

Université de Limoges

Ecole Doctorale Sciences biologiques et Santé (ED 615)

UMR-s INSERM 1094 NeuroEpidémiologie Tropicale

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

Discipline / Spécialité : Médecine / Santé Publique

Présentée et soutenue par

Jeremy Jost

Le 19 octobre 2018

**Les déterminants du déficit thérapeutique de l'épilepsie :
place de la qualité des antiépileptiques en Afrique sub-
Saharienne**

**Determinants of epilepsy treatment gap: place of the quality
of antiepileptic drugs in sub-Saharan Africa**

Thèse dirigée par Mme Voa RATSIMBAZAFY, Pharmacien des Hôpitaux, HDR

JURY

Président du Jury

M. Charles R NEWTON, Professeur de Psychiatrie, Université d'Oxford

Rapporteurs

Mme. Christine FERNANDEZ, Professeur de Pharmacie Clinique, Université Paris-Sud

M. Ley SANDER, Professeur de Neurologie, Université Collège de Londres

Examineurs

M. Pierre-Marie PREUX, Professeur d'Épidémiologie, Université de Limoges

M. Voa RATSIMBAZAFY, Pharmacien des Hôpitaux, CHU de Limoges

M. Pierre-Émile BRUAND, Pharmacien, Département Global Health, Sanofi

« L'ignorant affirme, le savant doute, le sage réfléchit »

Aristote

Remerciements

To Professor Ley Sander

I am greatly honored by your participation in the appraisal of my PhD thesis. Research on various aspects of epilepsy such as drug issues, patient care, epidemiology and epilepsy care in resource-poor settings owes you a great deal.

I had the opportunity to attend to one of your conferences in June 2014 in Limoges dealing with the comorbidity of epilepsy.

I have learned a lot from you and have been inspired.

Receive my sincere thanks for coming to the University of Limoges to review my Thesis.

A Madame le Professeur Christine Fernandez,

Merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à mon Jury de Thèse de Doctorat.

Vos travaux et implications ainsi que votre expertise en Pharmacie Clinique enrichiront nos réflexions et travaux futurs.

J'ai récemment eu la chance de bénéficier de vos conseils avisés et bienveillants pour mon évolution professionnelle, je vous adresse mes sincères remerciements pour cela.

Je souhaite que cette thèse soit l'expression de ma sincère et profonde gratitude.

To Professeur Charles Newton

Dear Master,

It is an honor to count you among my PhD Jury, your famous renown in epilepsy in tropical areas and in Neuroepidemiology is a model.

Your many advices and your availability throughout our discussions were of great significance to us and our Thesis.

Thank you for taking the time to join us in Limoges. Please consider this Thesis to be an expression of my deep and sincere respect.

A Monsieur le Professeur Pierre-Marie Preux,

Monsieur et Cher Maître,

Chaque jour passé à travailler avec vous est un apprentissage perpétuel. Votre renommée mondiale en Neuroépidémiologie et votre connaissance aiguisée des contextes socio-culturels de la zone tropicale sont une chance pour nous tous, d'autant que vous n'avez de cesse de partager ce savoir.

J'ai eu l'occasion d'écrire dans ma première Thèse, soutenue en 2013, que j'étais très honoré et admiratif d'évoluer à vos côtés. Nous sommes cinq ans plus tard et cet honneur et admiration sont toujours inchangés.

L'humanité de cette équipe de recherche est pour moi une très grande source de satisfaction et une force, elle est à l'image de la direction que vous lui donnez.

Je vous adresse mes sincères remerciements pour tous vos conseils, la confiance que vous m'accordez et les orientations que vous donnez à ma vie professionnelle. Je vous dois énormément, voyez en cette thèse mon profond respect et reconnaissance à votre égard.

A Madame le Docteur Voa Ratsimbazafy,

Madame et Cher Maître,

Chère Amie,

Notre première rencontre date d'octobre 2011 où pour la première fois nous avons échangé sur la Pharmacie Clinique et la Recherche. Un long chemin a été parcouru depuis. Nos batailles et convictions communes commencent à porter leurs fruits.

Votre humanité, votre bienveillance pour les étudiants et vos collègues, votre résilience sont un modèle que chacun devrait suivre.

Je suis fier de prolonger l'œuvre que vous construisez depuis longtemps. Vous m'avez offert la liberté d'expression et m'avez guidé vers le bâton de Maréchal. Cet accomplissement ne serait rien sans vous. Que cette Thèse soit le témoin de mon éternelle gratitude et Amitié.

A Monsieur le Docteur Pierre-Émile Bruand,

Monsieur et Cher Ami,

Merci d'avoir accepté de prendre part à ce Jury de Thèse. Le département Global Health de Sanofi et le département des programmes santé mentale et épilepsie que vous dirigez sont un soutien indispensable pour nous chercheurs dans l'accomplissement de nos travaux.

Votre disponibilité, votre humanité et votre bienveillance sont extrêmement appréciables. J'ai toujours plaisir à échanger avec vous aussi bien sur des sujets touchant nos domaines d'expertise comme l'épilepsie mais également sur des sujets aussi divers et variés que la recherche, en vain, du type d' « oiseau » que nous avons eu « plaisir » à déguster à Phnom-Penh.

Mes sincères remerciements d'être présent parmi nous en cette date qui symbolise la fin de mes études.

Un Grand Merci

A l'équipe de Sanofi, ex-département accès aux médicaments, maintenant Global Health program, **Daniel Gérard, Brigitte Charron, Mathieu Faliph, Philippe Moneton, François Bompert, Luc Kuykens.**

A tous nos Amis d'Afrique sub-Saharienne, pour leur aide et contribution qui ont permis la réussite de ce projet, **Professeur Edgard Brice Ngoungou, Professeur Adeline Raharivelo, Professeur Bebene Bandzouzi, Professeur Dismand Houinato, Docteur Corine Houehanou, Professeur Athanase Millogo, Docteur Eve Ouedraogo, Docteur Ryan Wagner, Docteur Fezile Mdluli, Docteur Symon Karuiki,**

A l'équipe du laboratoire UCB Pharma, pour leur aide au Rwanda, **Docteur Dirk Teuwen, Docteur Fidele Sebera,**

A nos collègues Français pour toutes les contributions sur les analyses des échantillons, **Docteur Guihlem Sivadier, Docteur Alassane Ba, Docteur Cyril Jousse, Docteur Mounir Traikia, Docteur Hanh Dufat, Docteur Annabelle Dugay,** et à tous les étudiants en Master qui ont contribué à ce travail.

Au **Professeur Michel Dumas,** pour vos conseils toujours avisés et bienveillants, et pour ce précieux héritage que vous nous avez laissé,

A tous les membres de cette belle équipe UMR Inserm 1094 et surtout **Farid, Émilie, Benoit, Daniel, Bello, Pascale, Élisabeth.**

Aux membres et personnels de l'Institut d'Epidémiologie et de Neurologie Tropicale, Faculté de Médecine de Limoges,

Aux membres de la Pharmacie à Usage Intérieur du CHU de Limoges, avec une spéciale dédicace pour **Coralie, Nathalie, Marie-Agnès, Gaëlle, Sonia, Antoine.**

Mes sincères remerciements

A **Louis**, mon fils,

Tu es un tourbillon de bonheur, tu nous insuffles à chaque instant une énergie, une vitalité, un sourire qui pourrait nous faire défaut de temps en temps. Tu combles tes parents chaque jour qui passe,

A **Samantha**, mon étoile, mon repère, je te suis infiniment reconnaissant pour ton amour, ton accompagnement et ton soutien à tout instant,

A ma mère, **Nicole**, pour m'avoir offert tout l'environnement nécessaire pour en arriver là et ton soutien indéfectible depuis le début, Merci.

Ma sœur, **Mélanie**, mon beau-frère, **Guillaume**, ma grande nièce, **Valentine**, ma moyenne nièce, **Manon**, mon petit neveu, **Arthur**, pour tous leurs encouragements et leur soutien, une Famille formidable !!!

A Ma belle-famille, **Marie-Claire**, **Pascal** et **Jennifer**, pour cette générosité, cette joie de vivre, et ce cœur, qui adoucissent la vie et la rend si agréable !!!

A Ma belle-famille élargie, **Pierrette** et **Vincent**, **Georgette** et **Édouard**, **Patricia**, **Jean-Luc**, **Laura** et **Sara**, **Brigitte**, **Fred** et **Mélanie 2**, **Denis** et **Linda**, **Mélanie 3** et **Romain** accompagnés de la douce **Elina** et du petit **Timéo**, pour ces moments de convivialités et de festivités toujours aussi intenses et qui permettent de s'évader un instant !!

A Ma belle-famille très élargie, **Eric** et **Corinne**, **Alice**, **Juju** et **Ben**, avec la fougueuse **Léonie** et la belle **Telma**, **Gilles** et **Patou**, **Christine** et **Domi**, les frères **pétards**, pour leur aide et leur présence immuable, mais aussi leur festivité sans limite qui est tant appréciable,

A mes Amis d'enfance, **Flo** et **Pauline**, **Chris** et **Mathilde**, **Jerem** et **Anna**, **Mathew** et **Lauraine**, et toute la tribu de petits, **Valentin**, **Sacha**, **Timoé**, **Maxine**, **Alice** !!! pour une Amitié sans faille depuis 32 ans !!

A mes amis des bancs de la faculté, **David** et **Camille**, **Amandine**, **Anne-Sophie**, **Anja**, **Marie**, **Mathilde** et **Rémi**, **Michal**, **Armand**, **Got**, **Nico**, **Thomas**, pour toutes ces aventures qui ont surement raccourci notre espérance de vie !!

A mes Agenais de cœur, **Soizic** et **Maxime** alias Ange 2, **Margot** et **Agathe**, pour mon éducation à La Vrai Musique, pour ces moments si agréables passés ensemble, et tous les prochains !!

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Résumé

En Afrique subsaharienne, l'épilepsie reste un problème de santé publique majeur. En plus d'un manque de ressources en soins de santé, y compris de personnel et d'infrastructures, le déficit thérapeutique élevé dans la prise en charge de l'épilepsie, est une source de préoccupation. Seuls quelques antiépileptiques de première ligne sont disponibles et la qualité de ces médicaments pourrait poser d'autres problèmes. Actuellement, quelques données sont disponibles pour répondre à la question de la qualité des antiépileptiques dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire. Deux études ont montré que la proportion de médicaments de mauvaise qualité varie de 13,7% pour le phénobarbital en Mauritanie à 65,0% pour la phénytoïne, la carbamazépine et le valproate de sodium au Vietnam.

L'objectif de cette étude était d'évaluer les déterminants du déficit thérapeutique des personnes vivant avec l'épilepsie dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Les objectifs de recherche étaient d'identifier et de décrire les programmes d'intervention visant à améliorer la prise en charge médicamenteuse, d'extraire les déterminants sociaux du déficit thérapeutique, d'évaluer la qualité des antiépileptiques disponibles en Afrique subsaharienne et de mesurer la disponibilité, le coût et l'accessibilité financière des antiépileptiques en Afrique subsaharienne.

Le schéma d'étude pour l'évaluation des interventions et des déterminants sociaux était une revue systématique de la littérature. Pour les questions de qualité, de disponibilité, de coût et d'accessibilité, une étude transversale multicentrique a été réalisée dans 9 pays d'Afrique subsaharienne avec un protocole de collecte de données et d'échantillons identique. Dans chaque pays, les zones urbaines et rurales ont été systématiquement étudiées de la même manière, en explorant à la fois la chaîne d'approvisionnement officielle et le secteur illicite. Toutes les structures où un patient pouvait acheter ou obtenir des antiépileptiques ont été étudiées.

Les soins communautaires et le personnel paramédical ont été des facteurs de succès dans ces pays où les ressources médicales sont limitées. L'adhésion thérapeutique était l'une des pierres

angulaires dans la prise en charge médicamenteuse des personnes vivant avec l'épilepsie, souvent mal ou peu maîtrisée. L'éducation thérapeutique des patients était une dimension prometteuse à développer. Au total, 32,3 % des comprimés étaient de mauvaise qualité, mais aucune différence statistique n'a été observée entre les sites de collectes. La carbamazépine (38,7 % [intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %)] : 21,8 - 57,8) et la phénytoïne 83,3 % (IC 95 % : 35,8 - 99,5) présentaient la proportion la plus élevée de « substandards », principalement en raison d'une mauvaise dissolution. Le valproate de sodium était l'antiépileptique avec la qualité la plus mauvaise (32,1 % ; IC à 95 %, 15,8 - 42,3). Le phénobarbital (94,1 % ; IC à 95 % 80,3 - 99,2) possédait la meilleure qualité. La prévalence d'antiépileptiques de mauvaise qualité augmentait pour les échantillons distribués par une structure publique (Odds Ratio OR, 9,9 ; IC à 95 %, 1,2-84,1 ; $p < 0,04$) ainsi que ceux fabriqués en Chine (OR, 119,8 ; IC 95 %, 8,7-1651,9 ; $p < 0,001$). De même cette prévalence augmentait lorsqu'ils étaient stockés dans de mauvaises conditions (OR, 5,4 ; IC à 95 %, 1,2-24,1 ; $p < 0,03$). Le phénobarbital et les formes génériques étaient les plus accessibles, mais les moins disponibles principalement dans le secteur privé, chaîne d'approvisionnement ayant le plus grand réseau de distribution dans ces pays.

Le rôle du pharmacien et du personnel paramédical devrait être renforcé. Aucune contrefaçon n'a été observée pour les antiépileptiques dans cette étude. Cependant, des conditions de stockage inadéquates, comprenant le manque de contrôle de la température et de l'humidité, sont susceptibles de conduire à des médicaments inefficaces voire dangereux, même lorsque des antiépileptiques de bonne qualité sont initialement importés. Le déconditionnement, pratique courante et potentiellement dangereuse, doit être supervisée et sécurisée. La production locale d'antiépileptiques a plusieurs aspects positifs pour diminuer le déficit thérapeutique en agissant sur l'accessibilité géographique, financière et sur la qualité des médicaments. Le programme de pré-qualification de l'OMS a permis d'améliorer considérablement la gestion des maladies dans les pays en développement. L'inclusion des antiépileptiques dans ce programme constituerait une amélioration certaine pour les personnes vivant avec l'épilepsie.

Abstract

In sub-Saharan Africa, epilepsy remains a neglected public health issue. In addition to a lack of trained healthcare resources, including staff and infrastructure, the high epilepsy treatment gap has been a source of concern. Only a few major first-line antiepileptic drugs are readily available and the quality of these drugs could pose further issues. Currently, there are a few data available to address the question of the quality of antiepileptic drugs in low- and middle-income countries. Two studies have shown the proportion of poor-quality drugs to range from 13.7% for phenobarbital in Mauritania to 65,0% for phenytoin, carbamazepine, and sodium valproate in Vietnam.

The aim of this study was to assess the determinants of the treatment gap of people living with epilepsy in low- and middle-income countries. Research objectives were to identify and describe intervention programmes aimed at improving drug management, to extract social determinants of the treatment gap, to evaluate the quality of antiepileptic drugs available in sub-Saharan Africa and to measure the availability, cost and affordability of antiepileptic drugs in sub-Saharan Africa.

The study design for intervention and social determinants assessment was a systematic literature review. For quality, availability, cost and affordability issues a multicentre cross-sectional study has been carried out in 9 sub-Saharan Africa countries with an identical data and sample collection protocol. In each country, urban and rural areas have been systematically investigated in the same manner, exploring both the official supply chain and the illicit system in each setting. All the structures where a patient could buy or obtain antiepileptic drugs have been investigated.

Community-based care and allied health staff were success factors in resource limited settings. Adherence to treatment has been pointed out to be a corner stone of people living with epilepsy drug management, poorly and slightly controlled. Therapeutic patient education was a promising dimension to be developed. Overall 32.3% of the tablets were of poor quality, but no statistical difference was observed across the sites. Carbamazepine (38.7% [95% Confidence Interval (95%CI)]: 21.8 – 57.8) and phenytoin 83.3% (95% CI 35.8 – 99.5) had the highest proportion of substandard quality, mainly due to dissolution failure. Sodium valproate was the

antiepileptic drug with the poorest quality (32.1%; 95% CI 15.8 – 42.3). Phenobarbital (94.1%; 95% CI 80.3 – 99.2) had better quality. Prevalence of substandard quality increased in samples supplied from a public structure (Odds Ratio (OR), 9.9; 95% CI 1.2-84.1; $p < .04$) as well as those manufactured in China (OR, 119.8; CI 8.7-1651.9; $p < .001$). The prevalence of antiepileptic drugs with bad quality increased when improperly stored (OR, 5.4; 95% CI 1.2-24.1; $p < .03$). Phenobarbital and generic formulations remained the most affordable antiepileptic drugs but the least available mainly in the private sector, the supply chain with the largest distribution network in countries.

The role of pharmacist and other allied staffs should be enhanced. No counterfeiting has been observed for antiepileptic drugs in this study. However, inadequate storage conditions, including the lack of temperature and humidity control, are likely to lead to ineffective and maybe dangerous antiepileptic drugs, even when good quality antiepileptic drugs are initially imported. Unpacking practice, common and potentially dangerous, must be supervised and secured. Local production of antiepileptic drugs has several positive aspects for decreasing treatment gap by enhancing geographical, financial accessibility and quality of drugs. WHO prequalification program has produced great improvement in diseases management in developing countries. Inclusion of antiepileptic drugs in this program may be highly profitable for people living with epilepsy.

Table des matières

Remerciements	3
Résumé	12
Abstract.....	14
Table des matières	16
Liste des abréviations	19
Table des illustrations.....	21
Table des tableaux.....	23
Liste des articles	24
Liste des annexes	25
I. Introduction	27
II. Chapitre 1 : L'épilepsie.....	29
1 Généralités sur l'épilepsie.....	29
1.1 Définition	29
1.2 Étiologies.....	30
1.3 Physiopathologie, facteurs facilitant les crises.....	31
1.3.1 Physiopathologie.....	29
1.3.2 Facteurs facilitant les crises	34
1.4 Diagnostic.....	35
1.5 Définition et classification des crises d'épilepsies	37
1.5.1 Crises d'épilepsie généralisées	38
1.5.2 Crises d'épilepsie partielles ou focales	40
1.6 Etat de mal épileptique : Status epilepticus.....	41
2 Épidémiologie.....	42
III. Chapitre 2 : Thérapeutiques.....	45
1 Généralités.....	45
2 Stratégies de prise en charge	48
2.1 Stratégies médicamenteuses	48
2.2 Algorithmes décisionnels de prise en charge médicamenteuse.....	50
2.2.1 Épilepsie généralisée idiopathique	50
2.2.2 Épilepsie partielle idiopathique.....	50
2.3 Chirurgie.....	51
2.4 Autres options.....	51
2.4.1 Stimulation vagale	51
2.4.2 Régime cétogène	52
2.5 Particularités de la prise en charge des femmes enceintes	53
2.6 Epilepsie pharmacorésistante	55
3 Focus sur les problématiques de prise en charge thérapeutique inhérentes aux pays en développement	57
3.1 Perceptions socio-culturelles	57
3.2 Antiépileptiques disponibles dans les pays en développement.....	58
3.3 Notion de déficit thérapeutique (treatment gap)	62
4 La qualité des médicaments.....	75
4.1 Définition	75

4.2	Substandards et contrefaçons.....	77
5	Connaissances scientifiques actuelles et questions en suspens concernant les antiépileptiques.....	79
IV.	Chapitre 3 : Objectifs de la thèse.....	92
1	Objectif général.....	92
2	Objectifs spécifiques.....	92
V.	Chapitre 4 : Revue de la littérature des déterminants sociaux du déficit thérapeutique.....	93
1	Déterminants sociaux identifiés.....	106
1.1	Améliorer l'accessibilité géographique.....	106
1.2	Améliorer l'accessibilité économique.....	107
1.3	Impliquer davantage les ressources paramédicales et pharmaceutiques et mutualiser les ressources.....	107
1.4	Éduquer le patient par des approches d'éducation thérapeutique.....	108
VI.	Chapitre 5 : Qualité des antiépileptiques disponibles en Afrique sub-saharienne.....	110
1	Généralités.....	110
2	Présentation du programme QUAEDAf.....	113
2.1	Objectifs du programme.....	113
2.2	Méthode.....	114
2.2.1	Description du choix des zones d'étude du programme.....	114
2.2.1.1	Zones d'étude au Gabon.....	120
2.2.1.2	Zones d'étude au Kenya.....	121
2.2.1.3	Zones d'étude à Madagascar.....	122
2.2.1.4	Zones d'étude en Afrique du Sud.....	123
2.2.1.5	Zones d'étude au Burkina-Faso.....	124
2.2.1.6	Zones d'étude au Burundi.....	125
2.2.1.7	Zones d'étude au Rwanda.....	126
2.2.1.8	Zones d'étude au Bénin.....	127
2.2.1.9	Zones d'étude en République du Congo.....	128
2.2.2	Méthode d'échantillonnage.....	129
2.2.3	Données collectées.....	130
2.2.3.1	Données liées aux médicaments.....	130
2.2.3.2	Données liées aux conditions climatiques.....	131
2.2.3.3	Données liées aux conditions de stockage.....	131
2.2.4	Considérations éthiques.....	132
2.2.5	Financement du programme.....	132
2.2.6	Faisabilité du programme.....	132
3	Présentation du programme ancillaire STAETrop.....	133
4	Résultats.....	135
4.1	État d'avancement du programme QUAEDAf.....	135
4.2	Résultats sur la qualité des antiépileptiques.....	135
4.3	Résultats complémentaires de l'étude STAETrop.....	147
4.3.1	Échantillons de carbamazépine.....	147
4.3.2	Échantillons de valproate de sodium.....	158
VII.	Chapitre 6 : Disponibilité, coût et accessibilité financière des antiépileptiques en Afrique sub-saharienne.....	161
1	Généralités.....	161
2	Méthode.....	162
2.1	Recueil des données.....	163
2.2	Méthode d'ajustement pour la comparaison entre les pays.....	164
2.3	Évaluation de l'accessibilité financière.....	167
3	Résultats.....	169
3.1	Secteur officiel (public/privé).....	178
3.1.1	Disponibilité.....	178
3.1.2	Coût et accessibilité financière.....	179

3.2	Secteur non officiel.....	182
VIII.	Chapitre 7 : Discussion générale	183
1	Synthèse des principaux résultats.....	183
2	Discussion	185
3	Synthèse des principales recommandations.....	198
IX.	Chapitre 8 : Conclusion et perspectives.....	199
	Références	201
	Annexes	217
	Conférences invitées	300
	Communications orales	302
	Communications affichées	303
	Autres travaux et contribution	304

Liste des abréviations

\$US	\$ United States
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPA	Acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATC	Anatomique Thérapeutique Chimique (classification)
BDSP	Banque de Données de Santé Publique
BIE	Bureau International contre l'Epilepsie
BP	British Pharmacopeia
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPLC	Bonne Pratique des Laboratoires de contrôles
CNRS	Centre national de la recherche scientifique
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes
CRS	Chemical Reference Substances
CTA	Coût de traitement annuel
CTJ	Coût de traitement journalier
DAD	Diod Array Detector
DALY	Disability-adjusted life year
DCI	Dénomination Commune Internationale
DMP	Direction du Médicament et de la Pharmacie
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines
EEG	Electro-Encéphalogramme
EU	Union Européenne
GABA	Acide γ -aminobutyrique
GLUT-1	Glucose transporter 1
GMP	Good Manufacturing Practices
H2O	Eau
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HT	Hors-Taxes
IDH	Indice de développement humain
IENT	Institut d'Epidémiologie neurologique et de Neurologie Tropicale
ILAE	International League Against Epilepsy
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IRACM	Institut de Recherche anti-contrefaçon des médicaments
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LC-MS	Liquid Chromatography – Mass Spectrometry
LCQN	Laboratoire de Contrôles Qualité Nationaux
LIC	Low Income Country
LME	Liste des Médicaments Essentiels
LMIC	Lower-Middle Income Country
LP	Libération Prolongée
MeSH	Medical Subject Heading
NMDA	Acide N-méthyl-D-aspartique
NQCL	National Quality Control Laboratory
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies

PA	Principe Actif
PB	Phénobarbital
PED	Pays en développement
pH	Potentiel Hydrogène
PHY	Phénytoïne
PI	Pharmacopée Internationale
PIB	Produit Intérieur Brut
PNB	Produit National Brut
PPA	Parité du Pouvoir d'Achat
QTOF	Quadripole-time-of-flight
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RNB	Revenu National Brut
TTC	Toutes Taxes Comprises
UMA	Uniformité de Masse
UMIC	Upper-Middle Income Country
UMR	Unité Mixte de Recherche
USA	United States of America
USP	United State Pharmacopeia
UV	Ultra-Violet
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
WHO	World Health Organization

Table des illustrations

Figure 1 : Molécule de glutamate	33
Figure 2 : Acide gamma-amino butyrique	33
Figure 3 : Répartition des DALYs perdus liées à l'épilepsie, 2002 (Leonardi and Ustun, 2002).....	43
Figure 4 : Taux de fécondité en 2017 (source : Population Bureau Reference 2017, World Population Data Sheet).....	54
Figure 5 : Magnitude du déficit thérapeutique par catégorie de pays, classement de la Banque Mondiale (Meyer et al., 2010)	63
Figure 6 : Dépenses de santé par habitant en 2010 (Newton and Garcia, 2012)	64
Figure 7 : Pays inclus dans le programme QUAEDAf (en jaune les pays francophones, en rouge les pays anglophones).....	114
Figure 8 : Communautés Économiques Régionales en Afrique (source : Nations Unis, Commission économique pour l'Afrique).....	115
Figure 9 : Précipitations mensuelles moyennes (source : service météorologiques National Oceanic and Atmospheric Administration).....	118
Figure 10 : Répartition géographique des pays inclus dans le programme QUAEDAf.....	119
Figure 11 : Zones d'étude au Gabon (jaune : zone urbaine)	120
Figure 12 : Zones d'étude au Kenya (jaune : zone urbaine ; rouge : zone rurale)	121
Figure 13 : Zones d'étude à Madagascar (jaune : zone urbaine ; rouge : zone rurale).....	122
Figure 14 : Zones d'étude en Afrique du Sud (jaune : zone urbaine ; rouge : zone rurale).....	123
Figure 15 : Zones d'étude au Burkina-Faso (jaune : zone urbaine ; rouge : zone rurale).....	124
Figure 16 : zones d'étude au Burundi (jaune : zone urbaine ; rouge : zones rurales).....	125
Figure 17 : Zones d'étude au Rwanda (jaune : zone urbaine ; rouge : zones rurales).....	126
Figure 18 : Zones d'étude au Bénin (zone urbaine : jaune; zones rurales : rouge).....	127
Figure 19 : Zones d'étude en République du Congo (zone urbaine : jaune; zones rurales : rouge)	128
Figure 20 : Échantillons de carbamazépine libération prolongée après une exposition de 1 mois à 45°C et 99,9% d'humidité relative	147
Figure 21 : Échantillons de carbamazépine à libération immédiate à t0 et après une exposition de 3 mois à 75,0% et 99,9% d'humidité relative.....	148
Figure 22 : Spectres FTIR-ATR d'un échantillon de carbamazépine à 200 mg provenant d'Inde, exposé à 99% d'humidité relative pendant 1 et 3 mois	149
Figure 23 : Spectres FTIR-ATR d'un échantillon de carbamazépine à 200 mg provenant de Chine, exposé à 99% d'humidité relative pendant 1 et 3 mois	150
Figure 24 : Thermogrammes d'un échantillon de carbamazépine à 200 mg à libération immédiate provenant de Chine, à toutes les conditions d'expositions et temps d'analyse	152

Figure 25 : Thermogrammes d'un échantillon de carbamazépine à 200 mg à libération immédiate provenant d'Inde, à toutes les conditions d'expositions et temps d'analyse	152
Figure 26 : Thermogrammes d'un échantillon de carbamazépine à 200 mg à libération prolongée (TégrétoL LP) provenant d'Italie, à toutes les conditions d'expositions et temps d'analyse	153
Figure 27 : Test de dissolution de carbamazépine à 200 mg à libération immédiate fabriquée en Chine après 60 minutes d'essai, à gauche résultat obtenu pour un comprimé exposé 3 mois à 45 °C et 75% d'HR ; à droite comprimé exposé 3 mois à 45 °C et 99% d'HR.	154
Figure 28 : Test de dissolution, après 60 minutes d'essai, de carbamazépine à 200 mg libération immédiate fabriquée en Chine, échantillonnée à Antananarivo, en zone urbaine, auprès d'un vendeur illégal.....	155
Figure 29 : Résultats du test de dissolution après 60 minutes, pour des échantillons de carbamazépine à libération immédiate dosés à 200 mg, fabriqués en Inde, exposés à 45°C et 75% d'HR (couleur vert) et à 45°C et 99% d'HR (couleur rouge), avec (trait en pointillé) et sans emballage (trait plein).....	156
Figure 30 : Résultats du test de dissolution après 60 minutes, pour des échantillons de carbamazépine à libération immédiate dosés à 200 mg, fabriqués en Chine, exposés à 45°C et 75% d'HR (couleur vert) et à 45°C et 99% d'HR (couleur rouge), avec (trait en pointillé) et sans emballage (trait plein).....	156
Figure 31 : Résultats du test de dissolution après 60 minutes, pour des échantillons de carbamazépine à libération immédiate dosés à 200 mg, fabriqués en Inde, exposés à 45°C et 75% d'HR (couleur vert) et à 45°C et 99% d'HR (couleur rouge), avec (trait en pointillé) et sans emballage (trait plein).....	157
Figure 32 : Comprimés de valproate de sodium gastro-résistants (fabriqués en Belgique, couleur orange, dosage à 200 mg ; et fabriqués en Inde, couleur rouge, dosage à 200 mg comprimé rond, 500 mg comprimé oval) AVANT exposition à 45°C et 75% d'humidité relative sans emballage.....	158
Figure 33 : Comprimés de valproate de sodium gastro-résistants (fabriqués en Belgique, couleur orange, dosage à 200 mg ; et fabriqués en Inde, couleur rouge, dosage à 200 mg comprimé rond, 500 mg comprimé oval) APRES exposition à 45°C et 75% d'humidité relative sans emballage.....	158
Figure 34 : Comprimés de valproate de sodium gastro-résistants dosés à 200 mg (fabriqués en Espagne) après exposition à 45°C et 75% d'humidité relative sans emballage	159
Figure 35 : Résultats du test de dissolution, phase acide 0,1 M HCl, d'échantillons de valproate de sodium gastro-résistants dosés à 200 mg, fabriqués en Inde, échantillonnés à Mombasa (Kenya) dans une pharmacie.....	160
Figure 36 : Méthode de calcul des facteurs de correction pour tenir compte de l'inflation/déflation d'un pays.....	166
Figure 37 : Echantillon obtenu sur une vente illicite au Gabon en 2014.....	182
Figure 38 : Dimensions du déficit thérapeutique.....	188

Table des tableaux

Tableau 1 : Outils accessibles pour le diagnostic et le monitoring de l'épilepsie par régions investiguées par l'OMS en 2005 (Dua <i>et al.</i> , 2006).....	36
Tableau 2 : Antiépileptiques commercialisés en France en 2018.....	47
Tableau 3 : Principales indications AMM des antiépileptiques.....	49
Tableau 4 : Variabilité des coûts des doses journalières de certains antiépileptiques relative au coût journalier du phénobarbital.....	60
Tableau 5 : Récapitulatif des posologies d'antiépileptiques principalement prescrits dans les pays en développement.....	62
Tableau 6 : Caractéristiques des pays inclus dans le programme QUAEDAF.....	117
Tableau 7 : Données recueillies concernant les échantillons d'antiépileptiques.....	130
Tableau 8 : État d'avancement du programme QUAEDAF.....	135
Tableau 9 : Facteur de déflation/facteur d'inflation pour les pays enquêtés en 2016 et en 2017, année de base 2014 (source : base de données de la banque mondiale.....	166
Tableau 10 : Taux de conversion implicite de parité du pouvoir d'achat (PPA) pour les pays enquêtés en 2016 et en 2017, année de base 2014 (source : base de données de la banque mondiale).....	166
Tableau 11 : Salaire journalier minimal d'un employé du service public en 2017 et ajusté à l'année de base.....	167
Tableau 12 : Dose Usuelle Journalière pour les antiépileptiques majeurs.....	168
Tableau 13 : Ratio du Prix Médian brut et ajusté, accessibilité financière en Afrique du Sud, au Rwanda et au Burundi.....	175
Tableau 14 : Ratio du Prix Médian brut et ajusté, accessibilité financière à Madagascar et au Burkina-Faso.....	176
Tableau 15 : Ratio du Prix Médian brut et ajusté, accessibilité financière au Gabon, au Kenya et en France.....	177
Tableau 16 : Cout de traitement annuel ajusté (CTAa) de l'antiépileptique (générique ou spécialité de référence) le plus disponible relatif au CTAa du phénobarbital le plus disponible (générique ou spécialité de référence).....	181
Tableau 17 : Prix médian unitaire ajusté (PMUa) de l'antiépileptique (générique ou spécialité de référence) le plus disponible relatif au PMUa du phénobarbital le plus disponible (générique ou spécialité de référence).....	181

Liste des articles

Article 1 : Description des aspects spécifiques de la prise en charge thérapeutique de l'épilepsie dans le contexte socio-économique des pays en voie de développement p66

Jost J, Millogo A, Preux P-M. Antiepileptic treatment in developing countries. *Journal Current Pharmaceutical Design*. 2017; 23(00):1-9. DOI:10.2174/1381612823666170809103202. PubMed PMID: 28799515.

