulsivants de première ligne, avec l'échec d'au moins 2 traitements antiépileptiques appropriés,
- c) Le nombre moyen de crises par mois, égal à au moins 1 crise tous les 2 mois ou 1 crise tous les mois,
- d) La présence et la durée maximum des périodes sans crise (périodes de rémission), depuis l'absence de période de rémission, en passant par des périodes de rémission n'excédant pas 3 mois au cours des 18 derniers mois, n'excédant pas 6 mois au cours des 2 dernières années, jusqu'à une période de rémission n'excédant pas 1 an au cours des 5 dernières années.

Il n'existe toujours pas de définition de l'épilepsie réfractaire à la fois consensuelle et validée sur la base de l'expérimentation que ce soit pour les enfants et les adultes. Il est ainsi admis par défaut et de manière empirique, qu'une épilepsie est réfractaire en absence de contrôle 5 années après le diagnostic et par conséquent après 5 années de traitement anticonvulsivant.

3. Définition du déficit thérapeutique

Le déficit thérapeutique (ou Treatment gap pour les anglophones) est la différence exprimée en pourcentage entre le nombre de personnes épileptiques réellement traitées et les personnes qui devraient être traitées. Ainsi l'absence de traitement est dite primaire si elle est due à une absence de diagnostic ou secondaire si elle est due à l'impossibilité pour le malade d'avoir eu accès à une prise en charge thérapeutique. Cette définition n'est pas limitée au seul traitement médicamenteux et inclut également le traitement chirurgical (Kale 2002). Cependant, dans la mesure où le traitement chirurgical n'est réservé qu'aux patients présentant des épilepsies réfractaires (ayant bénéficié d'un diagnostic d'épilepsie et d'un ou de plusieurs traitements antiépileptiques sans succès) ce qui implique de disposer d'un plateau technique important à la fois pour la réalisation de l'intervention elle-même mais aussi pour les examens préliminaires de sélection et de localisation, le déficit de traitement chirurgical est probablement beaucoup plus important dans les pays en développement que dans les pays développés.

L'absence de tout traitement médicamenteux ainsi que les raisons expliquant cette absence, constituent un indicateur du réel accès aux soins des épileptiques. Son évaluation est particulièrement importante dans le cadre des pays en développement.

Son évaluation au sein d'une population nécessite en premier lieu la détermination de la prévalence de l'épilepsie et si celle-ci n'est pas connue une valeur arbitraire de 5/1000 est proposée (Meinardi *et al.* 2001), ce qui dans les pays où la prévalence est plus importante mais inconnue, sous-évalue probablement la valeur réelle du déficit thérapeutique.

Ces définitions élémentaires, de portée internationale, constituent les bases méthodologiques indispensables à la réalisation de tout travail épidémiologique dans le domaine de l'épilepsie. Elles garantissent la comparabilité des résultats quel que soit la localisation géographique, la situation économique et/ou politique, le contexte et l'objectif des travaux réalisés.

I-6) Etiologies

La présence de facteurs étiologiques à l'origine de manifestations épileptiques a été rapportée chez 20 à 50% des patients inclus dans de grandes enquêtes épidémiologiques. Les effectifs importants de patients, la durée de suivi ainsi que les nombreuses explorations complémentaires nécessaires à la détermination de ces causes étiologiques, ne sont généralement retrouvés que dans les pays développés et s'appuient le plus souvent sur les données de registre de population (Hauser *et al.* 1993, Annegers *et al.* 1996, Adelöw *et al.* 2009).

I-6.a) Traumatismes crâniens

La fréquence d'apparition de crises d'épilepsie dans les suites immédiates et en relation directe avec un traumatisme crânien est de 1 à 10%. La probabilité d'apparition de crises d'épilepsie augmente avec la gravité de l'atteinte, notamment s'il y a fracture de la boîte crânienne, perte de connaissance initiale et une période d'amnésie de plus de 24 heures (Annegers *et al.* 1980, Annegers *et al.* 1998). Ces crises peuvent apparaître dans les heures qui suivent ou dans le mois suivant un traumatisme en raison de développement d'hématome sous dural secondaire au choc. Les séquelles neurologiques du traumatisme crânien peuvent également provoquer l'apparition de crises d'épilepsie à distance, appelées crises post-traumatiques. L'apparition de ces crises a été rapportée chez 5 à 25% des sujets en fonction de la gravité et de la nature de l'atteinte et survient le plus souvent dans les 5 années suivant le traumatisme. L'apparition de crises post-traumatiques a été bien étudiée au cours d'accidents, de chutes et de traumatismes de guerre (Salazar *et al.* 1995, Eftekhari *et al.* 2009). Un risque d'apparition de crises post-traumatiques de 53% a été rapporté chez des vétérans ayant été victimes de traumatismes cérébraux pénétrants (Chen *et al.* 2009). L'étude d'une cohorte en population générale a par ailleurs démontrée que les personnes présentant un antécédent de traumatisme crânien avaient entre 1,5 et 4,3 fois plus de risque de développer une épilepsie dans les 10 ans. Ce risque étant croissant avec la gravité de l'atteinte initiale, et majoré à la fois chez les sujets de plus de 15 ans et les sujets de sexe féminin (Christensen *et al.* 2009).

I-6.b) Intoxication et troubles métaboliques

L'apparition de crises d'épilepsie symptomatiques suite à une consommation aiguë de toxiques (drogues ou traitements) ou faisant suite à un dérèglement métabolique a déjà été évoqué plus haut.

Une intoxication chronique peut également conduire à l'apparition de crises d'épilepsie, soit au cours du sevrage, soit après désintoxication résultant des séquelles cérébrales de l'intoxication. Dans le cas des phénomènes de sevrage, les crises apparaissent dans un contexte temporel relativement proche de l'arrêt de l'intoxication, le plus souvent compris entre 24 heures et 2 jours. L'apparition de crises à la suite d'une intoxication chronique et en dehors d'un contexte de sevrage ou d'excès, a déjà été rapportée dans le cadre d'intoxication alcoolique. Ces crises d'épilepsie alcooliques surviennent chez d'anciens alcooliques chroniques, sans qu'elles soient provoquées, résultant des séquelles cérébrales de l'intoxication chronique. D'autres substances que l'alcool présentent probablement des mécanismes d'action épileptogéniques analogues en phase aiguë, au cours de sevrage et en phase séquellaire.

Certains traitements neuro-actifs ont également pour effet une diminution du seuil de déclenchement des crises d'épilepsie. Une étude rétrospective des déclarations spontanées des événements indésirables a rapportée une majoration du risque d'épilepsie pour certains traitements neuroleptiques, antidépresseurs et cholinomimétiques (Kumlien et Lundberg 2010), alors que certains d'entre eux peuvent être pris sur de longues périodes et chez des patients épileptiques. Cette observation reste cependant à confirmer par des études présentant de meilleures garanties méthodologiques.

Les troubles métaboliques à l'origine des déclenchements de crises d'épilepsie sont essentiellement des troubles liés au métabolisme glucidique et à l'équilibre électrolytique, ces troubles pouvant se retrouver de manière chronique chez des patients souffrants de dénutrition ou de carences alimentaires. La relation causale entre dénutrition et épilepsie n'est pas complètement résolue et pourrait exister dans les deux sens, un état de dénutrition pouvant conduire à un état épileptique et inversement (Crépin *et al.* 2009).

I-6.c) Causes infectieuses

Toutes les infections provoquées par des agents infectieux tels que les virus, les bactéries, les parasites ou les mycoses et qui sont susceptibles de provoquer des méningites, des encéphalites ou des méningo-encéphalites peuvent être à l'origine de crises d'épilepsie. Les manifestations épileptiques peuvent se retrouver aussi bien à la phase aiguë de l'infection cérébrale, que dans les suites de ces infections. La récurrence de crises non provoquées à distance de l'infection est la résultante des dégâts neurologiques provoqués soit par l'infection elle-même, soit par la réponse inflammatoire. De nombreux agents infectieux ont montré un tropisme cérébral, que celui-ci soit fréquent, opportuniste dans un contexte d'immunodépression, ou anecdotique.

Tous les virus provoquant une encéphalite peuvent entraîner des crises épileptiques à la phase aiguë de l'infection et des épilepsies séquellaires à distance en raison des dégâts cérébraux provoqués. Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), a notamment été reconnu comme facteur de risque d'apparition de crises d'épilepsie et de développement de maladies épileptiques. Une étude sur des patients neurologiques séropositifs ayant manifesté des crises après leur séroconversion a rapporté qu'il s'agissait dans 60 à 75% de crises généralisées (Kellinghaus *et al.* 2008). Le virus du VIH peut également favoriser l'apparition de crises d'origines métaboliques en modifiant la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (Persidsky *et al.* 2006, Shiu *et al.* 2009). L'effet délétère sur le système immunitaire et l'augmentation de la perméabilité hémato-encéphalique, provoqués par le virus peuvent également favoriser la pénétration dans le système nerveux central d'autres agents infectieux opportunistes qu'ils soient viraux, parasitaires, bactériens ou fongiques. Cette synergie infectieuse a notamment été décrite avec le virus de l'herpès, la toxoplasmose, les mycoses, et la tuberculose (Letendre *et al.* 2009).

De la même manière que pour les virus, toutes les maladies bactériennes susceptibles de provoquer une méningite et des séquelles cérébrales peuvent être la cause de crises symptomatiques aiguës et d'épilepsie séquellaire. Les agents bactériens les plus fréquemment rencontrés sont généralement des méningocoques et des pneumocoques, mais également le bacille de Koch (tuberculose). Au cours d'une méningite bactérienne, le pronostic vital est généralement mis en jeu et il a été rapporté des séquelles chez près de 23% des survivants, dont l'apparition de manifestations épileptiques chez près de 4% d'entre eux (Edmond *et al.* 2010). Chez les enfants, une

coinfection bactérienne associée au VIH doublait le risque de séquelles neurologiques (Madhi *et al.* 2001, Molyneux *et al.* 2003). Les séquelles neurologiques secondaires à une méningite bactérienne apparaissent généralement dans les 5 années suivant l'infection.

Les mycoses comme les aspergilloses, les histoplasmoses sont en règle générale responsables d'affections pulmonaires, cependant chez des sujets immunodéprimés elles peuvent également provoquer des encéphalites au décours desquelles peuvent apparaître des épilepsies secondaires.

De nombreux parasites se sont révélés avoir un tropisme cérébral et ont montré un lien causal avec l'épilepsie, c'est le cas notamment de la neurocysticercose provoquée par la localisation cérébrale de la larve du *Tænia solium* et du paludisme cérébral ou neuropaludisme, provoquée par la séquestration dans les capillaires cérébraux d'hématies parasitées par *Plasmodium falciparum*. La neurocysticercose constitue la maladie parasitaire la plus fréquemment associée à des pathologies neurologiques et représente 25 à 28% des admissions neurologiques, dans les pays endémiques. Une infestation cysticerquienne serait alors retrouvée chez 13 à 28% des épileptiques (Shorvon et Farmer 1988).

I-6.d) Evénements périnataux

Les premiers mois de vie sont généralement ceux au cours desquels il existe le plus grand risque d'apparition de troubles épileptiques (Clancy 2006), et dont les conséquences sont d'autant plus dramatiques que ces manifestations apparaissent tôt. Le risque d'apparition de manifestations épileptiques au cours de cette période est essentiellement dû à des anoxies cérébrales, des traumatismes, des troubles métaboliques ou des événements vasculaires cérébraux. La survenue d'une crise constitue une manifestation d'appel. Ces crises sont toutefois associées à une grande mortalité infantile et représentent un risque important, pour les survivants, d'apparition de séquelle neurologiques, d'handicap et de récurrence de crises non provoquées.

I-6.e) Tumeurs cérébrales

Une épilepsie est communément retrouvée chez les sujets atteints de tumeurs cérébrales, celle-ci en constituant même relativement fréquemment le principal symptôme d'appel. La fréquence d'apparition d'une épilepsie, chez les patients porteurs d'une tumeur cérébrale rapportée par de nombreuses séries est voisine de 30% (Hauser *et al.* 1993). Les mécanismes conduisant à l'apparition d'une épilepsie sont multifactoriels, dépendant du type et de la localisation de la tumeur, mais aussi des conséquences induites par la croissance de la masse cancéreuse intracérébrale. En effet au cours du processus cancéreux peuvent apparaître des œdèmes, une inflammation, des processus de néo-vascularisation, ainsi que la production ou la libération d'une plus grande quantité de molécules actives (Shamji *et al.* 2009). Ainsi toutes les pathologies cancéreuses intracérébrales ne rapportent pas les mêmes fréquences d'apparition de crises. La fréquence des crises en fonction de l'atteinte cancéreuse, a été rapportée par Liigant *et al.* (2001) et Van Breemen *et al.* (2007) et est résumée dans le Document 7.

Document 7 : Fréquence des crises épileptiques en fonction du type de tumeurs cérébrales, d'après Shamji *et al.* 2009.

Histologie tumorale	Fréquence des crises
Tumeur dysembryoblastique neuroepithéliale	100%
Gangliogliome	80 à 90%
Astrocytome de bas grade	75%
Méningiome	29 à 60%
Oligodendrogliome	53%
Astrocytome anaplasique	43%
Glioblastome multiforme	29 à 49%
Ependymome	25%
Métastases	20 à 35%
Tumeur leptoméningée	10 à 15%
Localisation cérébrale d'un lymphome	10%
Hémangioblastome	0%
Médulloblastome	0%
Schwannome	0%

Les tumeurs cérébrales ayant les meilleurs pronostics sont celles qui présentent les plus grandes fréquences de survenue de crises d'épilepsie. Ces fréquences des crises sont le résultat d'observations réalisées sur des séries de patients victimes de tumeurs cérébrales, il est possible que l'amélioration de la survie des tumeurs cérébrales de haut grade révèle également une fréquence des crises plus élevée.

I-6.f) Accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Les accidents hémorragiques ou ischémiques cérébraux représentent un facteur étiologique retrouvé chez près de 11% des patients épileptiques (Hauser *et al.* 1996) et chez les plus de 60 ans les épilepsies consécutives à un AVC représentent 45% des nouveaux cas d'épilepsies (Forsgren *et al.* 1996). Les crises sont généralement des crises partielles dans 75% des cas.

Comme la majorité des atteintes à l'intégrité du système nerveux central des manifestations épileptiques peuvent apparaître à la phase initiale, généralement dans les 24 premières heures. Un risque de récurrence des crises non provoquées à distance est également retrouvé chez 6 à 7% des patients ayant présenté un AVC, définissant les épilepsies vasculaires, apparaissant généralement dans l'année suivant l'AVC (Burn *et al.* 1996, Strzelczyk *et al.* 2010). Dans le cas des accidents ischémiques, l'instauration d'un traitement anticoagulant dans les premières heures de l'AVC permettrait une réduction de plus de la moitié du risque de répétition des crises épileptiques (De Reuck *et Van Maele* 2010)

I-7) Traitements de l'épilepsie

I-7.a) Chimiothérapie

Le traitement de première intention d'une épilepsie reste la chimiothérapie, utilisant un traitement antiépileptique en monothérapie. Le choix du traitement en raison de son caractère contraignant et de sa durée probable va dépendre de plusieurs facteurs, depuis la nature des crises, jusqu'à la compliance attendue du patient. Le traitement prescrit ainsi que sa posologie seront régulièrement réévalués afin de tendre sinon vers un contrôle complet des crises au moins vers une diminution de leur fréquence, avec le minimum d'événements indésirables possibles.

Les principaux traitements utilisés dans le traitement journalier de l'épilepsie sont présentés dans le document 8. Ces traitements présentent un spectre d'action différent en fonction des crises et présentent chacun des modes d'administration qui leur sont propres. La plupart d'entre eux sont instaurés par augmentation progressive de dose à l'exception du phénobarbital qui est utilisé d'emblée à pleine dose. D'autres traitements comme l'ethosuximide, la primidone, les benzodiazépines (diazépam) présentent un spectre d'action plus restreint ainsi que des particularités d'administration qui ne les rendent pas adaptés à un usage chronique en dehors de structures de soin. Seuls les quatre traitements anticonvulsivants les plus anciens sont inscrits sur la liste des traitements essentiels élaborée par l'Organisation Mondiale de la Santé. Cette liste a pour objectif de définir les besoins minimaux en médicaments, pour chaque maladie jugée prioritaire, pour un système de soins de santé de base. L'élaboration d'une telle liste est pragmatique, prenant en considération pour chaque pathologie, l'efficacité du traitement, son profil d'action, le coût, son innocuité ainsi que la fréquence et la nature des événements indésirables observés. Les traitements figurant sur cette liste devraient ainsi être disponibles, en quantités suffisantes, et être accessibles dès les structures de soins primaires.

Document 8 : Principaux traitements antiépileptiques.

Nom DCI*	Posologie moyenne quotidienne	Nombre de prises par jour	Année de commercialisation	Médicament essentiel [¥]
Phénobarbital	2 à 3 mg/kg/j	1	1920	Oui
Phénytoïne	2 à 6 mg/kg/j	1-2	1941	Oui
Carbamazépine	10 à 15 mg/kg/j	2-3	1965	Oui
Valproate de sodium	20 à 30 mg/kg/j	2	1977	Oui
Felbamate	600 à 1200 mg/j	3-4	1986	Non
Lamotrigine	100 à 200 mg/jour	1-2	1986	Non
Topiramate	100 et 200 mg/j	2	1987	Non
Tiagabine	15 à 50 mg/jour	3	1989	Non
Vigabatrine	2 à 3 g/j	1-2	1990	Non
Oxcarbazépine	16 à 20 mg/kg/j	2	1990	Non
Gabapentine	900 et 3600 mg/j	3	1993	Non
Levetiracetam	500 mg/j	2	2000	Non
Pregabalin	150 à 600 mg/j	2-3	2004	Non
Zonisamide	300 à 500 mg/j	1-2	2005	Non

DCI* : Dénomination Commune Internationale, ¥ : Inscrit sur la liste des médicaments indispensables de l'OMS (16^{ème} version, mars 2010).

Ces traitements pris régulièrement permettent le contrôle des crises chez près de 70% des patients traités (Kwan et Brodie 2000). Aucun d'eux n'est toutefois dénué d'effets indésirables. L'effet indésirable le plus fréquemment rencontré est la somnolence, provoquée par la stimulation des récepteurs GABA entraînant l'inhibition de l'influx nerveux et un certain ralentissement cérébral. Des effets tératogènes ainsi que l'exacerbation d'états dépressifs pouvant conduire au suicide ont également été rapportés. La présence de ces effets indésirables souligne la nécessité pour chaque patient de l'évaluation du traitement le plus adapté et d'un suivi dans le temps.

Chez les patients présentant plusieurs types de crises, des crises pharmaco résistantes, plusieurs traitements antiépileptiques pourront être prescrits en association. Les traitements antiépileptiques de dernière génération (gabapentine, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazépine, tiagabine, topiramate, vigabatrine, pregabalin,

zonisamide) ont d'ailleurs reçu une autorisation de mise sur le marché pour une utilisation en complément d'autres traitements antiépileptiques. Le coût de ces traitements, le nombre de prises journalières et la nécessité de les utiliser en association, ne permet pas leur généralisation en dehors des pays développés. Une analyse de ces nouveaux traitements intégrant tous ces aspects, à l'exception du pregabaline et du zonisamide, a par ailleurs montré que les arguments permettant de conclure à la supériorité de ces traitements antiépileptiques par rapport aux anciens traitements anticonvulsivants étaient peu nombreux (Wilby *et al.* 2005).

Quel que soit le traitement antiépileptique employé, en raison des risques de sevrage, l'arrêt du traitement ne doit jamais être brutal.

I-7.b) Chirurgie de l'épilepsie

Le traitement chirurgical de l'épilepsie est généralement indiqué pour les épilepsies réfractaires à tout traitement. Cinq années de traitement chimiothérapeutique sans obtention d'un contrôle des crises, ne permettent plus d'espérer une amélioration sous traitement antiépileptique et conduisent à envisager une intervention chirurgicale. Cette intervention consiste à supprimer ou à isoler la zone responsable du déclenchement des crises. Ce qui implique d'identifier et de localiser avec précision la ou les zone(s) cérébrale(s) incriminée(s). Un bilan préopératoire rigoureux comportant de nombreux examens complémentaires, lourds et contraignants, permet en premier lieu de vérifier l'éligibilité de chaque malade au traitement chirurgical et, le cas échéant, de localiser avec précision la zone épileptogène et la nature de l'intervention qui sera réalisée (cortectomie, callostomie, hémisphérectomie). Ce traitement n'est pas indemne d'effets indésirables liés soit à l'opération elle-même, soit à ces complications (infections, altérations des fonctions cognitives supérieures, AVC,...).

Un essai clinique randomisé chez des sujets présentant une épilepsie temporale réfractaire a néanmoins démontré la supériorité du traitement chirurgical sur une poursuite du traitement médicamenteux, que ce soit à la fois sur le contrôle des crises (58% versus 8%), et la qualité de la vie post interventionnelle (Wiebe *et al.* 2001). Cet essai a entraîné une réflexion sur l'efficacité de la chirurgie sur le contrôle des crises dans le cadre des épilepsies temporales (Choi *et al.* 2008). Il ressort de la littérature scientifique examinée dans cet article qu'il existe un défaut de traitement chirurgical des épilepsies réfractaires en dépit de la diffusion de recommandations ainsi que de critères de qualité permettant l'orientation de patients vers cette prise en charge (Sirven 2010, De Flon *et al.* 2010). Ce constat dans les pays développés, amène à considérer un défaut

de prise en charge beaucoup plus important dans les pays tropicaux, ceux-ci souffrant d'une insuffisance de moyens nécessaires à la réalisation à la fois des examens pré-chirurgicaux et des interventions elles-mêmes.

I-8) Conséquences de l'épilepsie

La découverte d'une épilepsie impose des limitations plus ou moins importantes dans le déroulement de la vie quotidienne, depuis la conduite de véhicule jusqu'à l'exercice d'une activité professionnelle potentiellement dangereuse. Ces bouleversements sur le plan professionnel et même récréatif s'accompagnent également de modifications dans la perception de l'individu par la société ; l'épilepsie étant « un diagnostic médical mais aussi une étiquette sociale » (Jacoby 1992). Le risque de stigmatisation sociale est relativement important pour les sujets épileptiques, et peut se manifester dans tous les milieux, scolaires aussi bien que professionnels, pouvant conduire à l'exclusion sociale du sujet.

Un état dépressif est retrouvé chez 3 à 60% des patients épileptiques alors que sa prévalence est comprise entre 2 et 4% en population générale (Gilliam *et al.* 2004). Le risque de développer un état dépressif serait plus élevé chez les patients présentant une épilepsie réfractaire à tout traitement (Kanner *et al.* 2002). Chez ces patients, ne disposant pas d'un contrôle des crises l'état dépressif serait davantage prédictif de la qualité de vie, que la fréquence des crises épileptiques (Boylan *et al.* 2004). Une étude cas-témoin au Danemark en population générale a par ailleurs rapportée un risque de suicide 3 fois plus élevés chez les patients épileptiques que dans le reste de la population. Ce risque étant plus important dans les 18 mois suivants le diagnostic d'épilepsie et chez les patients présentant des troubles psychiatriques (Christensen *et al.* 2007).

L'instauration d'un traitement antiépileptique et sa prise quotidienne expose à la possible apparition d'événements indésirables comme une diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux. Certains traitements seraient également responsables de la survenue de malformations congénitales chez les enfants de patientes traitées au cours de leur grossesse (Yerby 2003). Le recours à un traitement antiépileptique même s'il ne permet pas un contrôle des crises dans les 5 années, pour 30% à 40% des sujets épileptiques, reste bénéfique, des études sous les latitudes tropicales sur des patients non traités ayant

décrit une persistance des crises chez près de 56% des sujets atteints (Watts 1992, Placencia *et al.* 1994).

L'épilepsie expose également les malades à une plus grande fréquence de maladies et d'accidents. Cette augmentation du risque d'accident et de maladie était retrouvée positivement associée avec la fréquence des crises épileptiques (Beghi *et al.* 2002). Les épileptiques sont également exposés à des événements spécifiques, comme les états de mal mettant en jeu le pronostic vital, ainsi que les SUDEP.

II) Epidémiologie de l'épilepsie

L'épilepsie est une pathologie neurologique chronique, présente dans toutes les régions du monde. Elle affecte les enfants et les adultes, quel que soit leur sexe, leur âge, leur ethnie, leur religion, leur patrimoine génétique et leur classe sociale. Sa distribution n'est toutefois pas homogène. Différents indicateurs épidémiologiques permettent de décrire et de comparer cette distribution. Nous allons décrire ici les caractéristiques de ces indicateurs, les contraintes nécessaires à leur obtention et donner les valeurs communément retrouvées dans les pays industrialisés.

II-1) Incidence

L'incidence mesure la fréquence d'apparition d'une maladie dans une population et est déterminée par le nombre de nouveaux cas d'épilepsie apparaissant dans une population donnée, au cours d'une période de temps. Elle s'exprime en personnes-années. L'évaluation de l'incidence implique la surveillance d'une population dont les caractéristiques démographiques sont connues ainsi que l'identification en son sein, de tous les nouveaux cas d'épilepsie, de la manière la plus exhaustive possible.

Les exigences de qualité propres à la détermination fiable de cet indicateur imposent que les caractéristiques démographiques de la population (effectifs de population par sexe et par âge) soient évaluées au même moment que l'identification des nouveaux cas d'épilepsie. Ceci implique la surveillance d'un effectif important de sujets sur une période de temps suffisamment longue et d'une évaluation régulière de l'état de santé au sein de cette cohorte.

Dans les pays industrialisés, l'évaluation de l'état de santé et l'identification des cas incidents est généralement réalisée par la collecte et le croisement des informations sanitaires obtenues auprès de multiples sources d'information, publiques ou privées, telles que les structures de soins généralistes ou spécialisées dans le diagnostic et/ou le traitement de l'épilepsie (depuis le médecin traitant jusqu'aux centres de soins tertiaires), les organismes de couverture sociale, ainsi que les structures responsables de la délivrance des traitements anticonvulsivants. L'ensemble des malades bénéficient généralement d'un diagnostic, d'un traitement et d'une couverture sociale dans un

intervalle de temps relativement rapproché à la suite des premières manifestations épileptiques. L'exhaustivité de ces études repose essentiellement sur la capacité à identifier et à solliciter la totalité des sources d'information auxquelles peut s'adresser la population étudiée. Le recours aux sources d'information médicales spécialisées permet généralement de vérifier la réalité de l'état épileptique et d'éliminer toutes les pathologies pouvant être confondues avec l'épilepsie.

La surveillance de l'état de santé vis-à-vis de l'épilepsie réalisée par des registres de population spécialisés est ainsi communément considérée comme équivalente à celle qui pourrait être réalisée dans le cadre d'enquêtes en population générale.

II-1.a) Taux brut d'incidence

Le taux brut d'incidence est le nombre de nouveaux cas d'épilepsie apparaissant dans une population par unité de temps, il s'exprime généralement pour 100 000 personne-années. Il est déterminé par le rapport du nombre de nouveaux cas, sur l'ensemble des personnes susceptibles de présenter la pathologie dans la population (cf. document 9).

Document 9 : Détermination du taux d'incidence brut

$$Tinc = \frac{\sum x_i}{n} \times 100\,000$$

Tinc : Taux d'incidence brut (exprimé pour 100 000 personne-années)

$\sum x_i$: Nombre de nouveaux cas d'épilepsie, au cours du temps d'évaluation

n : Population de l'échantillon exposée au risque de présenter une épilepsie, au cours du temps d'évaluation

A partir du taux brut d'incidence il est possible par décomposition de déterminer les taux d'incidence spécifiques pour chaque sexe et pour chaque classe d'âge quinquennale ou décennale de la population.

II-1.b) Taux d'incidence spécifique

De manière à déterminer si une fraction de la population est davantage exposée au risque d'apparition d'une pathologie épileptique on détermine des taux d'incidence spécifiques, exprimés pour 100 000 personne-années (document 10).

Document 10 : Exemple de détermination du taux d'incidence spécifique, pour une période donnée dans la fraction de population des garçons de 0 à 5 ans.

$$Ts_{G[0-5]} = \frac{\sum x_{i[0-5]}}{n_{[0-5]}} \times 100000$$

$Ts_{G[0-5]}$: Taux d'incidence spécifique des garçons de la tranche d'âge de 0 à 5 ans

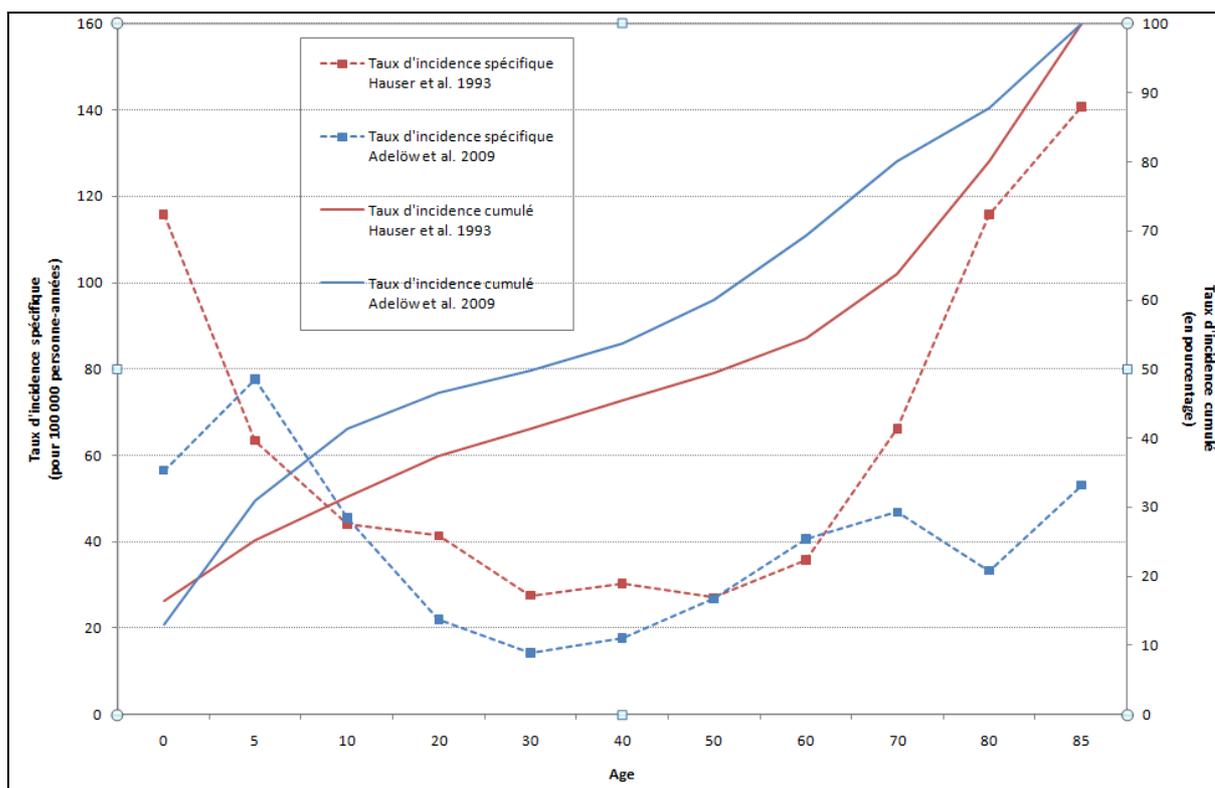
$x_{iG[0-5]}$: Nombre de nouveaux cas d'épilepsie apparus au cours de la période donnée, dénombrés chez les garçons de la tranche d'âge de 0 à 5 ans

$n_{G[0-5]}$: Nombre de garçons dans cette tranche d'âge.

1. Variation en fonction de l'âge

La fréquence d'apparition de l'épilepsie en fonction de l'âge rapportée par des registres de population aux USA et en Norvège (Hauser *et al.* 1993, Adelöw *et al.* 2009) a montré des taux d'incidence plus élevés pour les âges extrêmes (Document 11).

Document 11 : Taux d'incidence spécifique de l'épilepsie en fonction de l'âge, d'après Hauser *et al.* 1993 et Adelöw *et al.* 2009.



Cette distribution bimodale de l'épilepsie peut s'expliquer par l'apparition de facteurs étiologiques fortement associés à l'âge. Dans la prime enfance, les événements périnataux tels que les anoxies cérébrales, les anomalies du développement ainsi que les maladies infectieuses constitueraient les causes essentielles d'installation d'un état épileptique, alors que pour les plus de 60 ans, l'épilepsie serait davantage le fait de traumatisme crâniens, de processus neurodégénératifs, d'événements vasculaires cérébraux ou de pathologies cancéreuses.

2. Variation en fonction du sexe

Les études réalisées dans les pays industrialisés rapportent soit une absence de différence entre les sexes (Joensen 1986, Olafsson *et al.* 1996, Oun *et al.* 2003, Sander *et al.* 1990, Forsgren *et al.* 1996) soit des résultats discordants en fonction du sexe mais également en fonction de l'étiologie des crises (idiopathique, symptomatique, cryptogénique) et de l'âge d'apparition considéré (Sidenvall *et al.* 1993, Hauser *et al.* 1996). L'hypothèse d'une légère prédominance masculine demeure. Diverses hypothèses biologiques ont été évoquées pour expliquer ce déséquilibre lié au genre depuis les hormones sexuelles féminines, le métabolisme calcique, ainsi qu'une différence d'exposition à certains facteurs étiologiques comme un risque accru de traumatismes crâniens chez les hommes (Hauser *et al.* 1996, Miskov 2009).

Ces résultats discordants rapportés et le nombre des facteurs évoqués qu'il serait utile de considérer, amènent à penser que s'il existe une influence du sexe sur la fréquence d'apparition d'un état épileptique les mécanismes impliqués sont nombreux et l'étude de leur interaction d'une possible complexité.

3. Variation en fonction d'autres facteurs

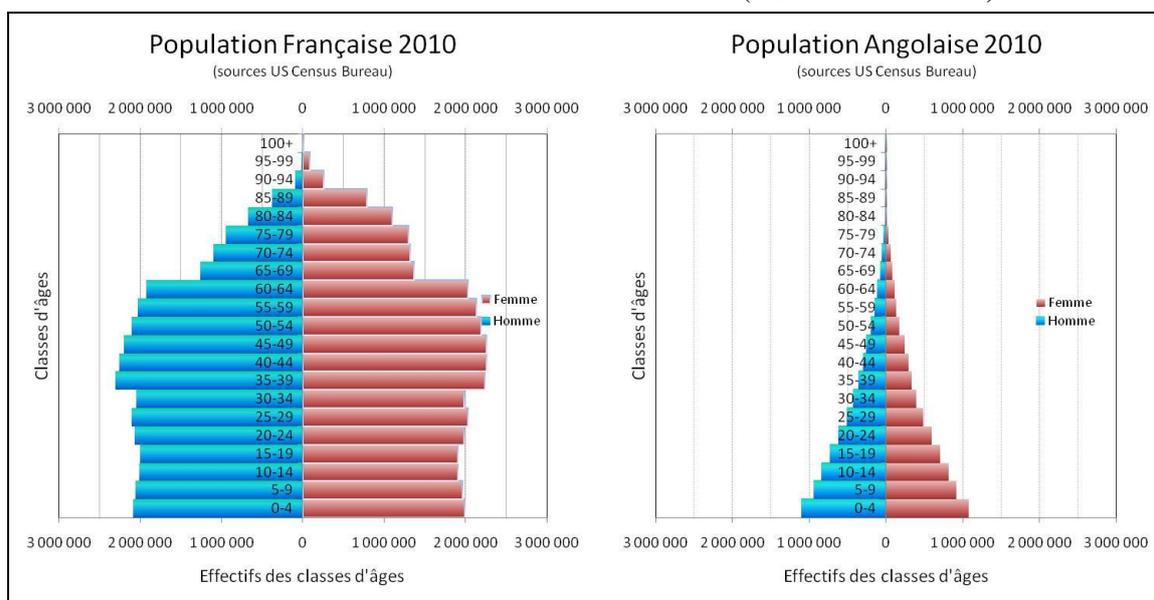
La variation des taux d'incidence peut être également réalisée sur d'autres facteurs comme le type de crise ou le type ethnique. La répartition entre crises partielles et crises généralisées montre ainsi une prédominance des crises partielles par rapport aux crises généralisées selon un rapport $\frac{1}{3} - \frac{2}{3}$. Les études réalisées en Amérique du nord sur le type ethnique, ajustées sur l'âge et le sexe, rapportaient des fréquences d'apparition différentes en fonction du morphotype considéré, 162/100 000 pour les noirs africains, 131/100 000 pour les noirs américains, 72/100 000 pour les hispaniques, et 65/100 000 pour les blancs (Shamansky et Glaser 1979). Ces différences d'incidence pourraient cependant, être davantage la conséquence de différences socio-économiques que les

manifestations d'une éventuelle prédisposition génétique. Le système sanitaire nord américain est le seul offrant l'opportunité d'étudier les manifestations épileptiques dans de nombreux groupes ethniques. Ces études restent cependant en attente de définitions claires et de méthodologies rigoureuses (Burneo 2009).

II-1.c) Taux d'incidence standardisé

Les taux bruts d'incidence observés dans une population donnée ne tiennent pas compte de la structure démographique de la population dont ils sont issus. Afin de comparer les données obtenues entre plusieurs populations et de faire abstraction de leurs structures démographiques (i.e. les pyramides des âges) qui peuvent être différentes (cf. Document 12), il est nécessaire de standardiser les taux bruts obtenus.