Impact Factor 2017 : 2,757

Article 2 : Étude préliminaire sur la disponibilité et la qualité des antiépileptiques à Madagascar p82

Nizard M, **Jost J**, Tanamasoandro R, Andriambolona R, Megherbi M, Solofomalala G, Marquet P, Preux P-M, Ratsimbazafy V. Overview of accessibility and quality of antiepileptic drugs in Madagascar. *Seizure*. 2016 Aug 1;41:134-140. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.07.015. Epub 2016 Aug 1. PubMed PMID: 27552381.

Impact Factor 2016 : 2,448

Article 3 : Revue sur les initiatives pour améliorer la prise en charge médicamenteuse dans les pays en développement p97

Jost J, Moyano LM, Auditeau E, Nizard M, Ratsimbazafy V, Preux P-M. Interventional programs to improve therapeutic management of people with epilepsy in low- and middle- Income countries. *Epilepsy and Behavior*. 2018 Feb 2. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.01.011. PubMed PMID: 29398627.

Impact Factor 2017 : 2,600

Article 4 : Étude sur la qualité des antiépileptiques au Gabon, Kenya et à Madagascar p136

Jost J, Ratsimbazafy V, Nguyen TT, Nguyen TL, Dufat H, Dugay A, Sivadier G, Ba A, Lerembour M, Traika M, Jousse C, Nguyen T, Dufat H, Auditeau E, Raharivelo A, Ngoungou EB, Karuiki S, Newton CR, Preux P-M. Quality of antiepileptic drugs in sub-Saharan Africa: a study in Kenya, Gabon and Madagascar. *Epilepsia*. 2018 Jul;59(7):1351-1361. DOI: 10.1111/epi.14445 PubMed PMID: 29893991

Impact Factor 2017 : 5,067

Article 5 : Étude sur la disponibilité et le cout des antiépileptiques à Antananarivo p170

Jost J, Raharivelo A, Ratsimbazafy V, Newton CR, Preux P-M. Availability and cost of major and first-line antiepileptic drugs: a comprehensive evaluation in the capital of Madagascar. *SpringerPlus*. 2016;5:1726. DOI: 10.1186/s40064-016-3409-5. PubMed PMID: 27777862.

Impact Factor 2016 : 1,130

Article 6 : Revue sur les options galéniques possibles pour diminuer le déficit thérapeutique p275

Jost J, Preux P-M, Druet-Cabanac M, Ratsimbazafy V. How to reduce the treatment gap for people with epilepsy in resource-limited settings by innovative galenic formulations: A review of the current situation, overview of potential techniques, interests and limits. *Epilepsy Research*. 2016 Jan;119:49-61. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.10.004. PubMed PMID: 26656179.

Impact Factor 2015 : 2,367

Liste des annexes

Annexe 1 : Profil de santé du Gabon publié par l'OMS.....	217
Annexe 2 : Profil de santé du Kenya publié par l'OMS.....	220
Annexe 3 : Profil de santé de Madagascar publié par l'OMS.....	223
Annexe 4 : Profil de santé de l’Afrique du Sud publié par l'OMS	226
Annexe 5 : Profil de santé du Burkina Faso publié par l'OMS	229
Annexe 6 : Profil de santé du Burundi publié par l'OMS.....	232
Annexe 7 : Profil de santé du Rwanda publié par l'OMS	235
Annexe 8 : Profil de santé du Bénin publié par l'OMS	238
Annexe 9 : Profil de santé du Congo publié par l'OMS.....	241
Annexe 10 : Questionnaire pour le recueil des données sur les conditions de stockages et d’approvisionnement des antiépileptiques.....	244
Annexe 11 : Autoquestionnaire sur les connaissances, attitudes et pratiques des professionnels de santé dispensant des médicaments, en Français.....	246
Annexe 12 : Autoquestionnaire sur les connaissances, attitudes et pratiques des professionnels de santé dispensant des médicaments, en Anglais.....	250
Annexe 13 : Autoquestionnaire sur les connaissances, attitudes et pratiques des professionnels de santé dispensant des médicaments, en Swahili.....	253
Annexe 14 : Autoquestionnaire sur les connaissances, attitudes et pratiques des professionnels de santé dispensant des médicaments, en Malgache	256
Annexe 15 : Autorisation éthique et de recherche pour le Rwanda.....	260
Annexe 16 : Autorisation éthique et de recherche pour Madagascar.....	262
Annexe 17 : Autorisation éthique et de recherche pour le Burkina-Faso	263
Annexe 18 : Autorisation éthique et de recherche pour le Bénin	265
Annexe 19 : Autorisation éthique et de recherche pour l'Afrique du Sud	267
Annexe 20 : Formulaire de consentement écrit pour les participants en Afrique du Sud	269
Annexe 21 : Bandes caractéristiques de spectre ATR-FTIR de carbamazépine en comparaisons de différentes formes cristallines.....	272
Annexe 22 : Thermogrammes de DSC de différentes formes cristallines de carbamazépine.....	273
Annexe 23 : Article sur les options galéniques envisageables pour diminuer le déficit thérapeutique dans le contexte des pays en développement, <i>Epilepsy Research</i>	275
Annexe 24 : Grant de la Fondation Pierre-Fabre et résumé du protocole pour le projet Quality of Antiepileptic Drugs in south-east Asia.....	288

Annexe 25 : Lettre à l'éditeur, Reply to "Therapeutic management of people with epilepsy in low- and middle-income countries", <i>Epilepsy and Behavior</i>	296
Annexe 26 : Acte de Congrès, 32rd International Congress of Epilepsy, <i>Epilepsia</i>	297
Annexe 27 : Acte de Congrès, XXII World Congress of Epilepsy, <i>Journal of the Neurological Sciences</i>	298
Annexe 28 : Acte de Congrès, XXI World Congress of Epilepsy, <i>Journal of the Neurological Sciences</i>	300

I. Introduction

L'épilepsie est une maladie caractérisée par une prédisposition durable à générer des crises épileptiques et par ses conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales. Elle est la première maladie neurologique chronique non transmissible à travers le monde, et concerne environ 70 millions de personnes. Pendant très longtemps, des conceptions surnaturelles ont prévalu à son sujet. Depuis le Moyen Age, Saint Valentin de Terni plus connu comme le patron des amoureux est également le Saint des épileptiques. Encore aujourd'hui, en Vénétie, le patron de Terni est invoqué contre l'épilepsie.

Depuis, sa compréhension s'est améliorée dans le corps médical et également dans les populations. Malgré tout, des perceptions surnaturelles et des croyances irrationnelles restent ancrées de façon hétérogène en fonction des pays et des populations.

Le premier médicament efficace contre l'épilepsie, le bromure, a été introduit en 1857. Depuis des années, le traitement de l'épilepsie a été amélioré grâce aux médicaments mis sur le marché. Actuellement, plus de 27 molécules sont disponibles. Néanmoins, la majorité des personnes vivant avec l'épilepsie sont confrontés à une stigmatisation et un manque d'accès à des soins appropriés. En effet, près de 80% des épileptiques vivent dans les pays en développement avec des moyens et ressources médicales insuffisants. De plus, l'accessibilité aux soins est un paramètre qui dépend de nombreuses variables : économiques, culturelles mais aussi géographiques, avec des distances pour accéder aux structures de santé indépendantes des considérations économiques. Dans le cas d'une prise en charge thérapeutique d'une pathologie chronique, nécessitant des examens médicaux, des suivis et une prise de traitement régulière, la notion de coûts est primordiale. Et ce d'autant plus avec des thérapeutiques onéreuses, comme cela est le cas pour les antiépileptiques. La chaîne de distribution dans les pays en développement est un point stratégique dans l'efficacité d'une

politique de santé. Le secteur privé propose la chaîne d'approvisionnement la plus performante et la plus répandue en Afrique subsaharienne, mais elle est extrêmement fragmentée. Cette fragmentation aboutit à de grandes inégalités en matière de prix, de qualité, de disponibilité ou de contrefaçon des médicaments. Plusieurs initiatives (programmes de pré-qualification des médicaments, établissement de liste de médicaments essentiels, etc.) ont été mises en œuvre, notamment par le biais de l'Organisation mondiale de la santé pour améliorer l'accessibilité à des médicaments de qualité. Ces programmes ne se sont intéressés que très peu aux traitements de l'épilepsie. Peu de données épidémiologiques existent sur la situation en Afrique sub-Saharienne notamment sur la qualité des antiépileptiques accessibles et disponibles pour les populations.

Le concept de déficit thérapeutique a été introduit dans les années 2000 et se définit comme la proportion de patients vivant avec l'épilepsie nécessitant un traitement mais qui ne sont pas correctement traités. Cet indicateur épidémiologique englobe plusieurs dimensions comme la disponibilité, l'accessibilité et la qualité du diagnostic, de la prise en charge et du suivi de cette maladie chronique. Plusieurs de ces dimensions ont été investiguées, néanmoins certaines questions restent en suspens. Ce travail de recherche se propose d'approfondir la dimension « prise en charge médicamenteuse » du déficit thérapeutique de l'épilepsie dans les pays en développement.

II. Chapitre 1 : L'épilepsie

1 Généralités sur l'épilepsie

1.1 Définition

L'étymologie grecque du mot épilepsie vient du verbe « *epilambanein* » qui signifie attaque par surprise. Au Moyen-Âge la maladie était assimilée à une possession démoniaque. Actuellement, elle est reconnue comme étant une maladie neurologique et représente la plus fréquente de ces affections après les céphalées.

L'épilepsie est une maladie chronique non transmissible caractérisée par une activité électrique anarchique au niveau du système nerveux central.

Deux notions importantes sont à distinguer, la crise d'épilepsie et l'épilepsie proprement dite.

Crise d'épilepsie

Elle regroupe toutes les manifestations cliniques provoquées par une activité paroxystique anormale hyper-synchrone transitoire d'un groupe de neurones.

Épilepsie

Elle est définie par la ligue internationale de lutte contre l'épilepsie (LICE) en 1993 comme une répétition d'au moins deux crises épileptiques espacées de plus de 24 heures sans qu'aucune autre cause n'ait été mise en avant. Cependant, la survenue d'une crise isolée avec lésion cérébrale jugée responsable de la crise et survenant à distance de l'épisode aigu constitue également une épilepsie (Fisher *et al.*, 2005).

En 2014, la LICE a validé une définition clinique opérationnelle de l'épilepsie (Fisher *et al.*, 2014) :

- L'épilepsie est une maladie cérébrale définie par l'une quelconque des manifestations suivantes:
 1. Au moins deux crises non provoquées (ou reflexes) espacées de plus de 24 heures,

2. Une crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé après deux crises non provoquées,
 3. Diagnostic d'un syndrome épileptique.
- Dans cette dernière définition, l'épilepsie est considérée comme étant résolue chez les patients qui présentaient un syndrome épileptique âge-dépendant et ont désormais dépassé l'âge correspondant et chez ceux qui n'ont pas eu de crise au cours des 10 dernières années sans avoir pris d'antiépileptique depuis au moins 5 ans.

1.2 Étiologies

Il existe trois grands types d'étiologies pour l'épilepsie. Dans tous les cas, il s'agit d'une hyperactivité d'un contingent de neurones pour lesquels l'homéostasie est déstabilisée par un facteur annexe.

Structurelle-métabolique (symptomatique)

Cette première famille d'étiologies est définie par les crises symptomatiques ou structurelles-métaboliques et représente 30 à 40% des épilepsies. Les crises sont alors provoquées par :

- une lésion du cortex d'origine essentiellement tumorale, traumatique, ou vasculaire,
- la présence d'une substance toxique (alcool, pesticides, toxicomanies),
- des agents infectieux viraux ou bactériens responsables de méningites et encéphalites, ou des parasites. Parmi les parasitoses, la toxocarose (Quattrocchi *et al.*, 2012), le neuropaludisme (Ngoungou *et al.*, 2006; Ngoungou et Preux, 2008)
- ou la neurocysticercose (Nicoletti *et al.*, 2002) sont des étiologies majoritairement trouvées dans les pays tropicaux.

Génétique (idiopathique)

La seconde concerne les crises d'épilepsie idiopathiques (60 à 70%), dites génétiques selon la nouvelle classification (Berg *et al.*, 2010). Dans ce cas, il n'y a pas de cause connue, cependant il existe une notion de contexte familial avec des prédispositions génétiques (canalopathie, déficit en GLUT-1, etc.). Ces crises sont le plus souvent le fruit d'une interaction entre des gènes de susceptibilité et des facteurs environnementaux (Semah *et al.*, 1998).

Inconnue (cryptogénique)

Toutes les crises d'épilepsie ne pouvant être classées dans l'une ou l'autre de ces étiologies sont qualifiées d'inconnues (anciennement cryptogéniques) (Berg *et al.*, 2010). La cause n'est pas retrouvée car ne peut être investiguée avec les méthodes disponibles actuellement. Ces décharges peuvent intéresser l'ensemble du cortex cérébral, il s'agira dans ce cas de crises inconnues généralisées. Quand elles ne touchent qu'un territoire défini du cortex, le terme de crise d'épilepsie inconnue focale est utilisé.

1.3 Physiopathologie, facteurs facilitant les crises

1.3.1 Physiopathologie

L'épilepsie est une maladie de l'excitabilité du cerveau. Les mécanismes neurobiologiques de l'épileptogénèse sont nombreux et encore mal connus. Cette hyperexcitabilité au niveau moléculaire est provoquée par une dépolarisation membranaire intense des neurones. Lorsque la différence de potentiel membranaire se révèle suffisamment importante, il y a génération de potentiels d'action aboutissant au niveau synaptique à la libération de neuromédiateurs.

Dans la crise d'épilepsie, il y a un déséquilibre complexe entre les concentrations de neuromédiateur excitateur (le glutamate) et de neuromédiateur inhibiteur (l'acide gamma-aminobutyrique ou GABA). Ce déséquilibre produit une amplification de l'influx nerveux entretenu par le glutamate et l'altération de la transmission inhibitrice GABAergique.

Mais cette approche théorique n'explique pas en intégralité la genèse des crises. En effet, certains antiépileptiques qui ont pour mécanisme d'action le renforcement de la voie GABAergique peuvent provoquer une désynchronisation des décharges électriques et aboutir à la survenue d'une crise. D'autres neurotransmetteurs impliqués sont à l'étude notamment l'aspartate, qui aurait un rôle excitateur similaire au glutamate.

Les mécanismes de l'épileptogénèse sont encore mal connus, notamment en raison de la rareté des modèles expérimentaux *in vivo* et *in vitro* et de leur manque de reproductibilité.

Le glutamate ou acide glutamique (Feldman *et al.*, 1997)

Le glutamate est le neurotransmetteur excitateur le plus répandu dans le système nerveux central, notamment au niveau des cellules thalamocorticales, pyramidales, corticostriées et de l'hippocampe (Figure 1).

Il active surtout des récepteurs ionotropes tels que l'AMPA (acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique), le NMDA (N-méthyl-D-aspartate), les kaïnates et quelques récepteurs métabotropes. A noter que le glutamate est le précurseur de l'acide gamma-amino butyrique dans les neurones GABAergiques. Certains antiépileptiques agissent sur la voie glutamatergique par antagonisme des récepteurs NMDA.

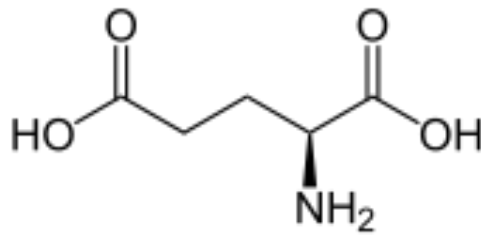


Figure 1 : Molécule de glutamate

L'acide gamma-amino butyrique ou GABA (Feldman *et al.*, 1997)

C'est un neurotransmetteur qualifié d'inhibiteur, principalement localisé dans les neurones du cortex, qui interviendrait dans environ 30% des synapses du cerveau (Figure 2). On retrouve des neurones GABAergiques principalement dans le cortex cérébral, l'hippocampe, la substance noire, le cervelet, le striatum, le globus pallidus et les bulbes olfactifs.

Il existe trois récepteurs au GABA, dont deux sont ionotropes, GABA-A et GABA-C (canal chlore tous les deux) et un métabotrope GABA-B. Les médicaments agissant directement sur les récepteurs GABAergiques interagissent surtout avec le GABA-A. C'est le cas des benzodiazépines ou des barbituriques. Bien qu'il existe une similitude entre le récepteur GABA-A et GABA-C, ces médicaments n'ont aucune action sur le GABA-C.

D'autres mécanismes pharmacologiques survenant sur la voie GABAergique sont évoqués comme la diminution de la recapture du GABA dans la fente synaptique ou une inhibition des enzymes de dégradation comme la GABA amino-transférase.

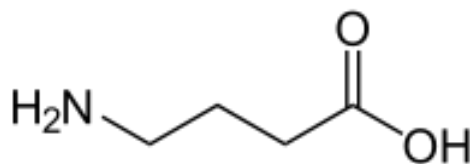


Figure 2 : Acide gamma-amino butyrique

1.3.2 Facteurs facilitant les crises

1.3.2.1 Facteurs extrinsèques

Il existe un nombre important de facteurs environnementaux impliqués dans le déclenchement d'une crise d'épilepsie. On retrouve, entre autres, la consommation d'alcool, de manière aiguë ou chronique (abaissement du seuil épileptogène), le manque de sommeil, les stimulations lumineuses (reflets du soleil sur l'eau, lumière stroboscopique, etc.), la consommation de drogues, l'hyperventilation, etc.

L'arrêt brutal du traitement antiépileptique se révèle être un autre facteur important car de fortes fluctuations des concentrations plasmatiques d'antiépileptiques et des ruptures d'observance soudaines sont pourvoyeuses de crises d'épilepsie souvent graves (Viteva and Zahariev, 2009; Zeber *et al.*, 2010).

1.3.2.2 Facteurs intrinsèques

Les changements hormonaux lors des cycles menstruels, la puberté et la grossesse peuvent jouer un rôle dans la survenue des crises d'épilepsie, ce qui renforce l'hypothèse selon laquelle la genèse d'une crise n'est pas le fruit d'un seul et unique mécanisme mais plutôt d'un contexte multifactoriel.

L'état nutritionnel demeure un élément fondamental. Une dénutrition est un facteur prépondérant dans la susceptibilité d'occurrence d'une crise d'épilepsie. A l'inverse, les antiépileptiques jouent sur cet état nutritionnel puisqu'ils sont pour certains anorexigènes (felbamate, topiramate) tandis que d'autres induisent une augmentation de l'indice de masse corporelle (carbamazépine, valproate de sodium) (Crepin *et al.*, 2007, 2009).

1.4 Diagnostic

Le diagnostic de l'épilepsie reste difficile. Pour les crises avec une expression clinique franche, comme la crise tonico-clonique, le diagnostic est plus aisé. Cependant, dans de nombreux cas, des atypies cliniques ou des symptomatologies peu bruyantes le compliquent.

De nombreux diagnostics différentiels existent comme notamment la syncope convulsive, la pseudo-crise épileptique ou crise névrotique, l'accident ischémique transitoire, les migraines avec aura, les manifestations psychogènes, la parasomnie, l'ictus amnésique, etc.

Le diagnostic repose avant tout sur un interrogatoire du patient et sur une interprétation des signes cliniques. L'électroencéphalogramme (EEG) est le seul examen complémentaire pouvant étayer le diagnostic positif d'une épilepsie et aider également au classement de celle-ci. Les enregistrements de l'EEG peuvent être éventuellement couplés avec un enregistrement vidéo (vidéo-EEG), le patient étant soumis à des stimulations auditives et/ou visuelles ou une privation de sommeil. Les enregistrements sont contributifs en période critique et généralement l'allure du tracé se révèle normale en période inter-critique ce qui rend l'utilisation de l'EEG délicate pour le diagnostic d'une épilepsie.

Une crise d'épilepsie s'intègre dans un syndrome épileptique et il n'est pas rare d'observer plusieurs types d'épilepsie chez un même sujet. Certaines d'entre elles ne requièrent pas de traitement et d'autres s'avèrent aggravées par un antiépileptique (Genton, 2000). Il est donc important de pouvoir classer une épilepsie pour proposer la prise en charge thérapeutique la plus adaptée. D'autres méthodes électro-physiologiques s'utilisent plus rarement, comme les potentiels évoqués, la stéréo-encéphalographie, etc. De même, l'imagerie médicale (imagerie par résonance magnétique, IRM, scanner, etc.) joue un rôle essentiel mais plus dans une recherche d'étiologies que dans une démarche de diagnostic d'épilepsie.

Dans les pays en développement, le diagnostic se révèle encore plus difficile en raison de faibles moyens matériels et humains voire de leur inexistence.

Le Tableau 1, ci-dessous, montre le pourcentage de pays (regroupés en fonction des zones définies par l'OMS) possédant un service équipé d'un scanner, d'une IRM, d'un EEG, d'un vidéo-EEG ou réalisant le dosage plasmatique des antiépileptiques. Ces données sont à considérer avec prudence car un pays est défini comme équipé s'il possède au moins un service spécialisé et équipé.

Ces données nous permettent de constater que les pays en développement présents majoritairement en Afrique et en Asie du Sud-Est ont une offre de soins bien inférieure à celle des pays industrialisés.

Tableau 1 : Outils accessibles pour le diagnostic et le monitoring de l'épilepsie par régions investiguées par l'OMS en 2005 (Dua *et al.*, 2006)

Régions de l'OMS	Scanner	IRM	EEG	Vidéo-EEG	Dosage plasmatique des antiépileptiques
Afrique	61,8%	20,6%	82,4%	25,7%	45,1%
Amériques	96,0%	92,0%	92,0%	58,3%	95,8%
Asie du Sud-Est	66,7%	55,6%	77,8%	33,3%	55,6%
Europe	100,0%	100,0%	100,0%	80,0%	93,3%
Ouest Pacifique	71,4%	47,6%	61,9%	31,8%	54,6%
Est Méditerranéen	100,0%	86,7%	93,3%	57,1%	85,7%

Un autre facteur important est la proportion de neurologues par pays seuls spécialistes formés à poser le diagnostic d'épilepsie. A titre d'exemple, l'Afrique ne possède en moyenne que 0,03 neurologue pour 100 000 habitants contre 4,8 en Europe (4 pour 100 000 en France en 2015, source INSEE) et 0,01 neurochirurgien contre 1,02 pour 100 000 habitants, soit respectivement près de 160 et 100 fois moins (Baldy-Moulinier, 2009).

Ces données épidémiologiques posent le constat d'un manque important de ressources nécessaires à l'établissement du diagnostic dans les pays en développement, amenant à un

retard ou une absence de prise en charge. Le diagnostic d'épilepsie est posé dans de nombreux cas sans recherche étiologique et sans classification, ce qui peut aboutir à la prescription d'une mauvaise thérapeutique. La crise généralisée tonico-clonique est souvent bien identifiée par sa clinique évocatrice, elle représente l'épilepsie la mieux connue et la plus décrite dans ces pays, alors que les autres catégories sont mal différenciées voire non diagnostiquées (Ngoungou *et al.*, 2006; Sow, 2008).

1.5 Définition et classification des crises d'épilepsies

Bien que l'on parle de l'épilepsie au singulier, il serait plus opportun de dire les épilepsies tant il existe une variabilité étiopathogénique et clinique.

La classification des épilepsies a été établie en 1989 (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes, 1989), révisée par la LICE en 2005 (Fisher *et al.*, 2005) puis en 2014 (Fisher *et al.*, 2014) et en 2017 (Scheffer *et al.*, 2017). La définition épidémiologique de 2005 pose le diagnostic d'épilepsie lorsqu'il y a la survenue d'au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures. Cette définition reste à l'heure actuelle la plus utilisée dans les études épidémiologiques. La révision de 2014 apporte une dimension clinique plus importante, qui est encore plus précisée dans la révision de 2017. Le concept de résolution est alors clairement introduit avec une épilepsie considérée comme étant résolue chez les patients qui présentaient un syndrome épileptique âge-dépendant et qui ont désormais dépassé l'âge correspondant et chez ceux qui n'ont pas eu de crise au cours des 10 dernières années sans avoir pris d'antiépileptique depuis au moins 5 ans. Cette définition opérationnelle est plus précise mais reste difficile d'utilisation en pratique notamment dans des zones à ressources limitées.

On définit une épilepsie active par la persistance de crises d'épilepsie dans les cinq ans qui précèdent la consultation ou sous un traitement antiépileptique bien conduit (LICE, 1993). En Afrique, 90% des cas sont des épilepsies actives (Ambroise-Thomas, 2010).

1.5.1 Crises d'épilepsie généralisées

Ces crises touchent des réseaux de neurones bilatéraux au niveau des deux hémisphères cérébraux. On observe, sur le tracé de l'EEG, des anomalies homogènes et synchrones entre les deux hémisphères comme des décharges de pointes, poly-pointes, pointes-ondes, ou poly-pointes-ondes bilatérales. En fonction des symptomatologies cliniques, ces crises sont classées en différentes sous-catégories.

- Crises tonico-cloniques

Autrefois appelées crises Grand mal, elles sont caractérisées généralement par trois phases : i) une phase tonique qui dure environ 10 à 20 secondes avec abolition de la conscience entraînant une chute précédée d'un cri caractéristique et d'une contraction tonique de la musculature squelettique. La chute peut entraîner des lésions corporelles importantes car le sujet a une abolition du réflexe de protection. Elle s'accompagne généralement de signes neurovégétatifs comme une tachycardie, une mydriase, etc. ; ii) il s'ensuit une phase clonique qui dure environ 30 secondes et d'installation plus progressive accompagnée de secousses corporelles bilatérales. L'individu peut également se mordre la langue dans ces deux phases ; iii) la dernière correspond à la phase résolutive ou postcritique où le sujet reste immobile et hypotonique. Il reprend sa respiration bloquée lors des deux premières phases, présente une salivation importante, éventuellement un relâchement des sphincters urinaires. Dans presque la totalité des cas, le sujet souffre d'amnésie rétrograde, incapable de se souvenir de la crise.

- Absences

D'un point de vue clinique, elles sont caractérisées par une rupture soudaine de conscience avec arrêt de l'activité en cours. Parfois nommées crises Petit mal, on les oppose généralement à la crise généralisée tonico-clonique.

Il peut y avoir une révulsion oculaire, quelques secousses palpébrales ou buccales puis il y a reprise de l'activité là où elle a été interrompue. Le patient ne garde pas de souvenir de l'épisode.

- Crises cloniques

Ces crises sont caractérisées par une perte de la conscience accompagnée de secousses corporelles bilatérales, mais sans phases de contractions musculaires, ce qui la différencie de la crise tonico-clonique.

- Crises toniques

Proches des crises tonico-cloniques, elles s'en différencient par l'absence de phase de tremblements généralisés. La conscience est altérée et on peut observer parfois des troubles neurovégétatifs.

- Crises atoniques

Le tonus postural est brutalement aboli, entraînant un affaissement du corps plus ou moins limité.

- Crises myocloniques

On observe, lors de ces crises, des myoclonies correspondant à des contractions musculaires rapides, involontaires, de faible amplitude, d'un ou de plusieurs muscles. Il n'y a pas de modification de la conscience dans cette catégorie d'épilepsie.

Deux formes sont à distinguer, les formes positives avec contractions, et les formes négatives, avec relâchement musculaire.

1.5.2 Crises d'épilepsie partielles ou focales

Autrefois subdivisées en crises focales simples ou complexes, il est recommandé, de nos jours, de les décrire par des symptômes subjectifs (aura), moteurs, végétatifs et dyscognitifs. Il n'y a pas d'altération de la conscience et le patient peut décrire sa symptomatologie dans certains cas (anciennement crises focales simples) mais dans d'autres, il est dans l'impossibilité de les décrire à cause d'une altération partielle de la conscience (anciennement crises focales complexes). Ces crises sont caractérisées par des décharges concernant une population neuronale localisée dans une partie précise d'un seul hémisphère. On retrouve ces crises principalement chez les sujets âgés où l'étiologie est principalement structurelle-métabolique (AVC, tumeur, traumatisme) ou multifactorielle (Sundaram, 1989; Sung and Chu, 1990).

- Avec signes moteurs

Elles comportent une contraction tonique, suivie de secousses cloniques débutant sur une portion limitée d'un membre ou d'une hémiface et s'étendant de proche en proche.

- Avec signes sensitifs

Elles comportent des sensations telles que fourmillements, picotements se propageant de proche en proche d'un membre à l'autre ou au visage.

- Avec signes sensoriels

Le patient décrit des manifestations hallucinatoires et ou illusionnelles qui peuvent être de nature visuelle, auditive, olfactive, gustative, etc.

- Avec signes végétatifs

L'expression des signes végétatifs est variée et peut se traduire par des symptômes comme une pâleur, une rubéfaction du visage, une mydriase, des sensations digestives, une gêne respiratoire, des troubles du rythme cardiaque, des phénomènes d'horripilation, etc.

- Avec signes psychiques

Le patient peut avoir des sensations de déjà vu, déjà vécu, d'être en état de rêve, d'avoir des impressions d'étrangeté, d'irréalité, etc.

1.6 Etat de mal épileptique : *Status epilepticus*

Cet état se caractérise par une crise d'épilepsie qui dure suffisamment longtemps pour que l'état épileptogène soit considéré comme permanent. Le temps estimé ne fait pas l'objet d'un consensus précis mais il est compris entre 10 et 30 minutes (cinq minutes pour un état de mal tonico-clonique). Le *status epilepticus* est une urgence médicale mettant en jeu le pronostic vital. La prise en charge consiste en l'injection, le plus rapidement possible, de benzodiazépines d'action rapide et à demie vie courte (clonazepam : 1 à 6 mg/24 h) en intraveineux. On peut y adjoindre d'autres antiépileptiques en intraveineux comme le phénobarbital (jusqu'à 600 mg/24 h) ou la fosphénytoïne (15 à 20 mg/kg en dose de charge). Dans de rares cas d'état de mal très résistants, certains anesthésiques peuvent être utilisés comme le propofol ou le midazolam (Riviello *et al.*, 2012).

2 Épidémiologie

En France, environ 1% de la population fait des crises d'épilepsie ; plus de 3% de la population a fait, fait ou fera des crises d'épilepsie. C'est, après les céphalées, la maladie neurologique la plus courante. Dans le monde, l'épilepsie est un fléau car elle touche environ 69 millions de personnes (Ngugi *et al.*, 2010), dont près de 80% vivent dans les pays en développement. Elle fait partie des maladies non transmissibles les plus fréquentes et environ 70% des épilepsies peuvent être traitées relativement aisément par un médicament.

Dans les pays industrialisés, l'incidence est d'environ 50 pour 100 000 cas par an (Duncan *et al.*, 2006) et la prévalence de 7 pour 1000 cas par an (2,7 à 17,6) (Banerjee *et al.*, 2009). Les indices épidémiologiques s'avèrent sensiblement différents dans les pays en développement. Les données épidémiologiques disponibles dans ces pays sont rares par manque d'études ou du fait de méthodologies peu reproductibles ou de faible puissance. Néanmoins, des revues systématiques de la littérature et méta-analyses ont permis de préciser ces données. En outre, l'épilepsie, pathologie très hétérogène, ne répond pas à un consensus global sur l'ensemble de sa prise en charge. On estime approximativement une incidence moyenne de 80 pour 100 000 cas par an et une prévalence moyenne de 13 pour 1000 cas par an en Afrique subsaharienne déterminées par des études de surveillance porte à porte (Ba-Diop *et al.*, 2014). L'estimation est plus importante pour les enfants et les jeunes adultes ainsi que dans les zones rurales (Newton and Garcia, 2012). Les valeurs, très variables en fonction des pays, ont une étendue pour les prévalences allant de 10 à 70 pour 1000 en Afrique (Preux and Druet-Cabanac, 2005).

La distribution de l'épilepsie selon l'âge suit une courbe bimodale avec une fréquence plus élevée aux deux âges extrêmes de la vie (Banerjee *et al.*, 2009; Preux and Druet-Cabanac, 2005). On retrouve surtout chez les jeunes enfants et les adolescents des épilepsies d'étiologie

génétique, alors qu'elles sont structurelles chez les personnes âgées. Concernant les épilepsies pharmacorésistantes, on estime qu'elles concernent entre 20 et 30 % des épileptiques (Mann and Pons, 2008). On évalue à 0,5% la part de l'épilepsie dans la charge mondiale de morbidité ce qui représente 7 307 975 DALYs (Disability Adjusted Life Years) par an (Newton and Garcia, 2012). Le DALY, ou années de vie ajustées sur l'incapacité, est un outil épidémiologique qui permet de quantifier la charge de morbi-mortalité que représente une maladie sur la société. Cette évaluation, dans le temps combine les années de vie perdues du fait d'une mortalité prématurée et celles qui le sont du fait des années vécues sans être en pleine santé. L'étude « Global Burden of Diseases » de 2010 et mise à jour en 2013 qui a évalué et quantifié les incidences, prévalences, DALYs de 301 maladies chroniques dans 188 pays, a suggéré des chiffres plus importants pour l'épilepsie, passant de 0,5% à 1% de charge de morbidité au niveau mondial.