Document 12 : Comparaison des distributions démographiques entre un pays développé (France) et d'un pays en développement (Angola) en 2010, d'après le Service de Recensement Nord-Américain (US Census Bureau).



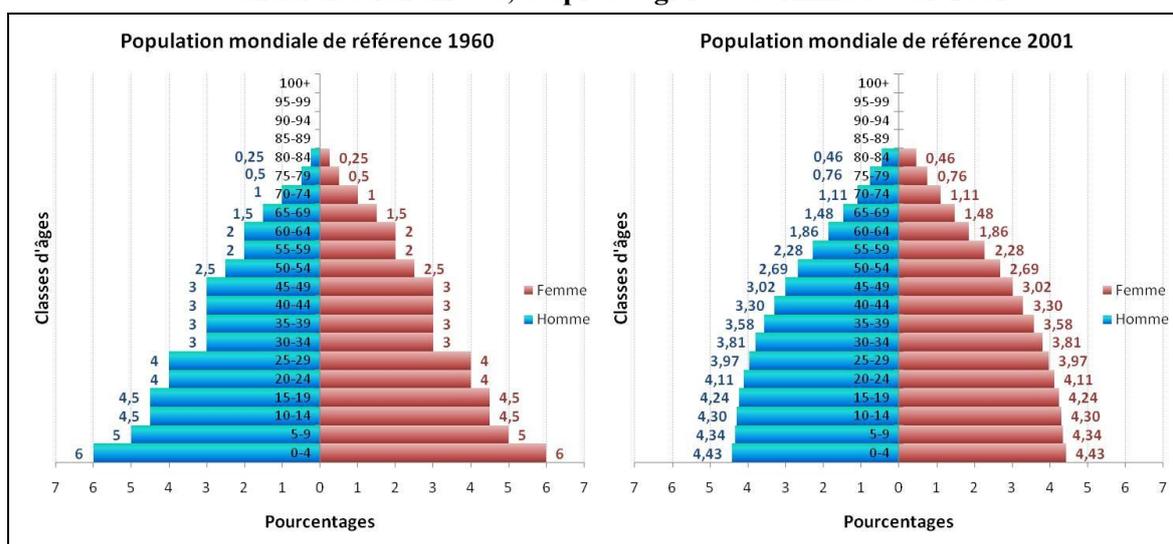
Le taux d'incidence standardisé est obtenu par la méthode de standardisation directe. La standardisation directe consiste à rapporter les taux bruts spécifiques observés dans une population à une population de référence.

Le choix de la population de référence utilisée dépendra des comparaisons envisagées. Ainsi pour la comparaison des valeurs d'incidence obtenues dans deux régions d'un même état, la population nationale totale pourra être utilisée comme population de référence. Les populations de référence les plus fréquemment utilisées sont la population totale mondiale de 1960, la population nord américaine de 1980, ou bien la population européenne.

Compte tenu des spécificités démographiques de chacune d'entre elles, il est important de connaître et d'indiquer qu'elle est la population de référence utilisée pour la production des indicateurs épidémiologiques standardisés. Cette information n'est pas toujours précisée et par défaut il s'agit fréquemment de la population mondiale définie par l'OMS (Segi 1960), précisant la proportion de la population dans chaque classe d'âge quinquennal, sous l'hypothèse d'une égale répartition entre les sexes.

Afin de rendre compte des évolutions démographiques de la population mondiale entre 2000 et 2025, une nouvelle population mondiale de référence, basée sur des projections a été proposée par Ahmad *et al.* en 2001. Les pyramides des âges et les proportions de chaque classe d'âge quinquennale de ces deux populations de référence sont présentées dans le document 13.

Document 13 : Populations mondiales de référence de 1960 et de 2001 utilisées pour la standardisation directe, d'après Segi 1960 et Ahmad et al. 2001.



Quelle que soit la population de référence utilisée, la méthode de détermination des taux standardisés est la même (Document 14), seules les proportions à considérer pour chaque fraction de population diffèrent.

Document 14 : Détermination des taux d'incidence standardisés par la méthode de standardisation directe

Classes d'âge (années)	Population 1960 (%)	Population 2001 (%)	Notation	Standardisation par méthode directe
[0-1[2,4	8,86	$P_{m[0-1[}$	Soit un taux brut d'incidence déterminé au sein d'une population.
[1-5[9,6		$P_{m[1-5[}$	
[5-10[10,0	8,69	$P_{m[5-10[}$	Ce taux brut peut être décomposé en taux spécifiques pour chaque classe d'âge : $T_{S[i-j[}$ est le taux spécifique observé pour chaque classe d'âge $[i - j[$
[10-15[9,0	8,60	$P_{m[10-15[}$	
[15-20[9,0	8,47	$P_{m[15-20[}$	Dans la population de référence, à chaque classe d'âge correspond une proportion : $P_{m[i-j[}$ est la proportion de chaque classe d'âge $[i - j[$ dans la population de référence
[20-25[8,0	8,22	$P_{m[20-25[}$	
[25-30[8,0	7,93	$P_{m[25-30[}$	Le taux d'incidence standardisé T_{Sr} est donné par : $T_{Sr} = \sum_i (T_{S[i-j[} \times P_{m[i-j[}$ $T_{Sr} = (T_{S[0-5[} \times P_{m[0-5[}) + (T_{S[10-15[} \times P_{m[10-15[}) + \dots + (T_{S[85et+[} \times P_{m[85et+[}$
[30-35[6,0	7,61	$P_{m[30-35[}$	
[35-40[6,0	7,15	$P_{m[35-40[}$	
[40-45[6,0	6,59	$P_{m[40-45[}$	
[45-50[6,0	6,04	$P_{m[45-50[}$	
[50-55[5,0	5,37	$P_{m[50-55[}$	
[55-60[4,0	4,55	$P_{m[55-60[}$	
[60-65[4,0	3,72	$P_{m[60-65[}$	
[65-70[3,0	2,96	$P_{m[65-70[}$	
[70-75[2,0	2,21	$P_{m[70-75[}$	
[75-80[1,0	1,52	$P_{m[75-80[}$	
[80-85[0,5	0,91	$P_{m[80-85[}$	
[85 et +]	0,5	0,63	$P_{m[85et+]$	
Total	100,0	100,0		

Les taux d'incidence standardisés rapportés par les études réalisées dans les pays développés sont compris entre 24 et 82 pour 100 000 personne-années pour les études européennes (Forsgren *et al.* 2005) et entre 44 et 162 pour 100 000 personne-années pour les études conduites en Amérique du Nord (Theodore *et al.* 2006).

Compte tenu du nombre important d'études réalisées, non pas sur l'ensemble de la population mais sur des populations pédiatriques ou d'adolescents (de moins de 15 ans), rapportant les taux d'incidence les plus élevés, il est probable que le taux d'incidence standardisé en population totale soit compris dans une fourchette plus faible de l'ordre probablement de 44 à 70 pour 100 000 personne-années.

La réalisation d'étude d'incidence impose des contraintes logistiques importantes et mobilisent des ressources et du temps pour la production d'indicateurs valides, aussi de nombreuses études réalisées dans les pays développées se sont limitées, soit à une région soit à une fraction de la population, soit à un type particulier de crises.

A notre connaissance, il n'existe pas d'études d'incidence à l'échelle nationale.

II-2) Prévalence

La prévalence est la mesure à la fois de la chronicité et de la sévérité de l'épilepsie dans une population. Elle est déterminée par le nombre de sujets atteints d'épilepsie dans une population à un moment donné. Elle est la mesure de l'interaction entre l'incidence ou fréquence d'apparition des nouveaux cas, de la mortalité ainsi que de la rémission, si seules les épilepsies actives sont considérées. Son évaluation peut être ponctuelle, au moment de la réalisation d'une enquête transversale ou sur une période de temps plus grande généralement d'une année.

II-2.a) Taux brut de prévalence

Le taux brut de prévalence est donné par le rapport du nombre de cas d'épilepsie présents sur l'effectif total de la population étudiée. De la même manière que pour l'incidence, le taux brut de prévalence peut être décomposé pour chaque fraction de la population en taux de prévalence spécifiques.

II-2.b) Taux de prévalence spécifiques

1. Variation en fonction de l'âge

La courbe de variation de la prévalence en fonction de l'âge correspond peu ou prou à l'incidence cumulée (cf. document 11), la mortalité des sujets épileptiques étant relativement faible dans les pays industrialisés, la différence entre prévalence et incidence cumulée est essentiellement due à la rémission (si la définition de l'épilepsie active est considérée) (Hauser *et al.* 1996). Les variations de l'incidence en fonction de l'âge sont retrouvées pour la prévalence en fonction de l'âge : les augmentations de fréquence de l'épilepsie aux âges extrêmes se manifestent par une augmentation de la prévalence entre 0 et 5 ans, pour atteindre un plateau à l'âge adulte de l'ordre de 6,3/1000 (Hauser *et al.* 1991), une seconde augmentation de la prévalence est retrouvée chez les plus de 75 ans pouvant atteindre 14,8/1000 (De la court *et al.* 1996, Hauser *et al.* 1991).

2. Variation en fonction du sexe

Conformément à ce qui était rapporté pour les taux d'incidence, les études de prévalence en fonction du sexe rapportent des résultats parfois discordants dépendants de l'âge et du type de crise considéré. Plusieurs études ont cependant rapporté des prévalences légèrement plus importantes chez les hommes.

II-2.c) Taux de prévalence standardisé

Les valeurs de prévalence rencontrées dans les pays industrialisés évaluées dans des études en population générale sont comprises entre 3,3 et 7,8 pour 1000 en Europe (Forsgren *et al.* 2005) et entre 2,7 et 6,8 en Amérique du nord (Theodore *et al.* 2006).

II-3) Mortalité

La mortalité représente le rapport du nombre d'épileptiques décédés par rapport au nombre total d'épileptiques, dans une population donnée, par unité de temps (généralement une année). Comme l'incidence elle est exprimée en personnes-années et peut également être décomposée pour chaque tranche de la population en taux spécifiques de mortalité. Il est particulièrement difficile dans les études de mortalité de déterminer si le décès est dû à l'épilepsie elle-même ou aux facteurs sous-jacents ayant conduit à son apparition (Logroscino et Hesdorffer 2005).

Les données de mortalité sont très difficiles à obtenir, les certificats de décès (lorsqu'ils sont accessibles) sont faiblement contributifs car les diagnostics des causes de décès sont parfois imprécis. La meilleure méthode permettant de connaître la mortalité dans une population est le suivi d'une cohorte de sujets incidents depuis l'apparition de l'épilepsie et de collecter les informations relatives au statut vital ainsi qu'aux événements morbides, depuis la survenue d'état de mal ainsi que d'autres pathologies.

L'épilepsie est une pathologie au long cours, pour laquelle le taux de mortalité est relativement peu élevé en comparaison avec d'autres pathologies. Toutefois le risque de décès chez les sujets épileptiques était retrouvé comme 2,3 fois plus important que chez des sujets non épileptiques (Hauser *et al.* 1980).

Les risques de décès directement liés à l'épilepsie sont essentiellement dus à la survenue d'état de mal épileptiques ou d'un SUDEP. La fréquence des décès par

SUDEP a été évaluée à 0,35 pour 1000 personne-années (Ficker et al. 1998) dans une population de sujets épileptiques non sélectionnés. Le risque de décès par SUDEP augmenterait de manière croissante avec la fréquence des crises d'épilepsie et serait responsable des décès chez 10 à 50% des patients présentant une épilepsie réfractaire. Un début des crises très tôt dans la vie, et la persistance d'une épilepsie active sur de longues années constitueraient également un facteur de risque (Tomson *et al.* 2005).

III) L'épilepsie dans les pays tropicaux

Nous allons dans un premier temps présenter ici quelles sont les caractéristiques ainsi que les problèmes spécifiques rencontrés dans les pays tropicaux. Dans un deuxième temps nous présenterons les caractéristiques propres à l'épilepsie.

De nombreux chercheurs avant nous ont les résultats des études épidémiologiques réalisées sur l'épilepsie sous les latitudes tropicales. Nous nous concentrerons sur la synthèse de ces travaux, afin d'en dégager le contexte, et de présenter les difficultés et limitations rencontrées, mais aussi les interrogations qui subsistent.

Il nous apparaît nécessaire de faire quelques remarques préalables :

- La notion de pays tropicaux est arbitraire et fait appel sensu stricto à une définition géographique regroupant l'ensemble des pays compris entre les deux tropiques, le tropique du Cancer au Nord et le tropique du Capricorne au Sud. Ce découpage recouvre des réalités socio-économiques, culturelles, ethniques, environnementales relativement riches et variées. Cependant les pays compris dans ces régions font face aux mêmes réalités et aux mêmes contraintes, les caractérisant par rapport à d'autres régions du monde. Le champ d'application de la médecine tropicale fait également référence à cet ensemble. L'épidémiologie de l'épilepsie en zone tropicale, repose en grande partie sur les mêmes fondations.
- La majorité des pays tropicaux présentent des ressources limitées et ont un faible niveau de développement et d'industrialisation qui les démarquent des pays du Nord. Dans l'ensemble de notre travail nous considérerons, que la notion de zone tropicale est relativement voisine de la notion de pays en développement, en dépit d'isolats de richesses et de l'apparition relativement récente de pays émergents.

III-1) Contexte géographique

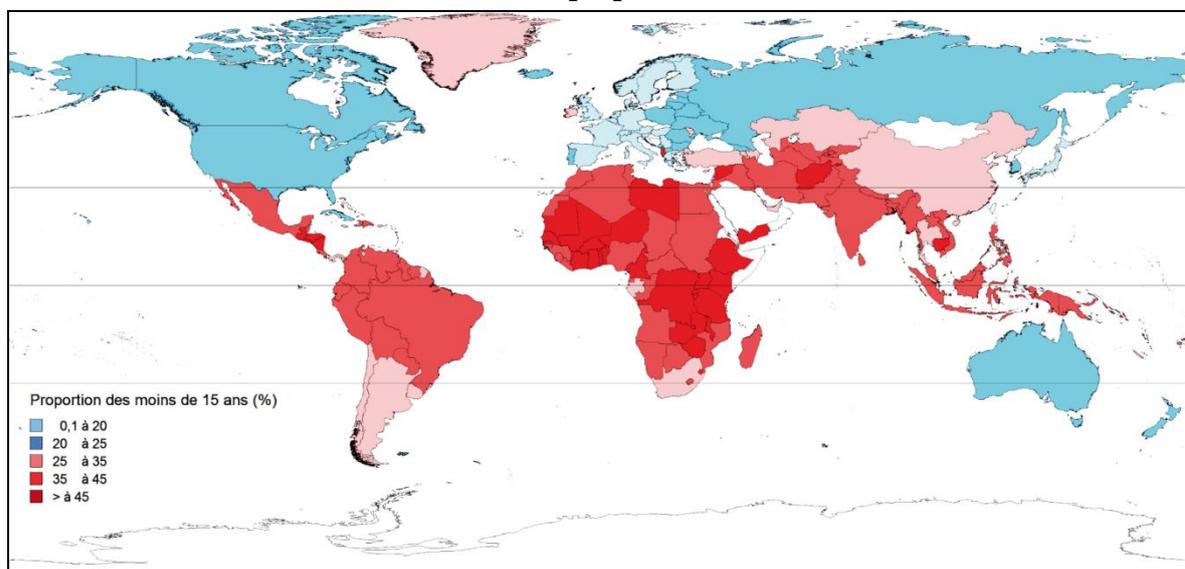
III-1.a) Climats

Les pays tropicaux présentent des températures variant peu au cours de l'année avec un découpage en fonction des précipitations, en saison sèche et en saison humide. Ils sont dépourvus d'hiver, synonyme de température significativement plus basse imposant un arrêt ou un important ralentissement dans l'ensemble de la biosphère. Cette absence de saison froide implique une transmission quasiment continue de nombreuses maladies infectieuses en raison de la persistance de nombreux vecteurs tout le long de l'année.

III-1.b) Démographie

Les populations tropicales partagent de nombreuses caractéristiques démographiques, comme une natalité forte et une faible espérance de vie. Les pyramides des âges présentent de larges bases et des sommets étroits, comme le montre la proportion importante des sujets de moins de 15 ans (Document 15) et une faible représentation des plus de 50 ans qui ne représentent que 6,9% à 15,1% de la population (Document 16). De telles structures démographiques sont caractéristiques de populations n'ayant pas encore réalisé leur transition épidémiologique, et où les causes de décès sont davantage le fait de maladies infectieuses chez les sujets jeunes, que de maladies chroniques rencontrées chez des sujets plus âgés.

Document 15 : Distribution mondiale de la proportion des individus de moins de 15 ans.



Document 16 : Proportion des plus de 50 ans par continent (US Census Bureau).

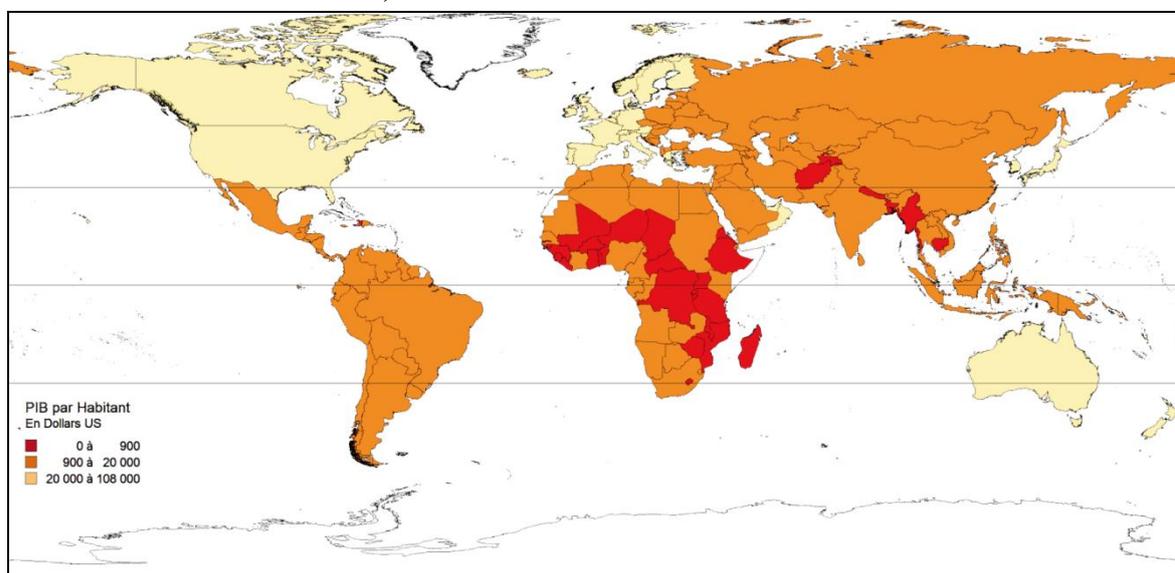
Continent	Proportion des plus de 50 ans (%)
Afrique sub-saharienne	6,9
Moyen orient	9,9
Afrique du Nord	11,1
Amérique latine	13,8
Asie	15,1
Océanie	21,0
Amérique du Nord	25,0
Europe de l'Est	27,6
Europe de l'Ouest	30,1

Bien que les pays tropicaux possèdent des structures démographiques comparables, la composition de leurs populations est très diversifiée et comprend de nombreux sous-ensembles représentant une grande diversité, ethnique, linguistique, religieuse et culturelle.

III-1.c) Conditions économiques

Les conditions de vie dans les pays tropicaux sont généralement marquées par une situation économique précaire (Document 17).

Document 17 : Produit intérieur brut par habitant en Dollars US, (Fonds Monétaire International).



Un grand nombre d'entre eux sont reconnus comme étant des pays en développement (PED). Cette classification est définie par quatre indices, un produit intérieur brut par habitant inférieur à 20 000 dollars US/an, un indice de développement humain (défini par le Programme des Nations unies pour le développement) inférieur à 0,8, un taux d'alphabétisation faible ainsi qu'un faible accès à l'eau potable.

Certains de ces pays font également partie des Pays les Moins Avancés (PMA), définis par un produit intérieur brut inférieur à 900 dollars US/an durant 3 années consécutives, un retard dans le développement humain (indice composite incluant des indicateurs de santé, de nutrition et de scolarisation), ainsi qu'une grande vulnérabilité économique.

Les situations économiques rencontrées au sein de chaque pays ne sont toutefois pas homogènes et présentent de grands écarts entre milieu rural et milieu urbain, ce dernier concentrant généralement la majorité des richesses du pays.

Ces inégalités socio-économiques entre milieu rural et urbain entraînent des déplacements de population vers les pôles urbains, dans l'espoir de trouver de meilleures conditions de vie ou pour échapper aux différents fléaux (sécheresse, famine, épidémies, désordres civils et conflits) dont la fréquence et l'impact sont plus importants en milieu rural. Ces mouvements sont responsables de la croissance, en périphérie des grandes villes de quartiers défavorisés.

III-2) Ressources sanitaires

Le budget alloué à la santé dans les pays tropicaux est beaucoup plus faible que dans les pays industrialisés, ce qui implique des limitations dans l'organisation sanitaire de ces pays. De la même manière que les ressources économiques, les ressources sanitaires disponibles dans les pays tropicaux sont concentrées dans les grands pôles urbains, conduisant à de grandes différences d'accès aux soins entre populations urbaines et rurales. Les données relatives aux ressources de santé disponibles pour le diagnostic et le traitement de l'épilepsie, présentées ci-après, sont issues de l'atlas des ressources pour la prise en charge des désordres neurologiques réalisé par l'OMS (WHO 2004).

III-2.a) Professionnels de santé

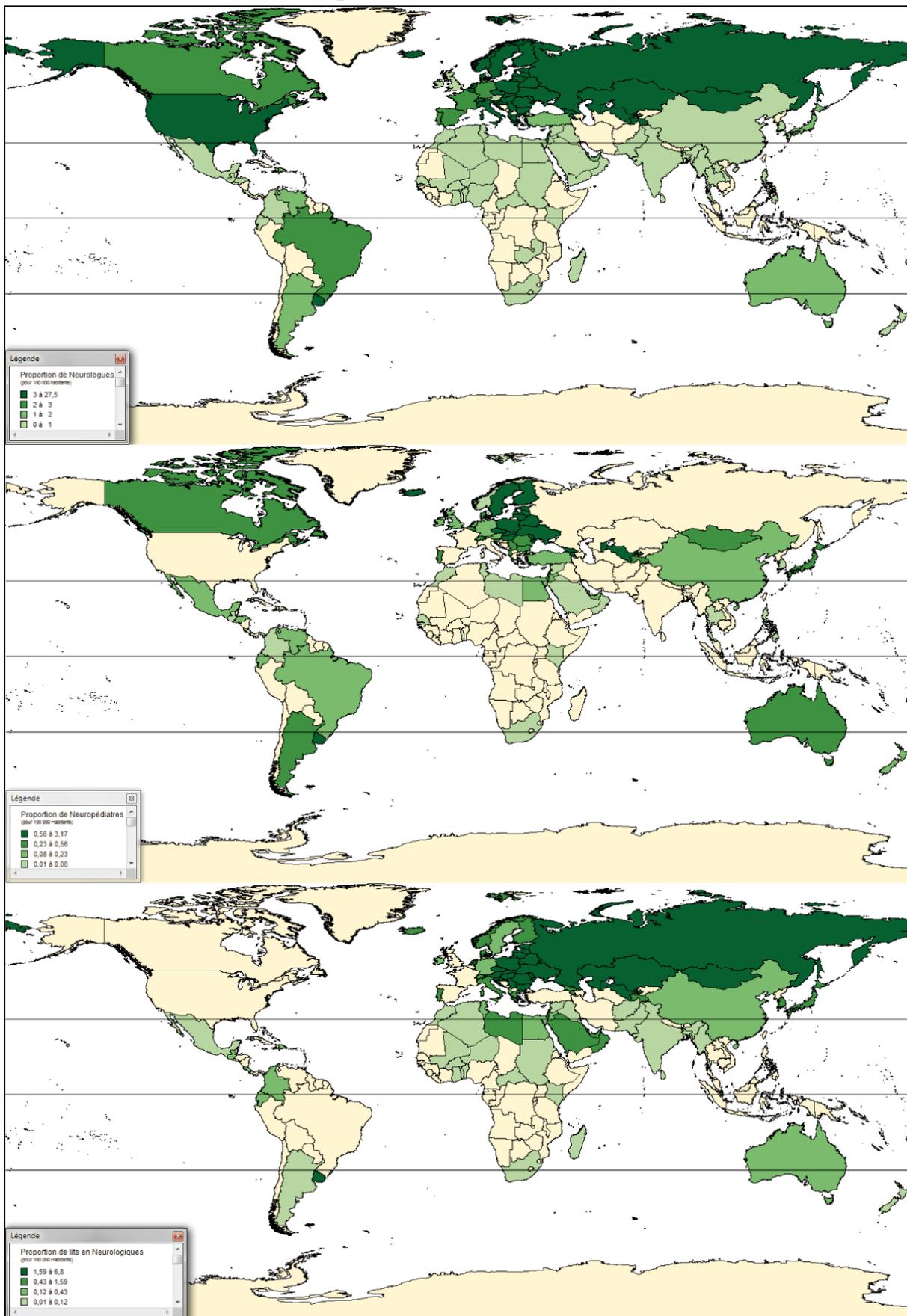
Une proportion plus faible de professionnels de santé par habitant est observée dans les pays tropicaux par rapport aux pays industrialisés (Shorvon et Farmer 1988). Ce constat est d'autant plus vrai en ce qui concerne les professionnels de santé dédiés aux soins neurologiques comme le montre le document 18. De nombreux pays ne disposent pas de neurologue, de neuropédiatre et disposent de peu de lits d'hospitalisation dédiés aux patients des services de neurologie. Dans les pays disposant

de neurologues, leur proportion est tellement faible par rapport à la population que le temps consacré à des patients épileptiques est sévèrement réduit. Le même constat peut également être réalisé pour les neuropédiatres, alors que les risques d'apparition de manifestations épileptiques sont considérablement élevés dans les premières années de vie.

Afin de réduire les différences d'accès aux soins entre milieu rural et milieu urbain, certains états ont mis en place des systèmes de régulation afin que des médecins récemment formés exercent un certains temps dans les zones rurales. D'autres initiatives telles que la création de structures de soins primaires gérées par des infirmières formées au dépistage et à la prise en charge de l'épilepsie ont été mises en place dans plusieurs pays tropicaux. Le diagnostic d'épilepsie est cependant confirmé par un médecin. Ces structures assurant un meilleur suivi des patients épileptiques se sont montrées efficaces à la fois sur le contrôle des crises et la compliance aux traitements antiépileptiques (Ridsdale *et al.* 1997, Kengme 2008). Ces structures ce sont également montrées attractives pour des patients épileptiques qui n'étaient pas pris en charge confirmant une observation rapportée par Shorvon et Farmer (1988) « le traitement avec succès de quelques-uns encourage la venue de beaucoup d'autres ».

Les croyances et superstition amènent généralement les épileptiques à consulter en premier lieu les guérisseurs, sorciers ou marabouts avant de recourir à la médecine moderne. La qualité de leur écoute et la prise en compte de l'environnement sociologique des patients ainsi que leur flexibilité pour le paiement de leurs honoraires concourent à leur popularité (Kendall-Taylor *et al.* 2008). Des tentatives de collaboration entre tradipraticiens et équipes médicales modernes ont cependant montré des résultats mitigés (Birbeck 1999, McMillen 2004). L'établissement de telles collaborations, bien que jugées bénéfiques pour les deux parties, constituent un défi à relever (Odermatt *et al.* 2008).

Document 18 : Densité de Neurologues, Neuropédiatres, et de lits dédiés à la neurologie dans le monde, d'après Atlas de l'OMS 2004.



III-2.b) Examens complémentaires

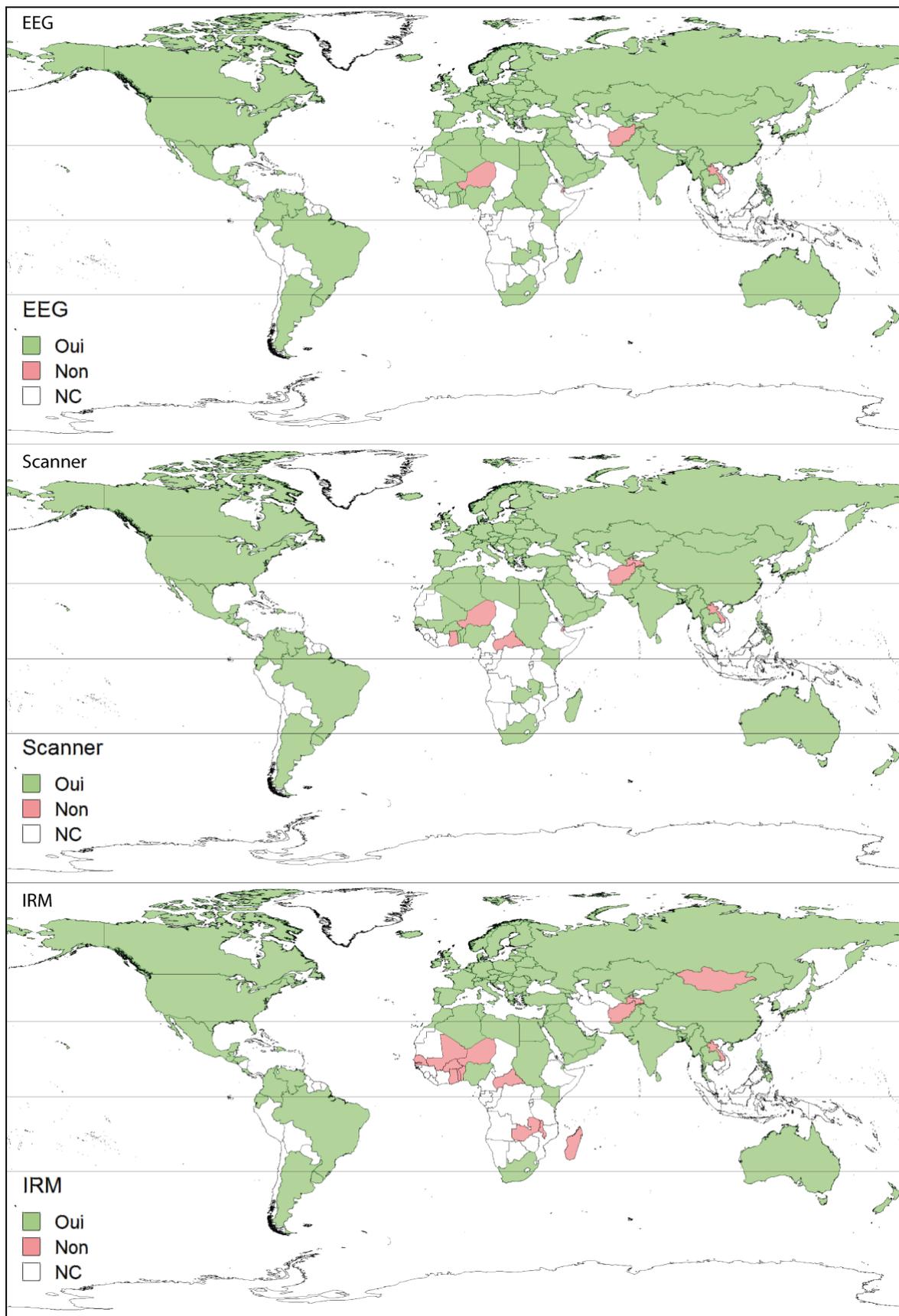
Les moyens nécessaires soit à la classification des épilepsies et des syndromes épileptiques ou à l'objectivation de facteurs étiologiques ne sont pas toujours présents dans les pays tropicaux, comme le montre le document 19.

A l'échelle d'un état, les examens EEG sont fréquemment réalisés dans les structures de soins tertiaires des grandes villes, ce qui n'est pas le cas en milieu rural.

La présence des moyens d'imagerie (scanner ou IRM), concentrés dans les centres urbains, n'est pas toujours synonyme d'accessibilité, ces appareils pouvant être en panne, ne pas disposer des éléments nécessaires, ou le coût de leur réalisation est prohibitif. Du point de vue des patients, l'intérêt de la réalisation de ce type d'examen ne conduisant pas forcément à l'administration d'un traitement ou à une guérison, peut être relativement faible en regard de la dépense qu'il représente.

La difficulté de réalisation de ces examens complémentaires ont conduis certains auteurs à ouvrir une réflexion sur l'adaptation de la classification des crises épileptiques aux conditions rencontrées dans les pays les plus pauvres (Winkler *et al.* 2007).

Document 19 : Moyens d'exploration complémentaires présents dans le monde, d'après Atlas de l'OMS 2004.

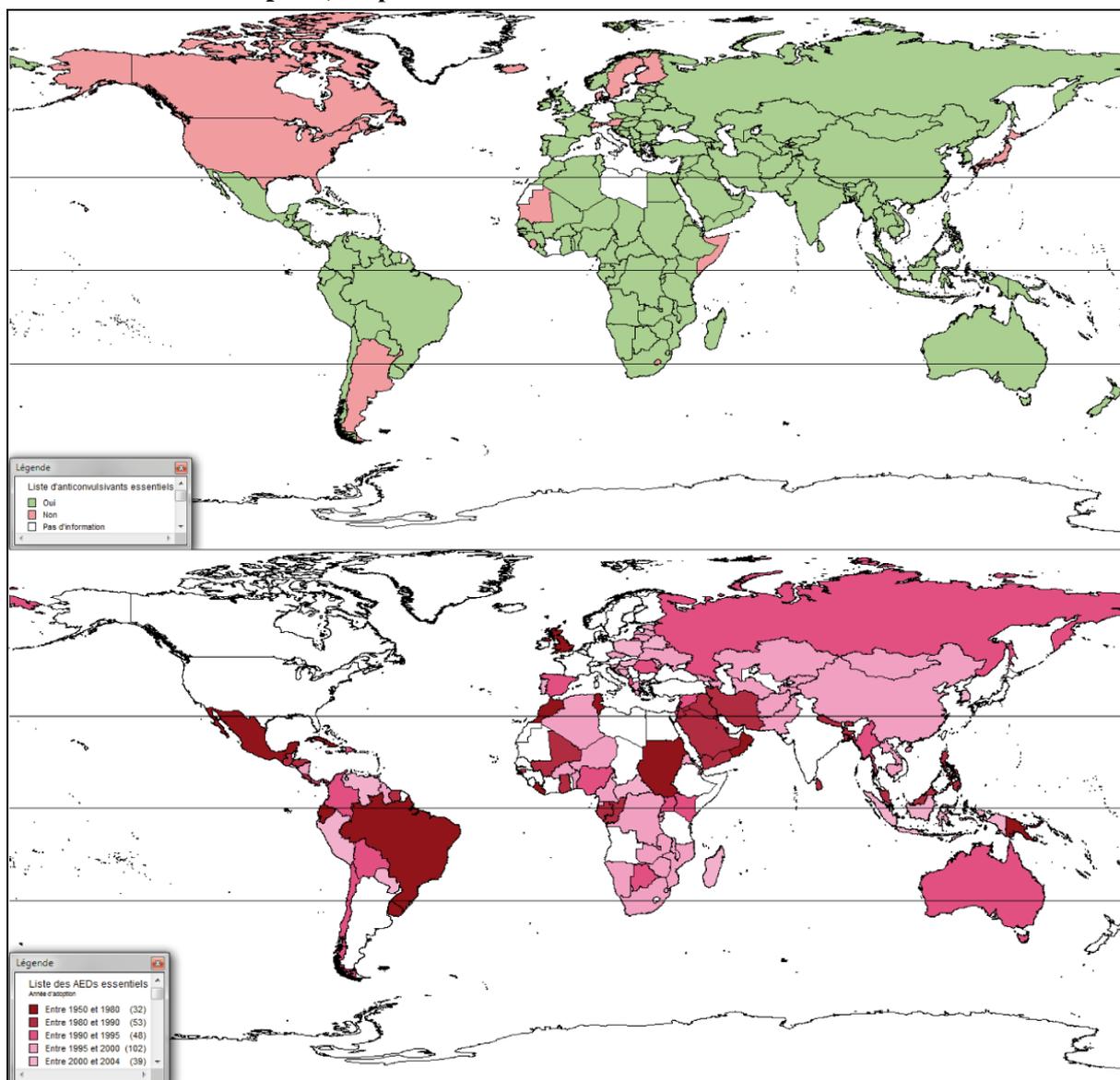


III-2.c) Accès aux traitements de l'épilepsie

Les raisons majeures du déficit thérapeutique évoquées par de nombreux auteurs sont le niveau de revenus, la localisation urbaine ou rurale ainsi que la disponibilité des traitements antiépileptiques dans les pays tropicaux (Shorvon et Farmer 1988) qui n'est pas toujours compatible avec la prise régulière d'un traitement anticonvulsivant (Mac *et al.* 2006).