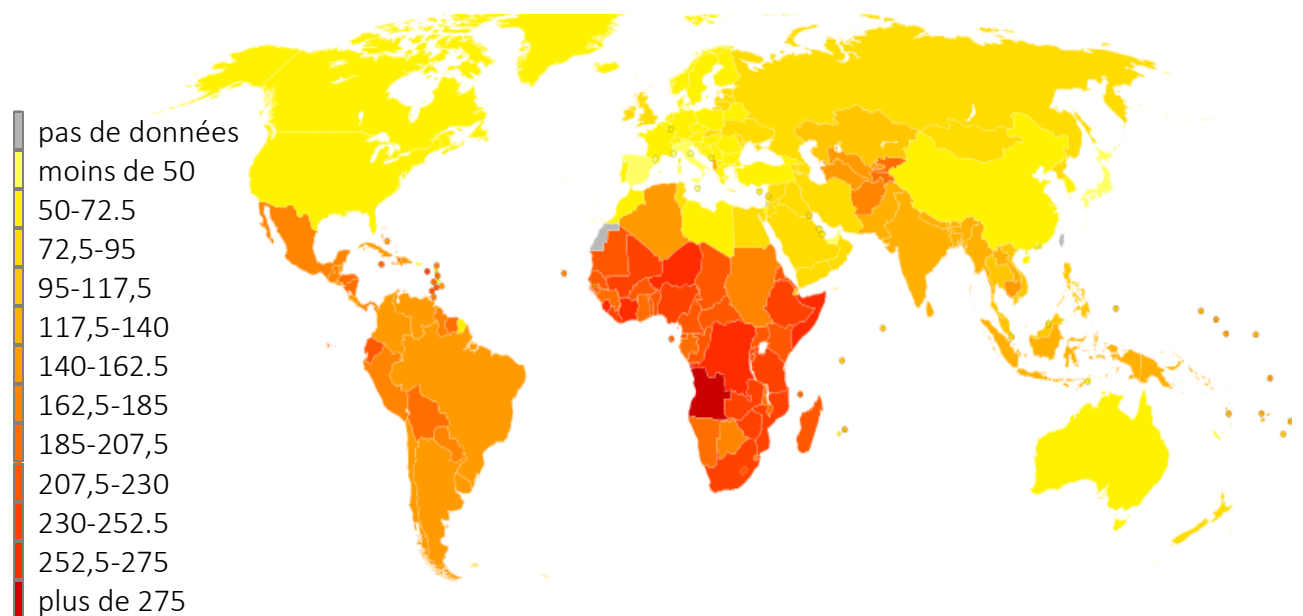


Figure 3 : Répartition des DALYs perdus liées à l'épilepsie, 2002 (Leonardi and Ustun, 2002)

On constate sur la carte précédente (Figure 3) que les principaux pays impactés par une charge de morbi-mortalité importante due à l'épilepsie sont des pays en développement avec les continents africain et sud-américain.

III. Chapitre 2 : Thérapeutiques

1 Généralités

En 2018, la prise en charge de l'épilepsie repose essentiellement sur des traitements médicamenteux. Ces derniers agissent au niveau du système nerveux central en modulant les influx nerveux pour diminuer leur propagation anarchique et « l'embrasement » cérébral, soit en amplifiant l'inhibition GABAergique par différents mécanismes, soit en inhibant la voie excitatrice glutamatergique.

Il existe un nombre conséquent d'antiépileptiques, traduisant la multitude de mécanismes d'action. Dans certains cas, ces mécanismes restent inconnus comme avec la gabapentine ou encore hypothétiques dans le cas du valproate de sodium.

Pour les autres molécules, les mécanismes impliqués sont les suivants (Thomas, 2004) :

- effet stabilisateur des membranes cellulaires par blocage des canaux sodium voltage-dépendants (phénytoïne, carbamazépine, lamotrigine, topiramate),
- blocage des canaux calciques voltage-dépendants de type T (ethosuximide),
- augmentation de l'action inhibitrice de l'acide gamma aminobutyrique (GABA) par action agoniste sur le récepteur ionophore-chlore GABA-A (phénobarbital, topiramate),
- par inhibition de la dégradation (vigabatrin) ou par inhibition de la recapture synaptique (tiagabine) du GABA,
- inhibition de la libération d'acides aminés excitateurs, glutamate et aspartate (lamotrigine),
- blocage du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (felbamate),
- blocage des récepteurs au glutamate de type kaïnate/AMPA (topiramate).

Au-delà de leurs différents mécanismes d'action, ces médicaments se distinguent par leurs profils de tolérance. En effet, la classe des antiépileptiques est connue pour entraîner de nombreux effets indésirables et de nombreuses interactions médicamenteuses. Ils présentent une marge thérapeutique étroite et nécessitent, pour bon nombre d'entre eux, un suivi pharmacocinétique avec dosages plasmatiques pour adapter leurs posologies.

Les spécialités pharmaceutiques sont très nombreuses, avec de multiples dosages et formes galéniques, permettant aux prescripteurs de disposer d'un grand nombre d'options thérapeutiques. A titre d'exemple, la France ne compte pas moins de 27 molécules différentes avec un panel de neuf formes galéniques, qui sont présentées dans le Tableau 2.

Les benzodiazépines restent principalement utilisées pour le traitement d'urgence mais très peu pour le traitement de fond en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable sur le long terme. Elles induisent une pharmacotolérance et une pharmacodépendance avec un risque de syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal.

Tableau 2 : Antiépileptiques commercialisés en France en 2018

Principes actifs	Spécialités	Formes pharmaceutiques
phénobarbital	ALEPSAL [®] , APAROXAL [®]	comprimé
	GARDENAL [®]	comprimé, solution injectable
	KANEURON [®]	solution buvable
carbamazépine	TEGRETOL [®]	suspension buvable, comprimé
	TEGRETOL [®] LP	comprimé LP
valproate	DEPAKINE [®]	solution buvable, solution injectable comprimé, sirop
	DEPAKINECHRONO [®]	comprimé LP
	MICROPAKINE [®] LP	granulés
phénytoïne	DIHYDAN [®]	comprimé
	DILANTIN [®]	solution injectable
clobazam	URBANYL [®]	comprimé
clonazépam	RIVOTRIL [®]	comprimé, solution buvable
diazépam	VALIUM [®]	solution buvable, solution injectable
eslicarbazépine	ZEBINIX [®]	comprimé
éthosuximide	ZARONTIN [®]	sirop
felbamate	TALOXIA [®]	comprimé, suspension buvable
fosphénytoïne	PRODILANTIN [®]	solution injectable
gabapentine	NEURONTIN [®]	gélule
lacosamide	VIMPAT [®]	sirop, solution pour perfusion, comprimé
lamotrigine	LAMICTAL [®]	comprimé
lévétiracétam	KEPPRA [®]	solution buvable, solution pour perfusion, comprimé
		solution buccale
midazolam	BUCCOLAM [®]	solution buccale
oxcarbazépine	TRILEPTAL [®]	comprimé, suspension buvable
prégabaline	LYRICA [®]	gélule
primidone	MYSOLINE [®]	comprimé
rufinamide	INOVELON [®]	comprimé
stiripentol	DIACOMIT [®]	gélule, suspension buvable
tiagabine	GABITRIL [®]	comprimé
topiramate	EPITOMAX [®]	comprimé
vigabatrine	SABRIL [®]	comprimé, granulés
zonisamide	ZONEGRAN [®]	gélule
brivaracetam	BRIVIACT [®]	comprimé, solution buvable, solution pour perfusion
		comprimé
prérampanel	FYCOMPA [®]	comprimé

2 Stratégies de prise en charge

2.1 Stratégies médicamenteuses

L'utilisation des antiépileptiques doit être adaptée à chaque patient. Même si le principal facteur conditionnant le choix d'un antiépileptique par rapport à un autre est le type d'épilepsie, des considérations de comorbidités, de traitements associés, de tolérance et/ou, a fortiori, des contre-indications peuvent amener les prescripteurs à modifier ce choix.

La monothérapie est la première attitude adoptée. Cependant, dans le cas d'épilepsies graves ou réfractaires, la polychimiothérapie s'impose. Le traitement est long à équilibrer et de nombreuses adaptations de posologies sont nécessaires pour trouver la dose optimale, associant une efficacité maximale à la meilleure tolérance.

Dans le Tableau 3, ci-dessous, figurent les indications thérapeutiques recommandées en fonction des molécules. Certaines d'entre elles peuvent paradoxalement aggraver un type d'épilepsie. Trois molécules, le felbamate, le rufinamide et le stiripentol ne s'utilisent que pour des syndromes épileptiques particuliers. On retrouve le syndrome de Lennox-Gastaut qui est une encéphalopathie épileptique de l'enfant que l'on classe dans les épilepsies généralisées cryptogéniques. On retrouve également le syndrome de Dravet qui est, lui aussi, une encéphalopathie épileptique de l'enfant, à ceci près que les crises se révèlent majoritairement de type tonico-clonique, généralisées et unilatérales associées très fréquemment à une fièvre importante.

Tableau 3 : Principales indications AMM des antiépileptiques

	Epilepsies partielles	Epilepsies généralisées	Monothérapie	Risque d'aggravation
Brivaracétam	oui	non	non	
Carbamazépine	oui	oui	oui	Absences, crise myoclonique
Clobazam	oui	oui	non	
Clonazepam	oui	oui	non	
Esclicarbazépine	oui	non	non	
Ethosuximide	non	oui	oui	
Gabapentine	oui	non	oui	
Lacosamide	oui	non	non	
Lamotrigine	oui	oui	oui	Crise myoclonique
Lévétiracetam	oui	oui	oui	
Oxcarbamazépine	oui	non	oui	
Pérampanel	oui	oui	non	
Phénobarbital	oui	oui	oui	Absences, crise myoclonique
Phénytoïne	oui	oui	oui	Absences, crise myoclonique
Prégabaline	oui	non	non	
Primidone	oui	oui	oui	
Tiagabine	oui	non	non	Absences
Topiramate	oui	oui	oui	
Valproate de sodium	oui	oui	oui	
Vigabatrine	oui	non	non	Absences
Zonisamide	oui	non	non	
Felbamate	Lennox-Gastaut		oui	
Rufinamide	Lennox-Gastaut		oui	
Stiripentol	Syndrome de Dravet		oui	
Fosphénytoïne	Etat de mal épileptique		oui	
Diazepam	Etat de mal épileptique		oui	

2.2 Algorithmes décisionnels de prise en charge médicamenteuse

2.2.1 Épilepsie généralisée idiopathique

Ci-dessous figure l'algorithme décisionnel de prise en charge de l'épilepsie généralisée idiopathique (Karceski *et al.*, 2005). Il est bien établi que la première approche repose sur une monothérapie et que le valproate de sodium est la molécule à privilégier (Karceski *et al.*, 2005).

Monothérapie

- ↳ Monothérapie avec un autre antiépileptique
 - ↳ Combinaison de deux antiépileptiques
 - ↳ Combinaison de deux autres antiépileptiques
 - ↳ Combinaison de trois antiépileptiques
 - ↳ Stimulation du nerf vague
 - ↳ Régime cétogène

2.2.2 Épilepsie partielle idiopathique

Ci-dessous figure l'algorithme décisionnel de prise en charge des épilepsies partielles idiopathiques (Karceski *et al.*, 2005). La molécule de choix est la carbamazépine pour la monothérapie de première ligne (Karceski *et al.*, 2005).

Monothérapie

- ↳ Monothérapie avec un autre antiépileptique
 - ↳ Combinaison de deux antiépileptiques
 - ↳ Chirurgie
 - ↳ Combinaison de deux autres antiépileptiques
 - ↳ Stimulation du nerf vague
 - ↳ Combinaison de trois antiépileptiques

2.3 Chirurgie

La prise en charge chirurgicale se positionne dans les épilepsies qualifiées de pharmacorésistantes (définition établie par la LICE : après échec de deux antiépileptiques correctement choisis et prescrits, Kwan *et al.*, 2010) avec des résultats bénéfiques dans 33 à 93% (Rossetti *et al.*, 2005). La zone épileptogène doit être identifiée le plus précisément possible, notamment en utilisant des techniques d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, par stéréo-EEG, par tomographie par émission de positons, etc. L'acte chirurgical curatif consiste en une résection du foyer épileptogène.

Ces interventions chirurgicales peuvent être catégorisées :

- en cortectomie (résection limitée d'une zone identifiée dans le cortex),
- en hémisphérotomie (déconnexion d'un hémisphère entier tout en laissant en place le tissu et sa vascularisation),
- en hémisphérectomie (ablation chirurgicale d'un hémisphère cérébral, avec ou sans conservation des noyaux gris centraux),
- en léSIONnectomie (ablation d'une lésion anatomiquement définie) et lobectomie (résection d'un lobe cérébral).

Lorsque cela n'est pas possible (zone trop large, mal identifiée ou touchant des territoires trop sensibles), on adoptera une approche palliative par callosotomie définie par une section partielle ou totale du corps calleux, reliant les deux hémisphères cérébraux.

2.4 Autres options

2.4.1 Stimulation vagale

La stimulation vagale par un courant électrique est une possibilité moins délabrante dans certains cas d'épilepsies pharmacorésistantes. Elle consiste en une stimulation du nerf vague

par une microélectrode implantée et alimentée par un neurostimulateur sous-cutané. Le mécanisme d'action est inconnu mais les résultats sont positifs pour la moitié des patients traités (Rossetti *et al.*, 2005).

2.4.2 Régime cétogène

Cette prise en charge est rare car difficile et non sans effets indésirables. Elle est principalement utilisée en pédiatrie, dans les cas d'épilepsies pharmacorésistantes et requiert une hospitalisation. Son positionnement dans la stratégie thérapeutique se situe au moment où les crises épileptiques ne sont pas suffisamment maîtrisées ou lorsque les effets indésirables des antiépileptiques ou du traitement chirurgical sont considérés comme inacceptables. Ce régime est basé sur une consommation importante de graisses, très peu de matières protéiques et de sucres. Il force l'organisme à utiliser une voie métabolique différente du classique cycle de Krebs pour produire de l'énergie, celle de la bêta-oxydation ou hélice de Lynen ayant lieu dans la matrice mitochondriale. Elle oxyde les acides gras en produisant de l'acétyl-coenzyme A. Ce dernier rejoint la voie de la cétogenèse pour aboutir à la synthèse de corps cétoniques (acétoacétate, β -hydroxybutyrate et acétone). Le cerveau n'a pas la capacité métabolique d'utiliser directement les acides gras pour sa production énergétique. Cependant, les corps cétoniques traversant la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) peuvent être utilisés par le cerveau comme source d'énergie lorsque la quantité de glucose n'est pas suffisante. La cétogenèse est observée un ou deux jours après l'utilisation des réserves de glycogène et la phase de néoglucogénèse. Le rôle exact des corps cétoniques dans la diminution des crises d'épilepsie est encore mal connu. Une des hypothèses avancées serait que les crises d'épilepsies seraient entretenues par la forte disponibilité de l'énergie fournie par le glucose. La libération d'énergie par les corps cétoniques est un processus beaucoup plus lent,

aboutissant à un arrêt des crises par manque d'énergie disponible à temps. De plus au niveau cérébral, il y aurait une réduction du stress oxydatif qui pourrait exercer une neuroprotection. Les risques majeurs de cette méthode sont la dénutrition et l'acidocétose potentiellement mortelle.

2.5 Particularités de la prise en charge des femmes enceintes

Le recours aux antiépileptiques est problématique pour la prise en charge d'une épilepsie chez la femme enceinte car ils sont, pour beaucoup d'entre eux, tératogènes. Le valproate de sodium est le plus malformatif des antiépileptiques avec un effet dose et un passage transplacentaire élevé (Koo and Zavras, 2012; Man *et al.*, 2012; Wlodarczyk *et al.*, 2012). Les malformations les plus souvent observées sont les cardiomyopathies, les spina-bifida, les fentes labiales ou palatines, les hypospadias, les craniosténoses, etc. Il induit chez les nouveau-nés de mères traitées un risque de malformations quatre à cinq fois supérieur à la population générale. Il est également responsable de troubles neuro-comportementaux avec une diminution d'environ 10 points du quotient intellectuel global dès l'âge d'un an. Il est recommandé d'avoir un moyen de contraception efficace sous traitement antiépileptique pour les femmes en âge de procréer.

Le traitement qui soulève le moins d'inquiétude selon le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) est pour le moment la lamotrigine. Les autres molécules pouvant être prescrites sans trop de risques sont le lévétiracetam et l'oxcarbazépine. Les benzodiazépines à visée antiépileptique sont utilisables en cours de grossesse. Le CRAT ajoute qu'il est primordial, lors d'une grossesse, que l'épilepsie soit stabilisée et qu'il ne faut ni modifier ni changer de thérapeutique pendant toute la période de gestation. Le risque étant de déstabiliser l'épilepsie

et de voir une résurgence des crises nuisibles pour le fœtus par le risque de chute de la mère mais également par des phénomènes d'hypoxie tissulaire potentiellement létale. La Figure 4 ci-dessous, décrit les taux de fécondité en 2017. Nous pouvons constater que ce taux est très élevé dans les pays en développement notamment au niveau du continent Africain. La forte prévalence de sujets épileptiques et le taux de fécondité élevé dans ces pays expliquent en partie la difficile équation dans la prise en charge de cette pathologie chez les femmes enceintes. Pour rappel, la disponibilité de la lamotrigine n'est que très rarement, voire jamais observée dans ces pays (Cameron et al., 2012).

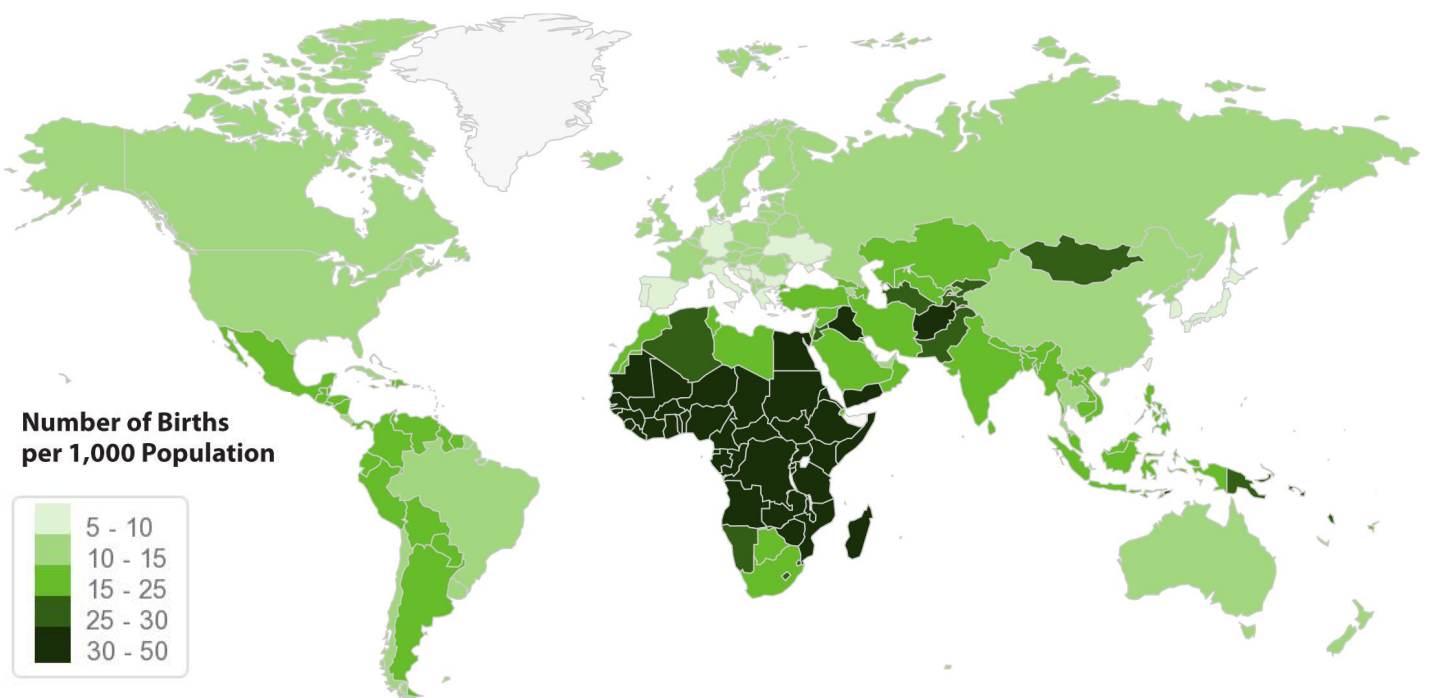


Figure 4 : Taux de fécondité en 2017 (source : Population Bureau Reference 2017, World Population Data Sheet)

Concernant l'allaitement, il y a très peu de passage dans le lait et il n'y a pas eu de malformations rapportées chez les enfants allaités par une mère sous valproate de sodium, il n'est donc pas formellement déconseillé d'allaiter sous ce traitement. Les autres antiépileptiques sont retrouvés dans le lait maternel à des concentrations variables. La décision d'allaitement est à prendre au cas par cas, mais la pratique courante consiste à réduire les durées d'allaitement de six mois à trois mois.

Pendant longtemps, la supplémentation périconceptionnelle en acide folique des femmes enceintes souffrant d'épilepsie était faite. Plusieurs études (Holmes, 2011; Jentink *et al.*, 2010; Mawer *et al.*, 2010; Veiby *et al.*, 2009) n'ont rapporté aucun effet bénéfique de cette approche sur la diminution des malformations, quelle que soit sa posologie (0,4 ou 5 mg/j). Aussi, elle n'est plus recommandée (recommandations du CRAT). Cette conclusion ne remet pas en question l'intérêt de la supplémentation péri-conceptionnelle en acide folique dans la population générale (0.4 mg/j), ou dans la prévention d'une récurrence familiale d'anomalies de fermeture du tube neural (5 mg/j).

2.6 Epilepsie pharmacorésistante

Il existe plusieurs définitions de l'épilepsie pharmacorésistante. Une conférence de consensus (Ligue Française Contre l'Épilepsie, Fédération Française de Neurologie, Haute Autorité de Santé) l'a définie comme la persistance de crises, de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes ou invalidantes chez un patient compliant, suivant depuis au moins deux ans un traitement antiépileptique correctement prescrit. Le proportion de personnes atteintes de cette forme, parmi tous les sujets épileptiques oscille entre 15 et 20% et le taux de mortalité est multiplié par 5 comparé aux épilepsies pharmacosensibles (Sharma *et al.*, 2015).

Cette définition suppose que les causes de pseudo-résistance ont été éliminées :

- diagnostic erroné d'épilepsie,
- inadéquation entre le traitement et le syndrome épileptique,
- posologie insuffisante,
- interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique défavorables,
- associations d'antagonistes,
- inobservance thérapeutique,
- autres pathologies associées ou mauvaise hygiène de vie.

Le type d'antiépileptique utilisé, le nombre de stratégies médicamenteuses tentées et la notion de polychimiothérapie ou monochimiothérapie ne font pas l'objet de consensus. Il est recommandé de ne poser le diagnostic de pharmacorésistance qu'après l'utilisation préalable en monothérapie séquentielle, d'au moins deux antiépileptiques majeurs de profils pharmacologiques différents, et d'au moins une association de deux antiépileptiques pendant une durée suffisante pour permettre d'en apprécier l'efficacité.

3 Focus sur les problématiques de prise en charge thérapeutique inhérentes aux pays en développement

3.1 Perceptions socio-culturelles

Dans les pays en développement, l'épilepsie est une maladie peu et mal connue. L'une des principales problématiques liées à la perception de cette pathologie réside dans son caractère stigmatisant et amenant à l'isolement des personnes vivant avec l'épilepsie. Cette stigmatisation pousse de nombreuses personnes à ne pas se soigner correctement. Dans de nombreux cas, cette pathologie est diabolisée et la population générale rejette les patients (Ratsimbazafy *et al.*, 2012). Une étude en Guinée (Sow, 2008) a recueilli les différentes appellations de cette maladie auprès de plusieurs ethnies. Dans deux populations, les Peuls et les Soussous, l'épilepsie est qualifiée de Djina Waké « diable de la malédiction », de Sunna Takito « se brûler et faire des excréments », de Koretai furé « maladie du ciel », etc. Au travers de ces différentes appellations, on remarque le caractère superstitieux et divinatoire de la perception de la maladie dans ces populations.

Les personnes souffrant de cette stigmatisation ont moins d'emplois, se désinsèrent socialement et ont un statut socioéconomique inférieur à la population générale. Des enfants se voient même refuser l'accès à l'école en raison de cette pathologie. La détresse psychologique est très importante et le niveau de santé des personnes vivant avec l'épilepsie est inférieur à celui de la population générale (Birbeck *et al.*, 2007; Ding *et al.*, 2006).

Cette stigmatisation est accentuée par des blessures corporelles et cicatrices provoquées par les chutes lors des crises. On observe notamment des brûlures importantes et un taux de mortalité chez les sujets épileptiques qui est augmenté (Preux and Druet-Cabanac, 2005). Il

s'agit là de marques facilement identifiables confondant le patient épileptique et souvent considérées comme un critère d'incurabilité (Ngoungou *et al.*, 2006).

Plusieurs études (Carter *et al.*, 2012; Kendall-Taylor *et al.*, 2008; Njamnshi *et al.*, 2010) ont rapporté que dans ces pays, une pratique courante consistait à consulter les tradipraticiens (ou « traditional healer » en anglais) en première intention. Ces thérapeutes proposent des rituels et des plantes pour traiter la pathologie. En Guinée, certaines peuplades ont pour coutume d'égorger un caneton et de faire inhaler le sang à l'épileptique pendant sa crise. La tribu Soussou laisse dormir le sujet épileptique dans une tombe fraîchement creusée à l'occasion d'un décès avant d'y placer le défunt le lendemain (Sow, 2008). Ces traditions ésotériques renforcent le manque de confiance dans les thérapeutiques conventionnelles (médicaments, chirurgie, etc.) ce qui n'aide pas à une prise en charge optimale.

3.2 Antiépileptiques disponibles dans les pays en développement

Le phénobarbital, la carbamazépine, le valproate de sodium et la phénytoïne sont quatre antiépileptiques considérés comme majeurs et surtout de première ligne de par leur spectre d'utilisation et leur rapport bénéfice/risque. Ils font partie de la liste des médicaments essentiels (LME) créée en 1977 par l'OMS. C'est au début des années 2000 que le phénobarbital a été positionné traitement de première ligne pour la prise en charge de l'épilepsie dans les pays en développement (Scott *et al.*, 2001). C'est la molécule la plus prescrite dans le monde pour le traitement de l'épilepsie, avec une plus grande proportion dans les pays en développement en raison de son faible coût. Ce critère économique a été prédominant dans son positionnement de traitement de première ligne pour l'épilepsie comparé aux critères d'efficacité et de tolérance.

Cependant, plusieurs études en Asie (Pal *et al.*, 1998) et en Afrique (Feksi *et al.*, 1991; Placencia *et al.*, 1993) ont comparé respectivement l'efficacité et la tolérance du phénobarbital *versus* phénytoïne et du phénobarbital *versus* carbamazépine. Les résultats ont rapporté qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre ces antiépileptiques majeurs concernant l'efficacité et la tolérance.

Le phénobarbital a donc été classé par l'OMS dans la liste des médicaments essentiels, ceci impliquant pour les pays adoptant cette liste, un approvisionnement continu en produit, de qualité garantie et sous une forme galénique appropriée, dûment accompagné des instructions d'utilisation.

Le phénobarbital (inscrit au tableau IV de la convention sur les substances psychotropes de 1971, de l'organe international de contrôle des stupéfiants) est décrit comme une substance ayant un potentiel d'abus et présentant un risque faible pour la santé publique mais une valeur thérapeutique faible à grande. Ce statut impose une réglementation très contraignante tant en matière d'importation, de distribution que de vente. Du fait de cette législation, cette molécule n'est délivrée que pour des périodes courtes, ce qui impose au patient de venir régulièrement chercher son traitement dans les points de ventes qui en disposent. Une conséquence encore plus néfaste est la disparition (temporaire ou définitive) de spécialités à base de phénobarbital dans certains pays pour des raisons administratives (Bhalla *et al.*, 2015).

Les médicaments également utilisés dans ces pays sont majoritairement la carbamazépine, le valproate de sodium et la phénytoïne. Les antiépileptiques de dernières générations ne sont pratiquement jamais prescrits dans les pays en développement car non disponibles, la principale explication résidant dans leurs prix.

Le coût des traitements est l'un des principaux facteurs limitant de l'utilisation dans les pays à revenus faibles et intermédiaires.

Le Tableau 4 illustre cette variabilité avec les coûts des doses journalières relatives d'antiépileptiques par rapport au coût journalier du phénobarbital, établis à partir des prix d'achat constatés en France en 2015.

Tableau 4 : Variabilité des coûts des doses journalières de certains antiépileptiques relative au coût journalier du phénobarbital

Molécule	Dose journalière usuelle (en mg)	Prix relatif au phénobarbital
Phénobarbital	100	1,00
Phénytoïne	300	1,13
Carbamazépine	800	4,89
Clonazepam	8	5,03
Ethosuximide	1250	6,41
Valproate	1500	7,52
Oxcarbamazépine	1500	15,53
Vigabatrine	2000	32,29
Lamotrigine	300	41,54
Gabapentine	1800	44,87
Topiramate	300	52,17
Lévétiracetam	2000	59,34
Felbamate	2400	82,43

La LME est donc un modèle de médicaments essentiels que l'OMS publie et met à jour tous les deux ans en vue d'offrir un modèle auquel les gouvernements se réfèrent pour sélectionner les médicaments et établir des listes nationales. Cette liste comprend deux catégories : **la liste principale**, « *correspondant aux besoins minimaux en médicaments d'un système de soins de santé de base et indique les médicaments qui ont la meilleure efficacité, la meilleure innocuité et le meilleur rapport coût/efficacité concernant les maladies prioritaires. Ces maladies sont*

sélectionnées en fonction de leur importance actuelle et future estimée pour la santé publique, ainsi que de l'existence éventuelle d'un traitement sans danger et d'un bon rapport coût/efficacité » ; et la liste complémentaire qui « présente des médicaments essentiels pour des maladies prioritaires pour lesquelles des moyens de diagnostic ou de surveillance spécifiques et/ou des soins médicaux spécialisés et/ou une formation spécialisée sont nécessaires. En cas de doute, des médicaments peuvent également être classés dans la liste complémentaire en raison de leur coût systématiquement plus élevé et/ou de leur rapport coût/efficacité moins bon dans certains contextes. »

La dernière mise à jour de cette liste, 20^{ème} édition de mars 2017, mentionne comme anticonvulsivant en liste principale : **carbamazépine** (forme orale liquide 100 mg/5mL ; comprimés à 100 et 200 mg), **diazepam** (gél ou solution rectale 5 mg/mL), **lorazepam** (injectable 2 et 4 mg/mL), **sulfate de magnésium** (uniquement pour les convulsions en cas d'éclampsie et de pré-éclampsie), **midazolam** (forme oro-muqueuse et injectable), **phénobarbital** (injectable 200 mg/mL ; orale liquide 15 mg/5 mL, comprimés de 15 à 100 mg), **phénytoïne** (injectable 50 mg/mL ; orale liquide 25 et 30 mg/5 mL ; formes orales solides 25, 50 et 100 mg) et **acide valproïque** (orale liquide 100 mg/5 mL ; comprimés à 100 mg ; comprimés gastro-résistants à 200 et 500 mg sous forme de valproate de sodium).

Sur la liste complémentaire figurent l'**éthosuximide** (gélule à 250 mg ; orale liquide 250 mg/5 mL) et l'**acide valproïque** (injectable 100mg/mL).

Dans cette dernière version, la **lamotrigine** (comprimés à 15, 50, 100 et 200 mg ; comprimés orodispersibles à 2, 5, 25, 50, 100 et 200 mg) a été intégrée dans la liste principale comme traitement adjuvant à une autre molécule antiépileptique pour les épilepsies partielles ou généralisées résistantes.

La Tableau 5, ci-dessous, récapitule les doses standards et les caractéristiques pharmacocinétiques des antiépileptiques pour le traitement de fond (diazepam exclu) inscrits sur la LME de l'OMS et principalement retrouvés dans les pays en développement.