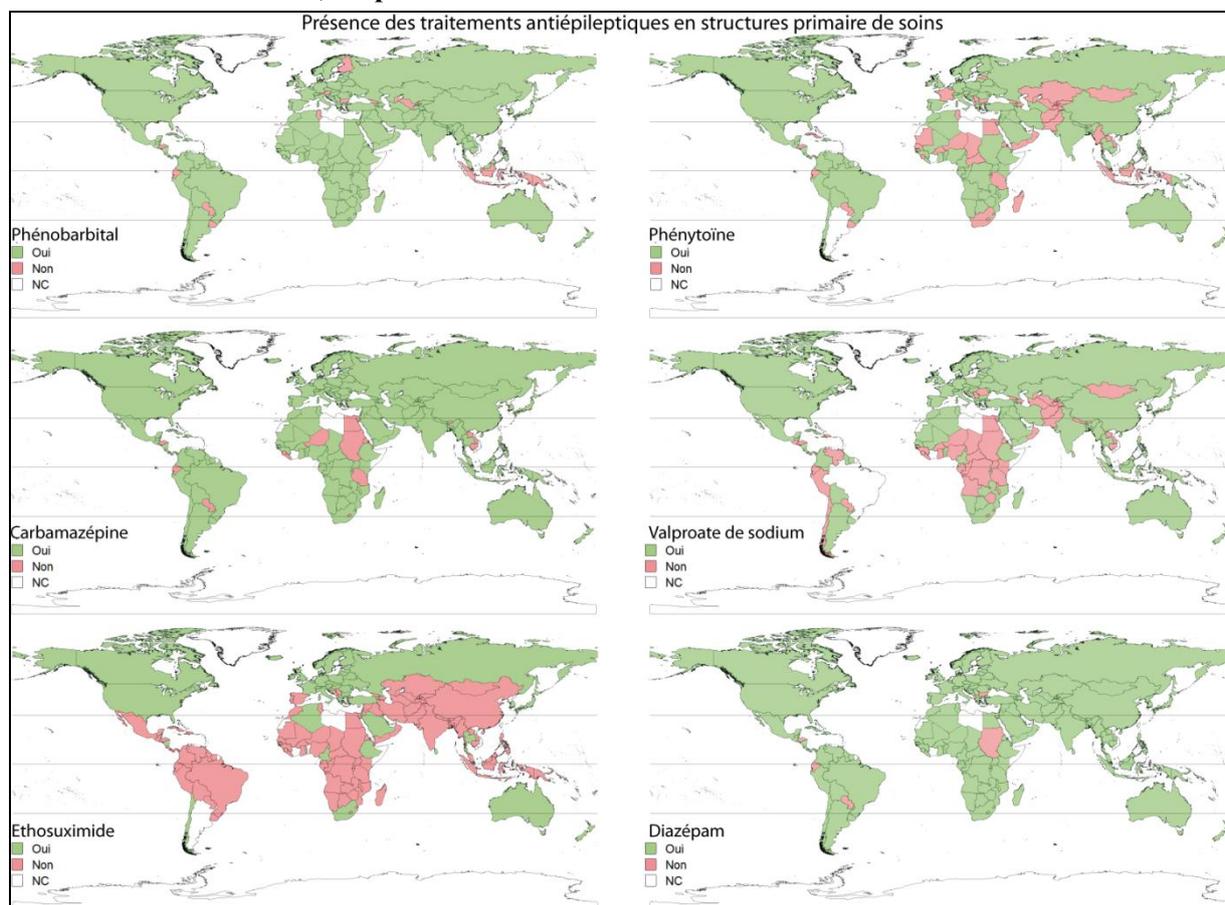
Les recommandations de l'OMS, pour la disponibilité de certains traitements jugés essentiels et devant être présents dès les structures de soins primaires ont globalement été suivies par la majorité des états sous les latitudes tropicales. La date d'adoption de cette liste de traitements essentiels par les états, représentée dans le document 20, montre à quel point elle est relativement récente pour bon nombre d'entre eux.

Document 20 : Pays ayant mis en place d'une liste de traitements essentiels et année d'adoption, d'après Atlas de l'OMS 2004.



L'adoption de cette liste peut également être partielle comme en témoigne le document 21, représentant la disponibilité de 6 traitements anticonvulsivants dans les structures primaires de soins, dont 4 d'entre eux figurent sur la liste des traitements essentiels de l'OMS (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine et valproate de sodium).

Document 21 : Traitements antiépileptiques présents dans les structures primaires de soins, d'après Atlas de l'OMS 2004.

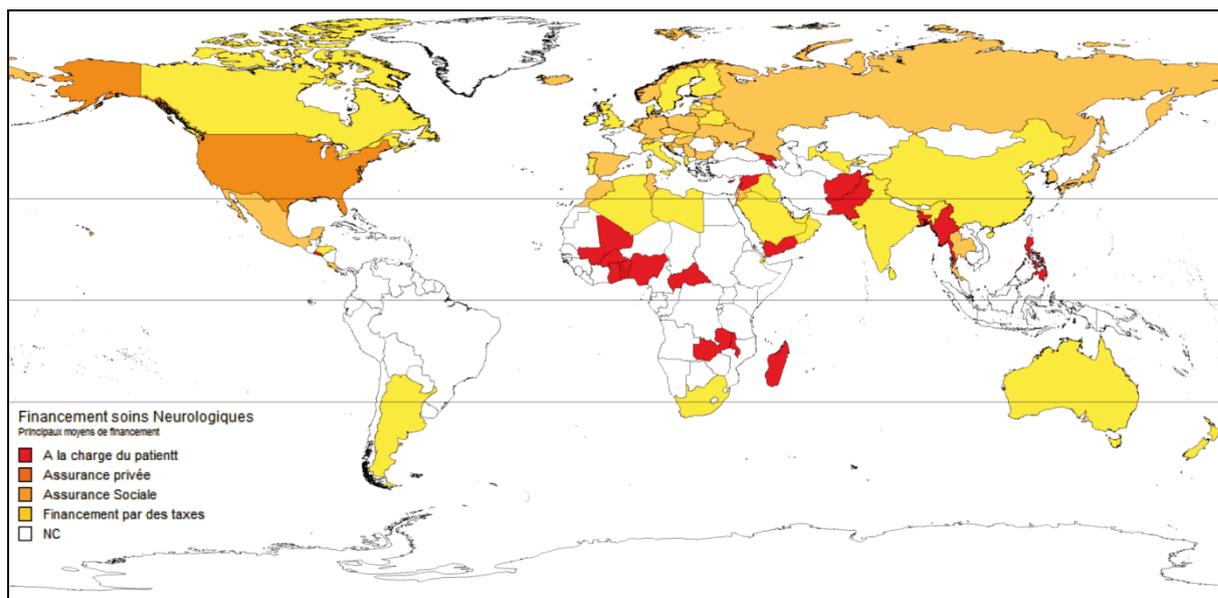


La qualité des traitements anticonvulsivants sous les latitudes tropicales représente également un problème, plusieurs études menées dans différentes localisations géographiques ont montré des quantités de principe actif bien en dessous de la posologie annoncée, cette perte de principe actif provenant des conditions de fabrication ou des conditions de conservation de ces traitements sous des latitudes tropicales (Laroche *et al.* 2005, Odermatt *et al.* 2007, Mac *et al.* 2008).

III-2.d) Prise en charge des dépenses de santé

Les dépenses de santé, représentées par les coûts liés à l'établissement du diagnostic, de la réalisation des examens complémentaires ainsi qu'au paiement des traitements anticonvulsivants sont majoritairement à la charge des patients et de leurs familles (document 22).

Document 22 : Modes de financements des coûts de traitement dans le monde d'après Atlas de l'OMS 2004.



III-3) Représentations socioculturelles

Dans les pays industrialisés, l'épilepsie est une maladie étrange et méconnue, où l'ignorance constitue un terrain particulièrement fertile à de nombreuses croyances et superstitions présentes également dans les pays tropicaux. Les représentations sociales de l'épilepsie varient en fonction des populations humaines considérées, néanmoins quelques superstitions sont fréquemment rencontrés quand aux causes ayant conduites à l'apparition de manifestations épileptiques, présentées dans le document 23.

Document 23 : Causes perçues d'apparition de l'épilepsie, rapportées par des études socioculturelles dans des pays en développement (d'après Shorvon et Farmer 1988).

Causes surnaturelles
Malédiction
Violation d'un tabou
Vision de fantômes
Visites « d'endroits dangereux » (ex : cimetière)
Possession par des esprits ou des ancêtres mécontents
Volonté divine
Causes environnementales
Climatiques (vent/chaleur/froid/pluie)
Phases lunaires
Pauvreté
Problèmes ou conflits familiaux
Contagion par d'autres épileptiques
Causes physiques
Paludisme ou d'autres maladies
Hérédité
Coup violent à la tête ou autres accidents
Comportement sexuels déviants (ex : inceste)
Autres mauvaises actions ou mauvais comportement
Domage cérébral
Abus d'alcool ou de drogues
Etat de faiblesse mentale ou physique
Causes psychologiques
Anxiété ou stress émotionnel
Sentiment de culpabilité
Colère
Désirs de choses que le patient ne pouvait avoir
Tendances à trop penser (ruminer des idées)

Quelques-unes de ses superstitions peuvent avoir des conséquences dramatiques. Par exemple, la réputation de contagiosité de l'épilepsie entraîne chez de nombreuses personnes la peur d'être contaminé par un épileptique et de devenir épileptique à leur tour. Cette superstition largement répandue, est susceptible d'entraîner une absence d'assistance aux malades en crise se trouvant dans des endroits périlleux, comme à la proximité immédiate de feux domestiques ouverts, à proximité d'étendue d'eau ou situés en hauteur, ce qui entraîne chez les malades des brûlures, des noyades ainsi que des chutes, constituant sous les latitudes tropicales des causes importantes de décès ou d'invalidité.

L'épilepsie dans certaines peuplades, a ainsi la réputation d'être une maladie héréditaire, ce qui engendre la disgrâce des familles des malades. Dans d'autres cultures l'apparition de manifestations épileptiques est perçue comme la conséquence de mauvaises actions, de comportement déviants ou de possessions par des esprits ou divinités maléfiques. Le patient épileptique est ainsi victime de rejet, parfois exclu de la

société ou bien toléré tout en étant privé de tout rôle social dans la communauté. Le non respect des us et coutumes lorsqu'il s'agit d'épileptiques illustre cet effacement social : le mariage de jeunes femmes épileptiques ne requiert pas la dot traditionnellement offert par la famille du futur époux. Dans d'autres cultures les cérémonies funéraires ne sont pas célébrées lors du décès d'un épileptique. Ces conséquences socioculturelles amènent ainsi les malades à cacher leur maladie.

Compte tenu des origines supposées mystiques de l'épilepsie, les malades peuvent vouloir s'adresser préférentiellement aux guérisseurs locaux plutôt qu'aux structures conventionnelles de soins. L'espoir d'être traité rapidement et la croyance que la médecine moderne est impuissante face à l'épilepsie encourage également les malades à s'adresser davantage à la médecine traditionnelle. Ainsi même si le recours aux traitements traditionnels est susceptible d'apporter un réconfort aux malades il n'est toutefois pas dénué de danger et représente parfois un coût supérieur aux traitements anticonvulsivants. Les patients épileptiques peuvent également devenir les victimes de chantage de la part du guérisseur sollicité, devenu détenteur de leur lourd secret.

III-4) Etiologies

Les facteurs étiologiques pouvant conduire à l'apparition de crises épileptiques sont beaucoup plus importants sous les latitudes tropicales. Ceci s'explique à la fois par la présence de maladies tropicales spécifiques essentiellement infectieuses et parasitaires, ainsi que par un impact plus important des affections ubiquitaires qui en raison de retard ou d'absence de prise en charge connaissent des manifestations et des conséquences plus importantes qui ne sont retrouvées que sous les latitudes tropicales (Diagana *et al.* 2005b).

III-4.a) Traumatismes crâniens

Les conditions politiques et économiques des pays tropicaux entraînent souvent sous les latitudes tropicales des désordres civils ou des conflits, une moindre prévention des accidents de la route et en milieu professionnel entraînent un plus grand nombre de traumatismes crâniens que dans les pays industrialisés.

III-4.b) Intoxication et/ou troubles métaboliques

La grande majorité des intoxications et troubles métaboliques rencontrés dans les pays développés sont également présentes sous les latitudes tropicales. A celle-ci viennent s'ajouter des intoxications spécifiques au milieu tropical. Celles-ci concernent, les habitudes alimentaires et la consommation d'aliments potentiellement toxiques comme le manioc ou certains poissons tropicaux (Diagana *et al.* 2003), les intoxications aux traitements de masse employés à large échelle dans la lutte contre les différents vecteurs, ou les émanations provenant d'industries chimiques retrouvant dans les pays tropicaux des conditions d'exploitation et de production moins contraignantes et onéreuses. Les désordres métaboliques sont également plus importants en raison de la fréquence de la malnutrition ainsi qu'à l'impact délétère de certaines maladies parasitaires sur le métabolisme.

III-4.c) Maladies infectieuses

Les maladies infectieuses pouvant conduire à l'apparition de manifestations épileptiques sont beaucoup plus nombreuses en milieu tropical. De plus, en raison de l'absence ou de la non-généralisation de campagnes de vaccinations ainsi que d'un retard ou d'un défaut d'une prise en charge adaptée, la majorité des maladies infectieuses retrouvées dans les pays industrialisés présentent des répercussions et des séquelles plus importantes.

De nombreux virus ne se retrouvent qu'en zones tropicales en raison de la spécificité de leurs vecteurs et/ou de leurs modes de transmission. Certains de ces virus sont très pathogènes, comme le virus de la fièvre de Lassa, (famille des Arénavirus), les virus de l'encéphalite japonaise ou de la dengue (famille des Flavivirus). D'autres virus ubiquitaires n'ont pas le même impact sous les latitudes tropicales que dans les pays développés comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de la rougeole (famille des Paramyxovirus). Le VIH présente ainsi une prévalence beaucoup plus élevée dans les populations des pays tropicaux en raison notamment de l'insuffisance des moyens de prévention et de traitement. Le virus de la rougeole considéré comme bénin dans les pays développés est souvent responsable de fortes fièvres et d'encéphalopathies sous les latitudes tropicales en raison de l'absence de campagnes effectives de vaccination ; il est même responsable de véritables épidémies en Afrique sub-saharienne.

De nombreuses maladies parasitaires sont essentiellement présentes sous les latitudes tropicales en raison soit de la spécificité de leurs réservoirs naturels, ou de leurs vecteurs de transmission soit des mauvaises conditions d'hygiène et de développement favorisant la poursuite de leur cycle naturel, conditions qui ont disparu dans les pays industrialisés.

Le paludisme est une parasitose provoquée par un protozoaire appartenant au genre *Plasmodium*, le vecteur de la maladie un moustique appartenant au genre *Anopheles* est retrouvé sous toutes les latitudes. Cependant les conditions de vie du parasite, comprenant quatre espèces de plasmodium, *P. ovale*, *P. difficile*, *P. vivax* et *P. falciparum*, imposent des températures qui ne sont retrouvées que sous les latitudes tropicales. Un lien causal avec l'espèce *P. falciparum* responsable du paludisme cérébral a été démontré dans l'apparition de crises d'épilepsies (Ngoungou *et al.* 2006, Ngoungou et Preux 2008)

De nombreux helminthes, vers plats (plathelminthes) ou ronds (némathelminthes) sont également suspectés de provoquer des manifestations épileptiques (Garcia et Modi 2008). C'est le cas notamment de *Taenia solium*, ver plat responsable du développement de la tœniase chez l'homme et dont l'hôte intermédiaire est habituellement le porc. Lorsque l'homme ingère des œufs de tœnia, par la consommation d'aliments souillés par des matières fécales en lieu et place de l'hôte intermédiaire ce parasite provoque le développement de cysticercose et de neurocysticercose lorsqu'il y a envahissement du système nerveux central par le parasite. L'association causale avec l'épilepsie est retrouvée dans les cas de neurocysticercose (Garcia-Noval *et al.* 1996, Del Brutto *et al.* 2005, Medina *et al.* 2005, Montano *et al.* 2005). La neurocysticercose est le plathelminthe le plus fréquemment rencontré chez les épileptiques, cependant d'autres vers plats sont également suspectés de relations causales avec l'épilepsie comme la schistosomose ou bilharziose, provoquée par 5 espèces du genre *Schistosoma*, (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. intercalatum* et *S. hematobium*). La contamination de l'homme est réalisée par un contact avec une eau fraîche contenant des cercaires de ces parasites qui pénètrent l'organisme pour se fixer par paire mâle-femelle dans les veinules drainant les viscères. Le couple va ensuite produire quotidiennement une importante quantité d'œufs dont la majorité reste prisonniers de l'organisme créant d'importantes calcifications. Certains d'entre eux peuvent atteindre par voie sanguine le cerveau et provoquer des amas granuleux potentiellement épileptogènes (Betting *et al.* 2005). Pour les némathelminthes, deux parasitoses sont suspectées de relations causales avec l'épilepsie, la toxocarose ainsi que l'onchocercose.

La toxocarose, maladie parasitaire provoquée par un ver rond du genre *Toxocara* (*T. canis* ou *T. cati*) est également suspectée de liens causal avec l'épilepsie. La contamination se fait chez l'homme par ingestion d'œufs embryonnés présents dans le sol, la larve libérée dans l'intestin rejoint les capillaires sanguins assurant sa dissémination dans l'organisme. Bien que cette parasitose soit ubiquitaire, de plus grandes concentrations d'œufs sont retrouvées sous les latitudes tropicales. Une association entre la toxocarose et l'épilepsie a été retrouvée dans différentes localisations géographiques (Nicoletti *et al.* 2002 et 2007).

L'onchocercose ou cécité des rivières est une maladie parasitaire causée par l'infestation de l'organisme par une filaire, *Onchocerca volvulus* présente uniquement en Afrique sub-saharienne. Ses relations avec l'épilepsie ont longtemps fait l'objet de débat en raison d'études contradictoires. Une méta-analyse et une méta-régression ont été réalisées afin de déterminer s'il existait une relation entre l'onchocercose et l'épilepsie (Druet-cabanac *et al.* 2004 et Pion *et al.* 2010), montrant qu'une association existe mais dans les zones où l'infestation par *Onchocerca volvulus* est massive, le risque d'apparition de manifestations épileptiques augmentant avec la charge parasitaire.

III-4.d) Evénements périnataux

Les accouchements dans les pays tropicaux se déroulent majoritairement à domicile, compromettant la prise en charge de tous les événements périnataux que ce soit les anoxies cérébrales, les traumatismes, les troubles métaboliques ou les événements vasculaires cérébraux. Ce défaut de prise en charge à la fois de l'accouchement mais également de la grossesse auquel s'ajoutent les maladies infectieuses, l'état nutritionnel, expliquent les taux de mortalité élevés maternels et infantiles dans les pays tropicaux et conduisent à un risque accru de séquelles neurologiques, d'handicap et d'apparition de crises épileptiques chez les survivants (Osuntokun *et al.* 1982).

III-4.e) Facteurs génétiques

L'existence de véritables foyers d'épilepsie, présentant des prévalences d'épilepsie élevées (Jilek-Aall *et al.* 1979, Goudsmith *et al.* 1983, Nkwi et Ndonko 1989, Neuman *et al.* 1995) qui ont été retrouvés dans certaines régions d'Afrique pourrait être le fait d'une prédisposition génétique aux manifestations

épileptiques. La relative fréquence des mariages consanguins étant soit le fait d'us et coutumes ou le reflet des difficultés rencontrées par les épileptiques pour se marier pourrait expliquer ces taux de prévalence élevés (Senanayake et Roman 1993).

III-4.f) Evénements vasculaires

Les lésions cérébrales pouvant conduire à l'apparition d'une pathologie épileptique persistent après un accident vasculaire cérébral. Il n'existe pas ou peu d'action de prévention des facteurs de risque de survenue des accidents vasculaires cérébraux, tels que l'hypertension artérielle dans les pays tropicaux. Les événements vasculaires seraient susceptibles de survenir chez des individus plus jeunes que dans les pays développés et présentent toujours une importante mortalité.

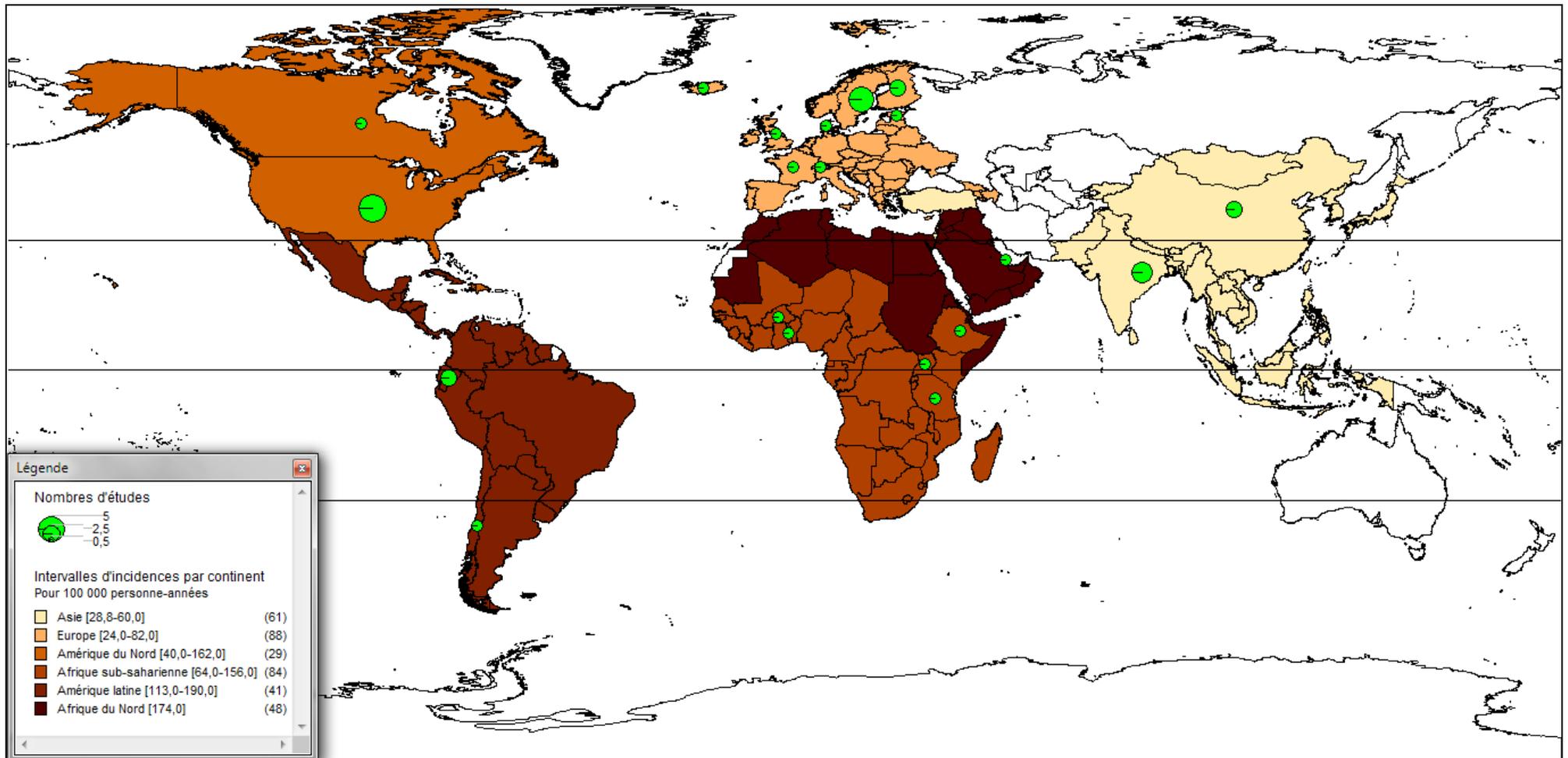
III-5) Fréquences et pronostic

Des revues de la littérature ont récemment décrits les caractéristiques épidémiologiques de l'épilepsie en Amérique Latine (Burneo *et al.* 2005), en Afrique sub-saharienne (Preux et Druet-Cabanac 2005), en Europe (Forsgren *et al.* 2005), en Asie (Mac *et al.* 2006), en Amérique du nord (Theodore *et al.* 2006), ainsi que dans les pays arabes (Benamer et Grosset 2009). Bien que le continent Océanien et l'Europe de l'est n'aient pas fait l'objet d'un semblable travail de synthèse, ces revues nous permettent d'avoir une vue d'ensemble de l'épilepsie dans les pays tropicaux.

III-5.a) Incidence

Le document 24 récapitule les études d'incidence ayant été réalisées dans le monde, ainsi que les taux d'incidence minimum et maximum ayant été retrouvés. Peu d'études d'incidence ont été réalisées sous les latitudes tropicales : 1 en Afrique du Nord, 3 en Amérique latine, 5 en Afrique sub-saharienne et 5 en Asie, illustrant la complexité de leurs réalisations sous ces latitudes. Du fait du peu d'études réalisées dans les pays tropicaux, et des spécificités de chacune d'entre elles, les résultats issus de ces études ne sont pas extrapolables aux sous-régions dans lesquelles elles ont été réalisées. Nous allons toutefois décrire les résultats obtenus en insistant sur les caractéristiques des données obtenus dans les pays tropicaux.

Document 24 : Récapitulatif par sous-région des études d'incidence de l'épilepsie



La distribution bimodale des taux d'incidence en fonction de l'âge observée dans les pays industrialisés n'est pas retrouvée dans les pays en développement. Un seul pic d'incidence est généralement rapporté, mais celui-ci est décalé vers la tranche des 15-25 ans. Les raisons pouvant expliquer ce décalage sont une possible sous-évaluation des manifestations épileptiques chez les plus jeunes, un impact plus important des maladies infectieuses combiné avec un retard de prise en charge de ces maladies entraînant davantage de séquelles neurologiques et l'apparition d'épilepsie. La disparition du pic de fréquence retrouvé dans les pays industrialisés pour les fractions plus âgées de la population serait le fait d'une plus faible espérance de vie ainsi que d'une survie moindre des personnes âgées ayant présenté un traumatisme crânien, un AVC ou un néoplasme.

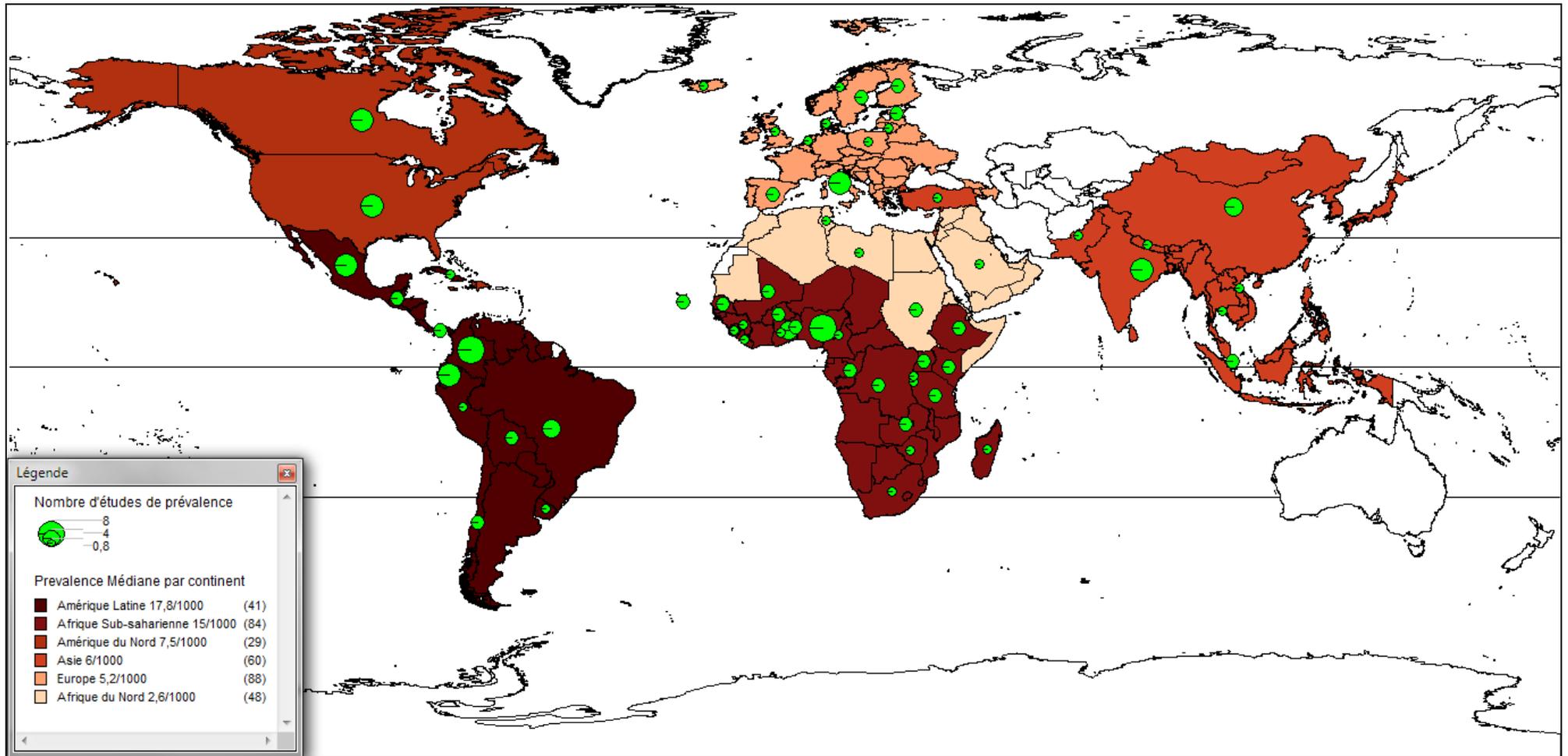
De nombreuses études réalisées sur l'épilepsie sous les latitudes tropicales retrouvent comme dans les pays industrialisés une prédominance masculine. Cette différence de fréquence pourrait s'expliquer par l'impact social de l'épilepsie, les jeunes filles en âge de se marier tendant à cacher leur épilepsie.

Un rapport $1/3 - 2/3$ est également retrouvé dans les pays tropicaux, mais avec une prédominance inverse, en faveur cette fois des crises généralisées. Ces résultats rapportés dans de nombreuses études pourraient s'expliquer par une confusion des crises partielles secondairement généralisées avec les crises généralisées en raison de l'absence d'utilisation d'examens EEG pour la classification des crises.

III-5.b) Prévalence

Le document 25 représente le nombre d'études de prévalence réalisées dans le monde ainsi que les valeurs médianes retrouvées pour chaque sous-région. Le taux médian de prévalence le plus élevé est retrouvé en Amérique latine (17,8/1000) et le taux le plus faible en Afrique du nord (2,6/1000). Contrairement à ce qui était observé pour l'incidence on remarque un plus grand nombre d'étude de prévalence sous les latitudes tropicales.

Document 25 : Récapitulatif par continent des études de prévalence de l'épilepsie



III-5.c) Mortalité

Peu d'études existent dans les pays en développement en raison de la rareté des autopsies réalisées et de la pauvreté des informations collectées dans les certificats de décès lorsqu'ils sont disponibles la collecte d'information est alors bien souvent réalisée au moyen d'autopsies verbales (Aspray 2005). La production de données de mortalité est beaucoup plus ardue que dans les pays développés pour collecter à la fois des informations sur les épileptiques mais aussi sur l'ensemble de la population (Carpio *et al.* 2005). Pour Hauser (Hauser *et al.* 1996), l'étude des données de mortalité obtenues à partir des certificats de décès dans les pays développés, combinant à la fois, une sous-identification des décès en relation avec une pathologie épileptique, et une mauvaise classification des événements épileptiques, rendait leur utilisation virtuellement inutile pour des études épidémiologiques, la production de données de mortalité devant nécessairement s'appuyer sur les cas suivis par des registres de population. Une telle méthodologie n'est pas réalisable dans les pays tropicaux et les données de mortalité sont généralement collectées à partir des données de patients hospitalisés (Mboj *et al.* 2000) ou d'études de cohorte (Kamgno *et al.* 2003).

Le risque relatif de décès par rapport à des sujets non épileptiques retrouvé dans les pays tropicaux serait compris entre 2 et 6,2 (Jilek Aall et Rwiza 1992, Kamgno *et al.* 2003). Les causes de décès seraient liées à l'épilepsie dans plus de 50% des cas, que le décès survienne au cours ou dans les suites d'un état de mal, d'une SUDEP, ou plus indirectement de manière accidentelle au cours d'une crise (brûlure, noyade ou chute).

Les états de mal épileptiques présentent une mortalité bien supérieure dans les pays en développement en raison notamment du délai de prise en charge. Une étude réalisée au Sénégal rapportait le décès de près d'un quart des patients ayant présenté un état de mal épileptique dont la durée moyenne de l'EME au moment de la prise en charge était de 12 heures (Mboj *et al.* 2000).

La majorité des facteurs de risque des SUDEP retrouvés dans les pays développés, tels qu'une fréquence élevée des crises et la persistance d'une épilepsie active sur de nombreuses années, sont plus importants dans les PED en raison du déficit de traitement, en conséquence la fréquence d'apparition des SUDEP bien que non évaluée devrait être plus importante sous les latitudes tropicales.

Le risque d'accidents et de maladies chez les patients épileptiques, qui a été évalué comme relativement modeste en Europe (Beghi *et al.* 2002) doit être

considérablement plus élevé dans les pays tropicaux, où d'une part les moyens de prise en charge de l'état épileptique et des maladies infectieuses sont plus faibles et où d'autre part les moyens de prévention des accidents sont moindres. La probabilité d'apparition d'accidents devrait être ainsi plus élevée dans les pays tropicaux que ce soit au niveau des moyens de locomotion, des conditions d'exercice d'une activité professionnelle ou des conditions de vie quotidienne avec notamment la présence de feux domestiques ouverts pour la préparation des aliments. L'augmentation du nombre de brûlés chez les sujets épileptiques en Tanzanie a même conduit à surnommer l'épilepsie, « maladie des brûlés » (Watts 1992). Les brûlures graves constituent une des causes importantes de décès chez les patients épileptiques en Afrique (Jilek-Aal et Rwiza 1992). De la même manière que pour les brûlures, les risques de chutes, et de noyades sont également plus importants et leurs conséquences dramatiques, ne serait-ce qu'en raison des difficultés d'accès aux soins d'urgence.

III-6) Difficultés rencontrées lors de l'étude de l'épilepsie dans les pays en développement

Nous avons au cours de notre travail réalisé une analyse des difficultés à réaliser une étude épidémiologique dans le contexte des pays en développement en nous basant sur les caractéristiques précédemment évoquées des pays tropicaux et en y intégrant les difficultés relatives à tout travail épidémiologique dans le domaine de l'épilepsie. Cette analyse a été publiée sous la forme d'un éditorial, présenté ci-après.

Les références de cette publication sont les suivantes :

Quet F, Odermatt P, Preux PM. Challenges of epidemiological research on epilepsy in resource-poor countries. *Neuroepidemiology*. 2008;30(1):3-5.

Cet article est librement accessible sur le site sur le site suivant :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2518566/?tool=pubmed>

Synthèse

Compte tenu de l'organisation sanitaire, des moyens humains, logistiques et financiers, la détermination des indicateurs épidémiologiques tels que l'incidence, la prévalence ou la mortalité ne peut être réalisée dans les pays tropicaux de la même manière que dans les pays industrialisés en recoupant les informations obtenues à partir des multiples sources d'informations sanitaires. Un tel recueil s'il était mis en place aurait toutes les chances de ne pas être exhaustif en raison notamment d'un défaut de diagnostic et des inégalités d'accès et de prise en charge des soins. L'évaluation du fardeau représenté par l'épilepsie ne peut être évalué sans biais qu'à partir d'études réalisées en population générale, soit au moyen de cohortes de population généralement mises en place à d'autres fins (évaluation des campagnes de vaccination, de l'état nutritionnel, des moyens de prévention et des conséquences de l'infection par le VIH, etc...), soit au moyen d'enquêtes porte à porte.

CHAPITRE II - TRAVAUX

L'objectif de notre travail était d'évaluer différents outils épidémiologiques aux diverses étapes clés de la réalisation d'enquêtes épidémiologiques. Chacun des outils ainsi étudiés représentant un intérêt particulier pour l'étude de l'épilepsie dans le contexte des pays tropicaux.

Nous nous sommes intéressés, au dépistage des sujets épileptiques en population générale, aux informations qui devraient être collectées de manière systématique et standardisée pour décrire à la fois les caractéristiques et les facteurs de risques propres aux épileptiques sous les latitudes tropicales, à l'évaluation des relations causales entre un facteur supposé étiologique et la survenue de manifestations épileptiques, ainsi qu'à l'utilisation des technologies d'informations géographiques permettant d'intégrer la dimension spatiale à toutes les étapes de la réalisation d'une enquête épidémiologique.

I) Dépistage des malades épileptiques

I-1) Problématique

Les recommandations de la LICE (LICE 1993) précisait que la méthodologie de référence pour la détermination de l'impact de l'épilepsie dans une population restait la réalisation d'enquêtes en population générale. L'organisation sanitaire et les budgets alloués à la santé dans les pays tropicaux, ne permettent pas la surveillance de la population au moyen de registres de population, tels qu'ils existent dans les pays industrialisés. La détermination des indicateurs épidémiologiques que sont l'incidence, la prévalence ou la mortalité, dans les pays tropicaux, ne peut donc être réalisée sans biais qu'au moyen d'enquêtes porte à porte, en population générale. Nous avons précédemment abordé les difficultés rencontrées lors de la réalisation d'enquêtes épidémiologiques dans les pays tropicaux nécessitant à la fois des ressources humaines et logistiques adaptées. La réalisation de telles enquêtes est primordiale et l'OMS (WHO 2006) estimait dans son rapport sur les pathologies neurologiques, que les données disponibles dans les pays en développement étaient insuffisantes et constituaient un facteur limitant pour la planification d'actions de santé publique fondées sur des preuves.

De nombreux travaux ont cependant été réalisés dans les pays en développement, sur les pathologies neurologiques en général et sur l'épilepsie en particulier. Cependant, certains paramètres comme la méthodologie et les définitions employées, l'origine de la population, ou la petite taille de la zone géographique étudiée ne permettent pas l'extrapolation des résultats attendus à l'ensemble d'une région ou d'un état.

I-2) Intérêt d'un questionnaire de dépistage indirect

La première phase lors de la réalisation de toute enquête neuroépidémiologique, quelle que soit sa finalité, reste l'identification des sujets atteints dans une population. Cette première phase est généralement réalisée en deux étapes : une première étape de dépistage, généralement réalisée au moyen d'un questionnaire de dépistage par des enquêteurs non médecin et une deuxième étape de confirmation des individus identifiés

à la première étape lors d'une consultation avec un neurologue. De nombreux questionnaires de dépistage ont ainsi été proposés, et ont fait l'objet d'évaluations (Osuntokun *et al.* 1982, Placencia *et al.* 1992, Preux *et al.* 2000). Ils nécessitent tous la réalisation d'entretiens individuels de chaque personne de la région d'enquête avec les enquêteurs.

Le développement d'un outil qui permettrait plus simplement et à moindre couts l'obtention de données sur de grands échantillons de population constituerait un précieux atout pour la production de données épidémiologiques dans les pays tropicaux.

Une méthode plus simple de dépistage en n'interrogeant qu'une seule personne au sein de chaque foyer (le chef de famille) a été mise en œuvre par Edwards *et al.* (2009) au Kenya, pour la détermination de la prévalence des épilepsies convulsives. Cette étude a ainsi permis la collecte d'informations auprès de 151 408 individus en zone rurale. Bien que ce questionnaire « chef de famille » n'ait fait l'objet d'aucune évaluation de sa sensibilité, de sa spécificité à détecter les sujets malades ou de sa concordance vis-à-vis d'un questionnaire de dépistage conventionnel, il présente l'intérêt de pouvoir considérablement simplifier l'étape de dépistage et de collecter des informations sur un grand nombre de personne, permettant la réalisation d'études à plus large échelle.

Il nous est apparu nécessaire de tester la concordance d'un tel questionnaire 'chef de famille' avec les réponses qui auraient obtenues par la réalisation d'un questionnaire conventionnel de dépistage impliquant des entretiens individuels.

Le questionnaire individuel que nous avons utilisé était le questionnaire de dépistage des pathologies neurologiques de l'OMS. Un questionnaire 'chef de famille' a été élaboré à partir de celui-ci. Nous avons utilisé ces deux questionnaires au cours d'une enquête de détermination des prévalences des pathologies neurologiques au sein d'une communauté rurale indienne Mexicaine.

L'article, présenté dans les pages suivantes a été soumis à la revue Neuroepidemiology sous les références suivantes :

Quet F, Preux PM, Huerta M, Ramirez R, Abad T, Fragoso G, Morales J, Sciutto E, Fleury A. Assessment of the usefulness of a household questionnaire for

neuroepidemiological survey : about a study in rural Mexico. Neuroepidemiology, soumis.

Les caractéristiques de la communauté de San-Andrés Azumiatla, dans laquelle a été réalisée cette enquête seront présentés plus en détail au paragraphe IV)- du présent chapitre, avec l'emploi des technologies d'informations géographiques.

Assessment of the usefulness of a household questionnaire for neuroepidemiological survey : about a study in rural Mexico.

Fabrice Quet¹, Pierre-Marie Preux¹, Mirna Huerta², Ruben Ramirez³, Teresa Abad², Gladis Fragoso³, Julio Morales³, Edda Sciutto³, Agnès Fleury^{3,4}.

1- Université de Limoges; IFR 145 GEIST ; Institut d'Epidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale ; EA 3174 NeuroEpidémiologie Tropicale et Comparée, Limoges, F-87025, France.

2- Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.

3- Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, México.

4- Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México DF, México.

Number of figures: 2

Number of tables: 5

Article word count: 3089

Abstract word count: 247

Keywords: neuroepidemiology, Latin America, questionnaires, prevalence study, headache, epilepsy.

Corresponding author:

Agnès FLEURY
Instituto de Investigaciones Biomédicas, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Insurgentes Sur 3877, Colonia la Fama, Delegación Tlalpan, CP 14269, México DF, México

Phone: (52 55) 5606 3822 ext 2052 Fax: (52 55) 5424 0808

E-mail: afleury@biomedicas.unam.mx

Abstract:

Background: The best approach to determine the burden of neurological disorders in developing countries is to perform population-based studies. In Mexico, only a few studies have been carried out mainly because of the difficulty of applying individual screening questionnaires. Our objectives were to assess the performance of a household screening questionnaire through a prevalence study of the neurological disorders.

Methods: The population was a rural Indian community of the Puebla district of Mexico surveyed in 2007. The design consisted of a cross sectional population-based study in two-phase (screening and confirmation) including a comparison of the performance levels of the individual (IQ) and household (HQ) questionnaires during the screening phase. Prevalence of neurological diseases, and questionnaires performance efficiencies in the detection of suspected and confirmed neurological diseases were determined.

Results: A total of 4008 individuals participated in the prevalence study; of these, 280 neurological examinations allowed to identify 127 individuals suffering from at least one neurological disease. The most frequent ailments were headache (22.4 per 1000, CI95%:17.7-28.2), neuropathy (7.1 per 1000, CI95%: 4.4-11.3), and epilepsy (3.9 per 1000, CI95%: 2.3-6.5). The HQ, (used to collect information from 5196 individuals) used in parallel with the IQ, detected significantly less neurological cases. This result was mainly due to the low capacity of the HQ to detect headache.

Conclusions: Results of the prevalence study are discussed emphasizing their relevance in adequately allocating resources. The HQ performance level to screen for neurological disorders in general was low, but could be adequate for specific neurological disorders.

Introduction

Worldwide, epidemiological studies on neurological disorders (ND) are mostly based on hospital and autopsy records.¹ These studies are somewhat biased, particularly in developing countries, where not all the population has access to the public health system and no mandatory reporting practice exists. Over the last three decades, population-based studies directed to determine the true burden of ND have been increasingly acknowledged. Nevertheless, in developing countries, the limited access of neurologists to rural areas and the logistic and economic limitations to perform neuroepidemiological studies have significantly complicated their implementation.²⁻⁴ To the best of our knowledge, only four population-based neuroepidemiological studies have been carried out in Mexico. Only one of these is a general neuroepidemiological study directed to determine the main ND prevalence, and in it, a questionnaire was applied to the household leader (household questionnaire, HQ) during the screening phase.⁵ The other three studies were more specifically focused on only one ND (epilepsy, migraine or headache).⁶⁻⁸ General neuroepidemiological studies directed to evaluate the global burden of ND in a population are thus still required to orient public health investigations and interventions.

The present study was designed according to the World Health Organization protocol⁹ to determine ND prevalence in a rural community of central Mexico and to evaluate the performance of a household questionnaire (HQ). In neuroepidemiological studies, each studied subject normally answers the questionnaire personally during the screening phase, which implies high logistic and time costs. The method tested herein could be of particular interest to be used in general neuroepidemiological surveys.

Material and methods

Study design

A two-phase study design was adopted to determine ND prevalence, consisting in the application of a screening questionnaire by trained field interviewers followed by a clinical examination of the subjects by neurologists.

To compare the individual with the household questionnaire, both questionnaires were simultaneously and independently applied to each household during the screening phase.

Study area and population

San-Andrés Azumiatla (Latitude 18°53' and 18°54' N, Longitude 98°14' and 98°16' W) is a Mexican rural community located 30 min. away from the city of Puebla. Prior to this study, a census was carried out to evaluate the main characteristics of the community (unpublished data from the CECACVI, Nursing Academy Center). According to the census, San Andrés Azumiatla has a total population of 6203 inhabitants mostly of Nahuatl origin. The population is predominantly young (43.0% are under 16, 83.6% are under 40). Education level and family income are low: 23.0% of the population is illiterate and 42.4% completed primary education only; 88.1% of the population earns less than two minimum salaries per family (< 7.0 US dollar/day). Water distribution could be substantially improved: although 89.5% of the population has running water supply, it is chlorinated in only 33.5% of the network. On the other hand, 66.5% of the population does not own latrines and 85.5% is not connected to the sewage. The health-care infrastructure consists of a rural health center and an academic center used by nursing students for practice.

Although the studied community is located near an important urban area, its members have close family relationships: 97% of the population was born in San-Andrés Azumiatla; and only 3 surnames are present in 46% of the

population as first or second names. Inhabitants were included as subjects of this study only if they had been living in San-Andrés Azumiatla at least for the 6 months preceding the survey. The local and state authorities were informed and gave their agreement and logistic support. The study was approved by the Ethical Committee of the National Institute of Neurology and Neurosurgery (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía), Mexico.

Screening phase

Individual questionnaire (IQ)

San-Andrés Azumiatla was screened door-to-door, in order to identify people who had suffered or presently suffer from ND (lifetime prevalence). The WHO IQ was initially applied, which includes 12 standardized questions and 4 simple tasks for a quick evaluation of motor or sensitive deficit, tremor and ataxia. Four more questions were added to improve sensitivity regarding epilepsy, psychomotor delay, diplopia and memorization failure (*e-Individual Questionnaire*). The questionnaire was automated using an MS Access application to ensure real time record of the data and to aggregate all individual responses of each household.

Household questionnaire (HQ)

In order to assess the validity of the household's leader responses, an HQ was designed based on the IQ. This instrument consists of exactly the same questions as the IQ, but omits the simple tasks (*e-Household Questionnaire*). The HQ was applied independently on a paper sheet.

Methodology

The field interviewers in charge of the screening were medical, nursing and veterinary students, trained by the authors (AF, PMP, MH, FQ) for 3 days before the study in order to minimize inter- and intra-observer variations. The training included a brief presentation of ND, recommendations on

epidemiological surveys, interview role-plays, and the use of the MS Access application. Field interviewers were divided into 13 teams of 3 members each; each team included a nursing student with knowledge of the community who facilitated contact with the inhabitants. The community was divided into 6 sectors and 97 blocks. Each team of field interviewers was assigned a different group of blocks every morning. Interviews were organized as follows: the team of field interviewers arrived at a house and identified the household leader; one interviewer applied the HQ to the household leader, and wrote down a list of all the household inhabitants, present or absent; the two remaining interviewers applied the IQ to all inhabitants present in the household. Computerized data from the IQs applied by each team were saved daily, as well as the HQ sheets, which were collected and stored until recording. A database was built which included all the information. Subjects who answered yes to one of the questions (regardless of the questionnaire) or were unable to perform any of the simple tasks were considered as “suspect” of suffering from ND.

Neurological examination

A neurological examination was applied to all subjects who were classified as “suspects” during the screening phase. This was performed by a certified neurologist or by a neurology student-concluding residency who was always supervised by a neurologist. Confirmed neurological patients who required follow-up were referred to the General Hospital of the city of Puebla.

Diagnostic criteria

Headaches were diagnosed based on the definitions proposed by the International Headache Society in 2004.¹⁰ Epilepsy was diagnosed according to the epidemiological definition proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) in 1993.¹¹ Stroke was diagnosed based on the definition proposed by the WHO as a condition characterized by rapidly developing

symptoms and signs of a focal brain lesion, with symptoms lasting for more than 24 hours, with no other apparent cause than ones of vascular origin.¹²

Diagnosis of peripheral nerve disorders was based on at least two of the following criteria: a) muscle weakness and distal wasting; b) reduced or absent deep tendon reflexes; c) sensory deficits specific in type and distribution.¹³

Bell's palsy was diagnosed specifically by the acute onset of unilateral or bilateral paralysis of the facial expression muscles as a result of a lower motor neuron lesion of the facial nerve, and for which no definite etiology was identified.¹⁴ Psychomotor delay was diagnosed upon observation of global delay in cognitive and motor learning, excluding dyslexia, with onset before the age of 18 years and at least two of the following: limitation in self-care, home living, social skills, community use, self-direction, health and safety, leisure and work associated to deficits or impairments in communication and self-care, and home living (DSM IV¹⁵). Diagnoses were based on clinical grounds without psychometric evaluation. Cerebellar disorders were diagnosed on the basis of the presence of at least three of the following criteria: gait ataxia, intention tremor, adiadochokinesis, dysmetria and dysarthria. Diagnosis of essential tremor was based on the consensus statement of the Movement Disorder Society.¹⁶ Dementia was diagnosed when memory impairment was present associated to one of the following features: aphasia, apraxia, agnosia, or disturbances in executive functioning. Cognitive impairments had to be severe enough to affect social and occupational functioning; they had to represent a decline from a previously higher level of functioning, and had to occur in presence of a state of clear consciousness.¹⁵

Data management and statistical analysis

Merging, updating, pooling and verifying the quality of data was done using the MS Access Software. Statistical analyses were performed with the following softwares: Statview 5.0 (SAS Institute Inc, Cary, USA), MedCalc 9.4.2.0 (Medcalc Software, Belgium) and SPSS 10 (SPSS Inc Headquarters, Chicago, USA). Crude and standardized prevalence on the World population were calculated. Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation, and compared using the two-tailed Student's t test or the Mann-Whitney test. Qualitative variables were expressed in percentages with 95% confidence intervals and compared using the Chi², MacNemar or Fisher's exact tests. Concordance between questionnaires was estimated using the Kappa coefficient with 95% confidence interval. Level of significance was 0.05.

Results

The survey was applied during the fortnight of April 2nd to April 17th, 2007. The general design of the survey is shown in Figure 1. Information from 1005 households was obtained; 15.5% of the families (185 families) were not interviewed, either because they refused to participate or because they could not be contacted during the screening phase, despite repeated attempts.

Prevalence study

A total of 4008 inhabitants was included in the study (Figure 1). Age and sex distribution of the study population is shown in Table 1. Age distribution resembled the distribution found during the census although in the present study the masculine gender was sub-represented ($P < 0.0001$). During the screening phase, 332 inhabitants (8.3%) appeared as "suspects" of ND. The simple tasks alone were not enough to identify ND "suspects". A total of 280 neurological consultations were performed, which identified 127 neurological patients. In addition, 10 of these subjects presented 2 ND, which gave a total of

137 neurological pathologies. Crude and standardized prevalence rates and age-specific prevalence distribution of ND are presented in Table 2 and Figure 2 respectively. In Table 3, age and sex-specific prevalence rates for the three main ND are shown. Headache was the most frequent symptom (18.5 per 1000, CI95%:14.6-23.3), followed by peripheral nerve diseases (4.7 per 1000, CI95%: 2.9-7.5) and epilepsy (4.0 per 1000, CI95%: 2.4-6.6). Headache prevalence was higher in subjects of both sexes from 41 to 60 years of age, and was significantly higher in women than in men aged 16 to 60 years of age. Of the 74 cases of headache, 25 were diagnosed as migraine (20 cases in women and 5 in men, global prevalence of 6.2 per 1000, CI95%:4.1-9.3), 40 were diagnosed as tension headache (32 cases in women and 8 in men, global prevalence of 10.0 per 1000, CI95%:7.2-13.7) and 9 were primary headache (1 man and 8 women, global prevalence of 2.2 per 1000, CI95%:1.1-4.4). Epilepsy was more frequent in subjects under 40. Of the 16 cases, 12 had generalized tonic-clonic seizures, 3 had complex partial seizures and 1 had complex partial seizures with secondary generalization. Only 4 subjects were receiving treatment (carbamazepine, valproic acid, clonazepam). The prevalence of neuropathies increased with age and did not differ between sexes. Of the 6 inhabitants with stroke, 5 probably had an ischemic event while 1 had a hemorrhagic stroke. Two subjects had got a CT scan that confirmed diagnosis. Cases of cerebellar syndromes were diagnosed in 2 families (Figure 3). Three siblings were affected in 1 of these families, and 2 sisters and 1 cousin were affected in the other.

Comparison between IQ and HQ performance

The HQ was applied to 1005 household leaders of the families included in this study and allowed collecting data from a total of 5195 subjects (Figure 1). Of these, 4008 were also screened by the IQ, so that 1187 subjects were only

screened by HQ mainly because they were absent during the screening phase and could not be contacted later. In two cases, the household leader gave the answer “I don’t know”, and were thus omitted. To assess the performance of the HQ, results obtained from 4006 subjects evaluated by both questionnaires were compared. Concordance between the two questionnaires regarding suspected cases was determined (Table 4a). A Kappa coefficient of 0.69 (95%CI: 0.65-0.74) was obtained. Performance of IQ and HQ regarding the detection of confirmed neurological cases was evaluated (Table 4b). As shown in this Table and in Figure 1, the HQ only allowed the diagnosis of 16 neurological cases corresponding to 18 ND. Of these, 12 were not detected by the IQ (5 cases of headache, 3 of neuropathy, 2 of psychomotor delay, 1 of epilepsy, and 1 case of headache associated with neuropathy) and 4 did not answer the IQ (1 case of headache, 1 of essential tremor, 1 of cerebellar ataxia and 1 of cerebellar ataxia associated with epilepsy). The IQ detected significantly ($P<0.0001$) more patients (127/143, 88.8%), than the HQ (73/143, 51.0%). This difference was mainly due to the poor capacity of HQ to detect headaches: IQ detected 74 of the 81 patients with headache (91.4%), while HQ detected only 28 (34.6%), $P<0.0001$. No further differences were found in questionnaire performance considering the remaining ND separately. The IQ and HQ detected 19 of the 24 neuropathies (79.2%). Regarding epilepsy, IQ detected 16 of the 18 cases (88.9%) while HQ detected 12 (66.7%), $P=0.29$. However, questionnaire performance remained significantly different when all ND excluding headaches were considered. In this case, the IQ detected 60 of the 70 ND (85.7%) while the HQ detected 47 of the 70 ND (67.1%), $P=0.037$.

Discussion

As specified by the WHO in 2006¹ “The research agenda for developing countries needs to be developed to gain better understanding of the problem so that appropriate responses can be developed and evaluated. Specific areas for research and development could include conducting population-based epidemiological studies in developing countries where insufficient data limit evidence-based planning”. Indeed, in Mexico as in other countries, most neuroepidemiological data come from hospitals or autopsy-based studies with the well-known associated biases.

Headache, neuropathies and epilepsy were the three most frequent neurological pathologies found in the rural community of San-Andrés Azumiatla, in Central Mexico. Table 5 shows results from other general epidemiological studies.^{5,17-24}

Headache was the most frequently found neurological symptom. Our prevalence results are in accordance with results from other general neuroepidemiological studies, although the extreme heterogeneity of headache prevalence, ranging from 8.7 to 71.2 per 1000, must be noted. This great variability imposes the standardization of tools and definitions to allow better analysis and comparison of this highly heterogeneous ND. Epilepsy prevalence (3.9 per 1000) was not significantly different from the other general neuroepidemiology study performed in Mexico,⁵ and similar to reports from developed countries.²⁵ Nevertheless, it is interesting to observe that this prevalence value was much lower than that reported in previous general neuroepidemiological studies from other Latin American countries such as Bolivia²³ (12.3 per 1000) and Colombia²¹ (10.3 per 1000), and also than the prevalence reported in specific epidemiological studies.²⁶ Here too, the high variability of the results, ranging from 6.0 to 42.3 per 1000, must be mentioned.

Methodological differences could play a role in these discrepancies. Although interpretation must be cautious, socioeconomical factors may contribute to this difference. Thus, although the community studied in this work was of very low socioeconomic level, it has access to a health center with a graduated medical doctor and a nurse-training center. In Mexico and Latin America most community health centers are attended only by medical students or nurses. An unexpected finding of this study was the high frequency of neuropathies (7.1 per 1000). This prevalence was similar to the one found in the Colombian neuroepidemiological study, nevertheless, it is significantly higher than the other surveys. These high frequencies are probably related to the high prevalence of diabetes reported in Latin America and in populations of Native American descent.²⁷ Indeed, in Mexico, 7.5% of the adult population is diabetic and the population with lower degree of education and income is highly affected.²⁸ These data are in agreement with the worldwide rise of diabetes mellitus to epidemic proportions. Because of the magnitude of the problem, it has become a health priority in Mexico and has received progressively higher attention.

The finding of two families with young children and adolescents affected by cerebellar ataxia (Figure 3) is particularly dramatic. These patients require specialized attention, which cannot be obtained at the community's primary health care services. Furthermore, the family's limited income does not allow them to move to distant specialized centers. Thus, these patients turn down the possibility of being attended and are homebound with no possibility of rehabilitation. The parents of these affected persons do not know if they have any familiar link, although they do share one of the surnames. Genetic ataxias are frequent in Mexico^{29, 30} and molecular studies to describe the origin of the ataxias found in this community are presently in course. These cases point at

the need of implementing information campaigns and genetic counseling aimed at reducing these potentially preventable diseases.

Regarding the methodological issues tested herein, although the level of performance of the household questionnaire was, in general, significantly lower than that of the individual questionnaire, this was chiefly due to the HD's poor capacity to detect headache. This result may be expected, as headache is an "invisible" disease, which is individually experienced by the patient. If headache is not considered, performance of the household questionnaire increases, but not enough to cancel the significant difference between the questionnaires' performance. However, regarding the remaining ND identified by the two questionnaires, it is interesting to note that no significant differences in questionnaire performance were observed. Because in the present study the number of patients per group was small, the certainty level of results is low. Thus further large-scale studies to fine tune the differences between the HQ and the IQ are needed. Indeed, this could contribute to the successful implementation of neuroepidemiological studies of crucial importance for public health interventions, as suggested by Edwards et al. (2008) in his work in Kenya.³¹

In conclusion, the results of this prevalence study show the importance of neuropathies, probably related to diabetes, for which preventive measures can be applied. Although epilepsy prevalence was relatively low, it was third in importance among NDs in this community and efforts to prevent it must be continued. This study also evidenced the problem of recessive genetic diseases that prevails in these closed communities. Here too, preventive measures must be applied. Regarding methodological issues, HQ performance levels were lower than IQ performance levels, but its use for specific NDs should be evaluated.

REFERENCES

- [1] World Health Organization. Neurological disorders, public health challenges. WHO, Geneva, Switzerland, 2006.
- [2] Bergen DC; World Federation of Neurology Task Force on Neurological Services: Training and distribution of neurologists worldwide. *J Neurol Sci* 2002;198:3-7.
- [3] World Health Organization, World Federation of Neurology. Atlas: country resources for neurological disorders 2004. Geneva' World Health Organization, 2004.
- [4] Quet F, Odermatt P, Preux PM : Challenges of epidemiological research on epilepsy in resource-poor countries. *Neuroepidemiology* 2008;30:3-5.
- [5] Cruz-Alcalá LE, Vázquez-Castellanos JL: Prevalencia de algunas enfermedades neurológicas en la Ciudad de Tepatitlán, Jalisco, México. *Rev Mex de Neuroci* 2002;3:71-76.
- [6] Márquez L, Olivares L: Epilepsia en México. Estudio epidemiológico de una comunidad rural. *Salud Publica Mex* 1979;21:487-495.
- [7] Garcia-Pedroza F, Chandra V, Ziegler DK, Schoenberg B. Prevalence survey of headache in a rural Mexican village. *Neuroepidemiology* 1991;10:86-92.
- [8] Morillo LE, Alarcon F, Aranaga N, Aulet S, Chapman E, Conterno L, Estevez E, Garcia-Pedroza F, Garrido J, Macias-Islas M, Monzillo P, Nunez L, Plascencia N, Rodriguez C, Takeuchi Y; Latin American Migraine Study Group: Prevalence of migraine in Latin America. *Headache* 2005;45:106-117.

- [9] World Health Organization research protocol for measuring the prevalence of neurological disorders in developing countries. Neuroscience Program. Geneva, World Health Organization, 1981.
- [10] Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24: 9-160.
- [11] Commission of Epidemiology and Prognosis, International League against Epilepsy: Guidelines for epidemiological studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592-596.
- [12] World Health Organization: Recommendations on stroke prevention, diagnosis and therapy. Report of the WHO Task Force on stroke and other cerebrovascular disorders. *Stroke* 1989;20:1407-1431.
- [13] Bharucha NE, Bharucha AE, Bharucha EP: Prevalence of peripheral neuropathy in the Parsi community of Bombay. *Neurology* 1991;41:1315-1317.
- [14] American Psychiatric Association: *Diagnosis and Statistical Manual of Mental disorders*, 4th edn. Text revision Washington DC, American Psychiatric Association, 2000.
- [15] Deuschl G, Bain P, Brin M: Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998;13:2-23.
- [16] Osuntokun BO, Adeuja AO, Schoenberg BS, Bademosi O, Nottidge VA, Olumide AO, Ige O, Yaria F, Bolis CL: Neurological disorders in Nigerian Africans: a community-based study. *Acta Neurol Scand* 1987;75:13-21.

- [17] Longe AC, Osuntokun BO: Prevalence of neurological disorders in Udo, a rural community in southern Nigeria. *Trop Geogr Med* 1989;41:36-40.
- [18] al Rajeh S, Bademosi O, Ismail H, Awada A, Dawodu A, al-Freihi H, Assuhaimi S, Borollosi M, al-Shammasi S: A community survey of neurological disorders in Saudi Arabia: the Thugbah study. *Neuroepidemiology* 1993;12:164-178.
- [19] Saha SP, Bhattacharya S, Das SK, Maity B, Roy T, Raut DK: Epidemiological study of neurological disorders in a rural population of Eastern India. *J Indian Med Assoc* 2003;101:299-304.
- [20] Pradilla A G, Vesga A BE, León-Sarmiento FE; GENECO: National neuroepidemiological study in Colombia (EPINEURO). *Rev Panam Salud Publica* 2003;14:104-111.
- [21] Gourie-Devi M, Gururaj G, Satishchandra P, Subbakrishna DK: Prevalence of neurological disorders in Bangalore, India: a community-based study with a comparison between urban and rural areas. *Neuroepidemiology* 2004;23:261-268.
- [22] Nicoletti A, Reggio A, Bartoloni A, Failla G, Sofia V, Bartalesi F, Roselli M, Gamboa H, Salazar E, Osinaga R, Paradisi F, Tempera G, Dumas M, Hall AJ: Prevalence of epilepsy in rural Bolivia: a door-to-door survey. *Neurology* 1999;53:2064-2069.
- [23] Nicoletti A, Sofia V, Giuffrida S, Bartoloni A, Bartalesi F, Bartolo ML, Fermo SL, Cocuzza V, Gamboa H, Salazar E, Reggio A: Prevalence of stroke: a door-to-door survey in rural Bolivia. *Stroke* 2000;31:882-885.

- [24] Senanayake N, Román GC: Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bull World Health Organ* 1993;71:247-258.
- [25] 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.
- [26] Florez JC, Price AL, Campbell D, Riba L, Parra MV, Yu F, Duque C, Saxena R, Gallego N, Tello-Ruiz M, Franco L, Rodríguez-Torres M, Villegas A, Bedoya G, Aguilar-Salinas CA, Tusié-Luna MT, Ruiz-Linares A, Reich D: Strong association of socioeconomic status with genetic ancestry in Latinos: implications for admixture studies of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1528-1536.
- [27] Olaiz-Fernández G, Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Rauda J, Villalpando S: Diabetes mellitus en adultos mexicanos. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. *Salud Publica Mex* 2007;49:S331-337.
- [28] Alonso E, Martínez-Ruano L, De Biase I, Mader C, Ochoa A, Yescas P, Gutiérrez R, White M, Ruano L, Fragos-Benítez M, Ashizawa T, Bidichandani SI, Rasmussen A: Distinct distribution of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Mov Disord* 2007;22:1050-1053.
- [29] Rasmussen A, Gómez M, Alonso E, Bidichandani SI: Clinical heterogeneity of recessive ataxia in the Mexican population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1370-1372.

[30] Edwards T, Scott AG, Munyoki G, Odera VM, Chengo E, Bauni E, Kwasa T, Sander LW, Neville BG, Newton CR: Active convulsive epilepsy in a rural district of Kenya: a study of prevalence and possible risk factors. *Lancet Neurol* 2008;7:50-56.

Table 1. Age and sex distribution of the prevalence study population*, San-Andrés Azumiatla, Mexico, 2007.

Age (years)	Men, n (%)	Women, n (%)	Both sexes, n (%)
0-15	870 (50.2)	948 (41.9)	1818 (45.5)
16-40	550 (31.8)	933 (41.2)	1483 (37.1)
41-60	212 (12.2)	276 (12.2)	488 (12.2)
>60	100 (5.8)	107 (4.7)	207 (5.2)
TOTAL*	1732 (43.3)	2264 (56.7)	3996 (100.0)

* Age was not determined in 12 cases.

Table 2. Crude and standardized prevalence rates of neurological disorders

	Number Of ND*	Crude Prevalence (per 1000)	CI (95%)	Standardized Prevalence‡ (per 1000)	CI (95%)
Headache	74	18.5	14.6-23.3	22.4	17.7 - 28.2
Epilepsy	16	4.0	2.4 - 6.6	3.9	2.3 - 6.5
Neuropathy	19	4.7	2.9 - 7.5	7.1	4.4 - 11.3
Psychomotor delay	9	2.2	1.1 - 4.4	1.7	0.8 - 3.3
Stroke	6	1.5	0.6 - 3.4	2.9	1.2 - 6.6
Cerebellar disorder	2	0.5	0.1 - 2.0	0.3	0.1 - 1.4
Depression	5	1.2	0.5 - 3.1	1.6	0.6 - 4.0
Traumatic	2	0.5	0.1 - 2.0	0.6	0.1 - 2.4
Dementia	1	0.3	0.0 - 1.6	0.5	0.0 - 3.4
Infectious	2	0.5	0.1 - 2.0	0.4	0.1 - 1.7
Essential tremor	1	0.5	0.1 - 2.0	0.5	0.0 - 3.4
Total of cases	127	31.7	26.6-37.7	42.0	35.5 - 49.6

* Total number of neurological disorders is higher than the total number of cases since 10 patients presented 2 neurological diseases; ‡: Standardization with respect to world population.

Table 3. Age and sex- specific prevalence rates of the main neurological diseases.

	Sex	Headache		Neuropathy		Epilepsy		Total Neurological cases	
		n	Prevalence rate (%) (95% CI)	n	Prevalence rate (%) (95% CI)	n	Prevalence rate (%) (95% CI)	n	Prevalence rate (%) (95% CI)
≤ 15 years	M	4	4.6 (1.4 – 12.5)	0	-----	4	4.6 (1.4 – 12.5)	13	14.9 (8.3 – 26.1)
	F	9	9.5 (4.6 – 18.6)	0	-----	3	3.2 (0.8 – 10.0)	15	15.8 (9.2 – 26.6)
	T	13	7.2 (4.0 – 12.5)	0	-----	7	3.9 (1.7 – 8.3)	28	15.4 (10.5 – 22.5)
15-40 years	M	5	9.1* (3.4 – 22.4)	1	1.8 (0.1 – 11.7)	3	5.4 (1.4 – 17.2)	9	16.4* (8.0 – 32.0)
	F	31	33.2* (23.1 – 47.4)	7	7.5 (3.3 – 16.1)	4	4.3 (1.4 – 11.7)	45	48.2* (35.8 – 64.5)
	T	36	24.3 (17.3 – 33.8)	8	5.4 (2.5 – 11.1)	7	4.7 (2.1 – 10.2)	54	36.4 (27.7 – 47.6)
41-60 years	M	4	18.9* (6.1 – 50.8)	2	9.4 (1.6 – 37.6)	0	-----	7	33.0* (14.5 – 69.6)
	F	17	61.6* (37.4 – 98.6)	5	18.1 (6.7 – 44.2)	1	3.6 (0.2 – 23.2)	25	90.6* (60.6 – 132.4)
	T	21	43.0 (27.5 – 66.1)	7	14.3 (6.3 – 30.7)	1	2.0 (0.1 – 13.2)	32	65.6 (46.0 – 92.3)
> 60 years	M	1	10.0 (0.5 – 62.4)	3	30.0 (7.8 – 91.5)	0	-----	5	50.0 (18.6 – 118.3)
	F	3	28.0 (7.3 – 85.8)	1	9.3 (0.5 – 58.5)	1	9.3 (0.5 – 58.5)	8	74.8 (35.2 – 146.4)
	T	4	19.3 (6.2 – 52.0)	4	19.3 (6.2 – 52.0)	1	4.8 (0.3 – 30.8)	13	62.8 (35.3 – 107.4)

M: Male; F: Female; T: Total; *The differences in sex distribution were statistically significant in the 15-40 and 41-60 age groups for headache (P=0.02 and P= 0.015 respectively) and for total neurological cases (P=0.016 and P=0.004, respectively).

Table 4. Concordance between questionnaires, for suspected and confirmed neurological cases.

4a. Concordance between IQ and HQ to detect **suspects** of neurological diseases.

		Individual questionnaire (IQ)		
		Suspect	Normal	Total
Household questionnaire (HQ)	Suspect	195	20	215
	Normal	137	3654	3791
	Total	332	3674	4006§

§: individuals screened by both IQ and HQ.

4b. Concordance between IQ and HQ to detect **confirmed** neurological cases.

		Individual questionnaire (IQ)		
		Positives	Negatives	Total
Household questionnaire (HQ)	Positives	57	16‡	73 (51.0)*
	Negatives	70	0	70 (49.0)*
	Total	127 (88.8)*	16 (11.2)*	143

* n (percentages) of confirmed neurological cases; ‡: all neurological cases not evaluated by IQ (absent), but screened by HQ, were considered negative for IQ.

Table 5. Results of neurologic disorder prevalence levels (per 1000) in general neuroepidemiological studies.

References	Country	Standardization*	Sample size	H	E	PD	S	D	N	T	I	CD
Osuntokun et al. ¹⁷	Nigeria	No	20 000	53.0†	5.3	0.1	0.6		2.5§			0.1
Longe & Osuntokun ¹⁸	Nigeria	No	2 925	63.2†	6.2	0.7	0.7		2.1			0.3
Al Rajeh et al. ¹⁹	Saudi Arabia	No	22 630	20.7	7.6	6.3	1.8	0.2				
Saha et al. ²⁰	India	No	20 842	8.7	3.6		1.5		0.8			
Pradilla et al. ²¹	Colombia	National	8 910	71.2†	10.3		19.9	13.1	8.5	6.4		
Gourie-Devi et al. ²²	India	National	102 557	9.7	8.3	1.2	2.6		1.0		0.3	
Nicoletti et al. ²³⁻²⁴	Bolivia	World	10 000		12.3		1.7					
Cruz-Alcala & Vazquez-Castellanos ⁵	Mexico	No	9 082¶		6.8		4.5	3.3				
Present study	Mexico	World	4 008	22.4	3.9	1.7	2.9	0.5	7.1	0.6	0.4	0.3

H: headache; E: epilepsy; PD: psychomotor delay; S: stroke; D: dementia; N: neuropathy; T: traumatism; I: Infectious; CD: cerebellar disorder; *: Population used for standardization; †: Migraine; §: Polyneuropathies were only considered; ¶: Household questionnaire

Figures legends

Figure 1: General design of the survey. Light grey: Results of prevalence study. Light and dark grey: results used to compare questionnaires' usefulness.

Figure 2: Age-specific prevalences of the different neurological pathologies.

Figure 3: Two families with multiple cases of cerebellar disorders.

Figure 1.

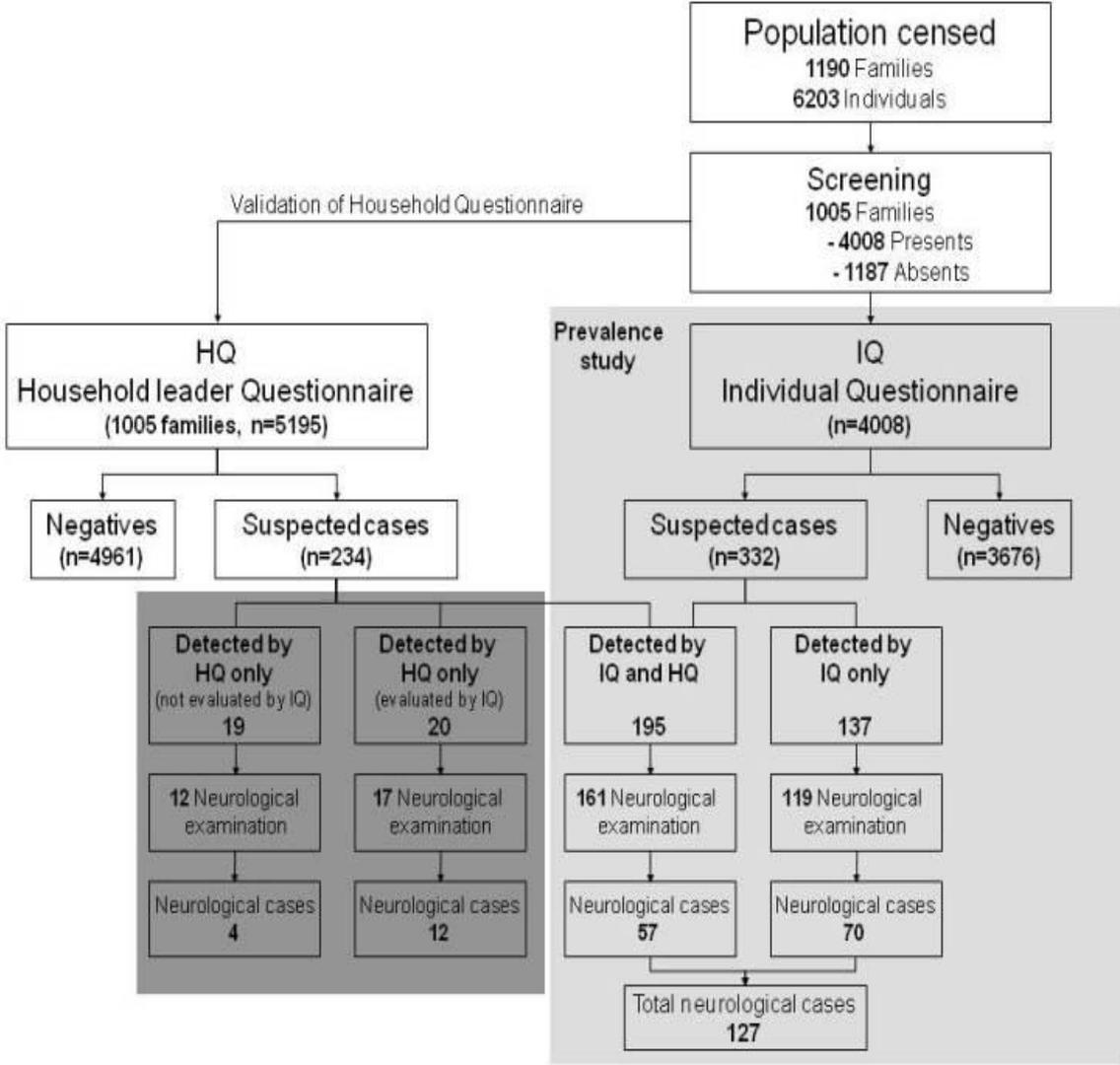


Figure 2.