Tableau 5 : Récapitulatif des posologies d'antiépileptiques principalement prescrits dans les pays en développement

	Phénobarbital	Phénytoïne	Carbamazépine	Acide valproïque	Ethosuximide
Dose de départ					
<i>Nouveau-né</i>	15-20 mg/kg une fois				
<i>Enfant</i>	30 mg/jour		100 mg/jour		
<i>1- 5 ans</i>	30-60 mg/jour	50 mg/jour	150 mg/jour	150 mg/jour	250 mg/jour
<i>6-10 ans</i>	60 mg/jour	100 mg/jour	200 mg/jour	300 mg/jour	500 mg/jour
<i>11-15 ans</i>	60 mg/jour	100 mg/jour	200 mg/jour	450 mg/jour	500 mg/jour
<i>Adulte</i>	60 mg/jour	200 mg/jour	200 mg/jour	600 mg/jour	500 mg/jour
Augmentation quotidienne					
<i>Enfant</i>	30 mg - 4 semaines	25 mg – 3 à 4 semaines	50 mg/semaine	10 mg/kg	250 mg/semaine
<i>Adulte</i>	30 mg - 4 semaines	50 mg – 3 à 4 semaines	100 mg/semaine	200 mg/4-7 jours	250 mg/semaine
Dose de maintenance					
<i>Nouveau-né</i>	3,5 mg/kg/jour				
<i>Enfant</i>	2-6 mg/kg/jour	3-8 mg/kg/jour	10-30 mg/kg/jour	10-30 mg/kg/jour	10-25 mg/kg/jour
<i>Adulte</i>	0,5-4 mg/kg/jour	3-8 mg/kg/jour	10-20 mg/kg/jour	10-35 mg/kg/jour	10-20 mg/kg/jour
Demi-vie					
<i>Nouveau-né</i>	+/- 100 heures				
<i>Enfant</i>	30-70 heures		36 heures		10-40 heures
<i>Adulte</i>	60-150 heures	9-140 heures	12 heures	+/- 16 heures	40-70 heures
Fréquence d'administration					
<i>Enfant</i>	Une fois par jour	Deux fois par jour	Deux fois par jour si monothérapie	Trois fois par jour	Trois fois par jour
<i>Adulte</i>	Une fois par jour	Une fois par jour	Trois fois par jours si polythérapie	Trois fois par jour	Deux fois par jours

3.3 Notion de déficit thérapeutique (treatment gap)

L'une des principales problématiques concernant la prise en charge médicamenteuse de l'épilepsie active est le déficit thérapeutique ou « treatment gap » : il s'agit de la proportion de sujets atteints d'une épilepsie diagnostiquée et active, ayant besoin d'un traitement médicamenteux mais qui ne sont pas traités de manière adaptée. Dans les pays en développement, il touche entre 25% et 100 % des patients et en Afrique, environ neuf personnes sur dix n'ont pas accès aux traitements comparé à seulement 10% dans les pays

industrialisés (Kale, 2002; Mbuba *et al.*, 2008; Meinardi *et al.*, 2001; Newton and Garcia, 2012; Ratsimbazafy *et al.*, 2011). Une méta-analyse conduite par l’OMS en 2010 rapporte un déficit thérapeutique dépassant les 75% pour les pays à revenus faibles. De même, les populations en zone rurale ont un risque doublé d’être confrontées à cette situation comparées aux populations des zones dites urbaines (RR : 2,01, intervalle de confiance à 95% : 1,40-2,89) (Meyer *et al.*, 2010; Figure 5).

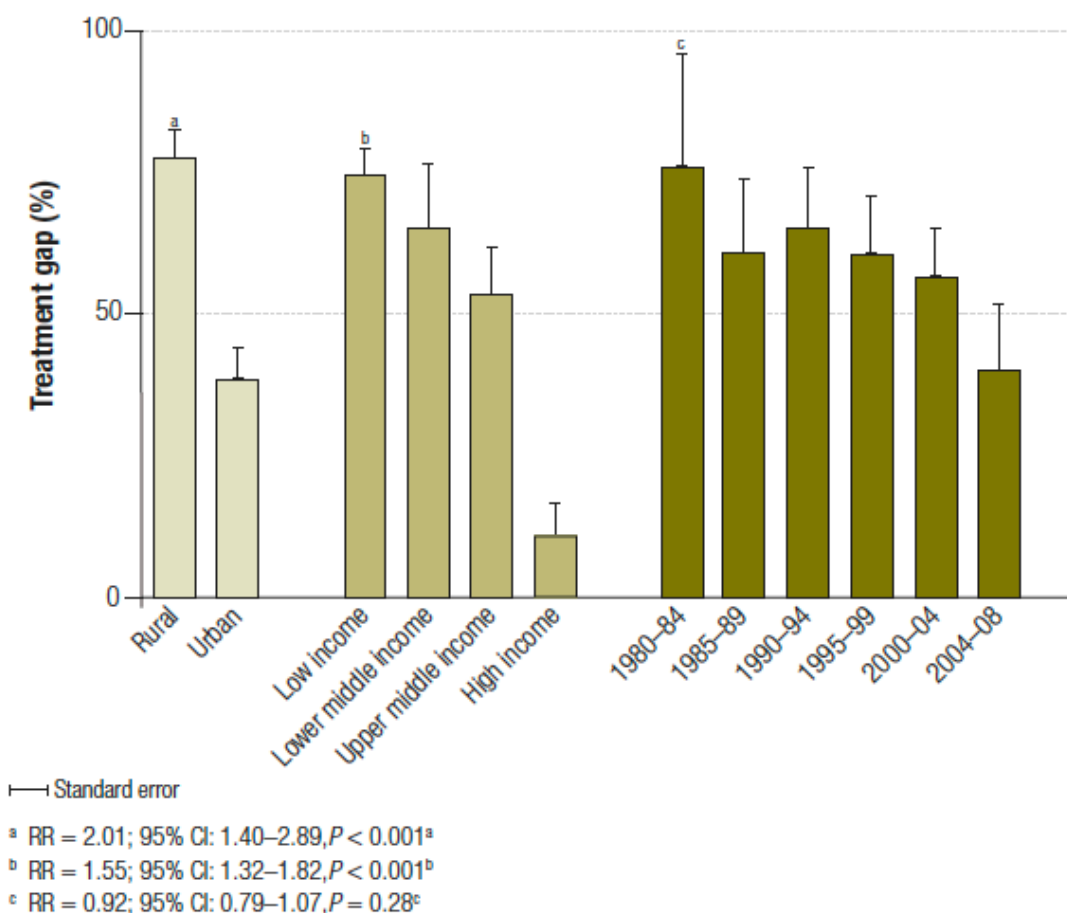


Figure 5 : Magnitude du déficit thérapeutique par catégorie de pays, classement de la Banque Mondiale (Meyer *et al.*, 2010)

Le revenu financier des patients est une des raisons de déficit thérapeutique (Dua *et al.*, 2006).

La Banque Mondiale propose une classification des pays en fonction de leur niveau économique, actualisé chaque année au début de son exercice budgétaire (qui commence en

juillet). Ces seuils restent inchangés pendant les 12 mois suivants. Au 1er juillet 2017, les seuils étaient les suivantes : Pays à faibles revenus avec un revenu intérieurs bruts (RNB) par habitant \leq US\$ 1 005, entre US\$ 1 006 et 3 955 pour ceux à revenus intermédiaires de la tranche inférieure, entre US\$ 3 956 et 12 235 pour ceux à revenus intermédiaires de la tranche supérieure, et \geq US\$ 12 275 pour les pays à revenus élevés.

En 2012, les dépenses annuelles en soins de santé étaient souvent inférieures à US\$ 50 par personne et par année (5,1% du produit national brut) pour les pays à revenus limités alors qu'il dépasse les US\$ 1000 voire US\$ 5000 pour les pays à hauts revenus (Newton and Garcia, 2012), soit une différence d'un facteur 20 à 50.

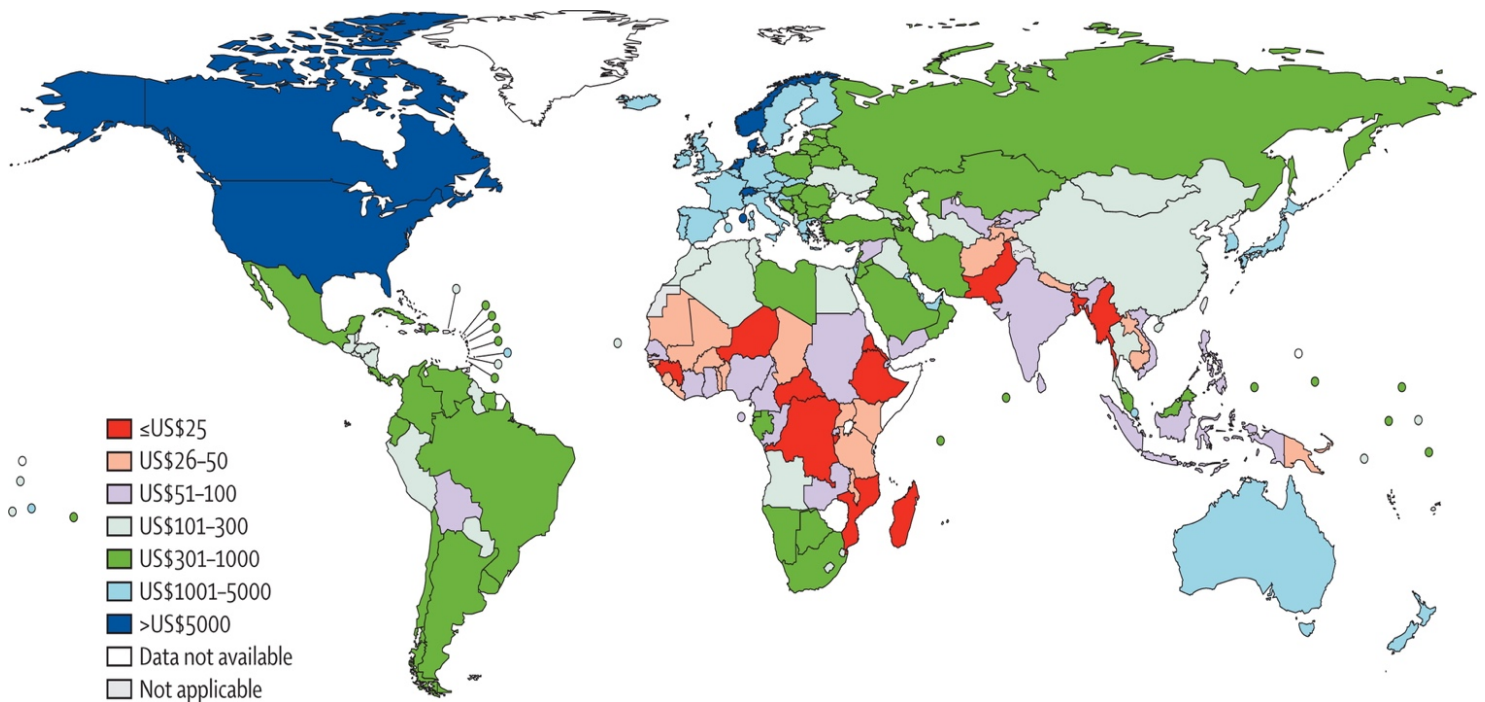


Figure 6 : Dépenses de santé par habitant en 2010 (Newton and Garcia, 2012)

La Figure 6 représente la répartition mondiale des dépenses de santé par habitant en 2010. On constate que les continents africain et asiatique sont ceux où le niveau de dépenses est le plus bas.

Outre les problèmes d'accessibilité, des études ont montré que dans plusieurs pays, les antiépileptiques disponibles étaient de moindre qualité. La proportion de médicaments de mauvaise qualité oscille entre 13,7% pour le phénobarbital en Mauritanie (Laroche *et al.*, 2005) et jusqu'à 65% pour les principaux antiépileptiques au Vietnam (Mac *et al.*, 2008). La contrefaçon est également un aspect très important à prendre en compte. Le trafic de médicaments représente 10% du commerce mondial pharmaceutique, et les pays en développement sont les principales cibles. Nous avons procédé à une sélection des études épidémiologiques décrivant et évaluant les aspects spécifiques de la prise en charge thérapeutique de l'épilepsie dans le contexte socio-économique des pays en voie de développement et en précisant différentes causes du déficit thérapeutique. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans *Current Pharmaceutical Design*.

REVIEW ARTICLE

Antiepileptic Treatments in Developing Countries

Jeremy Jost^{1,*}, Athanase Millogo^{1,2} and Pierre-Marie Preux¹¹INSERM, Univ. Limoges, CHU Limoges, UMR_S 1094, Tropical Neuroepidemiology, Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, CNRS FR 3503 GEIST, F-87000 Limoges, France; ²Département de Médecine, CHU Sourou Sanou, 01 BP 676, Bobo-Dioulasso, Burkina-Faso**Abstract: Background:** Epilepsy affects about 70 million people worldwide, nearly 90% of whom live in developing countries. Epilepsy is surrounded by myths and stigma in these countries. Discrimination and social stigmatization are difficult obstacles for patients to overcome. Knowledge, attitudes and practices towards epilepsy are often inadequate, even sometimes totally false and then dangerous.**Methods:** The goal was to present the situation and analyse the determinants of using antiepileptic drugs in developing countries.**Results:** The treatment gap exceeds 75% in most low-income countries, and could be even higher in rural areas. Reasons for that are low accessibility, availability, and/or affordability, lack of trained medical personnel and the associated beliefs and stigma. The interactions between drugs or due to other factors, such as malnutrition, are frequent. A long-lasting treatment is not usual for populations in developing countries due to cultural beliefs. The traditional healers are the first ones consulted in such a context, then delaying the entry in the “modern” medical care system.**Conclusion:** Information and education campaigns are mandatory among the general population and among the medical and paramedical staff to make progress on the management of epilepsy in developing countries.

ARTICLE HISTORY

Received: June 20, 2017
Accepted: August 3, 2017DOI:
10.2174/1381612823666170809103202**Keywords:** Epilepsy, developing countries, antiepileptics drugs, treatment gap.

1. INTRODUCTION

Epilepsy is the leading chronic non-communicable neurological disorder in the world. It affects about 70 million people, nearly 90% of whom live in developing countries [1]. However, the concept of developing country does not reach a consensus according to the categorization criterion used. The health system varies from country to country, as well as the means available and their distribution, divergent priorities and heterogeneous territorial organizations. One of the development criteria used in many studies is an economic criterion, the gross national income (GNI) per capita. It can be categorized into four main categories: high-income countries, middle-income countries with two levels (upper and lower), and low-income countries. The concept of developing countries often includes the last three categories, despite a very large heterogeneity. For example, in sub-Saharan Africa, a low-income country like Burundi (with a per capita GNI of US\$ 270 in 2014) and a middle-income country like Gabon (per capita GNI of US\$ 10410 in 2014) are among the developing countries. From an epidemiological point of view, this classification does not include homogeneous or living populations under the same conditions, for which not all public health improvement solutions can be generalized. Moreover, access to care is a parameter that depends on many variables: economic, cultural as well as geographic, (in particular distance to health structures), independent of economic considerations. In the case of therapeutic management of a chronic pathology such as epilepsy, requiring medical examinations, follow-up and regular treatment, the notion of cost is a paramount. In 2012, annual expenditure on health care was often below US \$ 50 per person per year (5.1% of

gross national product) for countries with limited incomes, whereas it exceeded US \$ 1000 or even US \$ 5000 for high-income countries [2]. In view of this and despite its limitations, classification by income level appears to be the most relevant.

2. EPIDEMIOLOGICAL DISPARITIES

In industrialized countries, the annual incidence of epilepsy is about 45 (between 30 and 67) per 100,000 person-years and the prevalence about 6 per 1000 (between 3 and 12) [1,3]. Epidemiological indices are significantly different in developing countries. The mean incidence is 81.7 (95% Confidence Interval CI: 28.0 - 239.5) per 100,000 person-years in sub-Saharan Africa [4] and 77.7 per 100,000 people per year in Latin America, up to 190 per 100,000 people per year in rural areas [5,6]. In Asia, the figures are closer to those observed in developed countries, ranging from 28.8 to 35.0 per 100,000 people per year [7,8], without understanding the reasons for these differences with other developing regions of the globe [9].

The median prevalence is 14.3 per 1000 people (interquartile range: IQR 8.0 - 33.2) in sub-Saharan Africa [4]. In Latin America, a review reports a prevalence of 18 per 1000 people [6]. In Asia, the prevalence of epilepsy is between 1.5 and 10.0 per 1000 with an estimated median value of 6 per 1000. In general, the estimated number of cases is higher for children and young adults, as well as in rural areas [2].

3. STIGMA

Epilepsy is surrounded by myths and stigma in developing countries. Discrimination and social stigmatization are difficult obstacles for people with epilepsy (PWE) to overcome and it is therefore important not to neglect them. In most countries, knowledge and attitudes towards epilepsy are often inadequate, even dangerous, at any age. PWE may be prejudiced, resulting in reduced

*Address correspondence to this author at the INSERM, Univ. Limoges, CHU Limoges, UMR_S 1094, Tropical Neuroepidemiology, Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, CNRS FR 3503 GEIST, F-87000 Limoges, France; E-mail: jeremy.jost@unilim.fr

access to care. This stigmatization causes many people not to take good care of themselves, because taking a chronic treatment daily would be tantamount to "displaying their illness". A superstitious and mystical dimension surrounds this often-demonized pathology, associated with sorcery or evil spirits, which again leads to a rejection or even segregation of these patients by the populations [10]. The phenomenon can also extend beyond the affected individuals, to their family members and other close relatives.

A study in Guinea [11] collected the different names of this disease from several ethnic groups. In two populations, the Peuls and the Soussous, epilepsy is called Djina Waké "devil of the curse", Sunna Takito "burn and make excrement", Koretai fure "sickness of the sky", etc. Through these different names, one notices the superstitious and diabolical character of the perception of the disease.

People suffering from this stigma find less employment, disintegrate socially and have a lower socio-economic status than the general population. Children are even denied access to school on grounds of suffering from epilepsy. Psychological distress is very high and the level of health in these subjects is lower than in the general population [12,13]. In China and India, epilepsy is seen as a reason for banning or cancelling marriage [14].

This stigma is accentuated when bodily injury and scarring occur during seizures. Fall-related burns occur during convulsive seizures in open fire, with PWE not being readily rescued by residents who fear contamination [15]. These burns are easily identifiable traits of PWE and are often considered a criterion of incurability [16].

4. TREATMENT GAP

The notion of treatment gap represents the proportion of patients with diagnosed and active epilepsy requiring management but who do not have access to it at a given time [17]. This notion involves both the diagnosis and therapeutic management phases. The availability of diagnostic and monitoring tools for epilepsy is low in developing countries, with 62% of African countries and 67% of Southeast Asian countries equipped with a CT scan. The figures are even lower for magnetic resonance imaging (MRI), with 21% of equipped countries in Africa and 56% in South-East Asia. Electroencephalogram (EEG) is more widely found in these countries, but video-EEG is found only in less than 30% of developing countries [18]. Finally, the plasma levels of antiepileptic drugs allows for precise adjustment of doses and a rationalized benefit / risk optimization is rarely possible (especially because of a high cost) with less than 50% of the countries saying it is practiced. These data should be considered with caution because a country is defined as equipped if it has at least one specialized and equipped service [18]. However, in many cases only urbanized areas and mostly administrative and / or economic capitals have these services, which do not reflect accessibility for the whole population. Another important factor is the proportion of neurologists per country, largely in deficit in developing countries. For example, Africa has an average of only 0.03 neurologists per 100,000 inhabitants compared with almost 5 in Europe and 0.01 neurosurgeons, compared with 1 per 100,000 inhabitants [19].

The "therapeutic management" component of the treatment gap encompasses all the therapeutic options available to treat epilepsy, ranging from pharmacological management to surgery. Mostly, the gap only considers the pharmacological dimension. Two methods have been described to calculate a treatment gap in a specific population. The direct method, used in prevalence studies evaluating the proportion of cases not adequately treated, and the indirect method of calculating it based on a relationship between the expected prevalence of epilepsy in the population and the estimated annual consumption of antiepileptic drugs [20]. This method is a raw assessment that lacks precision. It only considers single-dose management at standard adult doses for one year. Standard doses are

calculated from the prescribed median maintenance dose per day for a drug used for its defined daily dose (DDD). However, this measure does not consider (i) the variability in average population weights, particularly in countries where undernutrition has a high prevalence, and (ii) paediatric populations (in sub-Saharan Africa, 90% PWE are less than 20 years old, and on average the first seizure occurs before the age of 10 in 35% of cases) [4]. On the other hand, antiepileptic consumption data do not give any information on the proportion used to treat epilepsy, chronic pain, bipolar disorder, etc. Finally, treatment adherence (persistence and compliance) is not considered and it is assumed that treated patients take a full year of DDD treatment. There is no possibility of controlling the information bias associated with newly diagnosed patients who initiate treatment during the year. Thus, a patient treated for 1 year will have the same epidemiological value as 12 patients treated for 1 month. Nevertheless, given the lack of epidemiological data, the indirect method remains an indicator allowing to appreciate a temporal trend.

In developing countries, the treatment gap affects between 25% and 100% of patients compared to only 10% in most industrialized countries [2,17,20-22]. A meta-analysis conducted in 2010 reported a treatment gap exceeding 75% in low-income countries [23]. Similarly, populations in rural areas are twice as likely to be confronted with this situation compared to populations in urban areas (relative risk RR: 2.0, 95% CI: 1.4-2.9) [23]. Looking at macro-continental breakdown, countries in sub-Saharan Africa and Latin America seem to be more affected by this gap with nearly 90% of PWE receiving inadequate treatment or no treatment at all [24,25]. In Asian countries, this deficit ranges from 30 to 100% [14,26-28].

These results are to be weighed because there are methodological diversities but also different situations within the countries themselves. Several causes of treatment gap have been identified as cost of treatment, lack of accessibility and availability, lack of trained medical personnel and associated beliefs and stigmatizations. All these parameters do not have the same prevalence from one country to another and from one geographical area to another.

5. PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT: ANTI-EPILEPTIC DRUGS

To date, there are 27 different molecules that have proved effective in the management of at least one form of epilepsy. To this number is added a broad panel of strengths, dosage forms (tablet, capsule, parenteral solution, syrup, immediate release or modified / extended forms, etc.) and routes of administration (oral, parenteral, rectal). This variability allows the prescribers to adapt as best as possible the management of epilepsy. The different molecules are distinguished by their mechanisms of action but also by their profiles of tolerance. Indeed, the class of antiepileptic drugs is known to cause many adverse effects and drug-drug interactions. They have a narrow therapeutic range and require therapeutic drug monitoring (TDM). In low- and middle-income countries, the provision of care is extremely low; only a few major antiepileptic drugs are used. In addition, there are problems of availability, accessibility, lower quality of medicines and a significant unofficial market. Moreover, for the antiepileptic drugs available, few strengths and different dosage forms are available and accessible. One of the major causes of this low availability is the cost of treatments, very high for this pharmacological class, a phenomenon even more marked for the molecules of recent generations.

The World Health Organization (WHO) regularly publishes and updates a list of essential medicines, involving member countries in continuous supply, guaranteed quality products and appropriate dosage form, accompanied by the instructions for use. The last update of this list, 19th edition of April 2015, mentions anticonvulsants as main list: carbamazepine (Oral liquid form: 100 mg/5mL, tablets: 100 and 200 mg), diazepam (gel or rectal solution: 5 mg/mL), lorazepam (injection: 2 and 4 mg/mL), magnesium sul-

phate (only for eclampsia and pre-eclampsia), midazolam (oral or mucosal form and injection), phenobarbital (injection 200 mg/mL, oral liquid: 15 mg/5 mL, tablets: 15 to 100 mg), phenytoin (injection: 50 mg/mL, oral liquid: 25 and 30 mg/5 mL, oral solid forms: 25, 50 and 100 mg) and valproic acid (oral liquid: 200 mg/5 mL, tablets: 100 mg, 200 mg and 500 mg gastro-resistant tablets). Ethosuximide (capsule: 250 mg, oral liquid: 250 mg/5 mL) and valproic acid (injection 100 mg/mL) are included in the supplementary list.

In the early 2000s, WHO established phenobarbital as a first-line treatment of epilepsy management in developing countries [24]. It is the most prescribed molecule in the world for the treatment of epilepsy, with a higher proportion in developing countries because of its advantageous cost-benefit ratio. Studies in Asia [29], in Africa [30] and in Latin America [31] compared the efficacy and tolerability of phenobarbital versus phenytoin and carbamazepine. The results reported that there was no statistically significant difference between these major antiepileptic drugs regarding efficacy and tolerability.

Phenobarbital, listed in Table IV of the International Narcotics Control Board's 1971 Convention on Psychotropic Substances, is described as a substance with potential for abuse and a low risk to public health, but a therapeutic value small to large. This controlled substance status imposes very stringent regulations on import, distribution and sales. Because of this legislation, this molecule is only delivered for short periods of time, which requires the patient to come regularly to seek his treatment at the points of sale.

5.1. Availability

The unavailability of medicines is a recurring problem in developing countries. With regard to antiepileptic drugs, non-availability seems to be one of the most important explanatory factors concerning the management of the disease [25], continuity of care [32] and treatment gap [17]. It also leads to the failure of treatment support programs [30] and is responsible for discouraging patients [32]. It should also be pointed out that the availability of antiepileptic drugs may vary within the same country depending on the area involved (rural, peripheral or urban) [30] and the health facilities involved [33,34].

Almost systematically, the private sector is much better supplied in terms of the number of antiepileptic molecules available and in available dosages. For example, in Africa in many areas, only one dose per molecule is available and in very limited quantities (one or two boxes per molecule) [35]. Obtaining treatment without recourse to medical prescription, even classified as psychotropic, is easy in many developing countries. Finally, there may be significant disparities between different types of distribution chains in the same geographical area, with an advantage in terms of availability for the private sector, but at the expense of a higher cost [35,36].

Health authorities in developing countries do not generally consider epilepsy as a public health priority [24], unlike communicable diseases. For example, in Laos, an annual import quota for phenobarbital was set at 25 kg, which covers only 2% of the country's needs [37]. In Guinea, the country's central pharmacy, the only official public body empowered to import generic essential medicines, does not have phenobarbital treatment [11]. This situation reflects the non-priority perception of this disease by the authorities of these countries. Finally, the use of generics, which is a source of real savings, is not a common practice and is not encouraged in many African countries. In Madagascar, in urban areas only 4.4% of the available forms of sodium valproate are generics, and no phenobarbital generics are available [35].

5.2. Cost and Affordability

The cost of treatment for patients in these countries remains one of the main barriers to access. Phenobarbital is the first-line treatment in developing countries as the cheapest antiepileptic on the

market [24]. However, paradoxically, in Southeast Asia, the cost of phenobarbital is twice as high as in Europe and two to six times higher than in sub-Saharan Africa [18]. In 2010, the annual cost of treatment with phenobarbital 100 mg was approximately US \$ 30 in Laos, which corresponds to the monthly salary of a teacher [37]. On the other hand, carbamazepine, phenytoin and sodium valproate are respectively 5, 10 and 15 times more expensive than phenobarbital [24]. Antiepileptic drugs of recent generations (3rd and 4th) are hardly available in developing countries, the main explanation residing again in their costs.

A study conducted by Cameron and collaborators [36] in 46 countries reports that, compared to international benchmark prices, costs in the public sector were 5 to 18 times higher and private sector costs 11 to 25 times higher. Regarding affordability, a government worker should have between 2.7 and 6.2 days of salary to pay for his carbamazepine treatment. A study in Madagascar reports the same trends with 30.0% of the gross national income per capita adjusted to the purchasing power parity to be able to provide an annual treatment with valproate of sodium, 19.0% for a treatment based on carbamazepine and 3.5% for phenobarbital [35].

The public and private social insurance which covers the reimbursement of a part of the costs related to medicines were not considered in this analysis. The management of this pathology represents a significant economic investment for poor people, difficult to maintain in the long term and on a regular basis, which greatly affects adherence and consequently the success of treatment.

5.3. Interactions

Antiepileptic drugs are difficult to handle, in particular first-generation that are available in resource-limited settings. Their tolerance profiles are complex and their pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters lead to narrow therapeutic margins with high inter-individual variability and drug and food interactions. There are two classical types of drug interactions, pharmacokinetic interactions and pharmacodynamic effects. Pharmacokinetic interactions are the most frequent and may involve several phases ranging from absorption, distribution, metabolism to elimination.

5.3.1. Malnutrition

Undernutrition accounts for more than 11% of the global burden of disease. The impact on PWE can be significant at several levels. Malnutrition results in a significant decrease in blood proteins such as albumin. The latter is responsible for the transport of xenobiotics in the blood, and a balance is struck between the fixed fractions and the free fractions (the only active form). Thus, molecules strongly bound to plasma proteins such as sodium valproate or phenytoin (plasma protein binding greater than 90%) will be strongly influenced. Nutritional deficiencies in micronutrients can also be exacerbated using antiepileptic drugs such as phenytoin and phenobarbital, which cause deficiencies in folic acid, vitamin D and vitamin K.

Iron deficiency anaemia is another public health problem in countries with high prevalence of malnutrition. First-generation antiepileptic drugs are likely to aggravate these phenomena like carbamazepine, which can cause aplastic anaemias. Phenytoin and phenobarbital by their actions on folates can cause or aggravate megaloblastic anaemias of deficiency origin. Phenytoin and phenobarbital may also interact with other micronutrients such as vitamin D and may have consequences on osteosynthesis [38]. Other adverse effects of antiepileptic drugs may interact with nutritional status. Phenytoin and, to a lesser extent, carbamazepine may cause oral complaints of glossitis, stomatitis and oral ulcers [39]. Taste and appetite changes may be observed with antiepileptic therapy. Sodium valproate may be responsible for weight gain with a greater tendency for women than for men [40].

5.3.2. Main Drug-Drug Interactions in Deprived Settings

The management of epilepsy by a pharmacological method requires regular and continuous treatment usually for a long period. The initial phase requires a balancing search of the best individual tolerance / efficacy ratio. All intercurrent pathologies are likely to disrupt this state of equilibrium. Most developing countries are in areas with high prevalence of communicable diseases such as HIV, malaria, tuberculosis and other infectious diseases that require the use of medicines such as antibiotics, anti-tuberculosis and anti-retroviral drugs known to have numerous drug interactions with significant iatrogenic potential.

5.3.3. - Phenobarbital

This molecule is a powerful enzyme inducer of hepatic microsomal metabolism. It increases the metabolic activity of cytochrome p450 (CYP450) isoforms 2C9, 2C19, 3A4/5, epoxide hydrolase and uridine diphosphate glucuronyltransferase, interacting in particular with many antiretrovirals whose effectiveness decreases by increasing of metabolism. It is also a substrate of the metabolic pathway of the CYP450 mainly for isoforms 2C9, 2C19 and the glycoprotein p (Pgp). The latter functions as an adenosine triphosphate dependent efflux pump. It is responsible for the expulsion of many molecules out of the cell. This protein is strongly influenced by genetic polymorphism, which can potentially explain differences in treatment responses from one patient to another. In addition, its cellular expression can be influenced by drugs such as rifampicin, ritonavir, phenytoin, which induce its synthesis, or conversely decreases it, such as mefloquine, azole antifungals, HIV-protease inhibitors or cardiovascular treatments (amiodarone, calcium channel blockers such as diltiazem and verapamil and some inhibitors of hydroxy-methyl-glutaryl coenzyme A, such as atorvastatin).

Phenobarbital has a low hepatic extraction coefficient, then enzyme-dependent. Hepatic clearance (liver purification capacity) depends on the enzymatic capacity of the liver and the binding to plasma proteins. For phenobarbital, plasma protein binding is globally low, around 50% and 70-80% is metabolized in the liver. Prevalence of hepatotoxic disorders in developing countries is quite important due to problems of malnutrition, consumption of hepatotoxic substances (alcohol, illicit substances, etc.), and comorbidities such as viral hepatitis.

5.3.4. - Phenytoin

Like phenobarbital, this molecule is an enzymatic inducer on CYP450 2C9, 2C19, 3A4/5 leading to a decrease in efficacy of many drugs. It is also a substrate for the CYP2C9 and Pgp isoenzymes. Conversely, some drugs may interfere with the pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of phenytoin. Cotrimoxazole, an antibiotic widely used in AIDS patients, imidazole derivatives used for fungal infections (voriconazole, fluconazole, itraconazole, etc.) and certain HIV-protease inhibitors (indinavir, nelfinavir, ritonavir and saquinavir) inhibit its metabolism thus increasing its blood levels. Molecules with strong plasma protein binding such as cotrimoxazole (and to a lesser extent other antibacterial and antidiabetic sulphonamides) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs lead to an increase in the free fraction with a risk of exacerbation of adverse effects but also an acceleration of its renal excretion. Some major anti-tuberculosis drugs such as rifampicin and antivirals such as aciclovir can accelerate metabolism and decrease its effectiveness.

5.3.5. - Carbamazepine

Carbamazepine has powerful enzyme inducer properties on CYP450 2C9, 3A4/5 and Pgp. It greatly accelerates the elimination of ethinyl estradiol, a major substrate of CYP3A4, and the contraceptive effect may no longer be assured. It may also be the cause of therapeutic failure of antiviral treatment, antifungal agents (notably by itraconazole) and certain antiparasitic agents (albendazole, praziquantel). Carbamazepine is the major substrate of CYP450 2C8 and 3A4 leading to the generation of a pharmacologically ac-

tive metabolite, epoxide-10,11-carbamazepine. On the other hand, this molecule possesses an anticholinergic potential interacting with gastric emptying which it decreases, which can disrupt the kinetics of digestive absorption of certain drugs and foods. Isoniazid, imidazole antifungals, metronidazole, certain HIV-protease inhibitors (indinavir, ritonavir) and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors inhibit its metabolism, which can lead to increase in very high plasma concentrations (from 50 to 100%).

5.3.6. - Sodium Valproate

Sodium valproate is strongly bound to plasma proteins interacting with molecules with stronger affinity, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The consequence will be an increase in the free blood fraction, increasing the risk of adverse effects but also accelerating its excretion.

It is also, unlike other major antiepileptic drugs, a potent inhibitor of the microsomal hepatic metabolism CYP450 in particular the 2C9 isoform but also metabolisms passing through uridines glucuronyl transferases and epoxide hydrolases. Rifampicin accelerates its metabolism as well as ritonavir. Finally, aciclovir can reduce its plasma concentration by 80% by decreasing digestive absorption.

5.4. Pregnancy and Treatment of Epilepsy in Developing Countries

It is essential during pregnancy that the epilepsy is stabilized and to not modify the treatment throughout the gestation period. The risk is to destabilize epilepsy with resurgence of seizures harmful to the foetus by the mechanical risk linked to the possible falls of the mother but also by phenomena of potentially lethal tissue hypoxia. The high prevalence of PWE and the high fertility rate in these countries partly explain the difficult equation in the management of this disease in this context. An effective means of contraception under antiepileptic therapy is needed for women of child-bearing age.