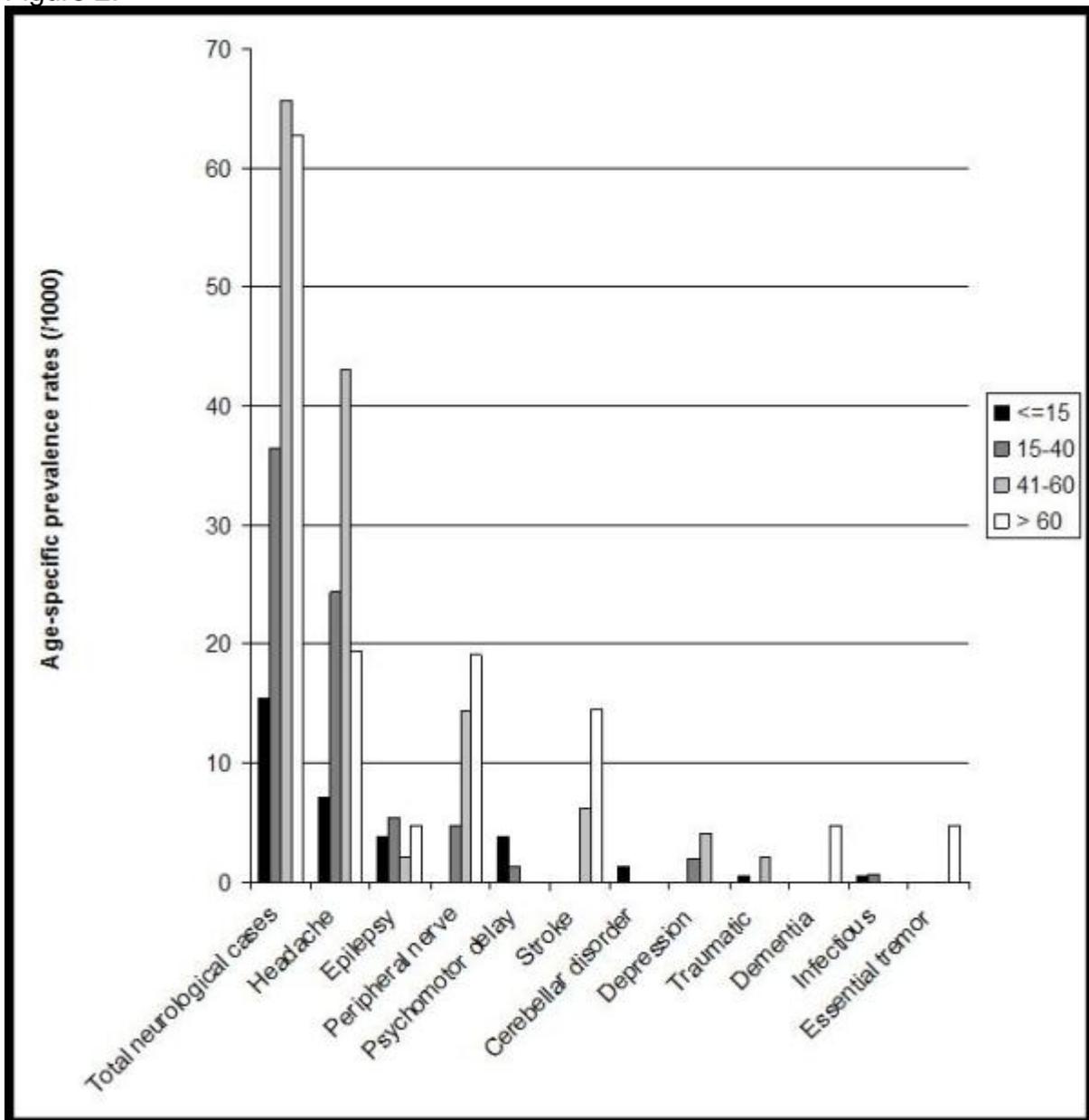
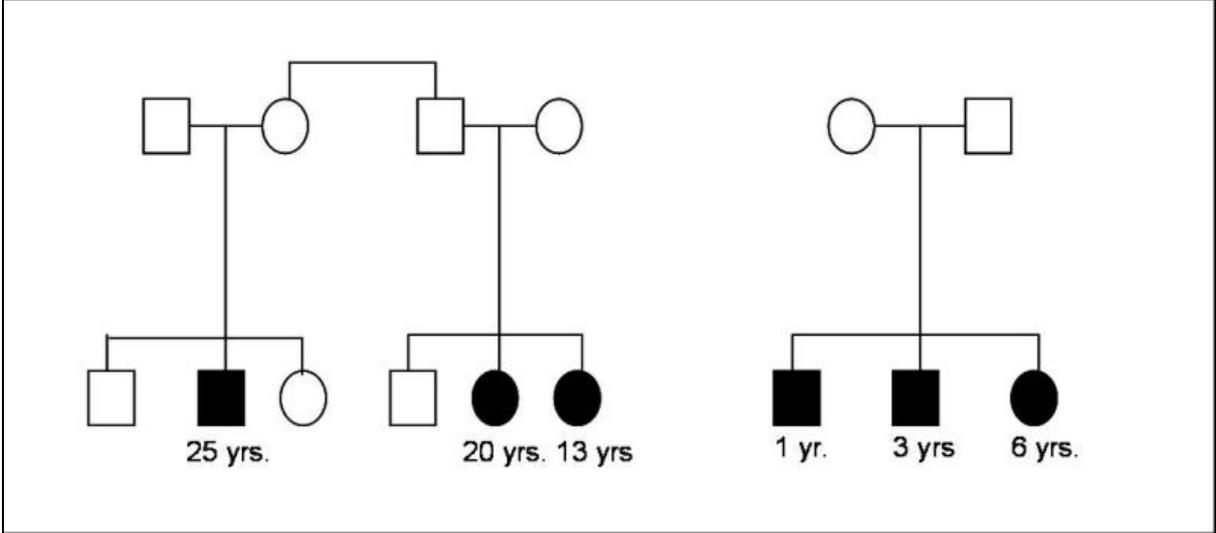


Figure 3.

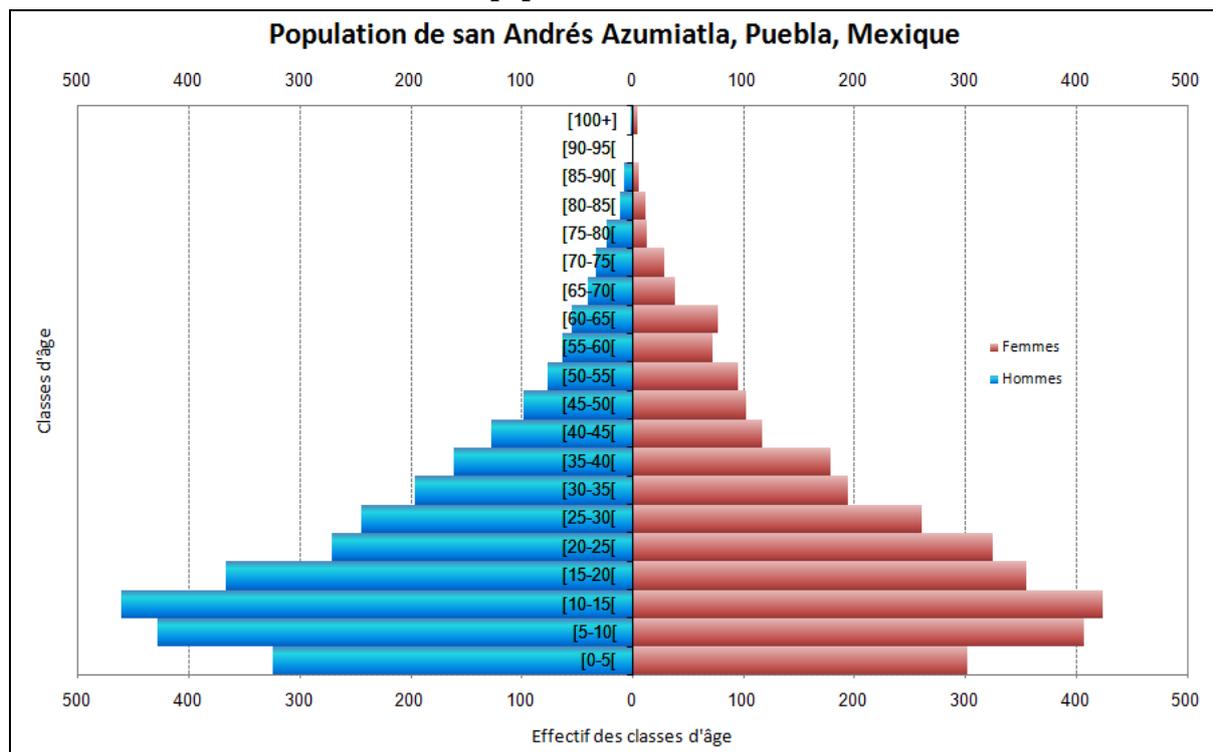


I-3) Discussion

Cette communauté rurale indienne présentait de faibles moyens économiques ainsi qu'un faible niveau de développement : seulement 70% des habitants disposaient de l'électricité et près de 90% d'entre eux de l'eau courante à domicile, qui était traitée par le chlore dans seulement 33,5% des cas. Ce retard au développement qui contraste avec d'autres localités mexicaines, peut s'expliquer par la ségrégation économique et sociale dont sont victimes les indiens dans la société mexicaine, bien qu'une politique de développement des communautés rurales a néanmoins été amorcée il y a une dizaine d'années par l'état Mexicain. Cette politique se manifeste par une généralisation de l'instruction (la communauté étudiée disposait de 3 écoles maternelles, de 5 écoles primaires et de 2 collèges), la mise en place de programmes d'aides à la scolarisation et aux familles les plus démunies (programmes CONAFE et Oportunidad). Ce développement est cependant relativement lent et au moment de la réalisation de notre enquête, la communauté ne disposait pas de réseau d'assainissement permettant l'évacuation des eaux usées.

La présence au sein de la communauté d'un dispensaire médical et d'un centre de formation aux soins infirmiers (CECACVI) ainsi que la proximité de la ville de Puebla, capitale de l'état, située à une vingtaine de kilomètres, qui dispose de plusieurs hôpitaux et d'une faculté de médecine, peut expliquer les plus faibles prévalences retrouvées par rapport à celles qui étaient attendues, pour l'ensemble des pathologies neurologiques et en particulier pour l'épilepsie (3,9/1000, IC95% [2,3-6,5]). La pyramide des âges de cette communauté (document 26) présente un rétrécissement de sa base et un sommet plus élevé, reflète d'un contrôle de la natalité et d'une amélioration de l'espérance de vie, qui sont les caractéristiques de l'amorce d'une transition démographique. Cette communauté en transition est l'exemple de l'évolution que pourraient connaître de nombreux pays en développement au cours des prochaines années, les valeurs des indicateurs épidémiologiques constituant un indice relativement précoce du niveau de développement (Jallon 2002).

Document 26 : Pyramide des âges de San Andrés Azumiatla, Puebla, Mexique. Données issus du recensement de la population.



Synthèse :

Les résultats de cette étude ne concluent pas en faveur de l'utilisation d'un questionnaire 'chef de famille', du moins pour le dépistage de plusieurs pathologies neurologiques. Le questionnaire de dépistage de l'OMS, n'est probablement pas l'outil le plus adapté pour une évaluation indirecte de l'état de santé d'une population. Cette méthode de dépistage indirecte par interrogation d'un seul représentant au sein de chaque famille mériterait néanmoins d'être à nouveau évaluée avec un outil de dépistage plus spécifique à l'épilepsie, ou à certaines de ces manifestations, notamment celles étant visibles et identifiables.

Une réflexion devrait également être menée sur la définition de la personne interrogée qui devrait probablement être recentrée sur la mère de famille, personne à laquelle les membres d'une famille sont les plus enclins à se confier.

Cette méthodologie permet d'obtenir des réponses pour les personnes absentes au moment de l'évaluation et permet quelque soit l'état civil communiqué au moment du dépistage, de connaître la composition des foyers et les liens familiaux qui constituent des informations utiles à la détermination d'éventuelles prédispositions génétiques.

II) Collecte d'informations standardisées.

II-1) Problématique

L'élaboration de plans d'actions sanitaires pour les pathologies neurologiques fondés sur des preuves, nous l'avons vu, est limitée par l'insuffisance d'informations sur les épileptiques et ce en dépit des nombreuses études menées dans les pays tropicaux. Les raisons de cette insuffisance étant soit le fait, de la qualité méthodologique, des faibles effectifs inclus, ou de l'impossibilité de généraliser les résultats à des ensembles de population plus grands. La qualité méthodologique des études sur l'épilepsie passe par l'emploi systématique des définitions essentielles qui ont été élaborées, la représentativité de l'échantillon étudié au cours d'une enquête par rapport à la population d'un état ou d'une région nécessite la réalisation d'enquêtes en population générale. Le problème de la collection d'informations sur un effectif de patients épileptiques suffisamment important demeure.

Le regroupement des données provenant de patients épileptiques provenant de plusieurs enquêtes épidémiologiques permettrait la création d'un échantillon plus important. Cette compilation de données pour être exploitable nécessiterait cependant que les informations collectées l'aient été selon les mêmes définitions et que l'ensemble des études aient collectées suffisamment d'informations similaires.

II-2) Intérêts de la standardisation du recueil de données

Un questionnaire d'investigation de l'épilepsie dans les pays tropicaux, impliquant l'utilisation de recommandations élémentaires formulées par la LICE a été créé permettant de collecter des données de manière fiable et standardisé (Preux *et al.* 2000). Ce questionnaire a été utilisé sur différents continents, différentes études descriptives ou étiologiques et différentes populations (hospitalière ou en population générale).

Nous avons sollicités l'ensemble des chercheurs francophones ayant utilisé ce questionnaire en Afrique afin d'obtenir les données brutes issues de leurs travaux et de recréer de cette manière un échantillon d'épileptiques Africains. Le nombre plus important de patients épileptique nous a ainsi permis de réaliser des comparaisons internes et de décrire qu'elles étaient les caractéristiques des épileptiques en Afrique et de dégager des facteurs de risque propres aux épileptiques, comme ceux conduisant à ne pas être traités par phénobarbital ou à un état de malnutrition, grâce à des analyses plus puissante.

L'article, présenté dans les pages suivantes a été soumis à la revue *Epilepsia* sous les références suivantes :

Quet F, Rafael F, Ngoungou EB, Diagana M, Druet-Cabanac M, Preux PM and members of the RERENT. Investigating epilepsy in Africa: Ten years of data collection using a standardized questionnaire in 2269 peoples with epilepsy. *Epilepsia* (soumis en version révisé).

Investigating epilepsy in Africa: Ten years of data collection using a standardized questionnaire in 2269 peoples with epilepsy.

F Quet^{1,4}, F Rafael^{1,4}, EB Ngoungou^{1,2,4}, M Diagana^{1,3,4}, M Druet-Cabanac^{1,4}, PM Preux^{1,4} and members of the RERENT⁴

1- Université de Limoges; IFR 145 GEIST ; Institut d'Epidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale ; EA 3174 NeuroEpidémiologie Tropicale et Comparée, Limoges, F-87025, France.

2- Département de Parasitologie – Mycologie et de Médecine Tropicale, Faculté de Médecine, Université des Sciences de la Santé, Libreville, Gabon.

3- Centre NeuroPsychiatrique, Nouakchott, Mauritanie.

4- RERENT:Réseau Francophone d'Etude et de Recherche en Neurologie Tropicale.

Corresponding author:

Pr Pierre Marie PREUX,

Institut d'Epidémiologie neurologique et de Neurologie Tropicale, EA3174, Faculté de Médecine, 2 Avenue du Docteur Marcland, 87025 Limoges, France.

Tel +33 5 55 43 58 20 Fax +33 5 55 43 58 21

preux@unilim.fr

Running title: Limoges' questionnaire for investigating epilepsy, 10 years later.

Key words: Epilepsy, Epidemiology, Questionnaire, Africa, Undernutrition, Treatment Gap.

Number of text pages: 15

Number of figures: 2

Number of tables: 6

Abstract

Purpose: The need of comparable epidemiological data upon epilepsy from various locations in tropical areas has led in 1994 to the creation of a questionnaire able to standardize information. The Limoges' questionnaire was created in order to collect information independently of the objectives of each survey performed and since, it has been employed in various continents under tropics latitude. In Africa between 1994 and 2004, 13 epidemiological surveys in 12 countries were performed by this mean. Authors of these works were solicited to communicate their raw data upon people with epilepsy (PWE).

Methods: Information collected were aggregated in a database upon which operations of data management were processed. Undernutrition status was determined by anthropological method, according WHO recommendations. Factors associated with undernutrition and absence of treatment by phenobarbitone were searched by a multivariate logistical regression.

Results: Information about 2269 PWE was collected. Treatment gap and undernutrition were determined respectively at 30.6% (CI₉₅: [28.7-32.6]) and 25.4% (CI₉₅: [22.7-28.2]). Factors significantly associated with undernutrition and not being treated with phenobarbitone were determined.

Discussion: Despite the different purposes of each study, we were able to pool information in order to characterise and study particular traits above PWE in Africa. Some items of particular importance should be systematically collected and will be highlighted in a newer version of this questionnaire. As many surveys were made using this tool under tropics, a backward compatibility should be ensured.

Key words: Epilepsy, Epidemiology, Questionnaire, Undernutrition, treatment gap.

Introduction

Epilepsy is known to be more frequent in tropical areas than in occidental industrialized countries and it has been estimated that 80% of the 50 millions of persons living with epilepsy (PWE) came from these places (WHO 2001, Preux & Druet Cabanac 2005, Burneo et al. 2005, Mac et al. 2007). The realization of epidemiologic studies in these countries for several reasons, from the lack of census data to the insufficient logistical supplies, represents a real challenge. This is particularly the case for studies upon epilepsy where in reason of beliefs, cases are stigmatized and tend to hide their epilepsy (Quet et al. 2007). These traits could explain the low number of studies performed in tropical latitudes, in comparison with other places of the world. Despite this low number of studies, they showed an important variety in methods and definitions used, leading to a great heterogeneity in the data collected even with omission of certain key variable. These considerations led to the creation of a standardized tool for investigating epilepsy in tropical areas. An international group of researchers elaborated a questionnaire for investigating epilepsy, which was proposed to harvest standardized data (Preux et al. 2000). This initiative was supported by the Pan African Association for Neurological Sciences (PAANS) and the Commission of tropical medicine of the International League Against Epilepsy (ILAE). Then this questionnaire was translated into nine languages (French, English, Spanish, Vietnamese, Arabic, Chinese, Portuguese, Lao and Khmer) and is still available on the website <http://www-ient.unilim.fr/>. It is composed of nine chapters: "Demographic data", "Screening", "Epilepsy confirmation", "Natural history of the seizure disorder", "Past medical history", "Clinical examination", "Paraclinical investigations", "Etiology" and "Treatment"). This questionnaire was

designed for being used in two stages surveys. In the first stage, the whole population surveyed is screened for epilepsy using the two first chapters of the questionnaire, which could be filled by a non medical interviewer during a door to door survey. The sensitivity and the specificity of these chapters to detect PWE were demonstrated to be respectively 95.1% and 65.6% (Diagana et al. 2006). In the second stage, corresponding to the third chapter (Epilepsy confirmation), all cases screened as positives are examined by a neurologist. If epilepsy is confirmed the six late chapters have to be filled by a physician, their completion depends on the specific objectives and examinations performed during the study. Indeed the questionnaire was created in order to collect standardized data upon epilepsy in tropical areas whatever was the finality of the survey. In this paper we did not focus on the screening and confirmation modules but on all the other standardized data collected in confirmed PWE. The objective of our work was to depict the main characteristics of PWE in Africa and to analyze some traits with a high statistical power as the determination of risks factors to be undernourished and risks factors for not being treated with phenobarbitone.

Methods

Investigators who used this questionnaire in Africa were solicited to send the raw data relatives to PWE included in their study. All these data were then pooled to create an “African PWE database”.

Data Management

All the items from the questionnaire are identified by a combination of one or two letters followed by a number (ex: D1, for the first question of the demographic data

chapter 'Can the subject answer for himself: (Yes = 1; No = 2)'). Moreover for some items the answers were categorized and coded in the questionnaire (ex: D13, 'Marital status of the subject?' the responses were coded as Married = 1; Living with a partner = 2; Living with parents = 3; Living alone = 4; Other = 5; Unknown = 9), all records were filled using the numeric code. This standardization allowed us to easily aggregate data from multiple surveys in a same data-base. Some information to precise the nature and/or the condition of realization of the surveys were also added, as the design of the study (cross sectional or case-control), the population source (hospitalized or general), and the year of achievement. The whole questionnaire constituted of 9 chapters represents 211 items, but as mentioned above, the data collected in a survey generally do not fulfilled all the chapters of the questionnaire. All records were checked for consistency (verification of coding, extreme values, and internal validity). The 45 variables exploited in this work and their standardized responses are presented in table 1, describing the number and percentage of records completed. As data were collected from different areas and in different contexts, we chose not to use a missing data replacement strategy.

Determination of undernutrition

Undernutrition was defined by anthropometric methods, using sex, height, Body Mass Index (as the ratio $\text{weight}/\text{height}^2$) and the curves of references from the National Center for Health Statistics (Hamill et al. 1979, Kuczmarski et al. 2000). According to the recommendation of the WHO (WHO committee of experts 1995), indicators and thresholds for determination of undernutrition depend on sex and age. For children until 10 years, the indicator was the ratio height per age and undernutrition was assessed by a Z-score value below -2. For adolescent (i.e. older

than 10 years until 19 years), the ratio of the Body Mass Index (BMI) per age, was calculated and undernutrition was determined by a value lower than the 5th percentile of the curves of references. For adults (i.e. older than 19 years) a BMI value lower than 18.5 meant an undernutrition. The determinations of percentiles and Z-scores, according to sex were done using Epi InfoTM software (Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA).

Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as means and standard deviations and were compared using Student t-test or the Mann–Whitney test. Qualitative variables were expressed as percentages and their 95% confidence intervals (CI₉₅) were estimated. Their comparisons were made using the chi-square test or two-tailed Fisher's exact test, when necessary. Factors associated with undernutrition, and the absence of treatment with phenobarbitone were both determined by a multivariate logistical regression using backward elimination method. All variables of interest with a p-value of less than 0.25 in univariate analysis were incorporated in the multivariate models. Statistical analyses were made using StatView and SAS software (SAS Institute, Cary, USA). For all analyses, a two-sided p-value of 0.05 or less was considered as significant.

Results

This questionnaire has been employed in 13 epidemiological surveys, performed in 12 countries in Africa (Figure 1) : Benin (Debrock et al. 2000), Burkina-Faso (Kabre 1998), Burundi (Nsengiyumva et al. 2003), Cameroon (Dongmo et al. 2004), Egypt (Farid et al. 2004), Gabon (Ngoungou et al. 2006b), Kenya (Waruingi et

al. 2002), Liberia (unpublished data), Mali (Farnarier et al. 2000), Mauritania (Traore et al. 2001, Diagana et al. 2006), Central African Republic (Druet-Cabanac et al. 1999), and Zimbabwe (unpublished data). **Methodological characteristics of these surveys are shown in table 2. All these works, excepted one performed in Liberia by Médecin Sans Frontières, were performed by African neurologists in formation or in collaboration with the Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology of Limoges. As described in the inaugural paper which presented it (Preux 2000), the utilization of the Limoges' questionnaire implicated the utilization of the recommendation formulated ILAEA in 1993 for the realization of epidemiological surveys.**

A total of 2313 records were collected, but 44 where age and/or sex were missing were omitted in analyzes. The main characteristics of these studies are presented in Table 4. According to the design of the studies: 1118 PWE (49.3%) were recruited in 7 surveys performed in general population (2 cross-sectional and 5 case control studies), and 1151 PWE (50.7%) were included from 6 surveys performed in hospitals (2 case series and 4 case control studies). This group of PWE was not predominantly composed of children or elderly, as the median age was 20 years, and 75% was younger than 30 years. Among the 1860 adolescents or adults PWE, 1014 (54.5%) were married or lived as married. For lodging, 34.0% were living in urban area and 42.0% never moved from their native place. Sufficient family incomes were only reported by 28.6% revealing poor conditions of live. The level of instruction was dramatically low as only 62.5% benefit at least from a primary school level of education. Concerning the past medical history, adverse antenatal events were reported in 8.8%, abnormal psychomotor development in 10.1% and mental retardation in 18.1%. These three antecedents were simultaneously present in 11

PWE. Beside this, a family history of seizure in the first degree relatives was found in 29.3% and neurologic aftermaths consecutive to a disease (i.e. encephalitis, meningitis, severe measles, cerebral malaria or neurocysticercosis) were found in 7.9%.

Epilepsy characteristic

Epilepsy was reported as active (i.e. history of seizure in the past 5 years) in 967 subjects. According to the International Classification of epilepsy, 1379 PWE (65.9%) reported generalized epilepsy, 707 (33.8%) presented focal epilepsy and 5 (0.2%) were difficult to classify. The aetiology was determined in 879 records only; 470 (53.5%) were symptomatic, 306 (34.8%) were idiopathic and 103 (11.7%) were cryptogenic. This etiological classification was essentially done in the hospital based surveys. The age at onset of seizures is represented on figure 2, showing that a great number of PWE begun presenting seizures between 6 and 20 years. Status epilepticus was experienced by 18.0%.

Treatment of epilepsy

The nature of AED employed was collected, but not the onset and the duration of treatment, nor the dosage. This do not permitted to determine if one or more treatment were simultaneously administrated and what was the longest treatment used. Only 574 subjects reported a regular use of AED. The main causes explaining irregularity were the unavailability of the treatment (41.3%) and the lack of funds (27.2%). Treatments used are indicated in Table 5. Phenobarbitone, the oldest and cheaper AED, was found to be the more used. Treatment gap **as the fact to never benefit of any treatment by any AED** is of importance as 664 subjects (30.6%)

never were treated at the time of the survey. According to source of population the treatment gap reach 55.7% (CI₉₅: [52.7-58.7]) in general population and 5.9% (CI₉₅: [4.6-7.4]) in PWE recruited from medical care structures.

The utilization of a traditional **medicine representing miscellaneous treatment and numerous means of administration like, bath, prayer, scarification, oral intake or contrarily diet** was found in 756 persons, simultaneously or not with a treatment by AED. **The utilization of a traditional treatment was exclusive for 253 subjects (11.7%).**

Difference between hospitalized and general populations

As shown in Table 4, many differences were found significant between PWE surveyed from general population and PWE recruited from hospitals. Subjects encountered in general population were older, more susceptible to live in rural area, and were less educated. Male PWE were predominant in hospitals, and a greater proportion live as married than in general population. For the epilepsy characteristics, the age of onset seems to differ, as in general population, less PWE begun epilepsy in [0–6[years and in [20 and more] years, inversely more PWE begun epilepsy in [6–20[years (Figure 2). **The proportion of people presenting partial seizures seem more frequent while** a lower number of cases experienced status epilepticus in general population. Upon medical history, PWE coming from the general population, presented **less** neurological aftermath consecutive to a disease, **but** a worse general state of health and undernutrition **was found to be** a more serious problem. Concerning therapeutic care, the treatment gap **is higher in communities based** population **whereas** PWE are more susceptible to be treated by traditional medicine. **As obviously a process of selection exist in people with epilepsy reaching**

medical care in hospital, the determination of factors associated with undernutrition and absence of treatment by phenobarbitone, as presented below in multivariate analyses were only determined on subjects recruited by the community based studies.

Determination of undernutrition

Nutritional status was determined in 1013 PWE for whom the corresponding anthropometrics' variables were available: **634 PWE coming from general population and 379 PWE coming from hospitalized sources.** The great number of records for which height or weight was not completed explains this loss of subjects. A total of 257 PWE (25.4%, CI₉₅: [22.7-28.2]) were found to be undernourished, 65 children, 71 adolescents and 121 adults. **According to population source, undernourishment affects 32.6% of PWE (CI₉₅: [29.0-36.5]), in general population and 13.2% (CI₉₅: [10.0-17.1]), in PWE reaching medical care structure population.**

Multivariate analysis: Associations with undernutrition

The (crude and adjusted) odd ratios for each variable are presented in Table 6. Thus, the age, a poor general state of health, the presence of a mental retardation, and the absence of traditional medicine are significantly associated with undernutrition in African subjects living with epilepsy.

Multivariate analysis: Associations with the absence of treatment with phenobarbitone.

The (crude and adjusted) odd ratios for each variable are presented in the table 7. Some characteristics have been associated with a non utilization of phenobarbitone as younger age, the presence of partial secondarily generalized seizure. Conversely, the utilization of a traditional medicine, a poor or average general state of health, an onset of epilepsy between 0 to 6 years, the presence of generalized myoclonic seizures and a familial history of seizures were found associated with a greater utilization of phenobarbitone.

Discussion

WHO stated that neurologic disorders need to be more evaluated in developing countries and particularly in general population where the scarcity of the data limit evidence-based planning (WHO 2006). The weakness of works performed in developing countries were previously depicted by Krishnamoorthy et al 2003 as insufficient access to neuroimaging facilities, the lack of standardized definition and the realization of descriptive studies rather than analytic, in hospital based population rather than in communities and with low number of PWE included. The questionnaire of investigation upon epilepsy in tropical countries was created in accordance with the recommendations of the ILAE (ILAE 1993) and this aim was to collect information by a standardized way. During 10 years, the Limoges questionnaire permitted to collect data from 2269 PWE in Africa. As the median prevalence of epilepsy in Sub-Saharan Africa is estimated to be 1.5% (Preux and Druet-Cabanac 2005), we emphasize that such a sample could represent an African population of approximately 150 000 persons. These data collected performed with the same tool in several countries can be used

as a first approach of a global determination of specific risks in subjects presenting epilepsy in Africa.

Globally the PWE included in this analysis are comparable with those included in other studies on epilepsy in subsaharan Africa, in terms of age, sex, types of seizures as previously reported by Preux and Druet-Cabanac in 2005 .

As undernutrition was known to be more frequent in developing countries (Hackett et lype, 2001) and to interfere with neurological development on children (Boughera et al, 2004) it **seemed us** interesting to determine its importance and then the factors associated **with it** in PWE from Africa. The results have shown that children living with epilepsy present **almost** 4 folds more risk to be undernourished than adolescents or adults, suggesting that undernutrition is a problem more important in the youth of PWE and should improved with time. This interpretation meets the discussion still debated on the relation between epilepsy and undernutrition (Crepin et al. 2007, Crepin et al 2009), as which one is responsible for the other. Another interpretation, more dramatic, could depend on a survival bias effect. Indeed, cases presenting both epilepsy and undernutrition would have died out from older class of age. We can not argue in any sense because our data deal only with PWE. Whatever the interpretation this observation stress the importance to realize a follow up of undernourished PWE. Other characteristic were positively associated to undernutrition: as a poor general state of health, and the presence of mental retardation revealing that frail subjects presenting epilepsy are also more disposed to acquire undernutrition. **The absence of utilization of traditional medicine was also found to be a risk factor to be undernourished in general population, this surprising observation could suggest a positive role played by traditional practitioner in order to prevent malnutrition in PWE.**

A relation exists between undernutrition and epilepsy and it is known that both reduce the quality and the duration of life some specific actions need to be done, to clarify the mechanisms of their apparition in order to prevent it.

Phenobarbitone is known to be the treatment mostly used in Africa, **which** was confirmed in this work also, we attempted to determine the conditions leading to its non utilization **in community-based population**. The absence of traditional treatment was **also** found to be associated with the absence of treatment of phenobarbitone. Thus, if the absence of treatment by the cheaper AED is associated with the absence of traditional treatment, we can think to a difficulty to buy them both, revealing the state of distress in which were some PWE, unable to access any form of treatment. **Two** factors were relevant to the type of fits experienced. Generalized seizures as myoclonic were more treated and inversely partial **secondarily generalized** seizures tend to be less treated by phenobarbitone. **Utilization of phenobarbitone was found dependant of both age and age of onset of the fits. Childs were found less treated than adolescent while PWE which begun epilepsy before 6 years were found significantly more treated. Indeed child are less treated by phenobarbitone (untreated: 87.1%) but also by any AED (treatment gap: 73.7%). The apparent contradiction with the age of onset reveals a delay in the establishment of treatment and perhaps also in the establishment of the diagnostic of epilepsy. The proportion of active epilepsy was great (92.3%) in PWE who initiated seizures before 6 years, then in this condition it appears normal than PWE which present epilepsy for years tend finally to be treated by the cheaper AED. These observations show the need to inform patients and to improve access to diagnostic and treatment. This is reinforced by the fact that PWE having a close relative who yet have**

experienced seizure or epilepsy could be more informed and at their turn have a greater chance to benefit of treatment by phenobarbitone. The status of health was also found related, as PWE presenting an average or a poor state of health were more treated by phenobarbitone than subjects presenting a good state of health and perhaps for whom seizures no represent the same burden.

All these observations highlight the fact that efforts need to be done to improve the availability of treatments, their accessibility to the main PWE.

The utilization of the questionnaire has ensured the setting up of a standardized data collection which has surely prevented the **most** bias expected from the compilation of different works leading to a common database. The existence of the standardized questionnaire has encouraged the initiation of most of the studies included in this paper. The determination of factors associated with undernutrition and absence of treatment with phenobarbitone are only examples of the specific analysis which can be done with such a tool.

Several records from this data base were not fully completed for different items, depending essentially on what were the specific objectives of each study and their conditions of realization. Nevertheless the records completed permitted to highlight differences between cases recruited from hospitals and cases recruited in general population demonstrating the existence of a selection bias operated in PWE who benefit medical care in hospital in Africa.

The utilization of such a questionnaire needs to be continued for several reasons, first this questionnaire is easily available and have benefited of a validation under tropical latitudes. To improve its level of completion two strategies could be used. In a first intention, this questionnaire could be simplified, but the risk should be to lose its capacity to collect data whatever are the objectives of the surveys. The

alternatives could be to identify from this questionnaire some specific items needed to be systematically collected, as the weight and height for the determination of undernutrition. Lastly it is possible to improve this questionnaire, as the chapter upon treatment could be completed with the duration and dose for each AED used, and new chapters could be integrated to study socio-cultural aspects of epilepsies as representations, stigmatization and quality of life of PWE.

The Limoges' questionnaire by its structure permits to collect data in a **standardized** way from several surveys upon epilepsy in tropical areas. This, even if objectives and designs of surveys were different, from case reports to case control studies. Moreover it has been used in either hospitalized or general population surveys. In the form this questionnaire was judged as too complete by many users, but its modular structure permit easily to customize it, in order to carry out all objectives. In order to improve the level of completion we proposed in a future version to indicate on the questionnaire which items need to be systematically collected. Regardless to the principal objectives of studies, the following variables should be included: sex, age, weight, height, level of instruction, family incomes, age of onset of epilepsy, date of last seizure(s), type of seizures, history of status epilepticus, actual and past history of treatment by AED (nature, dosage, duration, efficacy), general status of health, and physical and sociocultural consequences of epilepsy. As some data were also collected in PWE from other parts of the world (Asia, Latin America,...) and would be available to make comparisons, whatever will be the modifications made to improve this questionnaire, it is important to ensure a backward compatibility in order to integrate the greatest number of data possible.

The analysis of the “African PWE data base” highlights some important findings. The realization of hospital based surveys will lead to a selection of a PWE which would not be representative of the entire population. On other hand the performance of surveys in remote areas in which particular environmental or hereditary factors exist could also conduce to results difficult to extrapolate to an entire country. True is between the both. The collection of great samples should be prioritized and in this sense, the best way to collect complete, prospective and standardized information should be the utilization of a questionnaire as the Limoges’ one. In this way information upon AED availability, quality of its deliverance could potentially lead to effective actions in order to reduce the burden of epilepsy. Information about nutritional status in PWE should be more investigated. For both, the traditional practitioners seem to play a role and should be associated but as for chemotherapy it is convenient to search the “effective dose” and always to keep in mind the potential expected or unexpected adverse affect.