The use of antiepileptic drugs is problematic for the management of epilepsy in pregnant women because many of them are teratogenic. Recent studies show that a controlled epilepsy does not play a role in the occurrence of foetal malformations, rather induced by treatments. Sodium valproate is the most implicated drug with a dose effect and a high trans-placental passage [41-43]. The most commonly observed malformations are cardiomyopathy, spina bifida, cleft lip or palate, hypospadias, craniostenosis. The risk of malformations is four to five times higher than the general population. It is also responsible for neurobehavioral disorders.

Phenytoin, carbamazepine and phenobarbital passes the placental barrier. Maternal and neonatal concentrations are equivalent. However, malformation risks are only slightly increased compared to the general population. The risk of malformations is increased when several antiepileptic drugs are combined. Early neonatal haemorrhages have been reported in neonates of mothers treated with phenytoin and carbamazepine, which are related to the inducing effect that increases the metabolism of vitamin K-dependent new-born factors. It is recommended that vitamin K1 be administered at a dose of 10 mg / day orally 15 days prior to delivery, to minimize this risk.

For the mother, there is also a risk of change in the plasma balance of antiepileptic drugs. The volume of distribution is increased leading to a dilution of certain drugs [44] with decreased plasma peaks and increased half-life. Although this modification mainly affects hydrophilic molecules, antiepileptic drugs, with a more lipophilic than hydrophilic behaviour, could be impacted. The high concentrations of oestrogens cause an increase in the concentration of plasma proteins modifying the equilibrium between the free fraction and the fixed fraction, in particular for phenytoin and sodium valproate which have a high protein binding.

As regards breast-feeding, in breast-fed babies born from a mother under sodium valproate, milk passage is very low (plasma

concentrations in breast-fed infants less than 3% of maternal plasma concentrations) and no malformative risk has been reported through this route of exposure. It is therefore not formally forbidden to breast-feed under this treatment. Plasma concentrations of phenytoin in the child are at most 1% of maternal concentrations during breastfeeding. The same cannot be said for phenobarbital, where plasma concentrations in children can reach therapeutic levels, or even higher, leading to not recommending breast-feeding under phenobarbital. The same is true for carbamazepine for which concentrations in breast-fed infants are on the order of 20% to 60% of these maternal concentrations, exposing them to a risk of liver damage.

For a long time, a therapeutic attitude consisted in supplementing pregnant women suffering from epilepsy in folic acid during the first months of pregnancy (embryogenesis period). Several studies [45-51] reported no beneficial effect of this approach on the reduction of malformations. Several cases of spina bifida in children of mothers with sodium valproate supplemented with folic acid have been reported [52-54]. It is therefore no longer recommended to carry out this peri-conceptual supplementation.

5.5. Quality of Medicines

An important factor to consider in these geographic areas is the quality of treatments available to patients. Indeed, unfavourable climatic conditions, multiple and complex distribution chains with numerous intermediaries, the presence of informal parallel markets and the possibility of counterfeiting are all factors that can lead to therapeutic failure with the use of an inappropriate or even dangerous drug. This scourge generally affects the most deprived populations. Few studies have underlined this problem of the quality of medicines in disadvantaged areas. Some have shown a proportion of poor quality drugs varying between 13.7% for phenobarbital in Mauritania and 65.0% for major antiepileptic drugs in Vietnam [55].

These studies have reported several factors that may influence quality. On the macroscopic level, they showed that the quality was mainly satisfactory (uniformity of mass, size, shape and colour). The low active ingredient content was the main cause of poor quality. The first element with a potential causal link was the storage conditions, particularly in areas with high humidity and temperature. Delivery structures where drugs were not directly exposed to sunlight or disposing of an air conditioning system, were those with the best quality.

In developing countries, storage and delivery of medicines in primary packaging (mainly in aluminium blister packs), but also often in bulk (in multi-dose tubes or sachets or even exposed to the open air) are observed. This practice is the most at risk leading to a degradation of the quality of a drug but also to risk of contamination. Nevertheless, studies have shown that even aluminium blister packaging is not completely effective under inadequate storage conditions [56]. Exposure to heat is also a source of reduced quality of a drug. The phenomenon can be illustrated by the dissolution test (which characterizes the ability of a tablet to properly release the active ingredient according to defined kinetics) which is strongly impacted by temperature [57].

For the tropical regions (warm and humid regions), WHO is proposing guidelines setting the conditions for stability studies for products of chemical origin (WHO, Technical Report Series No. 937, 2009 annex 2). WHO proposes categorization by climate zones, countries with a hot and dry climate are in zone 3 (stability analyses are carried out at 30°C and 35% relative humidity); countries with a hot and humid climate belong to zone 4 (stability analyses are carried out at 30°C and 65% relative humidity.) Prolonged storage outside these limits is considered as bad conditions potentially damaging to the intrinsic quality of drugs. Thus, in the absence of preliminary studies adapted to the storage, transport and use conditions in the area, it is highly foreseeable that the quality of

the medicinal product will be altered (lower content, etc.) compared to what was initially described in the marketing authorization dossier. This could lead to problems of toxicity (appearance of toxic related substances, etc.) and/or effectiveness.

In tropical areas where most developing countries are located, relative humidity levels are close to 80% and temperatures often exceed 30°C. Stability data are not determinative criteria in the choice of imported treatments, contrary to the economic criterion. Many countries have local drug manufacturing units to cover some of the national needs. The question of controlling and optimizing the post-manufacturing stability under tropical conditions of pharmaceutical forms developed by these laboratories may also arise. Finally, the informal market is out of control from this point of view.

To assess and monitor the quality of their drug markets, some governments rely on their national drug quality control laboratories. WHO has developed a prequalification program for such laboratories, which aims to evaluate their quality in a standardized way, according to the rules of good practice of the control laboratories. In December 2016, a list (42nd edition) of the pre-qualified laboratories was established. Of the 41 laboratories with this label worldwide, only seven are in sub-Saharan Africa, five in Latin America and eight in Asia. Much of quality checks are carried out at the time of importation of the treatments, before the batches integrate the health system. Moreover, these checks are not carried out on all the batches imported. In general, government priorities in developing countries focus on communicable diseases (HIV/AIDS, malaria, tuberculosis, childhood infectious diseases, maternal and perinatal diseases). The assessment of end-of-pipe treatments is too rarely carried out, which does not allow a control on the quality of a treatment when the patient obtains it, while knowing that the distribution chain is far from being mastered. Thus, a loss of quality of the drug could have taken place throughout its supply chain until its final storage in the delivery structure without any means for detecting or preventing it.

5.6. Counterfeiting

Because of the economic profitability it represents, the global market for falsified medicines has been growing worryingly over the last 15 years [58]. According to WHO estimates, drug trafficking accounts for 10% of world pharmaceutical trade, of which developing countries are the main targets. China and India are the main suppliers of this market. Countries in North Africa are also being blamed, such as Morocco. A report coordinated by the World Customs Organization (WCO) showed that pharmaceuticals are the most counterfeit, alongside electronics, software, cigarettes, food and auto parts. The patient is then exposed to the risk of under-dosage, or even non-existence of the active ingredient, toxic molecules, etc. [59]. To fight these problems, many coordinated international actions are being implemented involving governments, various services (customs, etc.), organizations (WHO, Interpol, Council of Europe, etc.), institutions, companies, or independent institutes. The drugs particularly concerned are anti-malarials [60].

The countries most affected are Kenya, South Africa, Nigeria and parts of West Africa. The WCO and the International Anti-Counterfeiting Research Institute (IRACM) have carried out two large counterfeit drugs capture operations (BYHELA1 in 2013 in 23 countries and BYHELA2 in 2014 in 14 countries). BYHELA1 allowed the interception of more than 1 billion products, 49% of which were pharmaceuticals and 49% came from China, 23% from the United Arab Emirates and 9% from India. BYHELA2 involved 118 million items, 95% of which were illegal and/or counterfeit pharmaceuticals. Their origin was predominantly from India (90%) or China (5%). Of the drugs blocked by customs officers, the majority were for essential treatments (32% painkillers, 17% anti-inflammatories, 5% antibiotics), as well as chronic treatments (17% anti-tuberculosis drugs). Psychotropic drugs and antiepileptic drugs

in particular, due to very strong legislative constraints (import and distribution) but also to the fact that neurological and mental diseases are highly stigmatized and neglected, do not seem to represent a sufficiently lucrative target. The classification of phenobarbital as a controlled substance with hazardous potential implies controlled and complicated imports [61]. The number of publications on antiepileptic drugs is therefore limited. Only one study reported the presence of counterfeit phenobarbital tablets containing little or no phenobarbital in 2015 in Guinea-Bissau and Nigeria [62].

6. SURGERY

In some cases, surgical treatment may be considered. The surgery is aimed primarily at patients who have experienced all possible drug solutions without obtaining an improvement in their condition. Surgical treatment is the ultimate solution. It is aimed primarily at people with frequent and severely handicapped seizures on a personal, social and family level. However, not all forms of epilepsy are operable and of the 30% of drug-resistant patients, only half can claim surgery.

Epilepsy surgery is hardly available in the less developed countries because of its cost, the scarcity of neurosurgeons, and the lack of infrastructure to maintain advanced technology. For example, an extensive preoperative assessment is necessary before establishing the most appropriate type of surgery. It begins with a clinical review followed by several explorations to locate the epileptic focus (thorough electro-clinical exploration, MRI, Positron Emission Tomography). The risk of post-operative neurological deficit should also be assessed using neuropsychological tests, functional MRI and cartography, Wada test or stereo-EEG.

Hopefully, epilepsy surgery becomes more and more available in emerging countries with the recognition of the surgically remediable localized epilepsy syndromes. First medial temporal lobe epilepsy, lateral lobe syndrome, could be operated on. As concepts advanced, lesionectomies became more common. However, most centres failed to publish definitive data on their rates of seizure control, morbidity and mortality. Nevertheless, new centres appear, and the advances in concepts led to a scattering of resources, with a problem of quality, rather than increasing a real access to epilepsy surgery. In 2014, for example, it was possible to have epilepsy surgery in some 20 different centres spread around Latin America. Many centres also offer surgery in India and it is possible to have comprehensive evaluation and surgery in Hong Kong [63].

7. TRADITIONAL CARE: ALTERNATIVE MEDICINES

Traditional medicine (TM) is a combination of knowledge and practices used in the diagnosis and treatment of physical, mental and social illnesses and based exclusively on past experiences and observations transmitted from generation to generation. This practice is long-standing and remains used in many diseases throughout the world. There are, however, few studies on the use of traditional, complementary and alternative medicine in PWE in developing countries. The concept and the many beliefs around the disease, affect the attitudes and practices in epilepsy. Thus, epilepsy is perceived as a "disease in the mind", so the therapeutic itinerary passes first through those who possess means of counteracting it.

Epilepsy, which is a ubiquitous disease, is surrounded by prejudices and social considerations, often perceived as related to supernatural phenomena [64]. Care in developing countries considers this dimension in which traditional medicine is frequently used [65]. Studies in sub-Saharan Africa have shown that modern treatment is not primarily used in epilepsy [66,67].

Cultural beliefs about epilepsy vary from country to country and can influence the therapeutic itinerary. As an essential remedy in many countries, and because of their better availability compared to modern health workers, traditional healers are at the forefront in the management of epilepsy. Moreover, the type of treatment they offer, seems appropriate to the cultural beliefs of epilepsy and its

causes [68]. This type of treatment remains the one that is accessible to more than 80% of the African populations. Some studies even report that traditional medicine is considered to be the only way to treat epilepsy. In Tanzania, 44.3% of PWE are convinced that epilepsy can be treated by traditional medicine and 50% believe in the power of traditional healers [69]. The treatment of diseases depends above all on the knowledge of their manifestations but also on the perceptions that the community has of these diseases. In terms of epilepsy, knowledge is generally low in the general population [70], in different occupational groups [71,72], in health workers [73] and even among medical students (over 25% believed that epilepsy was contagious in Nigeria [74]. Some health workers suggest that PWEs use traditional medicine for their care [75]. Differences have also been observed between urban and rural areas where access to modern medicine is more difficult and knowledge of the disease is lower. In Mauritania, almost all PWE have already used the skills of a traditional healer [76]. In Sudan, almost one-third of people who care for children with epilepsy attribute this condition to a supernatural cause and 26% use plants in the care of children with epilepsy [77].

This therapeutic attitude, spread throughout the world [69,78, 79], seems to be more easily accepted by patients regardless of the type of treatment used. The traditional types of medicine are very variable in epilepsy and variously associated: medicinal plants in various forms for baths, beverages [80], or even scarification [79]. Scarification related to epilepsy are usually done on the forehead of the patients and indicate not only their epilepsy status but also the frequency of their seizures.

Some medicinal plants used in the traditional treatment of epilepsy would have recognized antiepileptic properties [81,82] and the study of these plants is an important path for the future, seeking convergence of use in a specific area and then evaluating the efficacy of extracts on animal models.

The reasons for the choice of traditional medicine are varied: difficulty of access to modern medicine, because of the perceived prohibitive cost, belief in epilepsy not curable by modern medicine. However, traditional consultation and treatment costs for epilepsy are often more expensive than medical consultations with prescription of drugs [72]. Moreover, the notion of chronic disease is a pejorative perception in many countries, particularly in sub-Saharan Africa. Thus, any treatment that takes place over a long period of time often comes up against hesitations or doubts about its efficacy. In the case of epilepsy, the treatment can only control the seizures rather than cure it definitively. Short duration (even almost a magic bullet) is more in keeping with the perception of the disease itself.

The use of traditional medicine is sometimes delayed for several years compared to the first manifestations of the disease and thus shifts also the use of modern medicine. In Nigeria, nearly half of the patients had been treated with this method for at least two years before receiving care at conventional health centres [79]. Even when modern therapy was in use, it was associated with traditional therapies [77], with the possibility of the patient switching from one treatment mode to another.

The use of traditional medicine remains a reality in many developing countries. Due to the slow pace of behaviour change in epilepsy management, this practice will remain unavoidable. As a result, the integration of traditional medicine into a system of comprehensive management of epilepsy is relevant, while defining its place and responsibilities. This implies an improvement in the knowledge of traditional healers about the causes and manifestations of epilepsy with emphasis on less identifiable seizures than generalized tonicoclonic ones.

8. HOW TO IMPROVE THE SITUATION

Epilepsy faces a number of problems in resource-limited settings whose therapeutic dimension is the cornerstone. Primary

health care in these countries is very inadequate. In 1997, WHO, the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) promoted a global campaign, called "out of the shadows". Its main objectives were to raise public awareness of the disease and improve the management of PWE. Several projects have been launched to increase the proportion of PWE receiving adequate treatment. Many interventions have been implemented to improve care, especially in these regions of the world. More recently, WHO implements a new program, WHO Mental Health Gap Action Program, with the main objective of generalizing health services for mental and neurological disorders, especially in low- and middle-income countries.

Considering therapeutic management as a longitudinal process, most efforts have focused on identifying and diagnosing patients, raising public awareness and improving drug supply. However, the gap in therapeutic deficit remains high, exceeding 75% in some countries. Medical management could be improved through actions at other levels of this process. Medical human resources such as general practitioners, pharmacists, nurses, midwives have regular contact with PWEs, but often lack the proper training for chronic disease management. Adherence, medical advice to manage adverse events or avoid interactions with other medicines or foods, therapeutic education are, among other things, useful and cost-effective actions that these practitioners could perform and that would contribute in improving the quality of life of PWE. These practices help reduce the risk of therapeutic failure and enhance public confidence in "modern medicine".

Stigmatizing psychosocial perceptions of a spiritual nature regarding epilepsy are still strongly rooted in mentalities, particularly among certain health care providers, such as pharmacy salesmen, sometimes even among pharmacists or doctors. The quality of treatments but also messages to the populations could be improved by training and awareness-raising adapted to all stakeholders in the drug chain, especially those at the end of the chain, in direct contact with patients. Sales habits must be secured: bulk sales, for example, must be accompanied by clearly identified packaging at the outlet of the primary packaging, with at least the name of the medicinal product, the form and dosage and the name of the manufacturer, batch number and expiry date.

Other actions could have beneficial effects, such as the optimization of the existing drug formulations. In 2016, the existing therapeutic range (choice of molecules, dosages, immediate or prolonged release, route of administration, etc.) is broad but has been developed without worrying about the difficulties of accessibility, availability and adherence in countries with limited resources, which in addition have access to only a limited number of these options.

The geographical remoteness of healthcare facilities is one of the major barriers to access to care. A long-lasting (one to several months) release form would be useful to minimize this barrier [83]. The sustained-release formulation is useful in many situations, particularly for chronic diseases. Epilepsy has an important therapeutic arsenal of treatment but no form covers a period of more than one day. The options for a prolonged formulation are numerous but heterogeneous. The idea of developing such a form for epilepsy does not consist in finding a new molecule, but in reformulating an existing molecule to optimize the management of epilepsy. The very prolonged release forms have the advantage of decreasing the number and frequency of administration, which theoretically allows for better blood stability of the plasma concentrations and better compliance. This decrease in plasma concentration changes is important in the context of epilepsy. This form has another undeniable advantage: the reduction of undesirable effects which is easily explained by lower doses administered at a given time. Plasma peak clipping reduces dose-dependent adverse effects. Adherence is also improved by a monthly or even biannual intake of daily medication. Finally, less administrations implies less therapeutic units, therefore

a lesser quantity to store, and especially a decrease in the frequency of visits required from pharmacies to buy. This hypothesis tends to improve the barrier of geographical distance, by reducing the costs to be invested to obtain treatment

However, another aspect to be considered is the risk of forgetting taking the drug. Indeed, it is easier to think of taking a medication daily than at a treatment injected once a month or even more spaced. Moreover, the concept of a chronic disease requiring long-term treatment is still poorly understood in many developing countries. The risk is to generate a feeling of healing in patients with very few medications that ultimately lead wrongly to a therapeutic abandon. All these hypotheses are areas of improvement that have not yet been investigated and will require studies to show their effectiveness, utility and interest. The development of such forms nevertheless requires considerable investment in research and pharmaceutical laboratory resources, which remains illusory for the moment in the absence of a profitable market in these countries.

CONCLUSION

The prevalence of chronic diseases continues to increase globally and seriously threatens the ability of developing countries to improve the health of their populations. There are changes in behaviours, at societal level (the desire to adopt a modern lifestyle, 'westernized', less and less influence of traditional cultures, growing urbanization), at economic level (development of international trade, the power and effectiveness of advertising and marketing of products harmful to health, the generalization of sedentary jobs and the integration of women into working life), and also at individual level (early smoking, eating habits, etc.). The immediate consequence of this transition is quantifiable by the significant increase of diseases affecting the cardiovascular sphere like hypertension and/or diabetes.

This notion should be considered in a global public health vision for the management of epilepsy in developing countries. Indeed, the emergence of chronic diseases such as metabolic and/or cardiovascular diseases affecting an increasing number of subjects will have to be tackled by prevention programs and treatments. The spatio-temporal evolution of these pathological profiles can be extrapolated to that of epilepsy. Also, preventive and curative campaigns will have a clear interest in collaborating in networks and thinking about a multi-pathological approach. Financial and human resources (trained and sensitized medical staff) are severely lacking in some countries. The pooling and coordination of resources will make possible the effective increase in the capacity for healthcare of all chronic diseases in the developing countries.

CONSENT FOR PUBLICATION

Not applicable.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest, financial or otherwise.

ACKNOWLEDGEMENTS

Declared none.

REFERENCES

- [1] Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010 May; 51(5): 883–90.
- [2] Newton CR, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. *The Lancet*. 2012; 380(9848): 1193–201.
- [3] Forsgren L, Beghi E, Öun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur J Neurol*. 2005 avril; 12(4): 245–53.
- [4] Ba-Diop A, Marin B, Druet-Cabanac M, Ngoungou EB, Newton CR, Preux P-M. Epidemiology, causes, and treatment of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol*. 2014 Oct 1; 13(10): 1029–44.

- [5] Carpio A, Escobar A, Hauser WA. Cysticercosis and epilepsy: a critical review. *Epilepsia*. 1998 Oct; 39(10): 1025–40.
- [6] 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 Sep; 66(1-3): 63–74.
- [7] Mani KS, Rangan G, Srinivas HV, Kalyanasundaram S, Narendran S, Reddy AK. The yelandur study: a community-based approach to epilepsy in rural south India—epidemiological aspects. *Seizure*. 1998 août; 7(4): 281–8.
- [8] Li SC, Schoenberg BS, Wang CC, Cheng XM, Zhou SS, Bolis CL. Epidemiology of epilepsy in urban areas of the People's Republic of China. *Epilepsia*. 1985 Oct; 26(5): 391–4.
- [9] Yemadje L-P, Houinato D, Quet F, Druet-Cabanac M, Preux P-M. Understanding the differences in prevalence of epilepsy in tropical regions. *Epilepsia*. 2011; 52(8): 1376–81.
- [10] Ratsimbazafy V, Rakotovo T, Marin B, Javerliat M, Preux P-M. The dangers of inadequate understanding of epilepsy in Madagascar. *Lancet Neurol*. 2012 Sep; 11(9): 748–9.
- [11] Sow A. Accès aux soins des épileptiques en Guinée : enquête sur les obstacles liés au contexte socio-anthropologique et à la disponibilité des médicaments. *Epilepsies*. 2008; 20(1): 38–44.
- [12] Birbeck G, Chomba E, Atadzhanov M, Mbewe E, Haworth A. The social and economic impact of epilepsy in Zambia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2007 Jan; 6(1): 39–44.
- [13] Ding D, Wang W, Wu J, Ma G, Dai X, Yang B, *et al.* Premature mortality in people with epilepsy in rural China: a prospective study. *Lancet Neurol*. 2006 Oct; 5(10): 823–7.
- [14] Mac TL, Tran D-S, Quet F, Odermatt P, Preux P-M, Tan CT. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007 Jun; 6(6): 533–43.
- [15] Preux P-M, Druet-Cabanac M. Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol*. 2005 Jan; 4(1): 21–31.
- [16] Ngoungou EB, Quet F, Dubreuil CM, Marin B, Houinato D, Nubukpo P, *et al.* [Epidemiology of epilepsy in sub-Saharan Africa: a review]. *Santé Monitrice Fr*. 2006 Dec; 16(4): 225–38.
- [17] Meinardi H, Scott RA, Reis R, On Behalf Of The Ilae Commission on the Developing World JWASS. The Treatment Gap in Epilepsy: The Current Situation and Ways Forward. *Epilepsia*. 2001; 42(1): 136–49.
- [18] Dua T, De Boer HM, Prilipko LL, Saxena S. Epilepsy Care in the World: Results of an ILAE/IBE/WHO Global Campaign Against Epilepsy Survey. *Epilepsia*. 2006; 47(7): 1225–31.
- [19] Baldy-Moulinier M. Compte rendu du 18ème congrès de l'Association panafricaine des sciences neurologiques. *Epilepsies*. 2009; 21(1): 100.
- [20] Kale R. Global Campaign Against Epilepsy: the treatment gap. *Epilepsia*. 2002; 43 Suppl 6: 31–3.
- [21] Mbuba CK, Ngugi AK, Newton CR, Carter JA. The epilepsy treatment gap in developing countries: a systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies. *Epilepsia*. 2008 Sep; 49(9): 1491–503.
- [22] Ratsimbazafy V. Treatment gap for people living with epilepsy in Madagascar. *Trop Doct*. 2011 Jan; 41(1): 38–9.
- [23] Meyer A-C, Dua T, Ma J, Saxena S, Birbeck G. Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2010 Apr 1; 88(4): 260–6.
- [24] Scott RA, Lhatoo SD, Sander JW. The treatment of epilepsy in developing countries: where do we go from here? *Bull World Health Organ*. 2001; 79(4): 344–51.
- [25] Shorvon SD, Farmer PJ. Epilepsy in developing countries: a review of epidemiological, sociocultural, and treatment aspects. *Epilepsia*. 1988; 29 Suppl 1: S36–54.
- [26] Wang W, Wu J, Wang D, Chen G, Wang T, Yuan C, *et al.* [Epidemiological survey on epilepsy among rural populations in five provinces in China]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2002 Apr 10; 82(7): 449–52.
- [27] Aziz H, Ali SM, Frances P, Khan MI, Hasan KZ. Epilepsy in Pakistan: a population-based epidemiologic study. *Epilepsia*. 1994 Oct; 35(5): 950–8.
- [28] Radhakrishnan K. Challenges in the management of epilepsy in resource-poor countries. *Nat Rev Neurol*. 2009 Jun; 5(6): 323–30.
- [29] Pal DK, Das T, Chaudhury G, Johnson AL, Neville BG. Randomised controlled trial to assess acceptability of phenobarbital for childhood epilepsy in rural India. *Lancet Lond Engl*. 1998 Jan 3; 351(9095): 19–23.
- [30] Feksi AT, Kaamugisha J, Sander JW, Gatiti S, Shorvon SD. Comprehensive primary health care antiepileptic drug treatment programme in rural and semi-urban Kenya. ICBERG (International Community-based Epilepsy Research Group). *Lancet*. 1991 Feb 16; 337(8738): 406–9.
- [31] Placencia M, Sander JW, Shorvon SD, Roman M, Alarcon F, Bimos C, *et al.* Antiepileptic drug treatment in a community health care setting in northern Ecuador: a prospective 12-month assessment. *Epilepsy Res*. 1993 Mar; 14(3): 237–44.
- [32] Kaiser C, Asaba G, Mugisa C, Kipp W, Kasoro S, Rubaale T, *et al.* Antiepileptic drug treatment in rural Africa: involving the community. *Trop Doct*. 1998 Apr; 28(2): 73–7.
- [33] Diop AG. Developed versus undeveloped conditions in the management of epilepsy: advantages and disadvantages. *Epilepsia*. 2001 Mar; 42(3): 439–40.
- [34] LICE/ILAE. Availability and distribution of antiepileptic drugs in developing countries. III and IV Commissions on Antiepileptic Drugs of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1985 Apr; 26(2): 117–21.
- [35] Jost J, Raharivelo A, Ratsimbazafy V, Nizard M, Auditeau E, Newton CR, *et al.* Availability and cost of major and first-line antiepileptic drugs: a comprehensive evaluation in the capital of Madagascar. SpringerPlus. 2016; 5(1): 1726.
- [36] Cameron A, Bansal A, Dua T, Hill SR, Moshe SL, Mantel-Teeuwisse AK, *et al.* Mapping the availability, price, and affordability of antiepileptic drugs in 46 countries. *Epilepsia*. 2012 Jun; 53(6): 962–9.
- [37] Chivorakoun P, Harimanana A, Clavel S, Jousseume S, Barennes H. Épilepsie au Laos : le difficile parcours d'un antiépileptique de première ligne contribue à la forte carence de traitement. *Rev Neurol (Paris)*. 2012 Mar; 168(3): 221–9.
- [38] Gissel T, Poulsen CS, Vestergaard P. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density in children. *Expert Opin Drug Saf*. 2007 May; 6(3): 267–78.
- [39] Crepin S, Godet B, Chassain B, Preux P-M, Desport J-C. Malnutrition and epilepsy: A two-way relationship. *Clin Nutr*. 2009 juin; 28(3): 219–25.
- [40] El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, Hoppichler F, Naser A, Waldmann M, *et al.* Valproate, weight gain and carbohydrate craving: A gender study. *Seizure - Eur J Epilepsy*. 2007 Apr 1; 16(3): 226–32.
- [41] Koo J, Zavras A. Antiepileptic drugs (AEDs) during pregnancy and risk of congenital jaw and oral malformation. *Oral Dis*. 2013 Oct 1; 19(7): 712–20.
- [42] Man S-L, Petersen I, Thompson M, Nazareth I. Antiepileptic Drugs during Pregnancy in Primary Care: A UK Population Based Study. *PLOS ONE*. 2012 déc; 7(12): e52339.
- [43] Wlodarczyk BJ, Palacios AM, George TM, Finnell RH. Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A(8): 2071–90.
- [44] Rao JM, Arulappu R. Drug use in pregnancy: how to avoid problems. *Drugs*. 1981 Nov; 22(5): 409–14.
- [45] Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000 Nov 30; 343(22): 1608–14.
- [46] Meijer WM, de Walle HEK, Kerstjens-Frederikse WS, de Jong-van den Berg LTW. Folic acid sensitive birth defects in association with intrauterine exposure to folic acid antagonists. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2005 Aug; 20(2): 203–7.
- [47] Kjaer D, Horvath-Puhó E, Christensen J, Vestergaard M, Czeizel AE, Sørensen HT, *et al.* Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2008 Jan; 115(1): 98–103.
- [48] Morrow JI, Hunt SJ, Russell AJ, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, *et al.* Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 May; 80(5): 506–11.
- [49] Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Sep; 50(9): 2130–9.
- [50] Mawer G, Briggs M, Baker GA, Bromley R, Coyle H, Eatock J, *et al.* Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure*. 2010 Mar; 19(2): 112–9.

- [51] Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LTW. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Aug; 19(8): 803–7.
- [52] Craig J, Morrison P, Morrow J, Patterson V. Failure of periconceptual folic acid to prevent a neural tube defect in the offspring of a mother taking sodium valproate. *Seizure.* 1999 Jun; 8(4): 253–4.
- [53] Duncan S, Mercho S, Lopes-Cendes I, Seni MH, Benjamin A, Dubeau F, *et al.* Repeated neural tube defects and valproate monotherapy suggest a pharmacogenetic abnormality. *Epilepsia.* 2001 Jun; 42(6): 750–3.
- [54] Candito M, Guéant J-L, Naimi M, Bongain A, Van Obberghen E. Antiepileptic drugs: a case report in a pregnancy with a neural tube defect. *Pediatr Neurol.* 2006 Apr; 34(4): 323–4.
- [55] Mac TL, Gaulier J-M, Le VT, Vu AN, Preux P-M, Ratsimbazafy V. Quality of antiepileptic drugs in Vietnam. *Epilepsy Res.* 2008 Jul; 80(1): 77–82.
- [56] Ballereau F, Prazuck T, Schrive I, Lafleur MT, Rozec D, Fisch A, *et al.* Stability of essential drugs in the field: results of a study conducted over a two-year period in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg.* 1997 Jul; 57(1): 31–6.
- [57] Wang JT, Shiu GK, Ong-Chen T, Viswanathan CT, Skelly JP. Effects of humidity and temperature on *in vitro* dissolution of carbamazepine tablets. *J Pharm Sci.* 1993 Oct; 82(10): 1002–5.
- [58] Dégardin K, Roggo Y, Margot P. Understanding and fighting the medicine counterfeit market. *J Pharm Biomed Anal.* 2014 Jan; 87: 167–75.
- [59] Taylor RB, Shakoore O, Behrens RH, Everard M, Low AS, Wangboonskul J, *et al.* Pharmacopoeial quality of drugs supplied by Nigerian pharmacies. *Lancet.* 2001 Jun 16; 357(9272): 1933–6.
- [60] Taberner P, Fernández FM, Green M, Guerin PJ, Newton PN. Mind the gaps--the epidemiology of poor-quality anti-malarials in the malarious world--analysis of the WorldWide Antimalarial Resistance Network database. *Malar J.* 2014 Apr 8; 13: 139.
- [61] Bhalla D, Aziz H, Bergen D, Birbeck GL, Carpio A, Cavalheiro E, *et al.* Undue regulatory control on phenobarbital—an important yet overlooked reason for the epilepsy treatment gap. *Epilepsia.* 2015 avril; 56(4): 659–62.
- [62] Otte WM, van Diessen E, van Eijssden P, van der Maas F, Patsalos PN, Newton PN, *et al.* Counterfeit antiepileptic drugs threaten community services in Guinea-Bissau and Nigeria. *Lancet Neurol.* 2015 Nov; 14(11): 1075–6.
- [63] Ratsimbazafy V, Bahans C, Guigonis V. Dramatic diminution of a large calcification treated with topical sodium thiosulfate. *Arthritis Rheum.* 2012 Nov; 64(11): 3826.
- [64] Rwiza HT, Matuja WB, Kilonzo GP, Haule J, Mbena P, Mwang'ombola R, *et al.* Knowledge, attitude, and practice toward epilepsy among rural Tanzanian residents. *Epilepsia.* 1993 Dec; 34(6): 1017–23.
- [65] Birbeck GL. Seizures in Rural Zambia. *Epilepsia.* 2000 Mar 1; 41(3): 277–81.
- [66] Njamnshi AK, Tabah EN, Yepnjo FN, Angwafor SA, Dema F, Fonsah JY, *et al.* General public awareness, perceptions, and attitudes with respect to epilepsy in the Akwaya Health District, South-West Region, Cameroon. *Epilepsy Behav EB.* 2009 Jun; 15(2): 179–85.
- [67] Nyame PK, Biritwum RB. Epilepsy: knowledge, attitude and practice in literate urban population, Accra, Ghana. *West Afr J Med.* 1997 Sep; 16(3): 139–45.
- [68] Kendall-Taylor N, Kathomi C, Rimba K, Newton CR. Traditional healers and epilepsy treatment on the Kenyan coast. *Epilepsia.* 2008 Sep; 49(9): 1638–9.
- [69] Winkler AS, Mayer M, Ombay M, Mathias B, Schmutzhard E, Jilek-Aall L. Attitudes Towards African Traditional Medicine and Christian Spiritual Healing Regarding Treatment of Epilepsy in a Rural Community of Northern Tanzania. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2009 Dec 30; 7(2): 162–70.
- [70] Kaddumukasa M, Kakooza A, Kayima J, Kaddumukasa MN, Ddumba E, Mugenyi L, *et al.* Community knowledge of and attitudes toward epilepsy in rural and urban Mukono district, Uganda: A cross-sectional study. *Epilepsy Behav EB.* 2016 Jan; 54: 7–11.
- [71] Millogo A, Siranyan AS. Knowledge of epilepsy and attitudes towards the condition among schoolteachers in Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape.* 2004 Mar; 6(1): 21–6.
- [72] Millogo A, Ratsimbazafy V, Nubukpo P, Barro S, Zongo I, Preux PM. Epilepsy and traditional medicine in Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Acta Neurol Scand.* 2004 Apr; 109(4): 250–4.
- [73] Njamnshi AK, Angwafor SA, Baumann F, Angwafo FF, Jallon P, Muna WFT. Knowledge, attitudes, and practice of Cameroonian medical students and graduating physicians with respect to epilepsy. *Epilepsia.* 2009 May; 50(5): 1296–9.
- [74] Ekeh BC, Ekrikpo UE. The Knowledge, Attitude, and Perception towards Epilepsy amongst Medical Students in Uyo, Southern Nigeria. *Adv Med [Internet].* 2015 [cited 2017 Apr 1]; 2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4590962/>
- [75] Millogo A, Diagana M, Siranyan SA, Preux P-M, Dumas M. Health seeking behaviour in epileptic patients in Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Epilepsies.* 2003 Jul 1; 15(3): 153–6.
- [76] Traore H, Diagana M, Debrock C, Ba A, Alqad B, Preux PM. [Sociocultural approach to epilepsy in Mauritania]. *Med Trop Rev Corps Sante Colon.* 1998; 58(4): 365–8.
- [77] Mohammed IN, Babikir HE. Traditional and spiritual medicine among Sudanese children with epilepsy. *Sudan J Paediatr.* 2013; 13(1): 31–7.
- [78] Tran D-S, Odermatt P, Singphouangphet S, Druet-Cabanac M, Preux P-M, Strobel M, *et al.* Epilepsy in Laos: knowledge, attitudes, and practices in the community. *Epilepsy Behav EB.* 2007 Jun; 10(4): 565–70.
- [79] Danesi MA, Adetunji JB. Use of alternative medicine by patients with epilepsy: a survey of 265 epileptic patients in a developing country. *Epilepsia.* 1994 Apr; 35(2): 344–51.
- [80] Otte WM, Meeuwesse E, Kafiluddin E, Peerdeman SM, Baaijen JC, Sander JW, *et al.* Knowledge and beliefs about epilepsy among people with and without epilepsy in urban Suriname. *Epilepsy Behav EB.* 2013 Oct; 29(1): 128–32.
- [81] Moshi MJ, Kagashe GAB, Mbwambo ZH. Plants used to treat epilepsy by Tanzanian traditional healers. *J Ethnopharmacol.* 2005 Feb 28; 97(2): 327–36.
- [82] Muazu J, Kaita AH. A Review of Traditional Plants Used in the Treatment of Epilepsy Amongst the Hausa/Fulani Tribes of Northern Nigeria. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2008 Jun 18; 5(4): 387–90.
- [83] Jost J, Preux P-M, Druet-Cabanac M, Ratsimbazafy V. How to reduce the treatment gap for people with epilepsy in resource-limited settings by innovative galenic formulations: A review of the current situation, overview of potential techniques, interests and limits. *Epilepsy Res.* 2016 Jan; 119: 49–61.

4 La qualité des médicaments

4.1 Définition

Tout médicament, dont l'objectif principal est de traiter une maladie, doit obtenir une autorisation de mise sur le marché qui garantit sa qualité, sa sécurité et son efficacité et dont le dossier d'agrément est évalué par l'autorité sanitaire du pays où l'autorisation de mise sur le marché est demandée. Cette évaluation est basée sur les directives internationales (Common Technical Document Module 4 de l'International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use). La qualité du médicament est importante et repose sur la qualité des matières premières (principe actif et excipients) et des emballages primaires et secondaires. Lors de sa fabrication, la qualité des matières premières et de la forme pharmaceutique finie sont contrôlées selon les spécifications définies dans l'accord d'autorisation de mise sur le marché.

Le maintien de la qualité du médicament est également assuré par la réalisation d'études de stabilité, les résultats de ces études établissant une date de péremption dans des conditions de stockage spécifiques. Ces études tiennent compte de l'influence des facteurs environnementaux (température, humidité relative, lumière), dans le temps et dans la région où le médicament est fourni. Pour les zones tropicales (régions chaudes et humides), l'OMS fournit des lignes directrices fixant les exigences en matière d'études de stabilité pour les produits chimiques (Série de rapports techniques de l'OMS). N°. 953. 2009. Annexe 2 : Essais de stabilité des principes pharmaceutiques actifs et des produits pharmaceutiques finis). L'OMS propose une catégorisation par zone climatique : les pays à climat chaud et sec sont en zone 3 (les analyses de stabilité doivent être effectuées à 30°C et 35% d'humidité relative) ; les pays à climat chaud et humide appartenant à la zone 4A (les analyses de stabilité doivent être

effectuées à 30°C et 65% d'humidité relative) ; et les pays à climat chaud et très humide appartenant à la zone 4B (les analyses de stabilité doivent être effectuées à 30°C et 75% d'humidité relative). Le stockage prolongé en dehors de ces limites est considéré comme défavorable et potentiellement préjudiciable à la qualité des médicaments. Ainsi, en l'absence de telles conditions préalables et d'études appropriées concernant les conditions de stockage, de transport et d'utilisation, la probabilité que la qualité du médicament soit affectée est élevée (teneur en principe actif inférieure, etc.) par rapport à celle décrite à l'origine dans la demande d'autorisation de mise sur le marché. Cela peut causer des problèmes de toxicité (apparition de substances toxiques apparentées, etc.) et/ou perturber l'efficacité.

Pour évaluer et surveiller la qualité du marché des médicaments, les gouvernements s'appuient sur leur laboratoire national de contrôle de la qualité (LNCQ). Les analyses y sont effectuées au moment de l'importation, juste avant l'intégration des lots dans la chaîne d'approvisionnement. Cependant, ces contrôles ne sont pas effectués sur des échantillons de tous les médicaments importés, l'accent étant mis sur les thérapeutiques des maladies transmissibles. L'évaluation de la fin de la chaîne d'approvisionnement n'est pas souvent réalisée. L'OMS a développé un programme de préqualification pour les LNCQ, permettant de garantir que ces laboratoires sont en capacité d'évaluer, de manière standardisée, la qualité des médicaments selon les règles des Bonnes Pratiques de Contrôle en Laboratoire (BPCL).

En 2018, la 45^{ème} édition de la liste des laboratoires préqualifiés a été publiée, recensant 46 laboratoires préqualifiés dans le monde, avec seulement dix situés en Afrique. Ce programme de l'OMS comprend également la pré-qualification de certaines spécialités pharmaceutiques, appartenant aux aires thérapeutiques du VIH/SIDA, de la tuberculose, du paludisme, des diarrhées, des hépatites, de la grippe et des médicaments pour le contrôle de la reproduction.

Aucun médicament de la sphère neurologique ne figure dans cette liste hormis le diazépam 2 mg et 5 mg du laboratoire Apotex Pharmachem Inc (firme Canadienne). La préqualification de ces benzodiazépines a été inscrite dans la « WHO list of prequalified products for the treatment of HIV/AIDS related conditions ».

Les référentiels internationaux pour les spécifications des analyses qualité des médicaments figurent dans les Pharmacopées. Il en existe plusieurs faisant foi pour le contrôle qualité des médicaments. La Pharmacopée européenne est une référence essentielle destinée au contrôle de la qualité des médicaments à usage humain ou vétérinaire et des substances qui entrent dans leur composition. Elle décrit notamment les spécifications des tests conventionnels de contrôle qualité des formes pharmaceutiques comme l'uniformité de masse, la dissolution, la désagrégation, la friabilité. Les textes réglementaires appelés « monographies », définissant les exigences de qualité générales (différentes formes pharmaceutiques ou conditionnement) ou spécifiques auxquelles doivent satisfaire les substances pharmaceutiques (principe actif et excipient) qui composent les médicaments ainsi que les formes pharmaceutiques finales. Elles sont publiées dans différentes pharmacopées de référence. Au niveau international, il existe la Pharmacopée Internationale qui est publiée et révisée par l'OMS. Deux autres Pharmacopées font office de référence sur le plan international : il s'agit de l'USP (US Pharmacopeia), la Pharmacopée Américaine et la BP (British Pharmacopeia) la Pharmacopée Britannique.

4.2 Substandards et contrefaçons

En 2009, l'OMS définit les médicaments « *substandards* » (également appelés « *out of specification products* ») comme des « *médicaments authentiques produits par des fabricants autorisés par les autorités nationales de réglementation des médicaments qui ne répondent pas*

aux spécifications de qualité fixées par les normes nationales ». Une nouvelle définition a été proposée par l'OMS en mai 2010 : « *Chaque produit pharmaceutique produit par un fabricant doit être conforme aux normes de qualité et aux spécifications au moment de la mise à disposition des populations et pendant toute la durée de conservation du produit exigée par le territoire d'utilisation.* » Normalement, ces normes et spécifications sont examinées, évaluées et approuvées par les autorités nationales de réglementation des médicaments avant que la commercialisation du produit ne soit autorisée. Les médicaments substandards sont des produits pharmaceutiques qui ne répondent pas à leurs normes de qualité et à leurs spécifications.

Les médicaments « contrefaits » sont définis comme étant « *des médicaments qui sont délibérément et frauduleusement mal étiquetés en ce qui concerne l'identité et/ou la source* ».

Il stipule également que les produits de marque et génériques peuvent être contrefaits et que « *les médicaments contrefaits peuvent comprendre des produits contenant les bons ingrédients ou les mauvais ingrédients, sans principe actif, avec un principe actif insuffisant ou trop actif, ou avec un faux emballage* ». Toutefois, en raison de l'incompréhension potentielle du terme « *contrefaçon* » qui, dans le contexte de la propriété intellectuelle, se réfère spécifiquement à la contrefaçon de marque, l'expression « médicaments falsifiés » est utilisée par certaines autorités, en particulier en Europe. La Commission Européenne définit ces médicaments comme étant des « *médicaments falsifiés du point de vue de leur identité, de leur histoire ou de leur source. Ces produits contiennent habituellement des ingrédients inférieurs aux normes ou faux, ou aucun ingrédient ou avec un mauvais dosage, y compris les principes actifs* ».

En raison de sa forte rentabilité, le marché mondial des médicaments falsifiés croît à un rythme alarmant depuis une quinzaine d'années (Dégardin et al., 2014). Certains pays, notamment la Chine et l'Inde, sont les principaux fournisseurs. Dans le cas des médicaments contrefaits, le

patient peut être exposé à des molécules toxiques (Taylor et al., 2001). Les médicaments particulièrement préoccupants sont les antipaludiques (Taberno et al., 2014).

Dans de nombreux cas, la raison pour laquelle un produit médicamenteux est inférieur aux normes (substandard ou médicament contrefait/falsifié) n'est pas indiquée ou n'est pas connue. Cependant, la distinction entre ces deux catégories de médicaments de mauvaise qualité est sans importance pour le patient parce que l'impact sur sa santé sera le même, quelle qu'en soit la cause.

5 Connaissances scientifiques actuelles et questions en suspens concernant les antiépileptiques

En 2012, l'OMS a évalué la disponibilité, l'accessibilité financière et le prix des antiépileptiques dans 46 pays, dont 34 pays à ressources limitées et 13 pays d'Afrique sub-Saharienne (Cameron et al., 2012). La disponibilité moyenne des antiépileptiques génériques dans le secteur public était inférieure à 50%. La disponibilité, dans le secteur privé, de médicaments génériques allait de 42% pour la phénytoïne à 69% pour le phénobarbital. Les prix de la carbamazépine et la phénytoïne génériques étaient respectivement 5 et 17 fois plus élevés que le prix de référence international dans le secteur public et de 11 et 24 fois dans le secteur privé. Ils rapportent que les formes princeps étaient 30 fois plus coûteuses que les génériques. Les prix les plus élevés ont été observés dans les pays aux revenus les plus faibles. Il faut compter entre 2,7 à 16,2 jours de salaire pour que les travailleurs gouvernementaux les moins bien rémunérés puissent acheter une réserve mensuelle de carbamazépine. La qualité des antiépileptiques disponibles juste avant leur utilisation par le patient n'a pas été évaluée dans cette étude. L'une des limites importantes de cette étude est l'absence de données concernant le phénobarbital et le valproate de sodium, deux antiépileptiques majeurs dans les pays en développement.

Deux études se sont intéressées à la qualité des antiépileptiques. Elles ont montré une proportion de médicaments de mauvaise qualité allant de 13,7% pour des échantillons de phénobarbital en Mauritanie (Laroche et al., 2005) à environ 65% pour les principaux antiépileptiques au Vietnam (Mac et al., 2008). Une récente alerte en Guinée-Bissau et au Nigeria a rapporté que les concentrations de phénobarbital dans les comprimés de deux marques n'étaient soit pas détectables, soit extrêmement faibles (0,8 -1,5% de la concentration attendue) (Otte et al., 2015).

Ces études ont fait état de plusieurs éléments susceptibles d'influencer cette qualité. Sur le plan macroscopique, ils ont montré que la qualité était généralement satisfaisante (uniformité de masse, de taille, de forme et de couleur). La teneur en principes actifs était la cause principale de la mauvaise qualité. Les premiers éléments mis en évidence avec un lien de causalité potentiel étaient les conditions de stockage, en particulier dans les zones où l'humidité et la température étaient élevées. Les structures de livraison où les médicaments n'étaient pas exposés directement à la lumière du soleil ou avec un système de climatisation adéquat étaient celles où la qualité des antiépileptiques était la plus élevée. Dans ces études, deux types d'emballage de médicaments ont été décrits : unitaire (blister) ou en vrac (tube et sachets multidoses ou même sans emballage). Le deuxième conditionnement est le moins efficace en termes de stockage mais aussi en termes de risque de contamination externe. Néanmoins, des études sur d'autres types de médicaments ont démontré que même les blisters en aluminium ne sont pas complètement efficaces dans des conditions de stockage inadéquates (Ballereau et al., 1997 ; Yang et al., 2004). L'exposition à la chaleur est également une source de perturbation. Le phénomène peut être illustré par le test de dissolution qui est fortement influencé par les températures élevées (Wang et al., 1993). Par exemple, une forme solide orale qui ne peut se dissoudre correctement ne sera pas en mesure de libérer la bonne

quantité de principe actif dans le tube digestif, ce qui peut entraîner un sous-dosage et donc une perte d'efficacité. Ces résultats n'ont pas été confirmés pour les antiépileptiques. La photodégradation, la thermodégradation et l'hydrodégradation sont les principales variables soupçonnées d'influencer de manière significative la qualité des médicaments dans les zones tropicales.

D'un point de vue méthodologique, ces études ayant évalué la qualité des antiépileptiques ne s'intéressaient qu'à un seul pays et, pour certaines, à une seule molécule. De même, les méthodes d'analyse et d'échantillonnage n'étaient pas comparables. Les zones urbaines et rurales n'ont pas fait l'objet d'une enquête systématique, tout comme les ventes illicites.

Une étude épidémiologique observationnelle transversale a été menée à Madagascar avec pour objectif d'évaluer la disponibilité, l'accessibilité et la qualité des antiépileptiques. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans *Seizure, European Journal of Epilepsy*.



Overview of accessibility and quality of antiepileptic drugs in Madagascar



Mandy Nizard^{a,b,*}, Jérémy Jost^{a,b,c}, Rakotvoa Tanamasoandro^d,
Rindra Andriambololona^{a,b}, Mehdi Megherbi^e, Gaetan Duval Solofomalala^d,
Pierre Marquet^{e,f}, Pierre-Marie Preux^{a,b,c}, Voa Ratsimbazafy^{a,b,c}

^a INSERM, U1094, Tropical Neuroepidemiology, Limoges, France

^b Univ. Limoges, UMR_S 1094, Tropical Neuroepidemiology, Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, CNRS FR 3503 GEIST, F-87000 Limoges, France

^c CHU Limoges, Department of Pharmacy, F-87000 Limoges, France

^d CHU Fianarantsoa 301, Madagascar

^e CHU, Department of Pharmacology Toxicology and Pharmacovigilance, Federation of Biology, Limoges, France

^f INSERM UMR850, CHU Limoges, Univ. Limoges, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 April 2016

Received in revised form 21 July 2016

Accepted 27 July 2016

Available online xxx

Keywords:

Epilepsy

Treatment

PWE

Religious camp

ABSTRACT

Purpose: To determine the accessibility of treatment and the quality of antiepileptic drugs (AEDs) in the Haute Matsiatra district of Madagascar.

Methods: Cross-sectional descriptive study and interviews. Samples of 10 units of each available AED were collected, and the active ingredient was quantified by reversed-phase high-performance liquid chromatography (RP-HPLC) with photodiode-array UV detection. The quality of an AED was considered satisfactory if the quantity of active ingredient in each tablet was in the range $\pm 15\%$ of the average value according to the *European Pharmacopoeia* (6th edition, 2008).

Results: The area was well served with health infrastructure but rescue facilities were poorly distributed. Available AEDs were all first-generation, and 73% were generic formulations. People with epilepsy (PWE) surveyed consulted traditional healers and most were treated with plants. PWE did not consider themselves sick but believed they were “possessed”; they consulted a doctor only immediately after a seizure, following the advice of traditional healers. The most prescribed AED was phenobarbital, costing between 0.03 and 0.12 US Dollar (US\$) per 100 mg. The purchase of full treatment was difficult for 77% of PWE and as a result, 39% took nothing. The quality of AEDs were considered unsatisfactory in 2.8% of cases.

Conclusion: The AEDs collected in Haute Matsiatra were globally of good quality. The main limiting elements were a lack of knowledge among PWE that epilepsy is a disease, and the cost of traditional treatments.

© 2016 British Epilepsy Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Epilepsy is a major public health problem in resource-limited settings. In addition to a high prevalence there are also shortages of specialists, of diagnostic equipment and of medicines [1]. As a

result, the majority of people with epilepsy (PWE) do not have access to adequate treatment.

In Madagascar, the prevalence of epilepsy is high, about 20.8 per 1000 persons [2,3] and the treatment gap is approximately 92% [4,5]. Knowledge and practices relating to the management of epilepsy have improved in recent years, resulting in a more medical interpretation and the use of modern healthcare methods. Behavior and attitudes toward PWE among the general population are inconsistent: the majority of people declare themselves to be tolerant of PWE and believe they should be able to work and get married, but not go out alone or attend school [6].

* Corresponding author at: Univ. Limoges, UMR_S 1094, Tropical Neuroepidemiology, Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, CNRS FR 3503 GEIST, F-87000 Limoges, France.

E-mail address: mandy.nizard@gmail.com (M. Nizard).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.07.015>

1059-1311/© 2016 British Epilepsy Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

The Haute Matsiatra region of Madagascar has no neurology services or brain-imaging centers, but religious camps (as distinct from traditional healers) are very numerous. These characteristics and the lack of studies of the therapeutic management of epilepsy in this region prompted us to conduct our research there.

Although first-generation antiepileptic drugs (AEDs) such as phenobarbital, carbamazepine, phenytoin and sodium valproate predominate, there are accessibility problems in several areas where patients and families must bear the costs, which can be considerable even when drugs are relatively inexpensive [3]. Several authors have reported on the quality of medications in developing countries, but few have studied AEDs [7–9].

Here, we describe the accessibility of AEDs and determine their quality in the Fianarantsoa I district with the main assumption that the financial cost of treatment limits its availability to PWE. Consideration will be given to three types of care: modern, traditional, and that delivered in religious camps.

2. Methods (study area, population, data collection, data analyses)

This cross-sectional observational study was conducted in Fianarantsoa I, one of seven districts in the Haute Matsiatra region of Madagascar. The region has 194 542 inhabitants with a population density of 1309/km². In 2010, there was one doctor there for every 5000 inhabitants [10].

Using a simple random sampling procedure, twenty-three of the fifty neighborhoods were selected for this descriptive study. Care and delivery sources were identified, and interviews conducted with health professionals, traditional healers and leaders of religious camps. PWE, identified by a door-to-door survey completed questionnaires. The study was made possible thanks to heads of neighborhoods who directed us and introduced us to families. The 100 PWE involved were selected regardless of age and drug-taking. PWE who had received prior medical treatment long time ago, had never seen a doctor, or were supported by other therapeutic options, were also considered.

With the approval of the Regional Director of Health, data were collected by four investigators (three doctors and one pharmacist) using standardized questionnaires for PWE and physicians, guides for interviewing traditional healer and/or pre-printed forms for information about drugs. The questionnaires were ad hoc questionnaires based on existing stigma scales, or KAP tools in particular EMIC tool [11]. They were translated in local languages and the translation was verified after back-translation and pre-test. The investigators visited the offices of the different health professionals and the homes of PWE. Before each interview, oral consent was obtained. Further information was also used as follow-up in the health register.

All results were coded to maintain the anonymity of each participant, and data were analysed using EpiInfo software. For the descriptive analysis, qualitative variables were expressed as numbers and percentages, and quantitative variables as means. A sample of 10 units of each available AED was collected without any prescription. If the stock was sufficient for more than one month of treatment with the standard dose, the investigator bought 20 units of each AED.

The quality of AEDs was evaluated using standardized pharmaceutical tests (mass uniformity and uniformity of content of active ingredients) according to the recommendations of the *European Pharmacopoeia* (6th edition, 2008) [12]. The uniformity of mass analysis was used to determine the difference between the mass of each unit and the average mass of the sample. This test was performed on 20 tablets, or 10 if there were no more, which were weighted and the average mass was calculated. When weighed singly, the limits for deviation of individual masses from the

average mass were $\pm 10\%$ for tablets with an average mass less than 80 mg, $\pm 7.5\%$ for tablets between 80 and 250 mg and $\pm 5\%$ for tablets more than 250 mg. The test was considered satisfactory if no more than two of the individual masses deviated from the average mass by more than the limits and none deviated by more than twice that percentage limit.

The assay of active ingredient (AI) was determined using high-performance liquid chromatography (HPLC) with an ultraviolet (UV) diode-array detector (DAD) to evaluate uniformity of content. This test was considered to be satisfactory if the AI content of each tablet felt within $\pm 15\%$ of the average amount of AI, according to the criteria recommended by the *European Pharmacopoeia*. Content uniformity was determined using 10 tablets selected randomly. The lot succeeded the test if the individual content of each unit was between 85% and 115% of the mean. It was not valid if the individual content of more than one unit was not within these limits, or if the content of a single unit was outside the limits of 75–125% of the mean. These requirements are the pharmaceutical technical procedures.

Accessibility was evaluated according to the following criteria: number of different systems and sources of care and support; number of physicians supporting a standard population of PWE; presence of delivery systems; variety and quantity of AEDs available and delivered; percentage of PWE able to travel to a consultation and purchase an AED within a day; and the total monthly cost of treatment.

3. Results

3.1. Mapping facilities and areas of intervention

District Fianarantsoa I consists of 50 districts with 28 health facilities and 10 delivery sources.

The seven boroughs considered were served by one:

- One University Hospital (UH).
- 10 Basic Health Centres (BHC) in Public Management: where patients receive treatment and pay for all medical expenses.
- One preventive medicine services within the University under semi-private management that support students and administrative staff, all expenses paid.
- 16 private facilities included both private medical offices belonging to private doctors or health centers managed by religious centers or private facilities to support company personnel. In these centers, patients pay medical expenses.
- Three traditional healers including two members of the Malagasy Traditional Healers Association, recognized by the Department of Traditional Medicine and Pharmacopoeia of the Ministry of Public Health.
- Three religious camps supported by Protestant churches help patients with neuropsychiatric disorders, whom they describe as “possessed by evil spirits”, which must be expelled using prayer and exorcism rituals. The camps have fields where patients can work. Religious camps hold an emergency kit containing drugs and when a patient has a seizure decisions are made about the nature and amount of medication to be administered. The three religious camps surveyed were on the outskirts of their districts; two of them run by religious, and a pastor administers the third.
- 10 outlets for AEDs were delivered by the following: pharmacies, pharmaceutical organizations owned and managed by qualified pharmacists, the pharmacy at the University Hospital run by a religious organization, dispensaries, private bodies controlled by people holding at least the national patent holder of the general education and an illicit market in the city center selling drugs of unknown origins at prices agreed with buyers by haggling.

3.2. Socio-demographic characteristics of PWE

We conducted interviews concerning 100 subjects; 56% of PWE were interviewed directly, and in 44% of cases the families responded. Sixty four percent of PWE were dependent on their families. Even though 96% of PWE lived in urban settings, only 40% were working and 15% were married.

Disease onset was before the age of 15 years in 69% of cases. Nine out of ten PWE said they had no source of information about their illness; 84% refuted the idea that epilepsy is a disease that should be hidden. Only 1% was graduate and more than 40% believe in a supernatural origin of the disease.

More than eight out of ten patients procured an AED with a prescription issued at their first consultation, but 7% reported buying an AED without a prescription. Of the 100 PWE interviewed, 46% were convinced of the effectiveness of modern treatments and up to 73% would recommend them to another patient; 20% preferred prayer sessions, and 7% traditional treatments but 91% have herbal treatment. From a financial point of view, 63% of PWE considered medical consultation overpriced, and 67% said the same of modern treatments. More than 20% have no social security or family support and in total, 77% had difficulty affording treatments.

The characteristics of PWE are summarized in Table 1 and a comparison between the PWE and the general population is summarized in Table 2 with the help of demographic and health survey [13].

Table 1
Characteristic of PWE included.

Interview	
Directly	56%
Family	44%
Disease onset	
Before 15 years	69%
After 15 years	31%
Beliefs about epilepsy	
Knowledge of the disease	43%
Possession	36%
Divine punishment	6%
Hereditary	5%
Contagious	2%
Medical	
Monitoring of the disease	45%
Consultation for crisis only	8%
Regular consultation	33%
Herbal treatment	91%
Phenobarbital	42%
No treatment	39%
Management of treatment	
Family support	58%
Social security	21%
No help	21%
Delivery structures	
Pharmacy	36%
Deposit or illicit market	64%
AED buy	
With prescription	83%
Without prescription	7%
Unknown	10%

Table 2
Socio-demographic comparison between PWE and general population.

	PWE	General population
Mean age	29 ± 13.62 years	19,4 years
Sex ratio	1	1
Marital status		
Family life	64%	
Married	15%	58,7%
Couple	7%	9,4%
Single	10%	31,7%
Other	4%	NA
Residence		
Urban	96%	16,6%
Rural	4%	83,4%
Religion		
Christian	96%	54,5%
Other	4%	45,5%
Activity		
School	13%	80,5%
Professional	40%	NA
Inactive	47%	9,1%
Education		
Primary school	53%	50,3%
Secondary school	28%	33,1%
Graduate	1%	2,8%
No formal education	18%	NA

NA: not available.

3.3. Public and private doctors

Although all doctors were aware of the need for long-term treatment of epilepsy, in practice the treatment prescribed covered an average of only seven days. Treatment was continued for two years or more in half the cases and for less than a year in 39% (Table 3).

3.4. The staff in charge of issuing

Nine people responsible for issuing AEDs in various settings were interviewed. Generic first-generation AEDs were the most requested as they were the most accessible in terms of cost. Four types of AEDs were purchased (phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, sodium valproate) with the benzodiazepine diazepam when available.

For delivery structures, 62% of the managers had no qualifications, 24% were graduate pharmacists, 9.5% were trained to be managers, and 4.5% were allied health professionals. Nearly 90% of dispensers reported that phenobarbital was the most requested, 33% that benzodiazepines were occasionally issued. Sodium valproate and phenytoin were rarely issued, and other AEDs never.

All suppliers, including pharmacies, required a prescription and 9.5% replaced the AED with another when patients could not afford the first. Duration varied, but most patients were given enough AED for one week to one month.

3.5. Traditional healers

Traditional healers claimed to be fully informed about epilepsy, as well as being trained in its care by their fathers. They all practiced in towns. Two out of three believed that the disease is both a form of possession and a divine punishment. They locate the disease at the heart mainly due to affective disorders occurring on an individual possessed. The brain and the body react by producing tremors and abnormal movements affecting the entire limbs and

Table 3
Interviews of public and private doctors.

	Public doctors	Private doctors
Total	16	18
Place exercise	44.0% in UH 66.0% in BHC	9 self employed 5 in religious health organizations 4 in private centers
Number of PWE supported (/month/doctor)	3	3
Phenobarbital		
First-line prescription	87.0%	67.0%
Single daily dose	75.0%	72.0%
Prescription if failure	Carbamazepine bitherapy	Carbamazepine bitherapy
Conflict between modern and traditional medicine	87.5%	83.0%
Patients consulting other therapists	81.0%	87.0%

body, with salivary hypersecretion and a brief loss of consciousness. The traditional treatment of epilepsy involves two steps: remedy and restriction. Healers mainly use plants as remedies associated with incantations and deliverance ceremonies over three to seven sessions. There are restrictions concerning food containing fats and proteins such as meat, eggs and fish. The cost of a consultation varies from 034\$ to 103\$. These healers affirmed that their treatment is compatible with modern medicine.

3.6. Religious camps

The pastor reported believing that epilepsy is an organic disease that weakens the spiritual condition of the patient. All said it was caused by demonic possession. A total of 89% of PWE were sent to religious camps by their families, 11% were sent by the church; 71% of PWE in camps were believers. The number of patients cared for in the camps varied between 35 and 40 per month. Six out of ten patients were resident in the camps, accompanied by a family member, and four in ten went only occasionally.

Camp officials conducted prayers and exorcisms to “cure demonic possession”. Only one of them restricted food or lifestyle. Officials said they sent patients to the private health center when necessary.

3.7. Antiepileptic drugs

Twenty units of each available molecule were bought. At the time of purchase, the average expiration period was 18.6 months, with a range from 30 days to 46 months.

AEDs purchased from the illicit market were very close to the expiry date, were not presented in boxes and had no instructions.

In total, 41 samples were acquired: 27% were phenobarbital, 27% carbamazepine, 7% sodium valproate, 5% phenytoin, and 34% diazepam. All samples were tablets of first-generation AEDs. Considering all types of AEDs combined, 32% came from China, 27%

from India, 24% from France, 5% from Madagascar, and 2.5% each from Italy and Egypt. Their origin could not be determined in 7% of cases.

Regarding the availability of AEDs in Haute Matsiatra, carbamazepine and diazepam were the most commonly supplied agents from 91% of sources, followed by phenobarbital. Phenytoin and sodium valproate were not available from 17% of the sources, and were available exclusively from pharmacies. Overall, pharmacies had a wide variety of AEDs, and at least one provided all AEDs found. Other structures such as the hospital, the deposit of drugs and the illicit market, had only three on seven AEDs.

3.8. Costs

The cost of medical consultations ranged from US\$ 1.71 with general practitioners to US\$ 5.13 with specialists, who were available only in the capital. For PWE seeking access to specialists, we must add the cost of transportation (US\$ 13.67 per person round trip) and accommodation (at least US\$ 2.73 per night) and the cost of such additional examinations as brain imaging (scanner US\$ 102.55).

Unit prices varied from US\$ 0.01 to US\$ 0.11 for generic and US\$ 0.11 to US\$ 0.50 for brand drugs. Comparing the prices for all AEDs, the pharmacy of the University Hospital was the less expensive. However, inpatients were the only beneficiaries (Table 6). Phenobarbital, the most accessible of the AEDs, was sold at price between US\$ 0.03 and US\$ 0.12 for the 100 mg dosage unit. The monthly cost of treatment for PWE taking only phenobarbital ranged from US\$ 1.03 to US\$ 3.74.

3.9. Quality of antiepileptic drugs

Regarding uniformity of mass, of the 41 samples collected, four were not satisfactory (Table 4); of those four, two samples of phenobarbital were purchased at a pharmacy, one made in

Table 4
Samples that did not meet the test for uniformity of mass.

INN	Place of issue	Place of manufacture	Ma (mg)	Gap (%)	Number of tablets except	
					Limit	X2 limit
Carbamazepine	Illicit market	China	270.75	5.3; 12.2	2	1
Diazepam	Illicit market	Egypt	103.34	17	1	1
Phenobarbital	Pharmacy	Madagascar	206.51	7.9; 8.1; 9.5; 10.1	4	0
Phenobarbital	Pharmacy	NR	199.35	7.7; 8.1; 8.4; 8.8; 13.1	5	0

Ma: mean average; NR: not reported; INN: international non-proprietary name.

Note: the test is not satisfactory if: more than 2 of 20 units fall outside defined limits; and at least one unit mass differs from the twice the standard limit.

Madagascar and another from an unknown place of manufacture. The other two samples were sold on illegal markets (AED based carbamazepine was made in China and the one based diazepam was made in Egypt).

Regarding the uniformity of the active ingredient, three molecules represented 88% of the total samples: diazepam (39% of the total), carbamazepine (30.5%) and phenobarbital (30.5%); up to 83% of the total were generics.

Assay of 10 units of each medication (Table 5), led to the conclusion that the samples of carbamazepine passed the test for uniformity of content. One of eight samples of phenobarbital collected from pharmacies has exceeded the limits of $\pm 15\%$ of the average content. The sampling and assay of 20 other units recommended by the *European Pharmacopoeia* to confirm or disprove this result could not be made because of the lack of sufficient quantities. This sample produced in Madagascar was considered unsatisfactory. All other samples were satisfactory.

All diazepam samples passed the test for uniformity of content.

4. Discussion

This study identified a large number of barriers to effective treatments at patient and health system levels. The area was well served with health infrastructures but rescue facilities were poorly

distributed. Problems at patient level were mainly due to beliefs related to epilepsy and financial difficulties. The study also focused on the quality of AEDs and have reported a good results of analysis concerning this point.