Acknowledgements

We are indebted to Caroline Debrock, Djibril Kabre, Georges Nsengiyumva, Louis Dongmo, Wagdi Farid, Macharia Waruingi, Guy Farnarier, Hamidou Traore and all participants from the RERENT (Réseau Francophone d'Étude et de Recherche en Neurologie Tropicale, list on <http://www-ient.unilim.fr>) who collaborated and permit us to collect data from their work.

We confirm that we have read the journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

Disclosure of conflicts of interest

None of the authors has any conflict of interest to disclose.

References

Boughera L, Makni H, Zouari B (2004). Croissance et devenir neuro-psychologique des enfants anciennement mal nourris. Bull Soc Pathol Exot. 97:355.

Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Wiebe S (2005). Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. Epilepsy Res. 66:63-74.

Commission on epidemiology and prognosis of the International League Against Epilepsy (1993). Guidelines for epidemiologic study on epilepsy. Epilepsia. 34:592-596.

Crepin S, Houinato D, Nawana B, Avode GD, Preux PM, Desport JC (2007). Link between epilepsy and malnutrition in a rural area of Benin. Epilepsia. 48:1926-1933.

Crepin S, Godet B, Chassain B, Preux PM, Desport JC (2009). Malnutrition and epilepsy: a two-way relationship. Clin Nutr. 28:219-225.

Debrock C, Preux PM, Houinato D, Druet-Cabanac M, Kassa F, Adjien C, Avode G, Denis F, Boutros-Toni F, Dumas M (2000). Estimation of the prevalence of epilepsy in the Benin region of Zinvié using the capture-recapture method. Int J Epidemiol. 29:330-335.

Diagana M, Preux PM, Tuillas M, Ould Hamady A, Druet-Cabanac M (2006). [Dépistage de l'épilepsie en zones tropicales: validation d'un questionnaire en Mauritanie]. *Bull Soc Pathol Exot.* 99:103-107.

Dongmo L, Druet-Cabanac M, Moyou SR, Zebaze DR, Njamnshi AK, Sini V, Mapoure N, Echouffo TJ, Djeumen WC, Ndumbe PM (2004). [Cysticercosis and epilepsy: a case-control study in Mbam Valley, Cameroon]. *Bull Soc Pathol Exot.* 97:105-108.

Druet-Cabanac M, Preux PM, Bouteille B, Bernet-Bernady P, Dunand J, Hopkins A, Yaya G, Tabo A, Sartoris C, Macharia W, Dumas M (1999). Onchocerciasis and epilepsy: a matched case-control study in the Central African Republic. *Am J Epidemiol.* 149:565-570.

Farid W, Debrock C, Farid K, Bouteille B, Preux PM (2004). Impact of an anti-helminthic treatment on the course of epilepsy in the neuropsychiatry department of Alexandria in Egypt : a link between ascariasis and epilepsy? *Afr J Neurol Sci.* 23:12-19.

Farnarier G, Diop S, Coulibaly B, Arborio S, Dabo A, Diakite M, Traore S, Banou A, Nimaga K, Vaz T, Doumbo O (2000). [Onchocerciasis and epilepsy. Epidemiological survey in Mali]. *Med Trop.* 60:151-155.

Hackett R, Iype T (2001). Malnutrition and childhood epilepsy in developing countries. *Seizure*. 10:554-558.

Hamill PVV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM (1979). Physical growth : National Center for health Statistics Percentiles. *Am J Clin Nutr*. 32:607-629.

Kabre D. Épidémiologie de l'épilepsie dans le foyer d'Onchocercose du bassin de la Bougouriba (Burkina Faso). Thèse de Doctorat en Médecine, Ouagadougou, 1998, 62 pages.

Krishnamoorthy ES, Satishchandra P, Sander JW (2003). Research in epilepsy: development priorities for developing nations. *Epilepsia*.;44:5-8.

Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, Mei Z, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL (2000). CDC Growth charts: United States. *Adv Data*. 314:1-27.

Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT (2007). Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *Lancet Neurol*. 6:533-543.

Ngoungou EB, Quet F, Dubreuil CM, Marin B, Houinato D, Nubukpo P, Dalmay F, Millogo A, Nsengiyumva G, Kouna-Ndouongo P, Diagana M, Ratsimbazafy V, Druet-Cabanac M, Preux PM (2006a). [Epidemiology of epilepsy in sub-Saharan Africa: a review]. *Sante*. 16:225-238.

Ngoungou EB, Koko J, Druet-Cabanac M, Assengone-Zeh-Nguema Y, Launay MN, Engohang E, Moubeka-Mounguengui M, Kouna-Ndouongo P, Loembe PM, Preux PM, Kombila M (2006b). Cerebral malaria and sequelar epilepsy: first matched case-control study in Gabon. *Epilepsia*. 47:2147-2153.

Nsengiyumva G, Druet-Cabanac M, Ramanankandrasana B, Bouteille B, Nsizabira L, Preux PM (2003). Cysticercosis as a major risk factor for epilepsy in Burundi, East Africa. *Epilepsia*. 44:950-955.

Preux PM (2000). Questionnaire in a study of epilepsy in tropical countries. *Bull Soc Pathol Exot*. 93:276-278.

Preux PM, Druet-Cabanac M (2005). Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol*. 4:21-31.

Quet F, Odermatt P, Preux PM (2008). Challenges of epidemiological research on epilepsy in resource poor countries. *Neuroepidemiology*.
Neuroepidemiology. 30:3-5.

Traore H, Preux M, Diagana M, Druet-Cabanac M, Debrock C, Dumas M (2001). Aspects cliniques et étiologiques des épilepsies dans un service de Neurologie à Nouakchott, Mauritanie. *Afr J Neurol Sci.* 20:17-20.

Waruingi M, Ramanankandrasana B, Druet-Cabanac M, Nsengiyumva G, Bouteille B, Preux PM (2002). Kenya : a new human cysticercosis focus. *Afr J Neurol Sci.* 21:46.

World Health Organization (2001). Epilepsy : Historical overview. Fac Sheet N° 168, February. Geneva : WHO.

World Health Organization (2006). Neurological disorders, public health challenges. WHO, Geneva, Switzerland.

Figures legends:

Figure 1: Countries where surveys using the Limoges' questionnaire were performed in Africa between 1994 and 2004.

Figure 2: Percentage of PWE for each category of age at the onset of epilepsy, for all the records (total) and for each population source (General or Hospitalized population).

Table 1: List of the 45 variables exploited from the 211 items of the Limoges' questionnaire, number of records and level of completion in percentage.

Variable	Records [£]	%
Sex (m/f)	2269	100.0
Age (years)	2269	100.0
Weight (kg)	1255	55.3
Height (cm)	1020	45.0
Marital status (married/with partner/with parent/alone)	1860	82.0
Living area (rural/urban)	1856	81.8
Duration of life in area (Transiently/1y/1-5y/5-10y/+10y/since birth)‡	2269	100.0
Birth order (rank)	2095	92.3
Level of instruction (primary/secondary/higher/none)	1361	60.0
Incomes (sufficient/insufficient)	1243	54.8
Active epilepsy (yes/no)	1391	61.3
Age of onset of epilepsy (0-10d/10d-6m/6m-2y/2y-6y/6y-12y/12y-20y/20y-40y/+40y)‡	1659	73.1
Generalized tonic and clonic seizures (yes/no)	2093	92.2
Generalized myoclonic seizures (yes/no)	2010	88.6
Generalized atonic seizures (yes/no)	2005	88.4
Absence (yes/no)	1554	68.5
Simple partial seizures (yes/no)	2001	88.2
Complex partial seizures (yes/no)	1994	87.9
Partial seizures with a secondary generalization (yes/no)	1984	87.4
History of status epilepticus (yes/no)	2114	93.2
Seizures difficult to classify (yes/no)	1957	86.2
Several types of seizures (yes/no)	1417	62.5
Etiological classification (idiopathic/symptomatic/cryptogenic)	879	38.7
Family history of epilepsy in first degree relatives (yes/no)	2140	94.3
Premature birth (yes/no)	1128	49.7
Adverse antenatal events (pregnancy of the PWE mother)(yes/no)	1696	74.7
Psychomotor development normal in childhood (yes/no)	1942	85.6
Mental retardation (yes/no)	1396	61.5
Neurological consequences of some disease(s) (yes/no)	1889	83.3
General state of health of the subject(good/average/poor)	1796	79.2
Use of traditional medicine (yes/no)	2168	95.5
Use of AED (yes/no)	2168	95.5
Phenobarbitone (yes/no)	1978	87.2
Diazepam (yes/no)	1272	56.1
Phenytoin (yes/no)	1272	56.1
Carbamazepine (yes/no)	1272	56.1
Ethosuximide (yes/no)	1272	56.1
Valproates (yes/no)	1272	56.1
Vigabatrin (yes/no)	1272	56.1
Gabapentin (yes/no)	1272	56.1
Lamotrigine (yes/no)	1272	56.1
Felbamate (yes/no)	1272	56.1
AED treatment taken regularly (yes/no)	978	43.1
Reasons for irregularity (personal/drugs unavailability/insufficient money/others)	353	15.6

Records[£]: Number of records completed; ‡d: days; m: months; y: years.

Table 2: Methodological characteristics of African surveys in which the Limoges' questionnaire was used.

Studies	Design	Objective/Risk factor	Indicator evaluated	Definition of epilepsy	Precisions upon population	PWE (n)	PWOE (n)
Burkina-Faso	case-control study	Onchocerciasis	OR	2 unprovoked seizures ILEA 1993	2 locations in Burkina-faso Age ≥ 15 years	61	3011
Central African Republic	Matched case-control study	Onchocerciasis	Matched OR	2 unprovoked seizures ILEA 1989	Age ≥ 15 years	187	374
Benin	Capture-Recapture study of prevalence	Determination of prevalence	Prevalence	2 unprovoked seizures ILEA 1993	2 villages of Benin	66	3134
Cameroon	Matched case-control study	Cysticercosis	Matched OR	2 unprovoked seizures ILEA 1993	Age ≥ 5 years	93	81
Mali	Matched case-control study	Onchocerciasis	Matched OR	2 unprovoked seizures ILEA 1993	Age ≥ 7 years	70	140
Burundi	Matched case-control study	Cysticercosis	Matched OR	2 unprovoked seizures ILEA 1993	Life duration in area ≥ 2 years	324	648
Liberia	Cases study	Description of PWE	Clinical aspects	2 unprovoked seizures	Refugees camps	272	None
Egypt	Case study Before-After	Effect of antihelminthic treatment on seizure control	Number of seizures	2 unprovoked seizures		537	None
Mauritania	case reports	Description of PWE	Clinical aspects	2 unprovoked seizures		150	None
Kenya	Matched case-control study	Cysticercosis	OR	2 unprovoked seizures ILEA 1993		99	124
Zimbabwe			Clinical aspects	2 unprovoked seizures ILEA 1993		313	None
Gabon	Matched case-control study	Cerebral malaria	Matched OR	2 unprovoked seizures ILEA 1993	Age comprised between 6 months and 25 years	296	296
Mauritania	Case-control study	Validation of questionnaire	SEN / SPE	2 unprovoked seizures ILEA 1993		82	154

PWE: People with epilepsy; PWOE: People without epilepsy; ILEA: International League Against Epilepsy; OR: Odd Ratio; SEN: Sensitiveness; SPE: Specificity;

Table 3: Mains results from 13 surveys upon epilepsy in Africa using the questionnaire for investigating epilepsy, 1994-2004.

Country	Pop. Source	Years	n	Age (years) mean ± sd	Sex Ratio	Living in rural area n (%)	Primary school * n (%)	Treated by AED £ n (%)	Undernourished N (%)
Burkina-Faso	Gen.	1996	61	29.5±15.6	1.7	57 (93.4)	NC	37 (61.7)	32 (55.2)
Central African Republic	Gen.	1996	187	25.1±7.6	1.5	123 (66.1)	97 (51.9)	89 (50.3)	NC
Benin	Gen.	1997	65	22.3±19.0	0.8	65 (100.0)	28 (43.1)	19 (29.7)	19 (29.7)
Cameroon	Gen.	1998	111	18.6±6.3	0.9	108 (97.3)	93 (85.3)	92 (88.5)	27 (36.0)
Mali	Gen.	1998	70	29.4±15.4	0.9	69 (98.6)	13 (18.8)	26 (38.8)	NC
Burundi	Gen.	1999	352	25.7±15.3	1.0	351 (99.7)	NC	37 (10.9)	122 (34.7)
Liberia	Gen.	1999	272	21.5±8.4	0.9	259 (96.3)	63 (24.7)	177 (66.3)	7 (8.2)
Total general population			1118	24.1±12.7	1.0	1032 (92.6)	294 (42.9)	477 (44.3)	207 (32.6)
Egypt	Hosp.	1996	194	31.2±16.7	1.6	37 (19.1)	151 (90.4)	194 (100.0)	14 (7.2)
Mauritania	Hosp.	1997	150	19.7±11.6	0.9	48 (32.0)	78 (53.1)	107 (97.3)	12 (24.0)
Kenya	Hosp.	1998	98	19.6±10.2	1.3	66 (67.3)	NC	96 (99.0)	14 (15.1)
Zimbabwe	Hosp.	1999	313	25.1±13.3	1.4	42 (14.0)	275 (93.5)	268 (91.2)	5 (16.7)
Gabon	Hosp.	2004	296	11.4±6.3	1.4	NC	NC	296 (100.0)	NC
Mauritania	Hosp.	2004	100	23.9±16.4	1.0	NC	54 (79.4)	66 (66.0)	5 (41.7)
Total hospitalized population			1151	21.3±14.2	1.3	193 (26.0)	558 (82.5)	1027 (94.1)	50 (13.2)
Total			2269	22.7±13.6	1.2	1225 (66.0)	852 (62.6)	1504 (69.4)	257 (25.4)

Pop.: Population; Gen.: General population; Hosp.: Hospital based population; sd: Standard deviation; n : number of PWE; % :percentage; NC: Item not collected; *: number of person who benefit at least of a primary school education; £: number of persons treated at least by an anti epileptic drug.

Table 4: Characteristics of people with epilepsy. from 13 surveys upon epilepsy in Africa using the questionnaire for investigating epilepsy, 1994-2004.

Characteristics (numbers of PWE)	General pop. (1118)	Hospitalized pop. (1151)	p-value
Age (2269), mean±sd	24.1±12.7	21.3±14.2	p<0.0001
Sex (2269), n (%)			p=0.0068
Male	568 (50.8)	650 (56.5)	
Female	550 (49.2)	501 (43.5)	
Marital status (1860), n (%)			p=0.0013
Married [‡]	509 (51.1)	505 (58.5)	
Living alone	488 (48.9)	358 (41.5)	
Living area (1856), n (%)			p<0.0001
Rural	1032 (92.6)	193 (26.0)	
Urban	82 (7.4)	549 (74.0)	
Education (1361), n (%)			p<0.0001
None	391 (57.1)	119 (17.6)	
Primary school [§]	294 (42.9)	557 (82.4)	
Age of onset of epilepsy (1659), n (%)			p=0.0004
[0–6[years	359 (34.4)	222 (36.0)	
[6–20[years	509 (48.8)	249 (40.4)	
[20 and more] years	175 (16.8)	145 (23.6)	
Epilepsy classification (2091), n (%)			p=0.0285
Partial	394 (36.3)	313 (31.1)	
Generalized	688 (63.4)	691 (68.7)	
Unclassifiable	3 (0.3)	2 (0.2)	
History of status epilepticus (2114), n (%)	164 (15.0)	216 (21.1)	p=0.0003
Family history of epilepsy in first degree relatives (2140), n (%)	439 (42.1)	189 (17.2)	p<0.0001
Psychomotor delay in childhood (1942), n (%)	97 (10.1)	99 (10.1)	p=0.9746
Mental retardation (1396), n (%)	138 (19.2)	115 (17.0)	p=0.2627
Neurological consequences of a disease (1889), n (%)	31 (3.1)	119 (13.4)	p<0.0001
General state of health (1796), n (%)			p<0.0001
Good	655 (62.2)	494 (66.5)	
Average	239 (22.7)	218 (29.3)	
Poor	159 (15.1)	31 (4.2)	
Undernutrition (1013), n (%)	207 (32.6)	50 (13.2)	p<0.0001
Treated by Phenobarbitone (1978), n (%)	275 (27.8)	365 (36.9)	p<0.0001
Never treated by AED (2168), n (%)	600 (55.7)	64 (5.9)	p<0.0001
Use of traditional medicine (1856), n (%)	492 (45.7)	264 (24.2)	p<0.0001

PWE: People with epilepsy; Pop.: Population; sd: standard deviation; n : number of PWE ;% :percentage ;§: Primary school education as a minimum; ‡:living in couple as husband and wife; AED: Antiepileptic drug.

Table 5: Antiepileptic drug (AED) used, ordered by frequency from 13 surveys upon epilepsy in Africa using the questionnaire for investigating epilepsy, 1994-2004.

AED Name (Class)	Number of PWE	Records [£]	%	CI ₉₅
Phenobarbitone (Barbiturates)	640	1978	32.4	[30.3-34.5]
Phenytoin (Hydantoin)	276	1272	21.7	[19.5-24.1]
Carbamazepine (Carboxamides)	245	1272	19.3	[17.2-21.6]
Valproates (Fatty acids)	184	1272	14.5	[12.6-16.5]
Diazepam (Benzodiazepines)	102	1272	8.0	[6.6-9.7]
Ethosuximide (Succinimides)	16	1272	1.3	[0.7-2.1]
Lamotrigine (Triazines)	4	1272	0.3	[0.1-0.9]
Felbamate (Carbamates)	3	1272	0.2	[0.1-0.7]
Gabapentin (Gaba analogs)	2	1272	0.2	[0.0-0.6]
Vigabatrin (Fatty acids)	1	1272	0.1	[0.0-0.5]
Treatment gap§	664	2168	30.6	[28.7-32.6]
Traditional medicine	756	2168	34.9	[32.9-36.9]

AED: Antiepileptic drug; PWE: People with epilepsy; Records[£]: Number of records completed for each AED; %: percentage. CI₉₅: 95% confidence interval; §: Number of people which never been treated by any AEDs.

Table 6: Variables associated with undernutrition in general population, determined by multivariate analysis, ordered by adjusted odds ratio and p-value, then by crude odds ratio and p-value.

Variables : reference/value compared	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	cOR	CI ₉₅	p	aOR	CI ₉₅	p
Age: Child/Adult	2.5	[1.5-4.1]	0.0007	3.7	[2.0-6.7]	<0.0001
Age: Child/Adolescent	3.1	[1.9-4.9]	<0.0001	3.3	[1.7-6.4]	<0.0001
General state of health: Poor/Good	2.4	[1.4-4.2]	0.0024	2.6	[1.2-5.4]	0.0110
General state of health: Average/Good	0.8	[0.5-1.2]	0.2790			
Mental retardation: Y/N	2.0	[1.3-3.2]	0.0019	2.3	[1.3-3.9]	0.0036
Traditional medicine: N/Y	2.1	[1.4-3.0]	0.0004	2.2	[1.2-3.8]	0.0065
Adverse antenatal events: Y/N	2.2	[1.0-4.8]	0.0389			
Age onset of epilepsy: [0–6]/[6–20[2.0	[1.4-3.0]	0.0003			
Age onset of epilepsy: [0–6]/[20 and+]	1.6	[1.0-2.6]	0.0421			
Seizure type: Generalized/Partial	1.9	[1.3-2.7]	0.0005			
Treated by AED: N/Y	1.9	[1.5-2.3]	0.0756			
Psychomotor delay Y/N	1.7	[0.9-3.4]	0.1303			
Twinning birth: N/Y	1.7	[0.7-4.0]	0.2387			
Increasing birth order	1.1	[1.0-1.1]	0.0528			

cOR: Crude Odds Ratio; aOR: Adjusted Odds Ratio; CI₉₅: 95%confidence interval; p : level of significance; Y: Yes; N: No.

Table 7: Variables associated with the absence of treatment by phenobarbitone, in general population determined by multivariate analysis, ordered by adjusted odds ratio and p-value, then by crude odds ratio and p-value.

Variables : reference/value compared	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	cOR	CI ₉₅	p	aOR	CI ₉₅	p
Traditional medicine: N/Y	4.2	[3.1-5.6]	<0.0001	5.5	[3.5-8.6]	<0.0001
Age: Child/Adolescent	4.2	[2.2-7.9]	<0.0001	3.1	[1.4-6.9]	0.0058
Age: Child/Adult	2.3	[1.2-4.2]	0,0091			
Partial second. gen. seizures*: Y/N	5.1	[3.0-8.6]	<0.0001	2.3	[1.2-1.2]	0.0083
General state of health: Good/Average	4.2	[2.9-6.0]	<0.0001	2.2	[1.3-3.4]	0.0013
General state of health: Good/Poor	4.9	[3.3-7.2]	<0.0001	2.0	[1.2-3.4]	0.0070
Age onset of epilepsy: [20 and+]/[0-6[3.0	[1.8-4.9]	<0.0001	2.1	[1.0-1.0]	0.0496
Age onset of epilepsy: [6-20]/[0-6[1.6	[1.2-2.2]	0.0028	1.8	[1.2-1.2]	0.0057
Generalized myoclonic seizure: N/Y	3.7	[2.7-5.1]	<0.0001	2.0	[1.3-3.0]	0.0008
Familial history of seizure: N/Y	1.6	[1.2-2.1]	0.0020	1.7	[1.1-2.4]	0.0123
Active epilepsy: N/Y	9.9	[3.9-25.0]	<0.0001			
Unclassifiable seizure: N/Y	3.6	[2.2-6.0]	<0.0001			
Generalized atonic seizure: N/Y	3.0	[1.8-5.1]	<0.0001			
Generalized tonic clonic.seizure: Y /N	2.1	[1.4-3.1]	0.0004			
Mental retardation: N/Y	1.9	[1.3-2.8]	0.0021			
Absence seizure: N/Y	1.6	[1.2-2.1]	0.0042			
Simple partial seizure: Y/N	1.5	[1.1-2.0]	0.0138			
Multiple type of fits: Y/N	1.4	[1.1-2.0]	0.0213			

cOR: Crude Odds Ratio; aOR: Adjusted Odds Ratio ; CI₉₅ : 95%confidence interval; p : level of significance; Y: Yes; N: No. *: Partial secondarily generalized seizures.

II-3) Discussion

L'analyse du quorum de patients ainsi obtenu nous a permis de mettre en évidence que les études réalisées en population hospitalière présentent un biais de sélection, reflet d'une différence d'accès aux soins. En population générale les épileptiques étaient significativement plus âgés, comprenaient davantage de femmes, provenaient davantage de zones rurales, étaient moins souvent mariés, avaient moins bénéficié d'une éducation primaire et étaient moins traités. Ces différences sont le reflet d'un retard de la prise en charge de leur pathologie épileptique ainsi que de la cause sous-jacente ayant conduit à cet état, mais aussi démontre la stigmatisation dont ils sont victimes depuis l'accès à l'enseignement jusqu'aux possibilités de se marier. L'analyse des facteurs de risque associés à l'absence de traitement par phénobarbital, ou à un état de dénutrition n'ont été déterminés qu'à partir des sujets épileptiques provenant d'études en population générale. Le défaut de diagnostic de certaines formes d'épilepsie et le retard de prise en charge des épileptiques permettraient d'expliquer que certaines formes d'épilepsie, un plus jeune âge ainsi qu'un bon état général conduisent à être moins traité par phénobarbital. Le retard d'une prise en charge ainsi que la dégradation de l'état général et la présence d'un retard mental, étaient associés au risque de développement d'un état de malnutrition. Curieusement le recours à la médecine traditionnelle était retrouvé dans ces deux cas comme un facteur protecteur, illustrant à la fois son rôle dans l'aiguillage de sujets épileptiques vers une prise en charge médicalisée, ou plus simplement la prise de conscience au sein des familles de la nécessité d'un recours à une aide extérieure, recherchée en tout premier lieu auprès des tradipraticiens.

Synthèse :

Le questionnaire d'investigation de l'épilepsie en zone tropicale est un questionnaire relativement complet comprenant 9 chapitres et de nombreux items, pouvant être utilisé à la fois pour les études descriptives et les études étiologiques. Le nombre important de questions qu'il contient ont conduit les investigateurs l'ayant utilisé à privilégier certaines informations par rapport à d'autres en fonction des objectifs de leurs études. Afin de pouvoir étudier les différents aspects thérapeutiques, nutritionnels, économiques et socioculturels, une liste de données devant systématiquement être collectées a été établie. Ce questionnaire, créé il y a plus d'une dizaine d'années mériterait quelques modifications, afin notamment d'intégrer des informations sur le parcours thérapeutique ou la qualité de vie des épileptiques. Certaines définitions devraient être mises à jour pour correspondre aux évolutions de la classification des épilepsies et des crises épileptiques ainsi que des définitions épidémiologiques employées dans l'étude de l'épilepsie.

Ces modifications sont d'autant plus nécessaires que ce questionnaire offre la possibilité de compiler les données issues de plusieurs études quel que soit leur contexte et de permettre une comparaison des caractéristiques des épileptiques entre les différentes sous régions du monde.

III) Analyse d'enquêtes étiologiques et méta-analyse.

Un des postulats de la médecine moderne est d'être fondé sur des preuves scientifiques. De nombreux facteurs écologiques, spécifiques aux milieux tropicaux, comme les maladies parasitaires, ont été suspectés d'être des facteurs de risque d'apparition de manifestations épileptiques. C'est notamment le cas de la cysticerose, qui a fait l'objet de nombreuses études à travers le monde, notamment en Amérique latine et en Asie, mais relativement peu en Afrique sub-saharienne.

Les moyens utilisés au cours des enquêtes en Afrique Sub-saharienne, à la fois pour le dépistage de l'épilepsie et la mesure de l'exposition à la cysticerose étaient nombreux et les résultats obtenus se sont montrés hétérogènes.

La qualité méthodologique de ces travaux était variable, certains d'entre eux comprenant des biais ou ne disposant pas d'une puissance statistique suffisante pour conclure.

La réalisation d'une enquête étiologique sur un nombre important de sujets (témoins et épileptiques) en zone tropicale est particulièrement longue et difficile, aussi afin de disposer de suffisamment de puissance et de précision nous avons réalisé la compilation et l'analyse critique des travaux déjà réalisés sur l'association existant entre la cysticerose et l'épilepsie en Afrique sub-saharienne.

L'article, présenté dans les pages suivantes a été publié dans la revue *Epilepsia* sous les références suivantes :

Quet F, Guerchet M, Pion SDS, Ngoungou EB, Nicoletti A, Preux PM. Meta-analysis of the association between cysticercosis and epilepsy in Africa. *Epilepsia*. 2010;51(5):830-837.

III-1) Discussion :

L'objectif de cette étude était d'évaluer et de quantifier le risque que représente l'infection cysticerquienne pour le développement d'une épilepsie en Afrique. Les sujets présentant des anticorps anti-cysticerques dans le sang, ont entre 3 et 4 fois plus de risque de développer une épilepsie que des patients séronégatifs. L'évaluation du risque que représentent, la neurocysticercose, le type de cysticerques rencontrés (vésiculaire ou racémeux), ainsi que leur état de dégénérescence (vivant ou calcifié) pour le développement d'une épilepsie reste à déterminer. Le protocole à mettre en place pour une telle évaluation devrait être réalisé dans une zone de forte prévalence de la cysticercose. Les effectifs de patients à recruter dans les groupes patients et témoins devraient être calculés au regard de cette prévalence afin de garantir une puissance statistique suffisante. L'ensemble des sujets recrutés devraient bénéficier d'un scanner cérébral voire d'une IRM permettant d'objectiver l'atteinte neurocysticerquienne et de déterminer le type de cysticerques présents. La recherche d'antigènes cysticerques dans le liquide céphalo-rachidien des sujets chez lesquels une neurocysticercose a été objectivé devrait permettre de connaître le stade de la maladie.

Synthèse :

La réalisation de cette méta-analyse nous a permis de faire une lecture critique des études étiologiques sur la relation entre cysticercose et épilepsie en Afrique sub-saharienne. Nous avons cherché à identifier les étapes clés ainsi que les possibles erreurs méthodologiques. Cela nous a amené à proposer des recommandations ainsi qu'à identifier les examens complémentaires nécessaires et leur chronologie de réalisation. Ces recommandations pourraient servir à l'élaboration d'une étude permettant de préciser le rôle des différents facteurs propres à la neurocysticercose dans l'apparition d'une épilepsie.

IV) Les technologies d'informations géographiques (TIG)

IV-1) Caractéristiques

Les outils cartographiques permettent de décrire et de modéliser l'espace qui nous entoure. La première utilisation d'outils géographiques à des fins épidémiologiques a été réalisée par John Snow en 1854 durant l'épidémie de choléra de Londres, qui avait déterminé, bien que de manière empirique, qu'il existait une relation entre l'approvisionnement en eau potable et l'apparition des cas de choléra (McLeod 2000). Cette étude historique a contribué à la naissance à la fois de l'épidémiologie mais également de la géographie médicale. Ces deux disciplines depuis lors ont évolué de manière indépendante, en intégrant depuis la seconde moitié du 20^{ème} siècle des méthodes statistiques mises à disposition par le développement de l'informatique. Vers les années soixante sont apparus les systèmes d'information géographique (SIG), permettant d'organiser et de présenter des données alphanumériques spatialement référencées, ainsi que de produire des plans et des cartes. Les années 1990 ont vu leur banalisation dans de multiples domaines comme le trafic routier. Ces SIG constituent de véritables bases de données intégrant les informations de diverses origines. Leur création (acquisition et archivage) et leur utilisation (analyse, affichage, abstraction et anticipation) relève de la mise en œuvre des technologies d'information géographique (TIG). Les informations géographiques pouvant être traitées sont multiples, soit sous la forme de points, vecteurs ou polygones définissant des données de type vecteur, soit sous la forme d'images, de plans ou de photos définissant les données de type raster. A chaque objet géographique correspond une ou plusieurs données attributaires. De nombreuses données attributaires peuvent ainsi être intégrées afin de donner les caractéristiques de la zone cartographiée, comme des données démographiques, économiques ainsi que les données issues d'une enquête épidémiologique. Les limites rencontrées à l'utilisation des TIG sont la disponibilité des données géo-référencées, leur pertinence, leur richesse, ainsi que la date de mise à jour des informations utilisées.

Pour illustrer les différentes applications possibles des TIG en épidémiologie, nous présenterons les résultats d'analyses réalisées à partir des données collectées au cours de l'enquête sur la prévalence des pathologies neurologiques au Mexique. Ces données ont été complétées par une étude ancillaire, au cours de laquelle l'ensemble des familles précédemment interrogées ont été géolocalisées ainsi que par des informations précisant l'environnement de la zone d'enquête.

IV-2) Présentation de la zone d'enquête

San-Andrés Azumiatla est une communauté rurale indienne Mexicaine appartenant à l'état de Puebla, plateau aride au centre du pays, présentant une altitude moyenne de 2000 mètres. Elle est située à une vingtaine de kilomètres de Puebla de Zaragoza, capitale de l'état et 4^{ème} ville du Mexique avec près de 2 millions d'habitants.

Un recensement de la population de San-Andrés Azumiatla avant notre étude avait permis de recenser 6203 habitants, dont 90% d'entre eux disposait de l'eau courante chez eux. La gestion de l'approvisionnement en eau était réalisée par deux réseaux indépendants gérés par des syndicats des eaux, un à l'est et l'autre à l'ouest. Le réseau d'approvisionnement situé à l'est était le plus ancien, couvrant 66,5% de la population, mais ne disposait pas d'équipement permettant la chloration de l'eau. D'autre part, la communauté comprenait 17 puits, connectés ou non aux réseaux d'approvisionnement, qui étaient directement accessibles à tout un chacun.

La prévalence de la cysticercose humaine était supposée être importante en raison des faibles conditions d'hygiène présentes dans la population, de l'absence de réseau d'assainissement et d'un fécalisme important (66,5%). La proximité de la ville de Puebla permettait d'évaluer l'exposition à la cysticercose et à la neurocysticercose chez l'ensemble des malades, à la fois par la recherche d'anticorps anti-cysticerques dans le sang (Ac-ELISA) et par la réalisation de scanners cérébraux, respectivement au laboratoire de parasitologie de la faculté de médecine et à l'hôpital universitaire de Puebla.

La communauté disposait d'un centre de formation pratique aux soins infirmiers de la faculté d'infirmierie de Puebla (CECACVI), qui avait réalisé un découpage de la communauté en 6 secteurs et 92 manzanas (blocs de maison) au moyen d'une carte mentale (Document 28a).

Parallèlement à notre enquête une étude vétérinaire sur la prévalence de la cysticerose porcine a été réalisée comprenant le langageage (recherche de cysticerques par examen de la langue), une confirmation sérologique (Ac-ELISA) ainsi que la recherche d'œufs de tœnia dans le sol à proximité des élevages (techniques de Faust et de Ritchie).

Un contrôle parasitologique de la qualité des eaux a également été réalisé à chaque saison durant un an, à la recherche d'œufs de tœnia ainsi que d'autres parasites (techniques de Faust et de Ritchie), dans les 17 points d'accès à l'eau, connectés ou non aux réseaux de distribution.

IV-3) Présentation des résultats obtenus

Compte tenu du faible effectif d'épileptiques rencontrés dans la communauté de San-Andrés Azumiatla, l'analyse des facteurs écologiques n'a pas considéré uniquement le quorum de patients épileptiques mais également les patients présentant d'autres pathologies neurologiques pouvant potentiellement être provoquées par une neurocysticerose. Les pathologies potentiellement imputables à la neurocysticerose comprenaient les céphalées, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), ainsi que les atteintes infectieuses cérébrales. Contrairement à l'étude où les prévalences avaient été déterminées à partir du seul questionnaire individuel, nous avons considéré ici l'ensemble des sujets interrogés, soit un effectif de 5195 individus. Le nombre de patients atteints ainsi que leurs proportions dans la communauté, ainsi déterminées, sont présentés dans le document 27.

Document 27 : Pathologies neurologiques potentiellement en relation avec la neurocysticerose, San Andrés Azumiatla, Puebla, Mexique.

Pathologies	Nombre	Proportion %	IC95%	Age médian
Céphalées	87	16,7	[13,5-20,7]	32,0
Epilepsie	18	3,5	[2,1-5,6]	18,5
AVC	7	1,3	[0,6-2,9]	60,0
Atteintes infectieuses cérébrales	2	0,4	[0,1-1,6]	15,8

Un total de 111 patients présentait une pathologie neurologique potentiellement imputable à la neurocysticerose, 3 d'entre eux étaient porteurs de plusieurs pathologies neurologiques.

Dans le même temps, l'enquête vétérinaire de prévalence de la cysticerose porcine a conduit à l'examen de 125 élevages porcins concentrés essentiellement au nord de la communauté, représentant 409 suidés. Le langage et les examens sérologiques ont permis d'identifier 9 élevages présentant des porcs cysticerquiens. Des œufs de *Tænia solium* ont été retrouvés dans le sol à proximité de 4 d'entre eux.

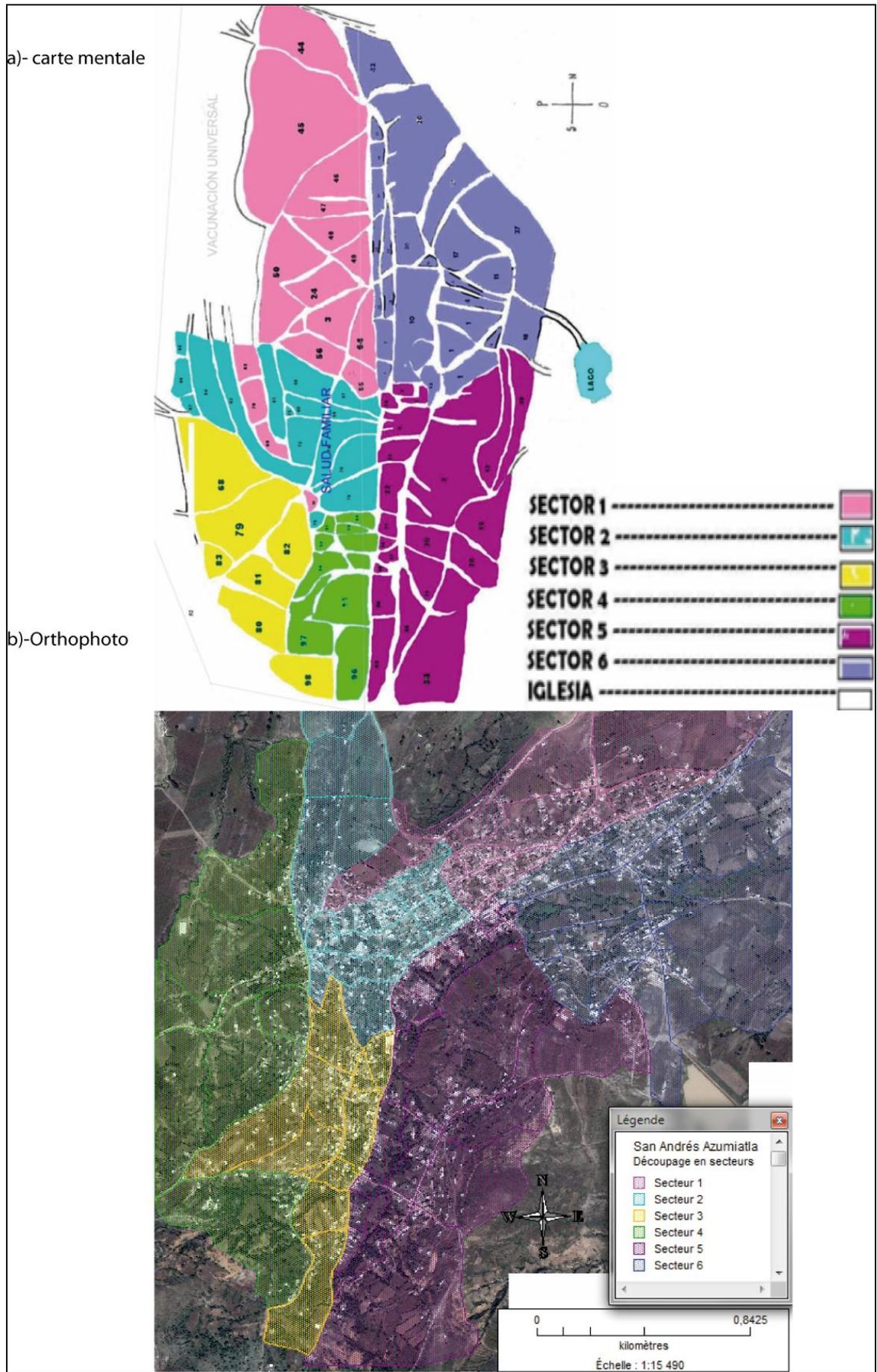
L'examen parasitologique des eaux n'a retrouvé qu'un seul puits indemne d'une contamination par des coliformes. Les concentrations en coliformes étaient les plus importantes au cours du printemps correspondant au moment le plus chaud et sec de l'année. La présence d'œufs de *tænia* était avérée dans 2 puits.

IV-4) Représentation graphique de la zone d'enquête

Les technologies d'information géographique permettent la visualisation ainsi que la définition précise de la zone d'enquête, au moyen de cartes, orthophotos (photographies aériennes rectifiées géométriquement et égalisées radiométriquement) ou d'images satellites. Ces images sont géoréférencées et peuvent être utilisées comme fonds cartographiques.

Le document 28 (a et b) illustre la différence entre une carte mentale, reflet de la perception qu'a le centre de formation infirmier de la communauté et la réalité d'une orthophoto. Ces deux illustrations présentent le même découpage en secteurs de la communauté. Cette différence montre à quel point les risques d'erreur ou d'imprécision sont importants sans utilisation de repères géographiques. La représentation réelle d'une zone d'enquête est utile pour la planification de la phase de dépistage et permet en faisant figurer les bâtiments d'évaluer à la fois la progression de l'enquête ainsi que son exhaustivité.

Document 28 : Représentation de San Andrés Azumiatlá, Puebla, Mexique :
a)-Carte mentale réalisée par le CECACVI ; b)-Orthophoto.



IV-5) Etude de la distribution spatiale des malades

L'identification et la géolocalisation des malades au sein de la zone d'enquête permettent d'étudier la distribution spatiale de(s) la maladie(s). Bien que de multiples lieux puissent être considérés pour l'étude de l'exposition d'un sujet à un facteur de risque, nous n'avons considéré dans les exemples et analyses qui vont suivre que la seule exposition résidentielle. Pour chaque patient d'autres localisations géographiques auraient pu être considérées pour juger d'une exposition particulière, comme une exposition professionnelle ou récréationnelle. En l'absence de connaissances particulières sur la distribution de la neurocysticercose, nous avons considéré que l'exposition résidentielle était un bon reflet de l'exposition d'un sujet à son environnement. Le lieu de résidence est riche de sens et dépend bien souvent de nombreux facteurs économiques, socioculturels, professionnels, religieux ou ethniques.

IV-6) Recherche d'agrégats spatio-temporels

La visualisation de la distribution spatiale des cas atteints d'une pathologie au sein d'une communauté permet d'étudier si celle-ci est homogène et également répartie sur l'ensemble du territoire considéré, ou s'il existe des zones de plus forte concentration de cas, sous-entendant une plus forte exposition à un facteur de risque. De nombreuses techniques d'identification d'agrégats spatiaux-temporel, ou cluster, existent ; aussi nous nous sommes limités à celles reconnues internationalement.

1.1. Détermination de la plus petite unité géographique (PUG)

La première étape à la recherche d'éventuels cluster consiste à déterminer quelle est la plus petite unité géographique (PUG) à considérer et de calculer au sein de chacune de ces unités par standardisation indirecte quel serait le nombre de malades que nous devrions attendre, en fonction de l'âge et du sexe, si la distribution de la pathologie était homogène. Dans notre exemple la plus petite unité géographique est constituée par les foyers d'habitation.

1.2. Standardisation indirecte

Les taux spécifiques de prévalence ont été déterminés, pour l'ensemble de la communauté (par âge, par sexe). Le nombre de cas attendus dans chaque PUG a été déterminé par standardisation indirecte (multiplication des taux spécifiques par le nombre de personnes correspondant pour chaque tranche d'âge et par sexe). Ainsi pour chaque PUG est déterminé un effectif de malades attendus et un effectif de malades réellement observés. L'analyse de la distribution n'a aucun sens à l'échelle d'un foyer, mais constitue l'unité de base nous permettant de considérer divers objets géographiques plus importants (comme un quartier ou l'ensemble des maisons desservies par une adduction d'eau), où les cas attendus et observés de l'objet géographique considéré sont la somme de tous les cas attendus et observés de toutes les PUG constituant cet objet.

1.3. Détermination des ratios de prévalence standardisé (SPR)

Le ratio de prévalence standardisé (SPR) est donné par le rapport, dans chaque objet géographique considéré du nombre de cas réellement observés sur le nombre de cas attendus (cf. document 29). La même démarche peut être réalisée avec d'autres indicateurs épidémiologiques comme l'incidence ou la mortalité, définissant des ratios d'incidence standardisés (SIR) ou des ratios de mortalité standardisés (SMR). La présence d'un SPR supérieur à 1, définit une possible sur-prévalence alors qu'un SPR inférieur définit une sous-prévalence. La significativité des SPR est évaluée par la détermination de son intervalle de confiance. Si cet intervalle ne comprend pas la valeur 1, il est significatif. L'intervalle de confiance est calculé au moyen d'une loi de poisson, considérant une distribution aléatoire des cas sur l'ensemble de la zone considérée (Diggle 2006).

Le document 30, représente les ratios de prévalence standardisés déterminés pour les 4 pathologies neurologiques potentiellement imputables à la cysticercose à l'échelle des manzanas (blocs de maisons). Les zones de sous-prévalence figurent en bleu, alors que les zones de sur-prévalence figurent en rouge. Cette sur-prévalence était retrouvée significative pour deux manzanas, non contiguës au nord et au sud de la communauté.

Document 29 : Détermination des ratios standardisés de prévalence, d'incidence et de mortalité, pour des sous-échantillons d'une population par standardisation indirecte.

$$SPR \text{ ou } SIR \text{ ou } SMR = \frac{\sum_i^j x_i}{\sum_i^j (Tst_{i_s} \times n_{i_s})} = \frac{\text{Nombre de cas observés}}{\text{Nombre de cas attendus}}$$

Où

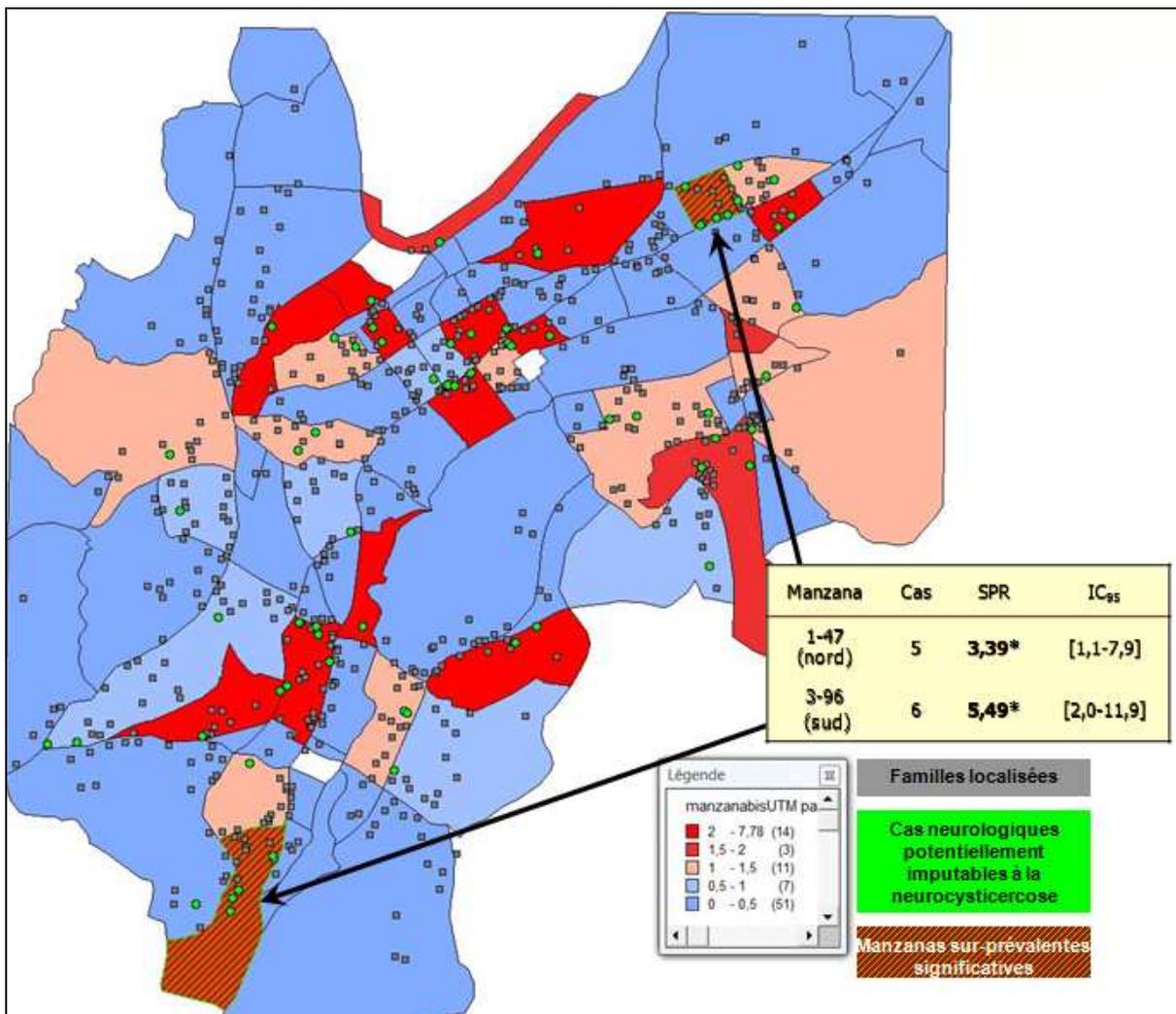
$\sum_i^j x_i$: Nombre d'événements observés dans la population étudiée

Tst_{i_s} : Taux spécifiques de chaque classe d'âge i et chaque sexe s

n_{i_s} : Effectifs de chaque classe d'âge i et chaque sexe s

$\sum_i^j (Tst_{i_s} \times n_{i_s})$: Somme des produits des Tst_{i_s} pour la population de référence et de leurs n_{i_s} dans la population étudiée.

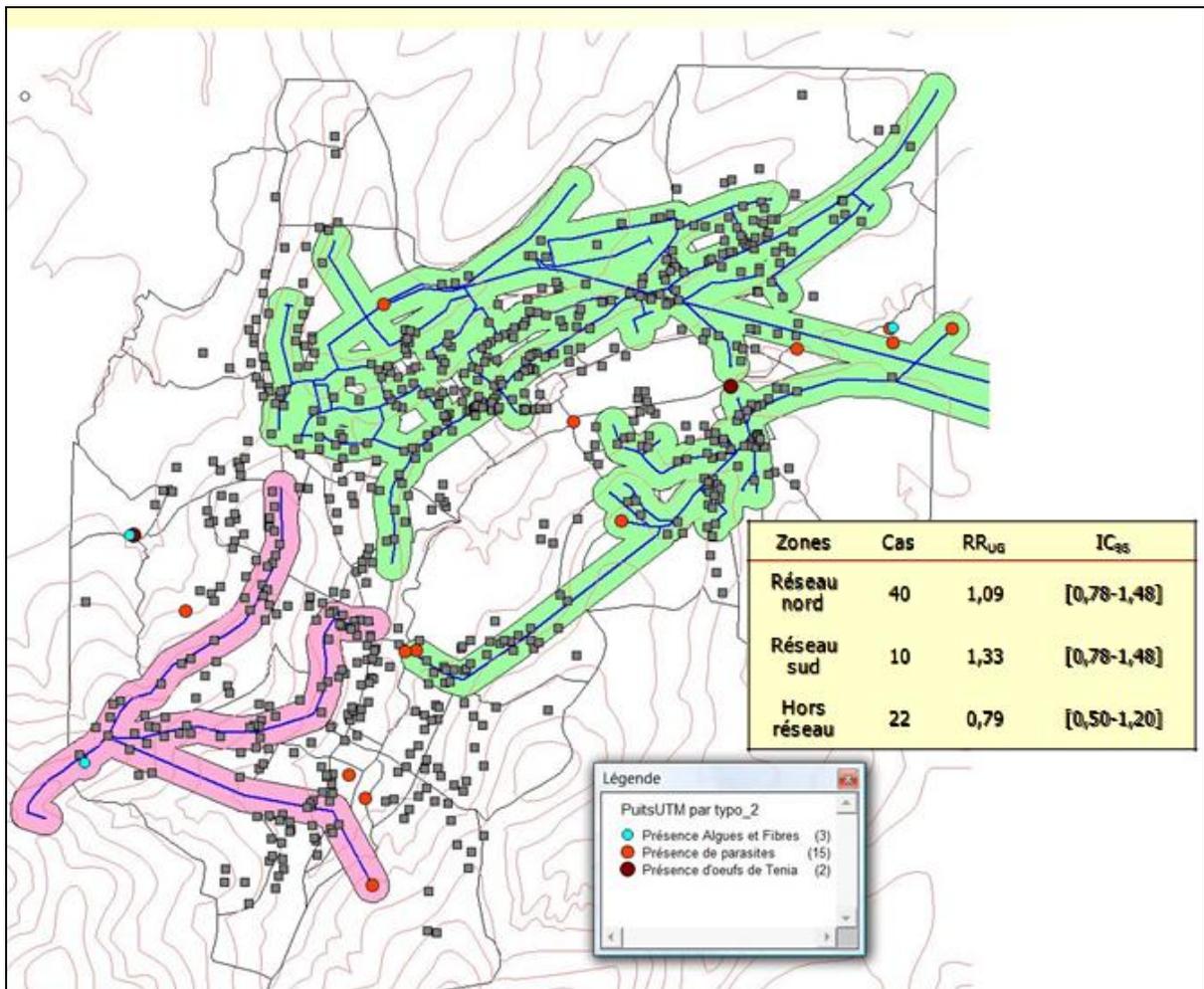
Document 30 : Ratios de prévalence standardisés à l'échelle des manzanas des 4 pathologies neurologiques potentiellement imputables à la neurocysticercose.



D'autres objets géographiques peuvent également être considérés de cette manière.

Nous avons ainsi recherché s'il existait un lien entre la distribution d'eau et la survenue de pathologie neurologiques. Les objets considérés cette fois ont été les habitations desservies ou non par un réseau de distribution d'eau, représenté dans le document 31. Les SPR ont été ainsi déterminés pour 3 objets géographiques différents le réseau nord, le réseau sud et les habitations non desservies.

Document 31 : Ratios de prévalence standardisés à l'échelle des réseaux d'adduction d'eau, des 4 pathologies neurologiques potentiellement imputables à la neurocysticercose.

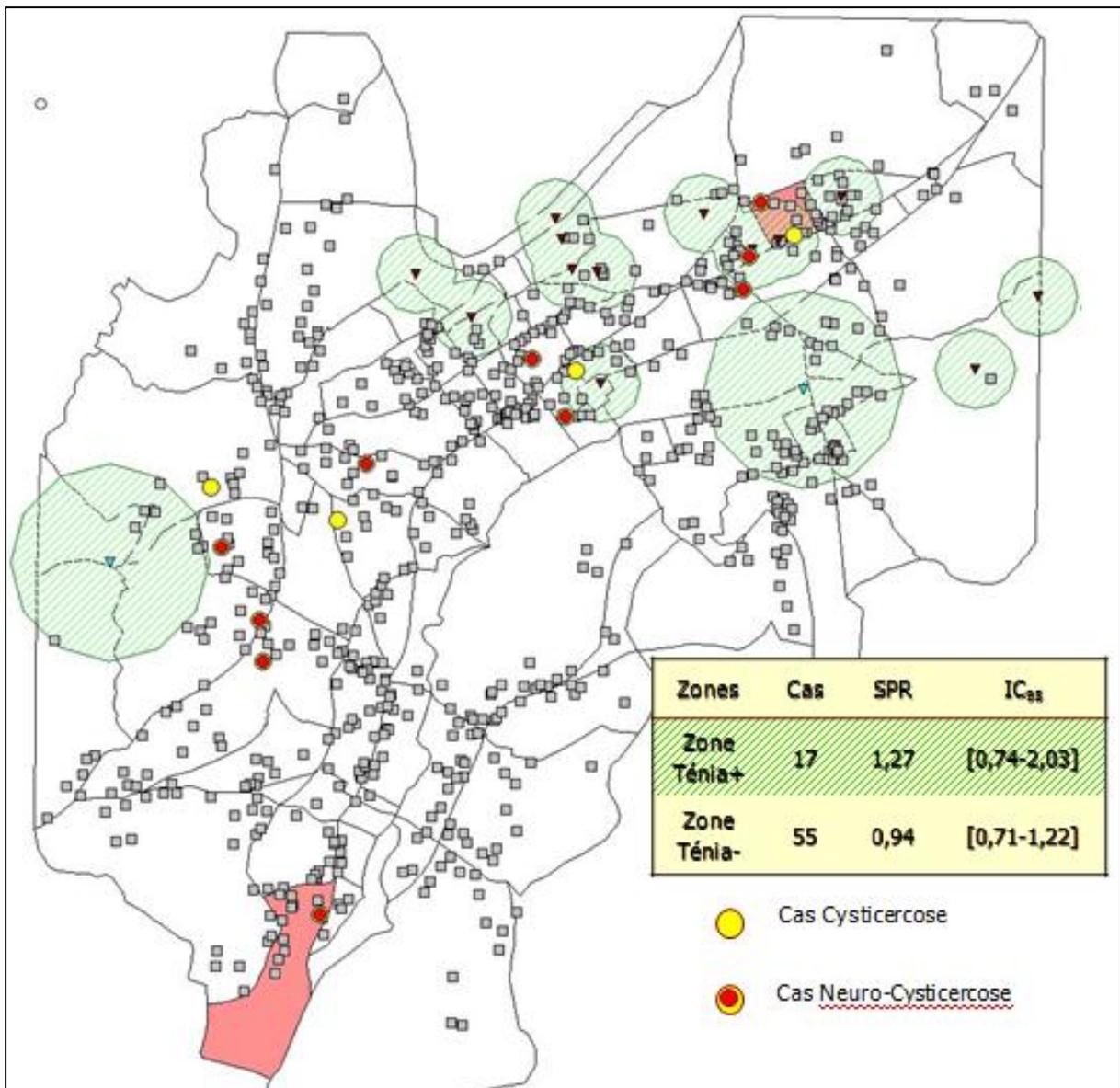


Aucune zone de sur-prévalence n'était retrouvée de cette manière.

En considérant les résultats collectés à partir de l'enquête vétérinaire ainsi que les résultats des analyses parasitologiques des puits nous avons également cherché à connaître si la présence avérée d'œufs de tœnia permettait de déterminer des cluster. Nous avons ainsi établis des zones tampons, autour des puits et des élevages contaminés en estimant qu'il existait une forte probabilité de rencontrer des œufs de tœnias dans ces zones

tampons. Ainsi pour chaque puits contaminé, nous avons estimé que la présence d'œuf était probable dans un rayon de 250 mètres autour du puits. Pour les élevages porcins, compte tenu de la relative captivité des porcs, nous avons estimés que la présence d'œuf était probable dans un rayon de 100 mètres. Deux zones ont ainsi été définies en fonction de la probabilité de présence d'œufs de *tænia*. Les résultats ainsi que la localisation des cas confirmés de cysticerdose et de neurocysticerdose sont présentés dans le document 32.

Document 32 : Ratios de prévalence standardisés, en fonction de la présence d'œufs de *tænia*, des 4 pathologies neurologiques potentiellement imputables à la neurocysticerdose et représentation des cas atteints de cysticerdose et de neurocysticerdose.



Les zones de probable présence d'œuf de *tænia* sont hachurées en vert. Aucune zone de sur-prévalence de pathologie neurologique potentiellement imputable à la neurocysticercose n'a ainsi été déterminée de cette manière ;

Cette première détermination de zones de sur-prévalence ou de sous-prévalence, par la représentation de ratios standardisés donne une idée des zones ou une variation d'intensité du problème posée est observée. Cet examen ne comporte pas de caractère définitif et doit être étayée par d'autres arguments, présentés ci-après.

Nous énumérerons simplement ici les différentes méthodes pouvant être employées pour la détermination de cluster de patients au regard d'une pathologie.

1.4. Evaluation de l'homogénéité

La distribution spatiale dans son ensemble peut ainsi être évaluée par un test d'homogénéité, permettant d'évaluer sur l'ensemble de la zone étudiée, si la répartition des observations est homogène. Cette évaluation est généralement réalisée au moyen d'un test de Potthoff et Wittinghill (Potthoff et Wittinghill 1966, Wakefield *et al.* 2006). L'hypothèse H_0 testée est une homogénéité de la distribution sur l'ensemble de la zone étudiée. Si ce test est significatif, une hétérogénéité est observé potentiellement compatible avec l'existence d'un cluster.

1.5. Evaluation de l'auto-corrélation spatiale

L'évaluation de l'auto-corrélation spatiale peut être réalisée à deux niveaux, soit au niveau global, pour l'ensemble de la zone d'enquête considérée, soit au niveau local en fonction des objets géographiques considérés. Cette auto-corrélation est déterminée au moyen d'un indice *I de Moran* (Wakefield *et al.* 2006), jugeant de la similitude des résultats observés en fonction de leur proximité. Cet indice est relativement proche d'un coefficient de corrélation conventionnel. Lorsque la corrélation est significative, les différentes valeurs de *I* sont à considérer et sont comprises entre -1 (auto-corrélation négative) et +1 (auto-corrélation positive). L'auto-corrélation négative est synonyme d'une très grande différence entre les proches voisins, alors que l'auto-corrélation positive est synonyme d'une grande similitude entre les proches voisins.

L'étude de la distribution des indicateurs *I de Moran locaux* donne une idée de proche-en-proche de la variation du nombre de cas. La présence de cluster étant à rechercher dans les zones d'auto-corrélation positive.

1.6. Balayage par la technique de Kulldorff

Une autre manière de rechercher des concentrations spatio-temporelles de cas de maladie peut être réalisée au moyen de la technique de Kulldorff (Kulldorff 2005), technique classiquement utilisée basée sur une statistique reconnue et validée, agrémentée d'un logiciel libre de droit permettant de la mettre en œuvre (logiciel Satscan).

Cette méthode permet de balayer la zone d'étude par l'ouverture de fenêtres aléatoires circulaires ou épileptiques, de taille d'effectif variable de 0 jusqu'à un maximum n'excédant pas 50% de la population présente dans la zone étudiée. Le balayage est fait soit en fonction d'une série de points soit en fonction des centroïdes (barycentres) des objets géographiques considérés. Pour chaque fenêtre ouverte une statistique basée sur le rapport de vraisemblance teste la relation entre le nombre de cas observés et attendus, à l'intérieur et à l'extérieur de la fenêtre (selon l'hypothèse nulle que les cas observés sont répartis selon une loi de poisson et que le risque est constant sur l'ensemble de la zone d'étude). L'hypothèse alternative étant qu'il existe une fenêtre pour laquelle le rapport des cas observés et attendus à l'intérieur de la fenêtre est différent de l'extérieur.

La fenêtre qui a le rapport de vraisemblance le plus élevé est considérée comme un agrégat potentiel. La signification de la valeur du rapport de vraisemblance et ensuite obtenue par simulation (inférence de Monte Carlo).

Il est également possible au moyen de cette technique de réaliser un balayage pondéré sur différents paramètres, comme notamment la densité de population observé dans chaque objet géographique considéré.

IV-7) Discussion

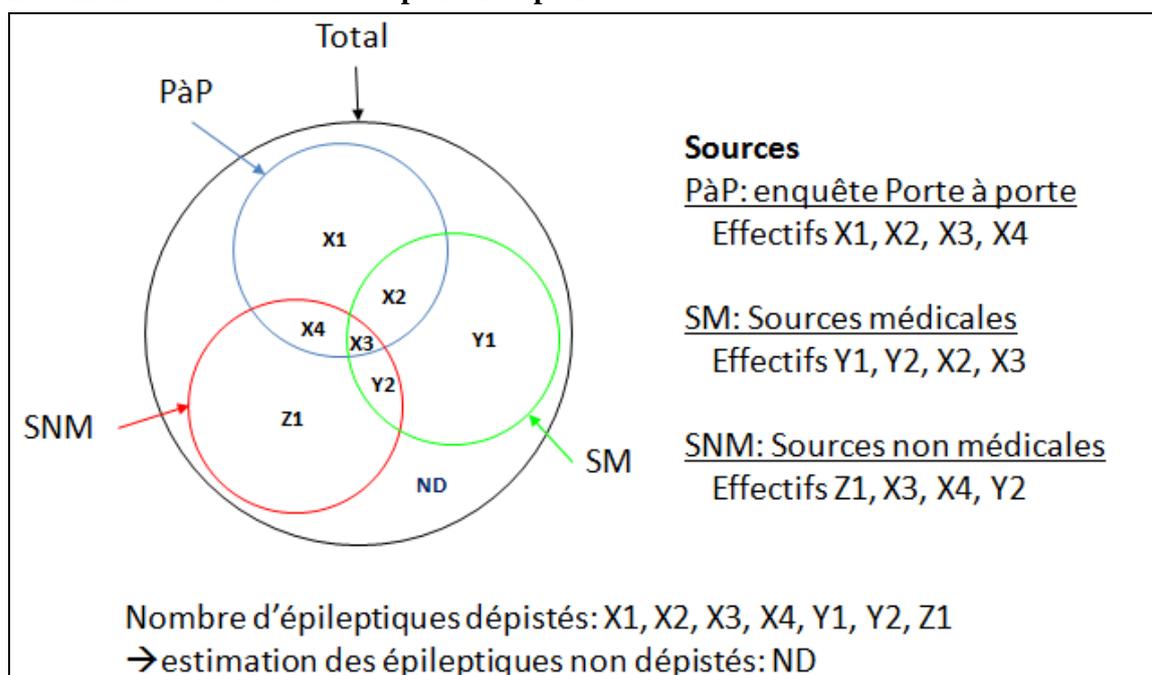
Nous n'avons au cours de nos travaux qu'effleuré les capacités nouvelles qu'offrent les technologies d'information géographiques pour la conduite ou l'analyse de travaux épidémiologiques. Ces nouveaux outils sont utilisables à différentes échelles, depuis une zone d'enquête relativement réduite jusqu'au niveau mondial. Ils permettent de prendre en

compte pour les analyses de nombreuses informations, épidémiologiques, écologiques ou sociétales permettant de mesurer les interactions. Ils offrent également la possibilité de représenter graphiquement de manière simple et compréhensible des travaux beaucoup plus complexes, ce qui présente un intérêt pour la communication d'informations aux niveaux de responsables ou décideurs. Les analyses qui ont été présentées ici reposent sur des méthodologies reconnues et validées pour la recherche de cluster de cas d'une pathologie, cependant bien d'autres outils existent qui mériteraient d'être adaptés à la santé publique et à l'épidémiologie en particulier.

PERSPECTIVES

Nous nous sommes intéressés au cours de nos travaux aux différentes étapes de la réalisation d'une enquête épidémiologique et nous avons évalué l'intérêt de différents outils permettant l'amélioration des connaissances sur l'épilepsie en zone tropicale. Certains d'entre eux sont classiquement utilisés en épidémiologie et garantissent la qualité et l'intérêt des données collectées, d'autres sont par contre nouveaux et méritent d'être validés. Nous avons vu que tout travail épidémiologique de l'épilepsie sous les tropiques nécessite, pour être valide et sans biais, de passer par une étape de dépistage en population générale. De nombreuses méthodes de dépistage ont ainsi été proposées et évaluées. L'outil de dépistage idéal serait celui qui serait capable d'identifier efficacement le plus grand nombre d'épileptiques (sensible et spécifique) au sein d'une population, et qui pourrait être utilisé sur une population très importante (en raison de sa rapidité ou de la faisabilité d'utilisation). Un tel outil alliant ces deux caractéristiques n'existe malheureusement pas et il faut généralement faire un choix entre l'efficacité du dépistage et le recrutement de larges effectifs. La méthode la plus efficace pour identifier le plus grand nombre d'épileptiques au sein d'une population, est représentée par la technique de capture-recapture (représentée dans le document 33) qui permet d'identifier les malades dépistés par plusieurs sources (dont une enquête porte à porte) et d'estimer le nombre d'épileptiques non vus.

Document 33 : Méthode de capture-recapture.



L'intérêt de cette étude est de pouvoir identifier un plus grand nombre de malades pouvant être inclus dans une enquête étiologique succédant à la phase de dépistage. Cette technique n'a cependant pas été utilisée sur de grands échantillons car elle comporte la réalisation d'une enquête de dépistage classique présentant elle-même des limites à plus large échelle. La technique la plus efficace pour la production de données représentatives sur de larges échantillons est l'échantillonnage en grappes. Des sous-ensembles de la population à étudier sont définis en fonction de leurs caractéristiques ou de leur localisation (ex : des villages ou des quartiers). L'échantillonnage consiste alors à tirer au sort certains de ces sous-ensembles pour constituer des grappes représentatives de la population générale et de dépister au sein de chacune d'elle les épileptiques. Les résultats obtenus sur ces sous-échantillons sont ensuite extrapolés à la population totale dont ils sont issus. Les inconvénients de cette étude sont l'impossibilité d'utiliser les cas ainsi identifiés pour une enquête étiologique consécutive à l'étape de dépistage du fait de la non-exhaustivité des informations et les possibles biais d'échantillonnage. Une étude combinant à la fois un échantillonnage par grappe et dans chacune des grappes l'utilisation de la technique de capture-recapture serait extrêmement complexe. Ce constat nous a conduit à envisager une autre méthode représentée par le questionnaire 'chef de famille'. Ce questionnaire indirect offre la possibilité par l'économie potentielle réalisée en temps et en moyens de dépister les sujets épileptiques sur de grands effectifs de population. L'autre intérêt de cette démarche est que le dépistage est exhaustif et permet la réalisation d'études étiologiques à sa suite. La spécialisation et la validation de ce questionnaire à l'épilepsie, ou à certaines de ces manifestations comme les crises convulsives reste à réaliser. Le mode de détermination, au sein de chaque foyer interrogé, de l'identité de la personne la plus à même de donner les résultats les plus sensibles et spécifiques reste à être évalué. Ces travaux sont toutefois prometteurs.

Une fois les épileptiques identifiés, le respect des définitions élémentaires et la standardisation du recueil des données, réalisé par un questionnaire de recueil permet de réaliser des comparaisons internes en zone tropicale. L'emploi d'un tel outil et le potentiel d'analyse qu'il permet sur de très nombreux malades est à encourager et à généraliser. De la même manière que ce qui avait été fait pour le questionnaire d'investigation de l'épilepsie tropicale, cette généralisation passe par la diffusion de cet outil en plusieurs langues. La collecte sous la même forme d'informations primordiales devrait permettre de comparer les informations sanitaires et sociales propres aux épileptiques à différentes échelles, entre régions, jusqu'à une comparaison à l'échelle mondiale.

Nous l'avons vu, les causes avérées ou supposées de l'épilepsie en milieu tropical sont nombreuses. Beaucoup d'entre elles sont des maladies parasitaires tropicales, souvent synonymes de maladies négligées. Etant donné la difficulté de réalisation de travaux épidémiologiques et devant le nombre parfois faible de témoins présentant la pathologie étudiée, peu d'études épidémiologiques se révèlent déterminantes et permettent de conclure définitivement à l'existence d'une relation causale. Ce constat rejoint les conditions d'utilisation des méta-analyses, qui outre leurs capacités de compilation de données permettent souvent la révision de l'état des connaissances. L'emploi d'un questionnaire standardisé de recueil d'information devrait également potentialiser la réalisation de méta-analyses et permettre par la réalisation de méta-régression d'étudier des informations qui ne sont généralement pas étudiées à l'échelle d'une seule étude.

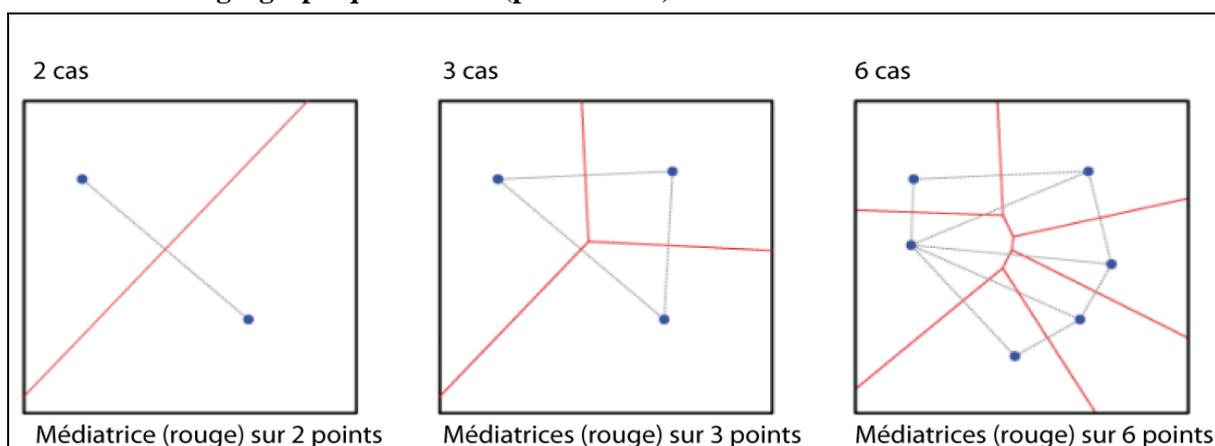
L'intérêt des TIG repose sur leur capacité à analyser les résultats d'enquêtes épidémiologiques en intégrant la dimension spatiale qui permet une nouvelle lecture des résultats d'une étude. L'utilisation de ces outils ne se limite pas à la seule analyse et ils pourraient être utilisés lors de la réalisation d'enquêtes épidémiologiques. A titre d'exemple considérons les études cas-témoins et notamment les méthodes de détermination des témoins en population générale. La représentativité est la condition essentielle permettant d'extrapoler les résultats issus d'un échantillon à la population générale. Cette représentativité est a priori garantie par un échantillonnage aléatoire ; elle n'est généralement pas réévaluée a posteriori une fois l'échantillon constitué. Dans de nombreuses publications scientifiques d'études cas-témoins, les moyens utilisés pour choisir les témoins ne sont pas toujours explicités. Généralement la détermination des témoins au sein d'une population est réalisée aléatoirement, soit au moyen d'une liste de recensement, soit par un déplacement aléatoire au sein de la communauté, à partir d'un point et selon une trajectoire déterminée au hasard. Dans ce dernier cas, un scénario prévoyant la majorité des situations pouvant être rencontrées définit alors le comportement des enquêteurs. Dans le cas d'appariement cette technique est particulièrement lourde et complexe à mettre en place et peut nécessiter un important laps de temps. Aussi dans certaines études l'appariement aux cas est réalisé au cours d'événements populaires se déroulant dans la communauté, comme les fêtes ou les marchés, la population réunie pour l'occasion augmentant les chances de trouver pour chaque cas le ou les témoin(s) correspondant. Les risques inhérents à l'emploi de cette méthode sont l'inclusion de personnes n'appartenant pas à la communauté étudiée ainsi que la possible non-représentativité des témoins inclus à l'ensemble de la communauté. Une possible surreprésentation de certains membres de cette dernière en fonction de leur présence le jour

de l'événement est possible, pouvant être l'expression de certaines catégories professionnelles, sociales, ethniques ou religieuses. Les TIG permettent d'évaluer la représentativité spatiale des témoins vis-à-vis de l'ensemble de la population considérée mais pourraient également être employés pour la détermination de témoins. Deux approches pourraient être envisagées, soit par zonage de la zone d'enquête, soit par l'étude des distances relatives entre cas et témoins potentiels. Ces deux approches nécessitent cependant de connaître pour tous les individus résidant dans la zone d'enquête, les valeurs individuelles pour les variables nécessaires à l'appariement (sexe, âge,...) ainsi que les coordonnées de leur lieu de résidence.

➤ **Découpage de la zone d'enquête selon les polygones de Voronoï.**

L'intégralité de la surface de la zone d'enquête pourrait être découpée en polygones en fonction de la distribution des cas. La détermination au sein de chacun des polygones d'un témoin au moins permettrait de s'assurer que les témoins sont représentatifs de la totalité de la surface étudiée. Le découpage peut être réalisé par tessellation selon la technique de Voronoï, c'est-à-dire par la détermination de polygones découpant la zone d'enquête en fonction des coordonnées de résidence de chacun des cas. Les polygones sont obtenus en traçant les médiatrices, droites perpendiculaires passant par le milieu des segments de lignes reliant les localisations géographiques de chaque cas, comme représenté dans le document 33.