With regard to recruitment of PWE, no cases were confirmed by a neurologist, potentially leading to an information bias. To minimize this risk, families were questioned in detail about seizures, their characteristics and their frequencies. This was helped as well by the consultation booklet containing all AEDs prescribed by doctors. In addition, an information bias was induced by the fact that 44% of interviews were done with relatives instead of patients, when the latter were children, suffering from dementia, or otherwise unable to respond adequately. PWE included in our study had a higher mean age than the general population, perhaps because children are less easily diagnosed especially in rural area where we found only 4% of PWE. Only 15% of PWE are married as opposed to 59% in the general population, which supposed that the disease is a major impediment to the wedding in the country.

Health infrastructures in the area were well distributed, each district had at least one delivery structure. However, most of them are concentrated in the first and second district, so they were inequalities in the distribution of delivery structures that might reduce the availability of AEDs for PWE residing in remote districts.

Table 5
Content uniformity of samples.

Place of issue	Manufacturing country	Average content mg/t: m (cv)	Number of tablets			Results	
			∈ [85–115%]	∉ [75–125%]	∈ [75–125%] & ∉ [85–115%]		
Carbamazepine							
Pharmacy	Italy	203.4 (5.1)	10	0	0	Satisfactory	
	India	194.8 (5.8)	10	0	0	Satisfactory	
	India	216.2 (6.6)	10	0	0	Satisfactory	
	India	204.7 (3.9)	10	0	0	Satisfactory	
	India	210.8 (3.8)	10	0	0	Satisfactory	
	China	196.3 (4.1)	10	0	0	Satisfactory	
	China	198.2 (2.7)	10	0	0	Satisfactory	
	China	190.7 (4.3)	10	0	0	Satisfactory	
	Hospital	China	187.0 (5.1)	10	0	0	Satisfactory
		China	194.3 (4.6)	10	0	0	Satisfactory
Repository	China	190.6 (7.0)	10	0	0	Satisfactory	
Illicit market	China	190.6 (7.0)	10	0	0	Satisfactory	
Phenobarbital							
Pharmacy	France	105.0 (2.9)	10	0	0	Satisfactory	
	France	51.6 (3.7)	10	0	0	Satisfactory	
	India	101.2 (2.9)	10	0	0	Satisfactory	
	China	102.5 (2.3)	10	0	0	Satisfactory	
	China	101.4 (3.2)	10	0	0	Satisfactory	
	Madagascar	100.3 (7.7)	10	0	0	Satisfactory	
	Madagascar	107.6 (8.9)	9	0	1	Unsatisfactory	
	NA	106.0 (7.3)	10	0	0	Satisfactory	
	Hospital	China	49.6 (4.9)	10	0	0	Satisfactory
		China	100.4 (2.9)	10	0	0	Satisfactory
Repository	China	100.4 (2.9)	10	0	0	Satisfactory	
Illicit market	NA	49.1 (2.5)	10	0	0	Satisfactory	
Diazepam							
Pharmacy	France	4.9 (2.0)	10	0	0	Satisfactory	
	France	9.6 (4.6)	10	0	0	Satisfactory	
	France	9.2 (5.5)	10	0	0	Satisfactory	
	India	4.7 (4.0)	10	0	0	Satisfactory	
	India	4.8 (4.1)	10	0	0	Satisfactory	
	India	4.9 (1.7)	10	0	0	Satisfactory	
	India	4.8 (3.6)	10	0	0	Satisfactory	
	India	4.7 (3.2)	10	0	0	Satisfactory	
	India	4.9 (2.9)	10	0	0	Satisfactory	
	China	9.4 (6.3)	10	0	0	Satisfactory	
	China	9.5 (3.7)	10	0	0	Satisfactory	
	Hospital	Egypt	4.7 (3.7)	10	0	0	Satisfactory
		China	8.9 (1.5)	10	0	0	Satisfactory
	Repository	China	8.9 (1.5)	10	0	0	Satisfactory
	Illicit market	NA	4.8 (5.9)	10	0	0	Satisfactory

m: mean; cv: coefficient of variation (%); t: tablet; NA: not available.

Table 6

Cost of 100 AED unit (US\$) collected from each source.

AED INN	Pharmacy								UH	Repository	Illicit market
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8			
Phenobarbital 50 mg	–	–	–	–	–	–	–	6	1	–	5
Phenobarbital 100 mg	12	5	4	9	3	5	4	–	–	4	–
Carbamazepine 200 mg	13	3	3	5	3	18	–	4	2	3	5
Diazepam 5 mg	5	3	5	7	3	2	5	2	1	–	5
Diazepam 10 mg	9	–	–	10	–	–	1	–	–	4	–
Phenytoin 100 mg	–	7	–	–	–	–	–	8	–	–	–
Sodium valproate	–	–	50	50	–	–	–	–	–	–	–

–: not available; INN: international non-proprietary name; UH: University Hospital; P1–8: pharmacy 1–8.

In 2001, Simonet described the same phenomenon in a study in northern Vietnam [14]. This is consistent with a 2003 report stating that the nearest infrastructure was less than 5 km away for 95% of the population of Fianarantsoa I [15]. Similarly, 8% of patients interviewed said that the pharmacy was far from their home. In general, we can conclude that health infrastructures coverage is not a limiting factor on support in the Fianarantsoa I District. However, all the health facilities are severely under-equipped and cannot satisfy the basic health needs of the local population.

The absence of an exemption or reimbursement of health care costs is also a limiting factor. A number of households are obliged to spend a lot of money to access care, including hospitalisation, or must forego treatment because the cost is too high [16].

Phenobarbital is the first choice molecule of private and public doctors. Carbamazepine is prescribed as a second line drug either alone or sometimes in combination. It should be noted that there is no consistency between the duration of treatment prescribed by an average of 10 days, and the knowledge of doctors to the need for long-term treatment.

Many doctors do not know about AEDs other than phenobarbital, carbamazepine and diazepam. In order to be efficiently and sustainably, the improvement of access to information among doctors will require the implementation of a network organization [17].

In this study, 55% of PWE had not returned to the doctor for follow-up, however pharmacies continue to be supplied with AEDs. A previous study conducted in Cameroon also observed an inconsistency between the scarcity of medical consultations and frequent delivery of AED by pharmacist [18]. In fact there was not strict equation between the rates of prescription and the supply of AEDs. Although some AEDs were never prescribed, they continued to be delivered frequently by the dispensing pharmacies. An explanation could be self-treatment.

AEDs used in the study area were mainly generics (73%), and mostly made in China, India and Madagascar. Several authors suggest that the treatment gap is often due to the unavailability of AEDs [19,20], but this does not seem to be the case in the District of Fianarantsoa I.

All personnel dispensing AEDs said that a prescription was required, but in practice it was easy to obtain samples without one. It is really important to improve the treatment skills of AED providers, like in Kenya where there is a national epilepsy management guideline that help standardise this and improve correct prescribing. Kenya is one of few African countries that developed epilepsy guidelines in 2014, which are now deployed countrywide [21].

Concerning the quality of the drugs, regarding uniformity of content of the AI compared with the mean, only 36 (2.8%) were not satisfactory (locally made generic phenobarbital). The AI was not determined in five samples due to technical issues, the quality was considered good on the basis of the test of mass uniformity. It

therefore seems that the AEDs available from different sources in Fianarantsoa District I in Haute Matsiatra, Madagascar were generally of good quality.

The minimum wage in Madagascar is 100 000 Ar (31 US\$) [22]. The monthly salary of a householder does not therefore cover the extra cost (10% of salary) required for long-term treatment if one member of the family has epilepsy. After investigation, we found that modern medicine was too expensive for 67% of PWE, and traditional medicine coexisted with regular consultations to healers for monitoring and for episodic consultation with doctors at the onset of seizures.

Financial accessibility seemed the most serious problem, as 77% of PWE were struggling to obtain full treatment, and 39% were receiving no antiepileptic treatment for that reason. In 13 epidemiological surveys carried out in 12 African countries between 1994 and 2004 and involving 2269 PWE, the treatment gap was estimated at 30.6% [23] and a recent review of the WHO suggest that the treatment gap is 50–75% [24].

The deficit that we found when interviewing PWE in the District of Fianarantsoa I was 39%. Moreover, the treatment gap across Madagascar as determined by the indirect method of the International League Against Epilepsy [25], taking particular account of AED sales, was 92% [4]. The lower treatment gap found in our study may be explain by the well distribution of health infrastructure in the area

Also, other assessments using direct methods are needed to improve the reliability of results.

Patients surveyed were not particularly sensitive to the effectiveness of treatment and 91% were taking herbal treatment. This results are in agreement with previous studies, such as in Tanzania, where 44.3% of patients believe that epilepsy can be treated by traditional medicine and 34.1 through prayer [26]. This also confirms the finding of previous studies that between 25% and 75% of PWE do not adhere to their antiepileptic treatment [27,28].

They also wanted a state subsidy of their care, as is it the case for various communicable diseases such as tuberculosis or hepatitis when patients receive free treatments.

Information campaigns and education of the population in the fight against stigma and cultural representation of epilepsy via mass media and community awareness campaign should be conducted.

All doctors who support PWE in the District of Fianarantsoa I were generalists. Only one health center base was led by a health professional, a midwife who looked after consultations in all disciplines. Services therefore lack professionals competent in the management of epilepsy. The training of primary health workers and general practitioners in epilepsy should be a priority.

5. Conclusion

This study described the accessibility of antiepileptic drugs in the District of Fianarantsoa I in Madagascar's Haute Matsiatra

Region. Regarding availability, the situation seemed relatively favorable as almost all first-generation AEDs recommended by WHO for developing countries were on the market. They were generally of good quality in terms of uniformity of mass and content of AI.

In terms of access to care, the major barrier was financial difficulty associated with the belief that epilepsy is evil. Geographic accessibility was not a problem because patients lived relatively close to care and delivery facilities.

At the end of our study, our hypothesis was confirmed by the existence of other therapeutic options at a lower cost that influences the accessibility of AEDs for PWE. To remedy this, several efforts should be made to reduce the treatment gap.

Progress are also necessary in the chain of events that lead to the provision of quality AED: for the requirements for marketing authorization by the Malagasy Medicines Agency for products issued in the territory, by implemented in Region decentralized of a relay National Control Laboratory, for structures under the regulations of import, distribution and dispensing of medications.

Conflicts of interest statement

We have no conflicts of interest.

References

- [1] Preux P-M, Druet-Cabanac M. Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol* 2005;4:21–31, doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00963-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00963-9).
- [2] Andriantsimahavandy A, Lesbordes JL, Rasoaharimalala B, Peghini M, Rabarijaona L, Roux J, et al. Neurocysticercosis: a major aetiological factor of late-onset epilepsy in Madagascar. *Trop Med Int Health* 1997;2(8):741–6.
- [3] Tran DS, Odermatt P, Oanh LT, Huc P, Phoumindr N, Ito A, et al. Risk factors for epilepsy in rural lao PDR: a case-control study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2016;38(3):537–42.
- [4] Ratsimbazafy V, Andrianabelina R, Randrianarisona S, Preux P-M, Odermatt P. Treatment gap for people living with epilepsy in Madagascar. *Trop Doct* 2011;41(1):38–9.
- [5] Kale R. Global campaign against epilepsy: the treatment gap. *Epilepsia* 2002;43(Suppl. 6):31–3.
- [6] Andriantseho LM, Ralaizandriny D. Prévalence communautaire de l'épilepsie chez les Malgaches. *Epilepsies* 2004;16:83–6.
- [7] Laroche M-L, Traore H, Merle L, Gaulier J-M, Viana M, Preux P-M. Quality of phenobarbital solid-dosage forms in the urban community of Nouakchott (Mauritania). *Epilepsia* 2005;46(8):1293–6.
- [8] Odermatt P, Ly S, Simmala C, Angerth T, Phongsamouth V, Mac TL, et al. Availability and costs of antiepileptic drugs and quality of phenobarbital in Vientiane municipality, Lao PDR. *Neuroepidemiology* 2007;28(3):169–74.
- [9] Mac TL, Gaulier J-M, Le VT, Vu AN, Preux P-M, Ratsimbazafy V. Quality of antiepileptic drugs in Vietnam. *Epilepsy Res* 2008;80(1):77–82.
- [10] OMS. Madagascar, WHO n.d.] Madagascar, WHO, <http://www.who.int/countries/mdg/fr/>; 2010. [accessed 15.05.15]
- [11] Weiss MG, Doongaji DR, Siddhartha S, Wypij D, Pathare S, Bhatawdekar M, et al. The explanatory model interview catalogue (EMIC): contribution to cross-cultural research methods from a study of leprosy and mental health. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 1992;160:819–30.
- [12] Europe C of European Pharmacopoeia: Published in Accordance with the Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia (European Treaty Series No. 50). Council of Europe, 2007.
- [13] National Institute of statistics. Demographic and Health survey, 2010.
- [14] Simonet D. Une analyse du marché pharmaceutique vietnamien. *Cah D'études Rech Francoph Santé* 2001;11:155–60.
- [15] Ministry of Health Identité et Développement économique. (IDEE)—Le profil environnemental de la Région Haute Matsiatra, 2003.
- [16] Profil du système de santé de Madagascar World Health Organization, Available at: [http://apinouel.wordpress.com/2011/02/04/](http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDIQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.afro.who.int%2Findex.php%3Foption%3Dcom_docman%26task%3Ddoc_download%26gid%3D2831&ei=uNvKUoyRE8uQOQXfYDoBA&usq=AFQjCNFCZwef49gbPmiPIg-fERUvQvskoA&sig2=5fj_zGab68uXFKpLwUNRww&bv=58187178,d,d2k;2004 déc [accessed 26.07.11].
[17] Farnarier G, Preux P-M. Des réseaux pour l'épilepsie dans les pays en voie de développement. <i>Epilepsies</i> 2010;22:98.
[18] Preux M, Tiemagni F, Fodzo L, Tandem P, Ngouafong P, Ndongo F, et al. Antiepileptic therapies in the Mifi Province in Cameroon. <i>Epilepsia</i> 2000;41(4):432–9.
[19] Kaiser C, Asaba G, Mugisa C, Kipp W, Kasoro S, Rubaale T, et al. Antiepileptic drug treatment in rural Africa: involving the community. <i>Trop Doct</i> 1998;28(2):73–7.
[20] Coleman R, Lopy L, Walraven G. The treatment gap and primary health care for people with epilepsy in rural Gambia. <i>Bull World Health Organ</i> 2002;80:378–83.
[21] National Epilepsy Coordination Committee, 2014.
[22] S. Rabefringa. SMIC à Madagascar. 4 février, Available at: <a href=); 2011 [accessed 26.07.11].
- [23] Quet F, Rafael F, Ngoungou EB, Diagana M, Druet-Cabanac M, Preux P-M. Investigating epilepsy in Africa: 10 years of data collection using a standardized questionnaire in 2269 peoples with epilepsy. *Epilepsia* 2011;52(10):1868–76.
- [24] Meyer A-C, Dua T, Ma J, Saxena S, Birbeck G. Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2010;88:260–6, doi:<http://dx.doi.org/10.2471/BLT.09.064147>.
- [25] Meinardi H, Scott RA, Reis R. On behalf of the ILAE commission on the developing world JWASS. The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. *Epilepsia* 2001;42:136–49, doi:<http://dx.doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.32800.x>.
- [26] Winkler AS, Mayer M, Ombay M, Mathias B, Schmutzhard E, Jilek-Aall L. Attitudes towards African traditional medicine and Christian spiritual healing regarding treatment of epilepsy in a rural community of northern Tanzania. *Afr J Tradit Complement Altern Med AJTCAM Afr Netw Ethnomed* 2010;7:162–70.
- [27] Jones RM, Butler JA, Thomas VA, Peveler RC, Prevett M. Adherence to treatment in patients with epilepsy: associations with seizure control and illness beliefs. *Seizure* 2006;15(7):504–8.
- [28] Davis KL, Candrilli SD, Edin HM. Prevalence and cost of nonadherence with antiepileptic drugs in an adult managed care population. *Epilepsia* 2008;49:446–54, doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01414.x>.

Les résultats de cette étude suggéraient que 97,2% des antiépileptiques disponibles en 2010 dans le district de Fianarantsoa I à Madagascar était de bonne qualité. Une proportion de 73% était des génériques, et les principaux pays de fabrication étaient la Chine et l'Inde. Ces résultats sur la qualité ne sont pas en cohérence avec la prévalence obtenue dans l'étude de Laroche en 2005 (13,7% de phénobarbital forme orale étaient hors des standards de qualité en Mauritanie) et bien loin des 65% retrouvés en Asie, au Vietnam dans l'étude de Mac en 2003. Des résultats différents ont également été observés pour d'autres médicaments de maladies chroniques appartenant à la sphère cardiovasculaire. Ils rapportaient une proportion de 16,3% de mauvaise qualité dans une enquête sur 10 pays d'Afrique sub-Saharienne (The SEVEN Study, Antignac et al., 2016) avec des prévalences excédant 20% dans certains pays (Bénin, 21% ; Congo, 22% ; République Démocratique du Congo, 27%). Cette variabilité dans les résultats obtenus peut avoir plusieurs explications. Le schéma d'étude transversal de ces travaux est la principale limite dans l'interprétation et la généralisation des résultats. Des résultats différents peuvent également être observés en raison de l'hétérogénéité des environnements spatio-temporels. La comparaison entre différents pays est alors complexe et risquée car de nombreuses variables peuvent influencer les résultats. Une approche systématisée sur la même temporalité et méthodologie permettrait de telles comparaisons. D'autres hypothèses peuvent être avancées : i) un manque de puissance de l'étude (36 lots ont été analysés), ii) un manque d'exhaustivité des paramètres analytiques testés (les tests effectués n'ont porté que sur l'uniformité de masse et le dosage du principe actif) qui a pu engendrer un biais d'information, iii) un biais de sélection sur les formes galéniques et molécules analysées qui ne permet pas d'avoir d'informations sur des formes pharmaceutiques plus fragiles comme les comprimés gastro-résistants ni même sur le valproate de sodium (échantillons non analysés en

l'absence de méthode analytique disponible dans les pharmacopées au moment de l'étude) ou la phénytoïne (antiépileptique non disponible à Madagascar sur la période d'étude).

Les données sur la qualité des médicaments, si elles sont correctement collectées, analysées interprétées et utilisées, sont essentielles à la planification d'interventions efficaces pour améliorer la qualité de prise en charge médicamenteuse des populations. Les enquêtes donnent un aperçu de la situation sur la qualité des médicaments, mais l'exactitude, la fiabilité et l'interprétation des données obtenues dépendent de la conception de l'enquête, de l'organisation de la collecte des échantillons et des ressources disponibles. Les enquêtes sur la qualité des médicaments sont coûteuses et les ressources disponibles peuvent limiter le nombre d'échantillons prélevés, les paramètres testés et les techniques à utiliser pour l'analyse. Il est important d'optimiser l'utilisation des ressources en se concentrant sur les médicaments et les paramètres qui présentent les risques les plus élevés pour les patients et d'appliquer l'analyse des risques lors de la planification de l'enquête.

Concernant le versant économique, l'étude de Nizard et al. menée à Madagascar rapporte que le salaire mensuel d'un chef de famille ne couvrait pas le surcoût nécessaire pour un traitement de longue durée si un membre de la famille était atteint d'épilepsie. La disponibilité était supérieure à 80% pour l'ensemble des antiépileptiques majeurs. Ces données ne reflètent pas la tendance observée dans l'étude de Cameron en 2012, mais Madagascar ne faisait pas partie des 46 pays étudiés dans cette dernière étude.

Toujours dans l'étude de Nizard et al., les patients interrogés n'étaient pas particulièrement convaincus de l'efficacité du traitement et 91 % prenaient un traitement à base de plantes. La conclusion de cette étude propose des solutions d'améliorations passant par des campagnes

d'information et d'éducation de la population pour lutter contre la stigmatisation et améliorer la représentation culturelle de l'épilepsie par le biais des médias de masse et des campagnes de sensibilisation de la population.

IV. Chapitre 3 : Objectifs de la thèse

1 Objectif général

L'objectif général de cette thèse était d'évaluer certains déterminants du déficit thérapeutique des personnes vivant avec l'épilepsie dans les pays à faibles et moyens revenus.

2 Objectifs spécifiques

- Identifier et décrire les programmes d'intervention visant à l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse des personnes vivant avec l'épilepsie dans les pays à faibles et moyens revenus,
- Évaluer la qualité des antiépileptiques disponibles en Afrique sub-saharienne à travers les différentes structures de distribution officielles (publiques et privées) et illégales, en zones rurales et urbaines,
- Mesurer la disponibilité, le coût et l'accessibilité financière des antiépileptiques en Afrique sub-saharienne à travers les différentes structures de distribution officielles (publiques et privées) et illégales, en zones rurales et urbaines.

Dans ce manuscrit, les objectifs spécifiques sont présentés dans des chapitres distincts comprenant la justification suivie de l'article publié. Les discussions de chaque objectif spécifique sont reprises dans le Chapitre 7 « Discussion générale ». De même que les perspectives et conclusions de chaque objectif spécifique sont présentées dans le Chapitre 8 « Perspectives et conclusions générales ».

V. Chapitre 4 : Revue de la littérature des déterminants sociaux du déficit thérapeutique

En 1997, l’OMS, la Ligue Internationale de Lutte Contre l’Epilepsie (ILAE : International League Against Epilepsy) et le Bureau International pour l’Epilepsie (IBE : International Bureau for Epilepsy) ont promu une campagne mondiale, intitulée « *out of the shadow campaign* », avec pour principaux objectifs une sensibilisation des populations à la maladie et une amélioration de la prise en charge des personnes vivant avec épilepsie. Plusieurs projets ont vu le jour pour diminuer le déficit thérapeutique, proportion de personnes vivant avec épilepsie nécessitant un antiépileptique et ne le recevant pas (Kale et al., 2002).

En 2009, lors de la 69^{ème} Assemblée mondiale de la Santé (WHA62.14) plusieurs résolutions ont été adoptées suite à la publication d’un rapport de la Commission des Déterminants sociaux de la Santé qui recommandait notamment « *L’action sur les déterminants sociaux de la santé sera plus efficace s’il existe **des données de base, comme des statistiques** sur l’état civil et celles relatives à la mesure systématique des inégalités en santé et **des déterminants sociaux de la santé, permettant d’élaborer des politiques, des systèmes et des programmes plus performants.** »*

Les déterminants de santé sont définis par l’OMS comme « *la somme des circonstances dans lesquelles les individus naissent, grandissent, vivent, travaillent et vieillissent ainsi que les systèmes mis en place pour faire face à la maladie. Ces circonstances qui reflètent des choix politiques, dépendent de la répartition du pouvoir, de l’argent et des ressources à tous les niveaux, mondial, national et local. Les déterminants sociaux de la santé sont l’une des*

principales causes des inégalités en santé, c'est à dire des écarts injustes et importants que l'on enregistre au sein d'un même pays ou entre les différents pays du monde. »

Les résolutions prises lors de la 69^{ème} Assemblée mondiale de la Santé stipulaient que les États membres doivent [...] *définir des objectifs et mettre en œuvre **des stratégies pour améliorer la santé publique en veillant en particulier aux inégalités en matière de santé** ; [...] **promouvoir la disponibilité et l'accessibilité des biens et services indispensables à la santé et au bien-être** ; [...] **générer de nouvelles méthodes et données** factuelles adaptées à la situation de chaque pays, ou utiliser celles qui existent, **pour agir sur les déterminants** et les gradients sociaux de la santé et sur des inégalités en matière de santé.*

Une revue de la littérature réalisée en 2009 (Mbuba et Newton, 2009) rapporte que le déficit thérapeutique pour l'épilepsie est influencé par des facteurs tels que connaissances limitées, pauvreté, croyances culturelles, stigmatisation, services de soins inadaptés et manque de personnel de santé qualifié. Dans cette revue, plusieurs axes de stratégies ont été identifiés :

- Interventions visant à assurer un approvisionnement adéquat en médicaments,
- Interventions visant à éduquer les patients et les soignants au sujet de l'épilepsie,
- Interventions communautaires pour améliorer la sensibilisation,
- Interventions pour former les personnels de santé,
- Interventions pour impliquer les guérisseurs traditionnels,
- Interventions visant à intégrer les soins de l'épilepsie aux services de soins existants.

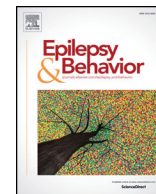
En conclusion sur les aspects thérapeutiques, ils recommandent un choix limité d'antiépileptiques peu coûteux avec un approvisionnement continu et l'encouragement d'utilisation de formulations génériques.

En 2017, Watila et ses collaborateurs ont réalisé une revue de la littérature (*scoping review*) pour identifier, recenser et discuter des données sur l'offre de soins pour l'épilepsie en Afrique sub-Saharienne à la suite de la mise en place par l'OMS en 2008 du programme d'action « combler les lacunes en santé mentale » (Mental Health Gap Action Programme ; mhGAP) (Watila et al., 2017). Ils précisent que l'approche communautaire est cout-efficace et durable. Le phénobarbital reste l'antiépileptique de choix dans ces pays tout en précisant que de nouvelles recherches pour vérifier les sources et la qualité de ces médicaments disponibles dans les établissements de santé africains est nécessaire. La bonne adhésion à une prise en charge par antiépileptiques est également jugée primordiale et constitue un aspect sous-estimé et mal maîtrisé. Des études et stratégies pour l'amélioration de cette adhésion thérapeutique devront être conduites.

Le coût des traitements est également à nouveau mis en cause comme l'une des causes majeures du déficit thérapeutique. Très peu de pays africains disposent d'un système de couverture sociale par assurance. Les formulations génériques apparaissent comme solution intéressante pour cet aspect, même si les marges de négociations des pays en développement pour obtenir des prix avantageux vis-à-vis des spécialités de références ne sont pas suffisantes (Cameron et al., 2012). Le changement d'un antiépileptique de référence vers un générique a souvent été associé à un risque de rechute des crises épileptiques par déséquilibre des concentrations sanguines. Cependant, une récente analyse critique sur ce sujet statue que ce changement semble sans risque s'il est accompagné de suffisamment de conseils et

d'informations donnés aux patients (Holtkamp et Theodore, 2018). Ils précisent que le principal risque de rechute des crises serait dû à des facteurs annexes tels que les interactions alimentaires et médicamenteuses mais aussi à une mauvaise adhésion des patients au générique.

Plusieurs questions se posent concernant la situation réelle et actuelle sur les initiatives mises en œuvre pour améliorer la prise en charge de l'épilepsie dans les pays en développement : comment ont-elles été évaluées, quel est le niveau de preuve produit ? Une revue systématique de la littérature a été entreprise pour recenser spécifiquement les initiatives mises en place pour améliorer la prise en charge médicamenteuse des personnes vivant avec l'épilepsie au niveau mondial et spécifiquement dans les pays en développement. L'un des objectifs secondaires était de dégager des déterminants du déficit thérapeutique. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans la revue *Epilepsy and Behavior*.



Review

Interventional programs to improve therapeutic management of people with epilepsy in low- and middle-income countries

Jeremy Jost^{a,b,*}, Luz Maria Moyano^{a,c}, Emilie Auditeau^a, Farid Boumediene^a,
Voatsimbazafy^{a,b}, Pierre-Marie Preux^a

^a INSERM, Univ. Limoges, CHU Limoges, UMR_S 1094, Tropical Neuroepidemiology, Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, Limoges, France

^b CHU Limoges, Department of Pharmacy, F-87000 Limoges, France

^c Cysticercosis Elimination Program and Center for Global Health Tumbes, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Tumbes, Peru

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 July 2017

Revised 8 January 2018

Accepted 8 January 2018

Available online xxx

ABSTRACT

Objective: To assess the current status of initiatives carried out in developing countries to improve therapeutic management of people with epilepsy.

Methods: A literature review was performed in 2015 to identify and analyze interventional programs carried out in countries with low- and middle-income economies. Electronic databases were reviewed with no time restriction. Each intervention was categorized according to the level of evidence achieved (A: blind randomized controlled trial, B: randomized controlled trial, C1: randomized trial, C2: controlled trial, D: prospective cohort, E: retrospective evaluation).

Results: A total of 46 intervention projects were identified, 13 with no quantitative assessment. The 31 remaining projects were carried out in 18 countries, 52% (16) in Africa, 42% (13) in Asia, and 6% (2) in Latin America. Among those, 13% (4) were level B, 3% (1) C1, 6% (2) C2, 74% (23) D, and 3% (1) were level E. The effectiveness of the intervention, assessed by the efficacy of antiepileptic drugs, was the primary objective in 81% (25). People with epilepsy were on average seizure-free in $44.6\% \pm 14.4\%$ of cases at one year, ranging from 25.0% to 78.4%. At two years, on average $50.9\% \pm 29.7\%$ are seizure-free, ranging from 4.6 to 92.7%. The median compliance was 79.3% with a minimum of 21.6% and a maximum of 100.0%.

Discussion: No blind randomized controlled trial has been used to assess the efficacy of a program to improve access to antiepileptic drugs (AEDs) in developing countries, and the level of evidence was globally low. Phenobarbital remains the AED predominantly used in programs. Adherence to treatment management has been pointed out to be a key element in the success of a program, sometimes not sufficiently considered. Monthly supply of AEDs, at specific and community level, reducing the costs and time spent traveling, appeared to be the most effective strategies. Homogenization and standardization of evaluation practices of programs to improve the management of epilepsy in resource-limited settings would lead to comparison and meta-analysis which would ultimately improve strategies of support for not only epilepsy but also other noncommunicable diseases in developing countries.

© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Epilepsy is a chronic noncommunicable neurological disorder affecting approximately 70 million people, of whom nearly 85% live in low- and middle-income countries (LMICs) [1]. This represents 0.5%

1% of the total global burden of morbidity and mortality [2]. In industrialized countries, the incidence is about 50 per 100,000 cases per year [3], and the prevalence is 7 per 1000 cases per year (2.7 to 17.6) [4]. Epidemiological evidence suggests material differences in developing countries. In sub-Saharan Africa, the average incidence is 80 per 100,000 cases per year and the average prevalence is 13 per 1000 cases per year, as determined by door-to-door monitoring studies [5]. The estimated number of cases is greater among children and young adults and in rural areas [6].

Effective management of epilepsy involves the use of antiepileptic drugs (AEDs), as drug-resistant forms account for 20 to 30% of

* Corresponding author at: School of Medicine and Pharmacy, University of Limoges, 2 rue du Dr Marcland, 87025 Limoges, France.

E-mail addresses: jeremy.jost@unilim.fr (J. Jost), farid.boumediene@unilim.fr (F. Boumediene), pierre-marie.preux@unilim.fr (P.-M. Preux).

cases [7]. To date, 27 different AEDs with a wide range of dosages and formulations (tablet, capsule, parenteral solution, syrup, immediate or modified/extended forms, etc.) have been introduced, along with formulations for various routes of administration (oral, buccal, parenteral, rectal). This variability allows for optimal individual adaptation of the treatment of epilepsy.

Different AEDs are distinguished not only by their mechanisms of action, but also by their safety profiles. In fact, AEDs as a class have many adverse effects and drug interactions. They have narrow therapeutic ranges, and many require therapeutic drug monitoring (TDM).

In developing countries, the provision of care is extremely poor, and only the following first-line major AEDs are prescribed: phenobarbital, carbamazepine, sodium valproate, phenytoin, and less frequently diazepam, ethosuximide, and clonazepam. These AEDs (with the exception of clonazepam) are on the list of essential drugs published and updated every two years by the World Health Organization (WHO). Additional problems relate to availability, accessibility and low quality drugs. Few different dosages and formulations are available and accessible. One of the major causes of low availability is the cost of treatment, which is very high for this class of drugs, particularly for later generation AEDs.

In 1997, the WHO, the International League Against Epilepsy (ILAE), and the International Bureau against Epilepsy (IBE) promoted a worldwide campaign entitled “Out of the Shadow” with the main objectives of sensitizing people to the disease and improving the care of patients living with epilepsy (PWE). Several projects have been developed to reduce the treatment gap (proportion of PWE who need an AED but do not receive any) [8]. Depending on the socioeconomic context, the treatment gap (TG) in LMICs varies between 25% and 100%. In Africa, nine out of ten people do not have access to treatment, compared to only 10% in industrialized countries [8–12]. A meta-analysis conducted by the WHO in 2010 reported a treatment gap of over 75% for low-income countries, with even larger proportions in rural areas [13].

Questions arise regarding the actual situation and initiatives to improve the management of epilepsy in LMICs. What methods have been implemented to improve the management of PWE and to decrease the TG? Have they been evaluated? Which strategies were the most appropriate, under which conditions? The main objective of the present study was to provide an overview of intervention programs aimed at improving the drug management of PWE in LMICs. The secondary objectives were to describe these programs (study design, research objectives, judgment criteria, etc.), classify them by level of evidence, and analyze their main results.

2. Method

2.1. Databases and keywords

A literature review was carried out with no time restrictions, including only items published in English, French, Spanish, or Portuguese. The following electronic databases were reviewed independently: ScienceDirect (publisher, Elsevier), Medline (via PubMed interface), Pascal, Public Health Database (BDSP, based on CNRS), SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS database (comprehensive index of scientific and technical literature of Latin America and the Caribbean), LIPECS database (Literatura Peruana en Ciencias de la Salud, Peruvian Literature in Health Sciences), and the internal database of the Institute of Neurological Epidemiology and Tropical Neurology (www.unilim.fr/ient/base-bibliographique-de-l-ient/). Each keyword belonged to MeSH (Medical Subject Headings). The method has been adapted to other databases. Keywords combinations were (“Program Evaluation” [Mesh] OR “Health Surveys” [Mesh]) AND “epilepsy/drug therapy” [Mesh Terms]; (“Program Evaluation” [Mesh] OR “Health Surveys” [Mesh]) AND “epilepsy/drug therapy” [Mesh Terms] AND “Developing

countries” [Mesh]; “Developing countries” [Mesh] AND “epilepsy/drug therapy” [Mesh Terms]; (“Program Evaluation” [Mesh] OR “Health Surveys” [Mesh]) AND “epilepsy” [Mesh] AND “developing countries”.