Document 34 : Création de polygones de Voronoï (lignes rouges) à partir des localisations géographiques des cas (points bleus).

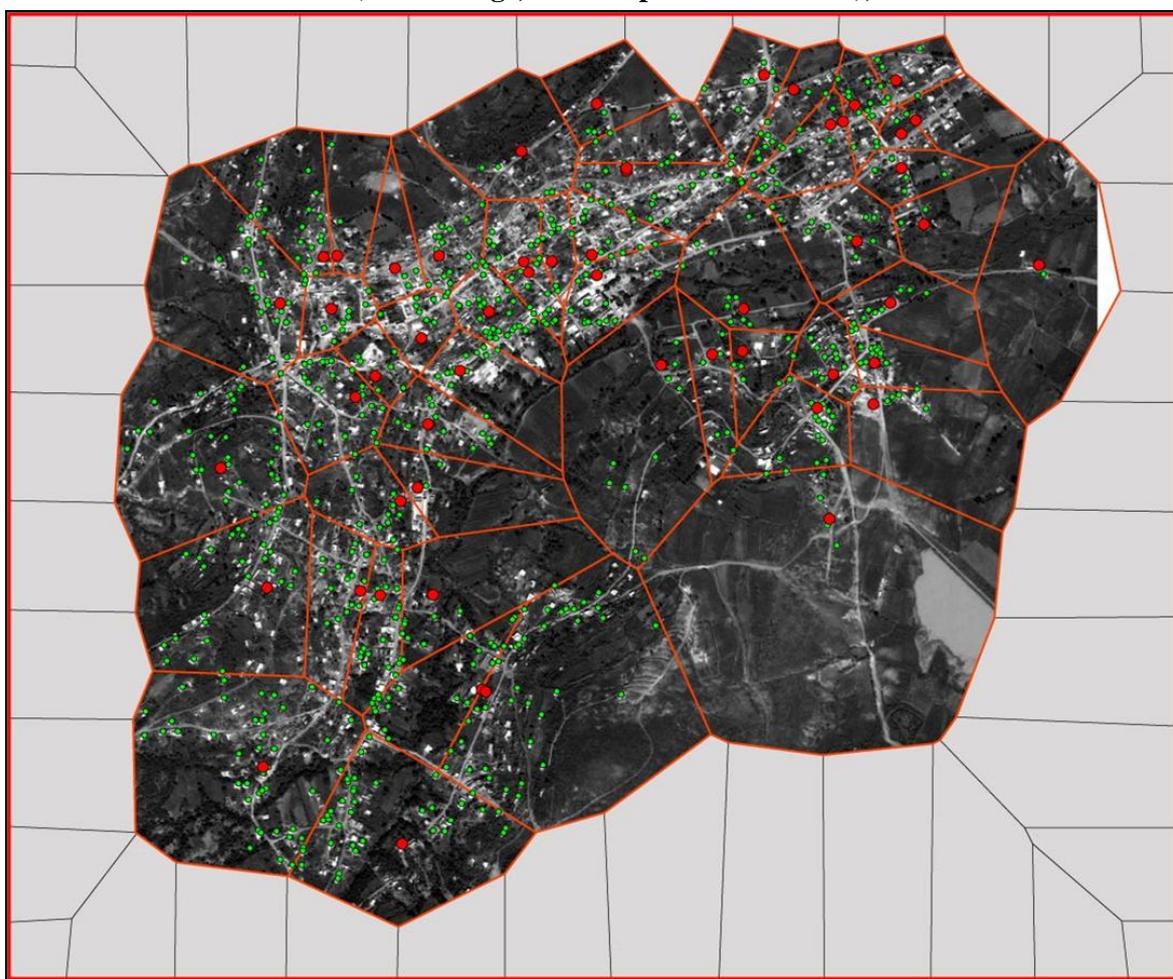


En reliant toutes les médiatrices, on obtient la création de polygones, recouvrant la totalité de la surface enquêtée, réalisant ainsi un morcellement de la population.

L'apparition de plusieurs cas au sein d'un même foyer (même coordonnées) ne conduit à la définition que d'un seul polygone, au sein duquel devront être déterminés le(s)

témoin(s) pour chacun des cas. L'utilisation de cette technique conduit en périphérie de la zone d'enquête à l'apparition de polygones de grande taille comprenant peu de population. Cette manifestation est appelée l'effet de 'bord de carte'. Afin d'éviter cet effet, des points pourraient être placés selon un pas régulier en périphérie de la zone d'enquête. Ces points serviraient à la création de polygones dits 'négatifs'. Ils ne correspondent pas à la localisation géographique des cas mais sont également pris en compte dans la phase de tessellation. Le résultat de ce découpage, sans effet de bordure, de la communauté de San-Andrés Azumiatla au Mexique, selon la technique des polygones de Voronoï, en fonction de la localisation résidentielle des cas est présenté dans le document 34.

Document 35 : Découpage en polygones de Voronoï de la communauté de San-Andrés Azumiatla (cas en rouge, témoins potentiels en vert), sans effet de bordure.



Cette détermination géographique de témoins garantit la représentativité de l'ensemble de la zone d'enquête mais n'est pas à considérer comme un appariement géographique. En effet, la localisation géographique de la résidence d'un sujet ne se limite pas à ses coordonnées (longitude - latitude) et est, nous l'avons vu, le reflet de multiples facteurs économiques, socioculturels, professionnels, religieux ou ethniques. De plus ces

polygones étant déterminés géométriquement il n'est attendu aucune homogénéité dans l'expression de ces différents facteurs au sein de chaque polygone.

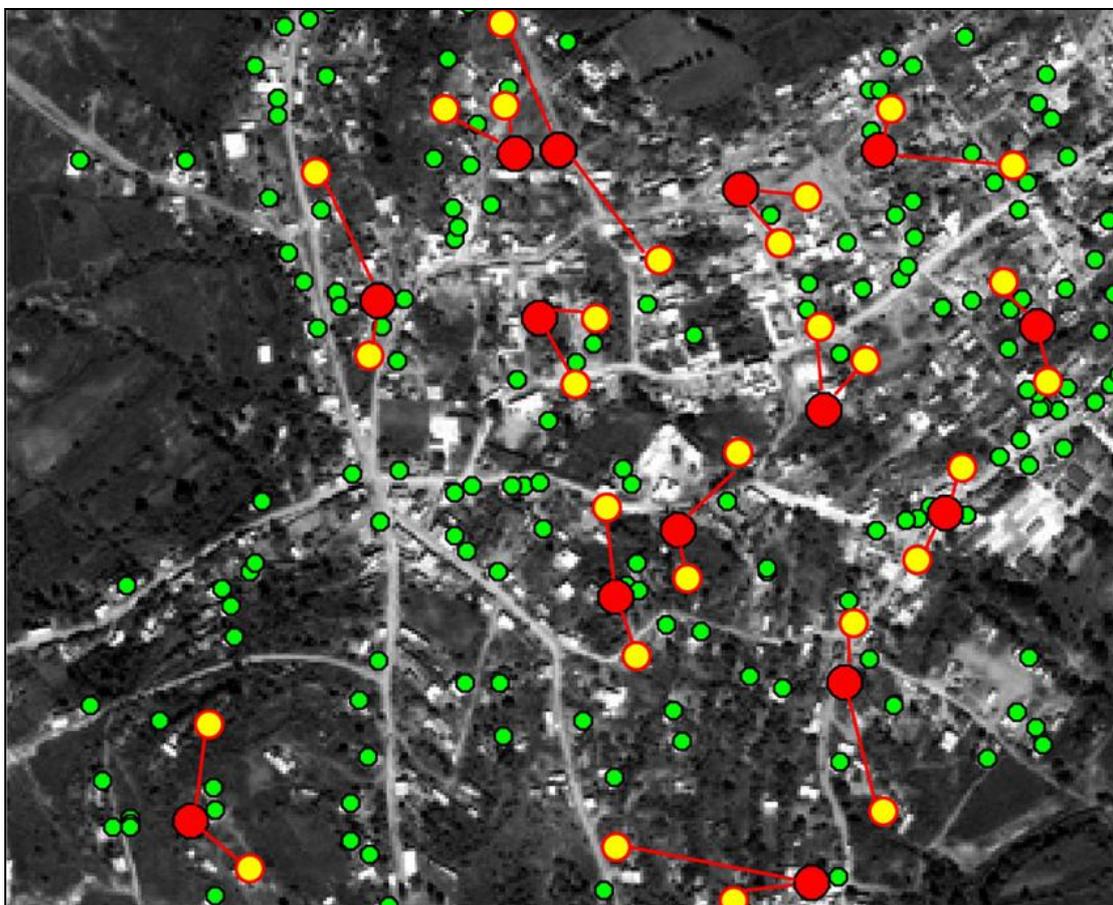
Cette méthode comporte cependant quelques limites : La mise en œuvre pratique d'un tel découpage n'est pas réalisable si les coordonnées de l'ensemble des foyers d'habitation de la zone d'enquête ne sont pas connues. Par ailleurs, il est possible qu'au sein de certains polygones il ne soit pas possible de trouver de témoin correspondant aux critères d'appariement.

Ces inconvénients nous ont amené à considérer une approche alternative basée sur la distance relative entre chaque cas et les témoins qui pourraient lui être associé.

➤ **Détermination de témoins selon la technique des distances relatives.**

Si les coordonnées de résidence ainsi que les valeurs des variables nécessaires à l'appariement (sexe, âge,...), sont connues pour chaque habitant de la zone d'enquête il est possible de déterminer pour chaque cas pathologique, le nombre de témoins éligibles et la distance de chacun d'entre eux par rapport au cas. Le document 25, illustre ce que serait la détermination des deux témoins les plus proches (communauté de San-Andrés Azumiatla).

Document 36 : Détermination pour chaque cas (point rouge), de deux témoins éligibles (points jaunes), parmi l'ensemble des témoins (points verts) selon la moindre distance.



Pour tous les couples possibles, la distance entre cas et témoin(s) pourrait être évaluée et seuls les couples permettant d'assurer la représentativité de la communauté seraient retenus. Cette distribution des témoins pourrait être testée au moyen d'une loi de Poisson.

Ces deux techniques de détermination des témoins au cours d'une enquête cas-témoins en ayant recours aux TIG ne sont qu'un exemple de la possible intégration de ces outils lors de la réalisation d'enquêtes épidémiologiques, et devraient faire l'objet d'une évaluation et d'une comparaison avec des méthodes classiques de détermination de témoins. L'utilisation d'outils cartographiques en médecine n'est pas récente et si le principe de leur utilisation demeure relativement simple, leur mise en œuvre au moyen des TIG se révèle beaucoup plus complexe, aussi la maîtrise de tels outils et leur adaptation à l'épidémiologie implique nécessairement la collaboration entre géographes de la santé et épidémiologistes.

CONCLUSION

La réalisation de travaux épidémiologiques sur l'épilepsie en milieu tropical a pour objectif l'étude de sa distribution et l'identification de tous les déterminants pouvant influencer sur cette distribution. La finalité des travaux réalisés va ainsi de la mesure du problème posé, jusqu'à l'évaluation de programmes d'action, en passant par la détermination de facteurs de risque. Les conditions économiques, sanitaires (moyens matériels et humains) et sociales rencontrées dans les pays tropicaux imposent pour la production de données fiables de réaliser des travaux en population générale. Cette contrainte est importante et nécessite qu'elle que soit la finalité des études de passer par une étape de dépistage de l'épilepsie. La détermination des indicateurs épidémiologiques descriptifs tels que la prévalence, l'incidence mais aussi la mortalité restent nécessaires pour la prise de conscience des gouvernants, du fardeau que représente l'épilepsie dans leurs états. Dans tous les autres contextes les études devraient préférentiellement se concentrer sur les déterminants de l'épilepsie, permettant à la fois sa prévention et l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des malades. Ces objectifs seront atteints par la détermination des facteurs étiologiques, mais aussi par l'étude des conditions de vie et d'accès aux soins des épileptiques. L'état des connaissances sur les causes, les conséquences et sur l'épilepsie elle-même, nous l'avons vu, est en constante progression et recouvre de nombreux domaines et disciplines depuis les sciences fondamentales et la génétique jusqu'aux sciences humaines et sociales avec l'emploi d'outils géographiques. Les prochains travaux épidémiologiques sur l'épilepsie seront nécessairement multidisciplinaires et collaboratifs, ils conduiront probablement au développement de nouveaux outils.

Ces collaborations devraient permettre de répondre à quelques-unes des multiples interrogations et croyances qui subsistent et de permettre si ce n'est de sortir l'épilepsie de l'ombre, d'au moins diminuer l'épaisseur du mystère qui l'entoure.

BIBLIOGRAPHIE

Adelöw C, Andell E, Amark P, Andersson T, Hellebro E, Ahlbom A, Tomson T. Newly diagnosed single unprovoked seizures and epilepsy in Stockholm, Sweden: First report from the Stockholm Incidence Registry of Epilepsy (SIRE). *Epilepsia*. 2009;50(5):1094-1101.

Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new who standard. *EIP/GPE/EBD World Health Organization 2001. GPE Discussion Paper Series: No.31.*

Ahmed SN. Epileptic seizures and epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(10):1700-1701.

Annegers JF, Grabow JD, Kurland LT, Laws ER Jr. The incidence, causes, and secular trends of head trauma in Olmsted County, Minnesota, 1935-1974. *Neurology*. 1980;30(9):912-919.

Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA. Symposium on epilepsy part III. Causes of epilepsy: Contribution of the Rochester epidemiology project. *Mayo Clin Proc*. 1996;71(6):570-575.

Annegers JF. United States perspective on definitions and classifications. *Epilepsia*. 1997;38(S11):9-12.

Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med*. 1998;338(1):20-24.

Annegers JF. 12. Epilepsy. p 303-318. In *Neuroepidemiology. From principles to practice*. Nelson LM., Tanner CM. Van Den Eeden SK., McGuire VM. Ed. Oxford University Press Inc, New York 2004. 480pp.

Aspray TJ. Overall Mortality - The use of verbal autopsy in attributing cause of death from epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(S11):15-17.

Beghi E, Cornaggia C and the RESt-1 Group. Morbidity and accident in patients with epilepsy: result of an European cohort study. *Epilepsia*. 2002;43(9):1076-1083.

Beghi E, Berg A, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Shinnar S, Temkin S, Thurman D, Tomson T. Comment on Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(10):1698-1702.

Beghi E. Supplement - management of a first seizure. General conclusions and recommendations. *Epilepsia*. 2008;49(S1):58-61.

Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, Tomson T, Hauser WA. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51(4):671-675.

Benamer HT, Grosset DG. A systematic review of the epidemiology of epilepsy in Arab countries. *Epilepsia*. 2009;50(10):2301-2304.

Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia*. 2006;47(2):431-436.

Berg AT. Supplement - management of a first seizure. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia*. 2008;49(S1):13-18.

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE

Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-685.

Birbeck GL. Traditional African medicines complicate the management of febrile seizures. *Eur Neurol*. 1999;42(3):184.

Blumer D. The Illness of Vincent van Gogh. *Am J Psychiatry* 2002;159(4):519-526.

Bowman SM, Aitken ME, Sharp GB. Disparities in injury death location for people with epilepsy/seizures. *Epilepsy & Behav*. 2010;17(3):369-372.

Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology*. 2004;62(2):258-261.

Brodtkorb E, Sjaastad O. Epilepsy prevalence by individual interview in a Norwegian community. *Seizure*. 2008;17(7):646-650.

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(1-3):63-74.

Burneo JG. Race, ethnicity, and epilepsy research. *Epilepsy & Behavior*. 2009;14(3):436-437.

Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ*. 1997;315(7122):1582-1587.

Carpio A, Bharucha NE., Jallon P, Beghi E, Camprostrini R, Zorzetto S, Mounkoro PP. Mortality of Epilepsy in Developing Countries. *Epilepsia*. 2005;46(S11):28-32.

Chen JW, Ruff RL, Eavey R, Wasterlain CG. Posttraumatic epilepsy and treatment. *J Rehabil Res Dev.* 2009;46(6):685-696.

Choi H, Sell RL, Lenert L, Muennig P, Goodman RR, Gilliam FG, Wong JB. Epilepsy surgery for pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy: a decision analysis. *JAMA.* 2008;300(21):2497-2505.

Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet neurology.* 2007;6(8):693-698.

Christensen J, Pedersen MG, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Vestergaard M. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. *Lancet.* 2009;373(9669):1105-1110.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia.* 1981;22(4):489-501.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1989;30(4):389-399.

Commission on Epidemiology and Prognosis of the International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia.* 1993;34(4):592-596.

Cooper R, Osselton JW, Shaw JC. In: *EEG technology* 2nd edition. Eds Butterworth, London 1974, 272pp.

Crepin S, Godet B, Chassain B, Preux PM, Desport JC. Malnutrition and epilepsy: a two-way relationship. *Clin Nutr.* 2009;28(3):219-225.

De Flon P, Kumlien E, Reuterwall C, Mattsson P. Empirical evidence of under-utilization of referrals for epilepsy surgery evaluation. *Eur J Neurol*. 2010;17(4):619-625.

De Reuck J, Van Maele G. Acute ischemic stroke treatment and the occurrence of seizures. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(4):328-331.

Del Brutto OH, Santibanez R, Idrovo L, Rodriguez S, Diaz-Calderon E, Navas C, Gilman RH, Cuesta F, Mosquera A, Gonzalez AE, Tsang VC, Garcia HH. Epilepsy and neurocysticercosis in Atahualpa: a door-to-door survey in rural coastal Ecuador. *Epilepsia*. 2005;46(4):583-587.

Devinsky O. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment. *Epilepsy Behav*. 2003;4(S4):S2-S10.

Diagana M, Druet-Cabanac M, Traore H, Preux PM. Manifestations neurologiques des intoxications par les poissons, mollusques et crustacés. *Rev Neurol (Paris)*. 2003;159(51):512-517.

Diagana M, Nsengiyumva G, Tuillas M, Druet-Cabanac M, Bouteille B, Preux PM, Tapie P. Electroencéphalogrammes réalisés chez 250 patients épileptiques dans une zone d'endémie cysticerquienne au Burundi. *Neurophysiol Clin*. 2005;35(1):1-10.

Diagana M, Millogo A, Bouteille B, Preux PM. Affections neurologiques en milieu tropical. *EMC Neurologies*. 2005(2):232-256.

Diggle PJ. Overview of statistical methods for disease mapping and its relationship to cluster detection. In: *Spatial epidemiology, Method and Applications*. Elliott P, Wakefield J, Best N, Briggs D. Eds Oxford University Press, New York 2006, 473pp.

Druet-Cabanac M, Boussinesq M, Dongmo L, Farnarier G, Bouteille B, Preux PM. Review of epidemiological studies searching for a relationship between onchocerciasis and epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2004;23(3):144-149.

Eftekhari B., Sahraian MA., Nouralishahi B., Khaji A., Vahabi Z., Ghodsi M., Araghizadeh H., Soroush MR., Esmaili SK., Masoumi M. Prognostic factors in the persistence of posttraumatic epilepsy after penetrating head injuries sustained in war. *J Neurosurg.* 2009;110(2):319-326.

Ficker DM, So EL, Shen WK, Annegers JF, O'Brien PC, Cascino GD, Belau PG. Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology.* 1998;51(15):1270-1274.

Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005;46(4):470-472.

Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia.* 1996;37(3):224-229.

Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol.* 2005;12(4):245-253.

Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Harvey AS, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, Vezina LG; ILAE, Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia.* 2009;50(9):2147-2153.

Garcia-Noval J, Allan JC, Fletes C, Moreno E, DeMata F, Torres-Alvarez R, Soto de Alfaro H, Yurrita P, Higueros-Morales H, Mencos F, Craig PS. Epidemiology of *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in two rural Guatemalan communities. *Am J Trop Med Hyg.* 1996;55(3):282-289.

Garcia HH, Modi M. Helminthic parasites and seizures. *Epilepsia.* 2008;49(S6):25-32.

Gilliam FG, Santos J, Vahle V, Carter J, Brown K, Hecimovic H. Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? *Epilepsia*. 2004;45(S2):28-33.

Gomez-Alonso J, Andrade C, Koukoulis A. On the definition of epileptic seizures and epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(10):1699-1700.

Goudsmit J, van der Waals FW, Gajdusek D. Epilepsy in the Gbawein and Wroughbarh clan of Grand Bassa County, Liberia: the endemic occurrence of "See-ee" in the native population. *Neuroepidemiology*. 1983;2(1):24-34.

Gregory L, Holmes MD. The Long-Term Effects of Neonatal Seizures. *Clin Perinatol*. 2004;36(4): 901-914.

Hauser WA, Annegers JF, Anderson VE & Kurland LT. The risk of seizure disorders among relatives of children with febrile convulsions. *Neurology*. 1985;35(9):1268-1273.

Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453-468.

Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: Contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo clinic Proc*. 1996;71(6):576-586.

Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. *Ann Neurol*. 1998;44(6):908-912.

Hesdorffer DC, Benn EKT, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*. 2009;50(5):1102-1108.

ILAE Commission Report. Recommendations for Neuroimaging of Patients with Epilepsy. *Epilepsia*.1997;38(11):1255-1256.

Jallon P. Epilepsy and epileptic disorders, an epidemiological marker? Contribution of descriptive epidemiology. *Epileptic Disord*. 2002;4(1):1-13.

Jallon P. A propos de la nouvelle définition de la crise et de l'épilepsie. *Epilepsies*. 2005;17(4):283-284.

Jacoby A. Epilepsy and the quality of everyday life: finding from a study of people with well-controlled epilepsy. *Soc Sci Med*.1992;34(6):657-666.

Jilek-Aall L, Rwiza HT. Prognosis of epilepsy in a rural African community: a 30 years follow-up of 164 patients in a outpatient clinic in rural Tanzania. *Epilepsia*. 1992;33(4):645-650.

Jilek-Aall L, Jilek W, Miller JR. Clinical and genetic aspects of seizure disorders prevalent in an isolated African population. *Epilepsia*. 1979;20(6):613-622.

Joensen P. Prevalence, incidence and classification of epilepsy in the Faroes. *Acta Neurol Scand*. 1986;74(2):150-155.

Kale R. The treatment gap. *Epilepsia*. 2002;43(S6):31-33.

Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology*. 2002;58(8 S5):S27-S39.

Kamgno J, Pion SDS, Boussinesq M. Demographic impact of epilepsy in Africa: results of a 10-year cohort study in a rural area of Cameroon. *Epilepsia*. 2003;44(7):956-963.

Kellinghaus C, Engbring C, Kovac S, Möddel G, Boesebeck F, Fischera M, Anneken K, Klönne K, Reichelt D, Evers S, Husstedt IW. Frequency of seizures and epilepsy in neurological HIV-infected patients. *Seizure*. 2008;17(1):27-33.

Khazipov R, Khalilov I, Tyzio R, Morozova E, Ben-Ari Y, Holmes GL. Developmental changes in GABAergic actions and seizure susceptibility in the rat hippocampus. *Eur J Neurosci*. 2004;19(3):590-600.

Kumlien E, Lundberg PO. Seizure risk associated with neuroactive drugs: data from the WHO adverse drug reactions database. *Seizure*. 2010;19(2):69-73.

Kulldorff M, Heffernan R, Hartman J, Assunção R, Mostashari F. A space-time permutation scan statistic for disease outbreak detection. *PLoS Med*. 2005;2(3):e59.

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-319.

Kendall-Taylor N, Kathomi C, Rimba K, Newton CR. Traditional healers and epilepsy treatment on the Kenyan coast. *Epilepsia*. 2008;49(9):1638-1639.

Kengne AP, Ledoux Fezeu L, Kum Awah P, Sobngwi E, Dongmo S, Mbanya JC. Nurse-led care for epilepsy at primary level in a rural health district in Cameroon. *Epilepsia*. 2008;49(9):1639-1642.

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(8):1293-1296.

Letendre SL, Ellis RJ, Everall I, Ances B, Bharti A, McCutchan JA. Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Med*. 2009;17(2):46-56.

Mac TL, Le VT, Vu AN, Preux PM, Ratsimbazafy V. AEDs availability and professional practices in delivery outlets in a city center in southern Vietnam. *Epilepsia*. 2006;47(2):330-334.

Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6(6):533-543.

Mac TL, Gaulier JM, Le VT, Vu AN, Preux PM, Ratsimbazafy V. Quality of antiepileptic drugs in Vietnam. *Epilepsy Res.* 2008;80(1):77-82.

Madhi SA, Madhi A, Petersen K, Khoosal M, Klugman KP. Impact of human immunodeficiency virus type 1 infection on the epidemiology and outcome of bacterial meningitis in South African children. *Int J Infect Dis* 2001;5(3):119-125.

Mbodj I, Ndiaye M, Sene F, Sow PS, Sow HD, Diagana M, Ndiaye IP, Diop AG. Prise en charge de l'état de mal épileptique dans les conditions de pays en développement. *Neurophysiol Clin.* 2000;30(3):165-169.

McLeod KS. Our sense of Snow: the myth of John Snow in medical geography. *Soc Sci Med.* 2000;50(7-8):923-935.

McMillen H. The adapting healer: pioneering through shifting epidemiological and sociocultural landscapes. *Soc Sci Med.* 2004;59(5):889-902.

Medina MT, Duron RM, Martinez L, Osorio JR, Estrada AL, Zuniga C, Cartagena D, Collins JS, Holden KR. Prevalence, incidence, and etiology of epilepsies in rural Honduras: the Salama Study. *Epilepsia.* 2005;46(1):124-131.

Meinardi H, Scott RA, Reis R, Sander JWAS. on behalf of the ILAE Commission on the developing world. The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. *Epilepsia.* 2001;42(1):136-44.

Miskov S. Gender differences in epilepsy. Joint meeting of the PULA congress with ALPS-ADRIA Neuroscience section: Gender differences in neurologic and Psychiatric disorders. *Acta Neuropsychiatrica.* 2009;21(S2):41-44.

Molyneux EM, Tembo M, Kayira K, Bwanaisa L, Mweneychanya J, Njobvu A, Forsyth H, Rogerson S, Walsh AL, Molyneux ME. The effect of HIV infection on paediatric bacterial meningitis in Blantyre, Malawi. *Arch Dis Child* 2003;88(12):1112-1118.

Montano SM, Villaran MV, Ylquimiche L, Figueroa JJ, Rodriguez S, Bautista CT, Gonzalez AE, Tsang VC, Gilman RH, Garcia HH. Neurocysticercosis: association between seizures, serology, and brain CT in rural Peru. *Neurology*. 2005;65(2):229-233.

Neuman RJ, Kwon J, Jilek-Aall L, et al. Genetic analysis of kifafa, a complex familial seizure disorder. *Am J Hum Genet*. 1995;57(4):902-910.

Ngoungou EB, Dulac O, Poudiougou B, Druet-Cabanac M, Dicko A, Mamadou Traore A, Coulibaly D, Farnarier G, Tuillas M, Keita MM, Kombila M, Doumbo OK, Preux PM. Epilepsy as a consequence of cerebral malaria in area in which malaria is endemic in Mali, West Africa. *Epilepsia*. 2006;47(5):873-879.

Ngoungou EB, Preux PM. Cerebral malaria and epilepsy. *Epilepsia*. 2008;49(S6):19-24.

Nicoletti A, Bartoloni A, Reggio A, Bartalesi F, Roselli M, Sofia V, Chavez JR, Barahona HG, Paradisi F, Cancrini G, Tsang VCW, Hall AJ. Epilepsy, cysticercosis, and toxocariasis. A population based case control study in rural Bolivia. *Neurology*. 2002;58(8):1256-1261.

Nicoletti A, Bartoloni A, Sofia V, Mantella A, Nsengiyumva G, Frescaline G, Preux PM. Epilepsy and toxicariasis: a case-control study in Burundi. *Epilepsia*. 2007;48(5):894-899.

Nkwi PN, Ndonko FT. The epileptic among the bamiléké of Maham in the Nde division, West Province of Cameroon. *Cult Med Psychiatry*. 1989;13(4):437-448.

Nubukpo P, Preux PM, Clement JP, Houinato D, Tuillas M, Aubreton C, Radji A, Grunitzky EK, Avode G, Tapie P. Comparaison des représentations socioculturelles des épilepsies en Limousin (France), au Togo et au Bénin (Afrique) *Med Trop*. 2003;63(2):143-150.

Odermatt P, Ly S, Simmala C, Angerth T, Phongsamouth V, Mac TL, Ratsimbazafy V, Gaulier JM, Strobel M, Preux PM. Availability and costs of antiepileptic drugs and quality of phenobarbital in Vientiane municipality, Lao PDR. *Neuroepidemiology*. 2007;28(3):169-174.

Odermatt P, Druet-Cabanac M, Preux PM. Programs for people with epilepsy—exploring innovative control options. *Epilepsia*. 2008;49(9):1643-1644.

Olafsson E, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. incidence of epilepsy in rural Iceland—a population based study. *Epilepsia*. 1996;37(10):951-955.

Osuntokun BO, Schoenberg BS, Nottidge VA, Adeuja A, Kale O, Adeyefa A, Bademosi O, Olumide A, Oyediran ABO, Pearson CA, Bolis CL. Research protocol for measuring the prevalence of neurologic disorders in developing countries, results of pilot study in Nigeria. *Neuroepidemiology*. 1982;1(3):143-153.

Oun A, Haldre S, Magi M. Incidence of adult epilepsy in Estonia. *Acta Neurol Scand*. 2003;108(4):245-251.

Persidsky Y, Ramirez SH, Haorah J, Kanmogne GD. Blood-brain barrier: structural components and function under physiologic and pathologic conditions. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2006;1(3):223-236.

Pion SD, Kaiser C, Boutros-Toni F, Cournil A, Taylor MM, Meredith SE, Stufe A, Bertocchi I, Kipp W, Preux PM, Boussinesq M. Epilepsy in onchocerciasis endemic areas: systematic review and meta-analysis of population-based surveys. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(6):e461.

Placencia M, Sander JWAS, Shorvon SD, Ellison RH, Cascante SM. Validation of a screening questionnaire for the detection of epileptic seizures in epidemiological studies. *Brain*. 1992;115(3):783-794.

Placencia M, Sander JWAS, Roman M, Madera A, Crespo F, Cascante S, Shorvon SD. The characteristic of epilepsy in a largely untreated population in rural Ecuador. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(3):320-325.

Potthoff RF, Whittinghill M. Testing for homogeneity in the Poisson distribution. *Biometrika*. 1966;53(1):183-190.

Preux PM, Druet-Cabanac M. Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-saharn Africa. *Lancet Neurol*. 2005;4(1):21-31.

Ridsdale L, Robins D, Cryer C, Williams H. Feasibility and effects of nurse run clinics for patients with epilepsy in general practice: randomised controlled trial. *Epilepsy Care Evaluation Group. BMJ*. 1997;314(7074):120-122.

Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizures: A population-based study. *Neurology*. 2007;69(19):1816-1822.

Salazar AM, Schwab K, Grafman JH. Penetrating injuries in the Vietnam war. Traumatic unconsciousness, epilepsy, and psychosocial outcome. *Neurosurg Clin N Am*. 1995;6(4):715-726.

Sander JWAS, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. National general practice study of epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet*. 1990;336(8726):1267-1271.

Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57). Department of Public Health, Tohoku University of Medicine, Sendai, Japan. 1960.

Senanayake N, Roman GC. Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bull World Health Organ*. 1993;71(2):247-258.

Shamansky SL, Glaser GH. Socioeconomic characteristics of childhood seizure disorders in the new heaven area: an epidemiological study. *Epilepsia*. 1979;20(5):457-474.

Sidenvall R, Forsgren L, Blomquist HK, Heijbel J. A community-based prospective incidence study of epileptic seizures in children. *Acta Paediatr*. 1993;82(1):62-65.

Shamji MF, Fric-Shamji EC, Benoit BG. Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral changes. *Neurosurg Rev*. 2009;32(3):275-284.

Shorvon SD and Farmer PJ. Epilepsy in Developing Countries: A Review of Epidemiological, Sociocultural, and Treatment Aspects. *Epilepsia*. 1988;29(S1):S36-S54.

Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol*. 2007;62(2):112-120.

Sirven JI. The silent gap between epilepsy surgery evaluations and clinical practice guidelines. *Eur J Neurol*. 2010;17(4):522-523.

Strzelczyk A, Haag A, Raupach H, Herrendorf G, Hamer HM, Rosenow F. Prospective evaluation of a post-stroke epilepsy risk scale. *J Neurol*. 2010;257(8):1322-1326.

Theodore WH, Spencer SS, Wiebe S, Langfitt JT, Ali A, Shafer PO, Berg AT, Vickrey BG. Epilepsy in North America: a report prepared under the auspices of the global campaign against epilepsy, the International Bureau for Epilepsy, the International League Against Epilepsy, and the World Health Organization. *Epilepsia*. 2006;47(10):1700-1722.

Thomas P, Arzimanoglou A. In: *Epilepsies 2ème édition*. Eds Masson, Paris 2001, 264pp.

Tomson T, Walczak T, Sillanpaa M, Sander JWAS. Sudden Unexpected Death in Epilepsy: A Review of Incidence and Risk Factors. *Epilepsia* 2005;46(S11):54-61.

Versteeg AC, Carter JA, Dzombo J, Neville BG, Newton CRJC. Seizure disorders among relatives of Kenyan children with severe falciparum malaria. *Trop Med Int Health*. 2003;8(1):12-16.

Wakefield JC, Kelsall JE, Morris SE. Clustering, cluster detection and spatial variation in risk. In: *Spatial epidemiology, Method and Applications*. Elliott P, Wakefield J, Best N, Briggs D. Eds Oxford University Press, New York 2006, 473pp.

Watts AE. The natural history of untreated epilepsy in a rural community in Africa. *Epilepsia*. 1992;33(3):464-468.

Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M; Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345(5):311-318.

Wilby J, Kainth A, Hawkins N, Epstein D, McIntosh H, McDaid C, Mason A, Golder S, O'Meara S, Sculpher M, Drummond M, Forbes C. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2005;9(15):1-157.

World Health Organization. Project Atlas: Country resources for neurological disorders. WHO, Geneva, Switzerland, 2004. Data available at: <http://apps.who.int/globalatlas/DataQuery/default.asp>

World Health Organization. Neurological disorders, public health challenges. WHO, Geneva, Switzerland, 2006.

Yerby MS. Clinical care of pregnant women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. *Epilepsia*. 2003;44(S3):33-40.

RESUME

Etude de l'épilepsie dans les pays tropicaux : caractéristiques, intérêts et limites de différents outils épidémiologiques

L'épilepsie est une pathologie neurologique fréquente et l'Organisation Mondiale de la Santé estime à près de 50 millions le nombre de sujets épileptiques dans le monde, 80% d'entre eux se trouvent dans les pays tropicaux. L'étude de l'épilepsie dans les pays industrialisés est réalisée au moyen de registres de population qui permettent par la collecte et le recoupement de multiples sources d'information sanitaires de décrire sa distribution en population générale. Les conditions sanitaires, économiques et politiques ne permettent pas la production d'indicateurs épidémiologiques de cette manière sous les latitudes tropicales. Afin de décrire l'important fardeau que représente l'épilepsie dans les pays tropicaux il est nécessaire de réaliser des enquêtes en population générale.

Au cours de cette thèse nous avons étudié l'intérêt de différents outils épidémiologiques pouvant contribuer à une meilleure connaissance de l'épilepsie afin de produire les données nécessaires, en termes de qualité et de représentativité, à la planification de programmes d'action adaptés.

Nous avons dans un premier temps évalué une méthodologie offrant la possibilité de simplifier le dépistage des sujets épileptiques (questionnaire aux chefs de famille), ce qui permettrait leur réalisation à plus large échelle. L'évaluation n'a pas conduit à la recommandation de l'outil mais des études spécifiques par maladie devront être menées à bien.

Dans un deuxième temps nous nous sommes intéressés aux informations recueillies dans 13 études réalisées en Afrique sub-saharienne. Cette étude nous a permis de décrire les caractéristiques ainsi que les facteurs de risque propres aux sujets épileptiques sous des latitudes tropicales et de dresser la liste des informations clés qui devraient être systématiquement collectées lors de tout travail épidémiologique chez des sujets épileptiques.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux relations pouvant exister entre différents facteurs de risque et la survenue de manifestations épileptiques par la réalisation d'un examen critique de la littérature scientifique et la réalisation d'une méta-analyse. Cette étude nous a permis d'étudier la force de la relation existant entre la cysticerose et l'épilepsie en Afrique et d'élaborer des recommandations méthodologiques pour les études restant à conduire sur le sujet pour définitivement conclure à une relation causale.

Enfin, au moyen des technologies d'information géographiques nous avons analysé la distribution spatiale des sujets épileptiques et des facteurs écologiques corrélés. Ces technologies d'information spatiale couplées aux moyens d'analyse géostatistique constituent un outil d'aide à la réalisation d'enquêtes, depuis leur mise en place, à l'identification de cluster de cas, et l'étude de relation avec certains facteurs étiologiques.

Ces derniers outils présentent un potentiel intéressant, notamment lors de la sélection de témoins associés aux cas en fonction de leur distribution spatiale, mais méritent d'être adaptés et évalués pour une généralisation dans le cadre d'études épidémiologiques. Ils pourraient permettre l'étude simultanée de divers facteurs de risques écologiques, socio-économiques, ainsi qu'une éventuelle prédisposition génétique.

La majorité des outils épidémiologiques que nous avons étudiés au cours de nos travaux, peuvent être mis en place dans de futures études épidémiologiques, parfois simultanément et devrait contribuer à la production de données de meilleure qualité permettant d'améliorer la connaissance de l'épilepsie dans les pays tropicaux.