For each algorithm of keywords, the term “developing countries” was replaced successively by each country ($n = 139$) in the categories low income (LIC, $n = 34$), intermediate income, lower bracket (LMIC, $n = 50$), and intermediate income, upper bracket (UMIC, $n = 55$) as classified by the World Bank in 2015.

2.2. Criteria for inclusion of intervention programs

The criteria for study inclusion covered all publications without restriction in type (original article, editorial, conference summary, oral communications, and posters but excluding reviews of the literature on the subject) reporting the efficacy results of an interventional program for PWE (across all forms of epilepsy). To be included the purpose of the program's intervention had to improve the drug management of people with epilepsy by using AEDs. Other aspect of the management of epilepsy such as diagnosis, monitoring, etc., have not been considered in this review. The program could focus on epilepsy alone or be wider, but had to have a component dedicated to the management of PWE. To be included in this review, quantitative data, even partial, regarding the effectiveness of the program were required.

2.3. Endpoint and variables of interest

After the identification of interventional programs, a descriptive analysis and classification by level of evidence was undertaken. It shows five types of studies, classified from A to E, according to decreasing strength (Table 1).

For each program included, the following variables were collected in the following ad hoc form: country, date of publication, journal of publication, antiepileptic drug(s) concerned, size of the study population, study design, research objectives (primary and secondary), primary and secondary endpoints, monitoring duration, number of subjects lost on follow up (people whose fate is unknown and for whom the endpoint is unavailable), main results, and statistical methods. The type of study area (rural or urban) and the level of health facilities that supported the program (primary, secondary, tertiary) were also noted. The WHO definitions of rural and urban areas were used. A rural area (village) is located outside a city or metropolitan district and considered underdeveloped in terms of infrastructure and specialized services. An urban area (city, district) is a developed location planned to be autonomous in terms of health services. Health facility levels were those recommended by the WHO: the primary level (center of primary health care, primary point of contact for patients with a health professional), secondary (district referral hospital, the first level hospital of a district or a defined geographical area containing a defined population), and tertiary (general and specialized hospitals).

Qualitative and quantitative variables were descriptively analyzed using position indexes (mean, median, and frequency) and dispersion (variance, standard deviation, range). Statistical analysis was conducted using STATA v12 software (Stata Corp., College Station, TX).

3. Results

3.1. Studies selected by the literature review

The literature review identified a total of 1073 relevant articles. A flow chart (Fig. 1) illustrates the selection process, which yielded 47 that were eligible for analysis.

For nine cases (20%) no quantitative results about the effectiveness of the programs were provided, these publications were not selected for the final analysis. Six publications providing program results that did not concern effectiveness were also not taken into account. Finally,

Please cite this article as: Jost J, et al, Interventional programs to improve therapeutic management of people with epilepsy in low- and middle-income countries, *Epilepsy Behav* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.01.011>

Table 1
Classification of the level of evidence of a study.

Category	Interventional	Prospective	Randomized	Controlled	Blind	Level of evidence
A	X	X	X	X	X	Very high
B	X	X	X	X		High
C1	X	X	X			Intermediate
C2	X	X		X		Intermediate
D	X	X				Low
E	X					Very low

32 interventional programs were identified in 18 different countries (Fig. 2 and Table 2).

Sixteen programs (50%) were carried out in Africa, 14 (44%) in Asia and two (6%) in Latin America. Fourteen (44%) of the studies were conducted in low-income countries, seven (22%) in upper middle-income countries, and 11 (34%) in lower middle-income countries. Regarding levels of evidence, which depend on the types and characteristics of the studies, four (13%) provided a high level of

evidence (prospective, randomized, controlled, open-label), one (3%) provided intermediate evidence without a control group (prospective, randomized, uncontrolled, open-label), two (6%) intermediate without randomization (prospective, nonrandomized, controlled, open-label), and 24 (75%) provided low-level evidence (prospective, nonrandomized, uncontrolled, open-label). In one study (3%), the level of evidence was very low (it evaluated the intervention retrospectively).

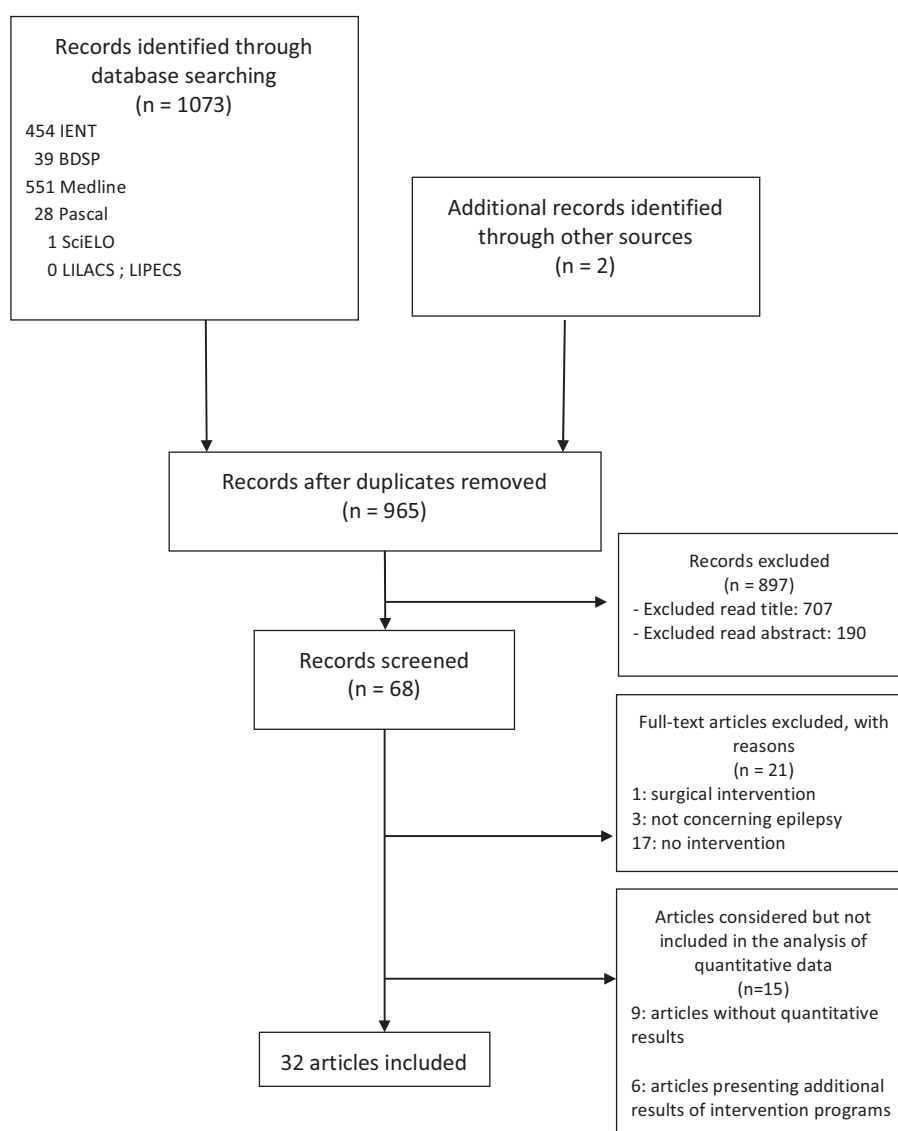


Fig. 1. Flowchart of the literature review.

Please cite this article as: Jost J, et al, *Interventional programs to improve therapeutic management of people with epilepsy in low- and middle-income countries*, *Epilepsy Behav* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.01.011>

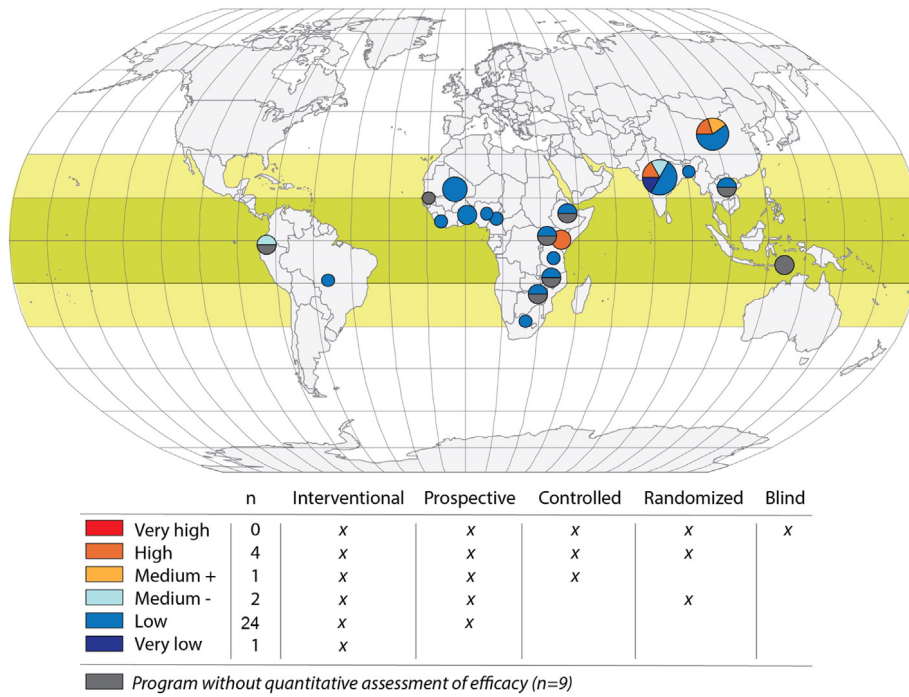


Fig. 2. Global distribution of programs.

The AED most often used was phenobarbital, reported in 27 programs (84%), followed by phenytoin and carbamazepine in 12 (38%) each, then sodium valproate in six (19%). Four studies (13%) looked at

the following new-generation AEDs: levetiracetam [39], primidone [16,24], or benzodiazepines, such as clonazepam [24], nitrazepam, and diazepam [40]. One study also looked at the treatment of status

Table 2
Articles included in the literature review by chronological order.

Author (Year)	Country	Income level	Study evidence level	AEs	Health care level (Primary (1), Secondary (2), Tertiary (3))	Rural, Urban
Watts (1989) [14]	Malawi	LIC	D	PB, PHY	1	Rural
Feksi et al. (1991) [15]	Kenya	LIC	B	PB, CBZ	1	Rural
Jilek-Aall and Rwiza (1992) [16]	Tanzania	LIC	D	PB, PHT, PRM	1	Rural
Placencia et al. (1993) [17]	Ecuador	UMIC	C2	PB, CBZ	1	Rural
Voskuil (1994) [18]	Liberia	LIC	D	PB	1	Rural
Karande et al. (1995) [19]	India	LMIC	D	PHY, PB, CBZ	3	Urban
Coleman et al. (1998) [20]	South Africa	LMIC	D	PHY, CBZ	1	Rural
Ogunniyi et al. (1998) [21]	Nigeria	LMIC	D	PB, PHY, CBZ	3	Urban
Kaiser et al. (1998) [22]	Uganda	LIC	D	PB	1	Rural
Pal et al. (1998) [23]	India	LMIC	B	PB, PHY	1	Rural
Radhakrishnan et al. (1999) [24]	India	LMIC	E	CBZ, DPH, VPA, PB, CNZ, PRM	3	Urban
Adamolekun et al. (2000) [25]	Zimbabwe	LIC	D	PB, CBZ, PHY	1	Urban
Mani et al. (2001) [26]	India	LMIC	D	PB, PHY	NR	Rural
Farnarier et al. (2002) [27]	Mali	LIC	D	PB	1	Rural
Nimaga et al. (2002) [28]	Mali	LIC	D	PB	1	Rural
Berhanu (2004) [29]	Ethiopia	LIC	D	PB	1	Rural
Wang et al. (2006) [30]	China	UMIC	D	PB	1	Rural
Balogou et al. (2007) [31]	Togo	LIC	D	PB, CBZ	1	Rural
Li et al. (2007) [32]	Brazil	UMIC	D	NR	1	Rural
Ding et al. (2008) [33]	China	UMIC	C1	PB	1	Rural
Kengne et al. (2008) [34]	Cameroun	LMIC	D	PB, PHY	1	Rural
Tran et al. (2008) [35]	Laos	LMIC	D	PB	1	Rural
Koffi et al. (2009) [36]	Togo	LIC	D	PB, CBZ, VPA	1	Rural
Nizamie et al. (2009) [37]	India	LMIC	D	PB, PHY, VPA, CBZ	1	Rural
Liu et al. (2010) [38]	China	UMIC	D	PB	1	Rural
Tripathi et al. (2010) [39]	India	LMIC	C2	VPA, LTC	3	Urban
Banu et al. (2012) [40]	Bangladesh	LIC	D	PB, CBZ, VPA, PHY, NTZ, CNZ, rectal DZ	3	Urban
Bruno et al. (2012) [41]	Mali	LIC	D	PB	1	Rural
Wang et al. (2012) [42]	China	UMIC	D	VPA	1	Rural
Li et al. (2013) [43]	China	UMIC	B	PB	1	Rural
Bidelow et al. (2013) [44]	India	LMIC	D	NR	2	Urban
Ibinda et al. (2014) [45]	Kenya	LIC	B	PB, PHY, CBZ	2	Rural

PHY: Phenyoin; NTZ: Nitrazepam; CNZ: Clonazepam; DZ: Diazepam; LTC: Levetiracetam; DPH: diphenyl-hydantoin; PRM: Primidone.

Please cite this article as: Jost J, et al, Interventional programs to improve therapeutic management of people with epilepsy in low- and middle-income countries, *Epilepsy Behav* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.01.011>

Table 3
Synthesis of variables of interest in different interventional programs.

Authors	Research objectives for intervention assessment		CG	Endpoint primary objective	Endpoint secondary objective (1)	Endpoint secondary objective (1)	Pop. (C: children; A: adult)	Sample size	Duration follow-up (months)	% of patient who complete the follow-up	Lost on follow-up (%)	Outcomes	
	Primary obj. (1)	Secondary obj. (2)										% of seizure-free during follow-up period	% of compliance
Adamolekun et al.	efficacy	-	yes	serum levels	seizure freq.	-	C + A	114	6	NR	NR	40.3	97.8
Balogou et al.	efficacy	compliance	no	seizure freq.	NR	-	C + A	92	24	0.0	0.0	92.7	97.9
Banu et al.	efficacy	compliance	no	seizure freq.	pill count	-	C	390	12	82.0	18.0	53.0	NR
Berhanu	efficacy	-	no	seizure freq.	-	-	NR	813	24	NR	NR	NR	NA
Bigelow et al.	compliance	-	no	self-reported	-	-	C + A	306	9	46.4	53.6	NA	72.5
Bruno et al.	efficacy	compliance	no	seizure freq.	study withdrawal for any cause	OAE	C + A	596	12	74.0	26.0	31.0	74.0
Colman et al.	efficacy	compliance	no	seizure freq.	self-reported	-	C + A	208	24	57.7	NR	80.0	87.0
Ding et al.	efficacy	cost	no	seizure freq.	1-year treatment cost	-	C + A	150	12	76.7	NR	45.0	NA
Farnarier et al.	efficacy	compliance	no	seizure freq.	NR	OAE	C + A	99	24	61.6	NR	57.4	80.0
Feksi et al.	efficacy	compliance	yes	seizure freq.	serum levels	OAE	C + A	302	12	82.5	NR	25.0 ^c	87.1
Ibida et al.	compliance	-	yes	serum levels	seizure freq.	-	C + A	738	12	78.7	21.3	31.9 (at 3 months)	48.7
Jilek-Aali and Rwiza	efficacy	compliance	no	seizure freq.	NR	-	C + A	164	120	22.0	11.0	52.4 ^d	79.3
Kaiser et al.	efficacy	compliance	no	seizure freq.	NR	-	C + A	85	20	84.7	12.9	35.0 ^b (at 6 months)	65.0
Karande et al.	Evaluation ^a	-	no	seizure freq.	-	-	C	108	24	11.1	NR	4.6	NA
Kengne et al.	efficacy	-	no	seizure freq.	-	-	C + A	224	22	83.0	NR	NR	NA
Koffi et al.	efficacy	compliance	no	seizure freq.	NR	-	C + A	816	15	NR	NR	92.7 (at 3 months)	98.3
Li et al.	efficacy	quality of life	no	seizure freq.	Perception scale; self-reported	-	C + A	207	26	87.4	NR	34.0	NA
Li et al.	compliance	efficacy	yes	rating scale	self-reported	-	C + A	400	12	90.0	0.8	30.1	53.6 ^g
Liu et al.	efficacy	-	no	seizure freq.	seizure freq.	-	C + A	2514	12	79.0	3.6	43.3	86.3 ^e
Mani et al.	efficacy	compliance	no	seizure freq.	pill count/self-reported	OAE	C + A	135	60	67.0	8.5	27.0 ^f	NR
Nimaga et al.	efficacy	tolerance	no	seizure freq.	OAE	Cost/patient	C + A	136	12	70.6	NR	80.0 (at 5 months)	NA
Nizamie et al.	efficacy	compliance	no	seizure freq.	pill count	OAE	A	318	12	67.0	NR	78.4	36.6
Ogunniyi et al.	compliance	efficacy	no	self-reported	-	-	C + A	345	24	42.9	NR	29.7	25.5
Pal et al.	tolerance	compliance	yes	conners scale	pill count	seizure freq.	C	94	21	66.0	4.0	73.0	NR
Placencia et al.	efficacy	compliance	no	seizure freq.	serum levels	OAE	C + A	192	12	72.4	6.8	52.6	67.6
Radhakrishnan et al.	efficacy	tolerance	no	seizure freq.	OAE	%GNP/capita	C + A	972	12	99.5	NA	44.8	NA
Tran et al.	efficacy	compliance	no	seizure freq.	pill count	OAE	A	46	24	39.1	19.6	69	21.6
Tripathi et al.	efficacy	-	yes	cessation of status	-	-	A (over 14 yo)	82	NA	100.0	0.0	68.3 and 73.2 ^g	NA
Voskuil	efficacy	compliance	no	seizure freq.	NR	OAE	NR	100	12	NR	NR	NR	44.0
Wang et al.	efficacy	tolerance	no	seizure freq.	OAE	pill count/self-reported	C + A	532	12	96.2	6.3	42.6	98.0
Wang et al.	efficacy	tolerance	no	seizure freq.	OAE	-	C + A	2455	24	53.9	3.7	26.0	100.0
Watts	efficacy	tolerance	no	seizure freq.	OAE	-	C + A	71	12	87.3	NR	40.0	NA

OAE: occurrence of adverse event; CG: Control Group; NA: not applicable; NR: Not Reported.
Rating scale for compliance outcome: *Excellent*; *Very Good*; *Good*; *Fair*; *Poor*; *Very Poor*. The result presented here concerns only the *Excellent* level.

- ^a Evaluation of a model for the therapeutic management of epilepsy.
- ^b 7.0% over the whole follow-up (20 months).
- ^c 53% of patients who completed the trial were seizure-free in the 6–12 months follow-up period.
- ^d There were different times of duration of treatment. 40.2% of patients received treatment for 10 years.
- ^e Assessed with retention rate: probability of continuing therapy for a given period, estimated by Kaplan–Meier analysis. The result presented here concerns the retention rate at 300 days.
- ^f The result presented here concerns patients who were drug compliant and who had a lifetime total of 30 seizures.
- ^g Efficacy was defined as clinical seizure cessation, and was 68.3% for IV valproate and 73.2% for IV levetiracetam.

Please cite this article as: Jost J, et al, Interventional programs to improve therapeutic management of people with epilepsy in low- and middle-income countries, *Epilepsy Behav* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.01.011>

epilepticus with sodium valproate compared to intravenous levetiracetam [39]. However, because the drugs were not issued free of charge to patients who could not afford the cost of maintenance treatment, they were dropped out from the study.

Concerning the number of different AEDs used, 39% of the programs (12) used only one AED (100% in rural areas), 32% (10) used two types of AEDs (90% (9) in rural areas and 10% (1) in urban areas). A percentage of 26% (8) project used more than three AEDs (38% (3) in rural areas and 63% (5) in urban areas). The vast majority of programs were implemented in rural areas; 78% (25), versus 22% (7) in urban areas. Support (logistics, personnel, material, etc.) for the studies was at primary care level in 75% (24), secondary care level in 6% (2), and tertiary in 16% (5).

3.2. Results of the analysis of the variables of interest

The variables of interest in interventional programs included in this literature review are summarized in Table 3.

3.2.1. Objectives of the studies

In 26 articles (81%), the main research objective was to evaluate the efficacy of treatment, followed in five (16%) by the evaluation of treatment adherence. In one study (3%), assessment of the tolerance was the main objective. Adherence to treatment and tolerance were evaluated principally as secondary goals in 17 (44%) and 13 (33%) respectively. A study in Brazil [32] measured the impact of the intervention on the quality of life of patients (secondary objective).

Finally, three studies (9.7%) [24,28,33] assessed treatment costs.

3.2.2. Populations studied

On average, the programs included 431 ± 593 patients, with a minimum of 46 [35] and a maximum of 2514 [38]. The populations studied were children and adults, without special restrictions on age, in 24 programs (75%), adults alone in three (10%) and children alone also in three (10%). It should be noted that two publications out of 31 (6%) did not mention the age of the study population.

3.2.3. Methods used

Program effectiveness was evaluated by decrease in the number of seizures. However, there was great variability in the time considered necessary before recording a patient as seizure-free. The average time was 17 ± 11 months and ranged from 3 months to 60 months. Median patient monitoring was for 12 months with a range of 6–360 months (mean 18.1 ± 9.94 months). One study followed patients with epilepsy in rural Tanzania over a period of 30 years [16]. This extreme value was not taken into account in calculating the mean follow-up.

Adherence was measured by reporting patient responses (questionnaire, interview) in five studies (23%), by counting the treatment units consumed in six (27%), and from blood level of the active AED in four (18%).

Safety was assessed in 14 studies (44%) by the occurrence of adverse effects due to AED as self-reported by patients and/or questionnaire findings. In one study in India, the effect on the behavior of children (aged 2–18 years with epilepsy in rural areas) of a phenobarbital-based treatment was assessed [23]. In this case, an adaptation of the Conners scale [46] and the preschool behavior screening questionnaires [47] were used as evaluation tools.

Impact on the quality of life of patients was evaluated in a study in Brazil, as measured by individual interviews subjectively focusing on the following different themes: general feeling of improvement, reduced absenteeism at school (for children) and work, social integration at school or work, and sense of independence and autonomy [32]. Improvement in quality of life was quantified before and after the program, with a 6-month period between the baseline and completion.

An economic evaluation was presented in three articles. Treatment costs were expressed as absolute annual cost of processing and logistics in two studies [28,33] and cost relative to the percentage of gross

domestic product (GDP) per capita in one [24]. When the program's impact on the cost of care was evaluated, the measures before/after were used with a 12-month [24] or 24-month [33] period between the two measures. A questionnaire to assess the economic burden was developed taking into account the costs of health care and of travel and also integrating the time taken to go to health centers (stratified by type of health facility) and the time spent on support (also stratified by type of health facility) [33].

3.2.4. Reported results

In terms of efficiency, the percentage of patient seizure-free for 12 months averaged $44.6\% \pm 14.4\%$ and ranged from 25.0% to 78.4%. This standard of efficiency result could be achieved in 11 studies (35.5%) with very low-level evidence (E), six low-level studies (D), two mid-level studies (C1, C2), and two high level studies (B). The efficacy at two years, available in eight studies, all low-level evidence (D), was $50.9\% \pm 29.7\%$, ranging from 4.6% to 92.7%. The average samples size for studies reporting the efficacy results at 12 and 24 months was 536 ± 768 patients, ranging from 46 to 2514.

The occurrence of adverse events (AEs) associated with the use of AED was observed on average in $27.0\% \pm 23.3\%$ of cases (results from 13 studies). Mostly, these effects were not serious and had self-limiting consequences. However, in $2.2\% \pm 3.6\%$, they led to withdrawal of the patient from the study. These AEs were not systematically described (even their management) in three studies (23%). Regarding phenobarbital, of 13 studies reporting AEs, allergic skin reactions (such as rash) and somnolence were the most common, at 46% (6 studies) and 38% (5) respectively. Gingival hyperplasia was the most common AE in studies using phenytoin, at 40% (2). These results are summarized in Table 4.

Regarding compliance, results in 20 studies reported a median of 71.0% with a minimum of 21.6% and a maximum of 100%. Among these studies, 16 (80%) provided low-level evidence (D), one (5%) intermediate level (C2), and three (15%) high level (B). Of studies that reported compliance of less than 70% (mean $44.3\% \pm 17.0\%$), 12.5% were carried out in urban areas (low-level evidence) and 87.5% (7) in rural areas (57% (4) with a low level of evidence, 14% (1) intermediate and 29% (2) of high level). For studies which reported compliance higher than or equal to 70% ($88.2\% \pm 9.0\%$ average compliance), 83% (10) were performed in rural areas (90% (9) of low level of evidence, and 10% (1) of high level) and 17% (2) in an urban area (100% with low level of evidence).

Regarding quality-of-life results, in the study conducted in Brazil [32], 59% of patients reported a significant improvement in their quality of life. School absenteeism due to epileptic seizures was reduced by 19%, and work absenteeism decreased by 17%. However, the authors reported difficulty determining whether the impact on absenteeism was a consequence of changes in epileptic seizures and/or stigma. The proximity of the service, identification of referral contacts, and regular stimulation by information meetings proved to be decisive in the success of interventions.

On average, $70.4\% (\pm 23)$ of initially included patients were still included at the end of the study. In a total of 17 studies (54.8%), more than 20% of subjects were not included in the statistical analysis by study end, a figure that does not include the proportion of subjects lost to follow up. In all the studies, the main causes of attrition were death, migration outside the study area, and the occurrence of significant adverse effects. The average proportion lost to follow up was $9.5\% \pm 8.3\%$, ranging from 0% to 26%.

The cost of annual treatment per patient was US\$ 7 for generic phenobarbital-based therapy in rural areas in Mali, representing 2.1% of the GDP per capita (US\$ 334.2 when the study was performed) [28]. In India, in urban areas the annual cost per patient expressed as the percentage of GDP per capita (US\$ 437.6 when the study was performed) was 4.4% for phenobarbital, 7.1% for diphenylhydantoin, 16.8% for carbamazepine, and 29.5% for valproate [24]. In the same

Please cite this article as: Jost J, et al, Interventional programs to improve therapeutic management of people with epilepsy in low- and middle-income countries, *Epilepsy Behav* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.01.011>

Table 4

Synthesis of results for tolerance of AEDs in the programs identified.

Authors	% of Adverse drug reactions (ADRs)	(N)	% withdraw due to ADR	(N)	PB	PHY	CBZ	VPA
Bruno et al.	17.4	(104)	0	(0)	<u>sleepiness</u> , hyperactivity, depression, loss of balance, <u>rash</u>	NA	NA	NA
Farnarier et al.	3.0	(3)	0	(0)	Phenobarbital rheumatism, <u>rash</u>	NA	NA	NA
Feksi et al.	41.8	(104)	4.3	(13)	hyperactivity, <u>rash</u> , psychosis	NA	rash, worsening of seizure, psychosis, aggressivity	NA
Mani et al.	23.7	(32)	3	(4)	<u>sleepiness</u> , hyperkinesia, dullness	<u>gingival hyperplasia</u> , ataxia	NA	NA
Nimaga et al.	3.1	(3)	0	(0)	phenobarbital rheumatism, <u>rash</u>	NA	NA	NA
Nizamie et al.	8.9	(19)	0	(0)	NR	NR	NR	NR
Pal et al. ^a	28.7	(27)	1.1	(1)	<u>sleepiness</u> , behavioral	sleep disturbance, behavioral disturbance, anorexia/nausea, dizziness	NA	NA
Placencia et al.	74.1	(103)	2.6	(5)	NR	NA	NR	NA
Radhakrishnan et al.	19.8	(192)	0	(0)	NR	NR	NR	NR
Tran et al.	22.2	(4)	0	(0)	<u>sleepiness</u>	NA	NA	NA
Voskuil	73	(32)	0	(0)	<u>sleepiness</u> , drowsiness, weakness, tiredness, ataxia, behavior disturbance, loss of pace and initiatives	NA	NA	NA
Wang et al. 2012	9	(47)	12.5	(2)	NA	NA	NA	drowsiness, fatigue, dizziness, tremor, ataxia, headache, nausea/vomiting, abdominal discomfort, anorexia, memory complaints, hair loss, palpitations, thrombocytopenia, hepatic toxicity
Wang et al. 2006	NR	NR	5	(32)	drowsiness, dizziness, headache, ataxia, anxiety, hyperactivity, gastrointestinal complaints, <u>rash</u>	NA	NA	NA
Watts	26.8	(19)	NR	NR	Exfoliative dermatitis, granulocytopenia, <u>rash</u> , edema, purulent gingivitis	Exfoliative dermatitis, rash, <u>gingival hyperplasia</u>	NA	NA

NA: not applicable; NR: Not Reported; ADR: Adverse Drug Reactions.

^a Study that had assessed the tolerance as a primary objective.

study, therapeutic optimization leading to a reduction in combination therapy saved around US\$ 17 annually per patient. Finally, in rural China, implementation of the program resulted in an average decrease in the annual cost of support of 86% including a significant decrease in the logistical burden [33].

4. Discussion

This literature review of intervention programs implemented in developing countries represents an inventory of initiatives to improve access to treatment among PWE. Since 1989, when the first study in the literature was published, 31 interventional programs have been implemented in 18 countries. A great majority were conducted on the African continent and in Asia, while only 6% of published articles related to Latin America. The geographical distribution of socioeconomic groups of countries may partly explain this observation. Indeed, 85% of countries in the LICs category are in Africa, compared to 12% in Asia and 3% in Latin America. The same goes for the LMICs, of which 36% are in Africa, 16% in Asia, and 12% in Latin America.

The level of evidence of a study characterizes its ability to answer the question posed. Randomized, controlled, blinded clinical trials are the gold standard when it comes to obtaining concrete data with a minimum of potential bias. No program considered here reached level A (prospective, randomized, controlled, blinded), and only 13% were level B (prospective, randomized, controlled, open).

In 2017, we have reached the 20th edition of the WHO's essential drugs list, and phenobarbital remains the AED predominantly used in

the studies considered here (87%). The effectiveness of programs was generally satisfactory, as assessed by reduction in the number of seizures, although many items have not been mastered and may therefore affect the final efficiency result.

Phenobarbital remains one of the most widely used antiepileptic drugs worldwide. Data suggest that phenobarbital is as effective as other first-line AEDs, with an advantageous cost-benefit ratio and apparently no more severe side effects. Until now, this first-line treatment which is increasingly forsaken in developed countries, still has a major role to play in developing countries.

One of the key elements was the high variation in adherence among programs. Poor adherence has strong negative effect on results. Mani et al. [26] categorized patients into two groups for the final statistical evaluation of efficacy. One group was composed of the most adherent patients, and the other comprised patients who were poorly adherent. Among the first group, 58% were seizure-free for 12 months, versus 31% of the nonadherent patients. The following many reasons are reported to contribute to lack of adherence: long distances to distribution points, perception of improvement after a few weeks of treatment leading to stopping, worsening of the condition (side effects), negative beliefs, lack of support and encouragement from friends and family, forgetting to participate in the program, migration outside the study zone, affordability, taking traditional medicines after consultation with a healer, etc. In addition, the extent of occurrence of seizures during the monitoring period was often revealed as an issue when interviewing patients. Lengthy periods between visits (1 month to 6 months) can generate a recall bias, particularly with regard to seizures

Please cite this article as: Jost J, et al, Interventional programs to improve therapeutic management of people with epilepsy in low- and middle-income countries, *Epilepsy Behav* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.01.011>

with much less obvious symptoms than generalized tonic–clonic seizures, generalized seizures of the absent type, myoclonic or atonic, and partial.

Compliance and overall efficiency were good in studies that reported distribution of AEDs month by month at specific points and in every village, reducing the costs and time spent traveling [26]. Other positive factors were financial support, reminders by telephone or mail, and home visits to ensure that people who miss an appointment receive treatment [40]. Illiteracy was also identified as potentially affecting adherence results. For these patients, Watts [14] proposed illustrations to help them understand the dosages and follow instructions. In 29% of the studies, adherence to treatment was assessed by counting therapeutic unit consumed. Although, this is simple to implement, it is prone to many measurement errors. Blood level testing is the most reliable method, but its cost and the need for technical facilities are major obstacles.

In this review of the literature, publication bias was significant and may disrupt the interpretation of results. All programs reported the importance of ensuring that the definition of epilepsy is clear and consensual. Similarly, each epilepsy diagnosis has been confirmed by a trained member of staff (neurologist, neuropsychiatrist, trained doctor). However, the choice of AEDs used was determined by cost and availability rather than the type of epilepsy and/or the patient's profile (age, comorbidities, etc.). Thus, phenobarbital was often used for generalized and focal seizures, and the alternatives were not feasible in many cases. The form of epilepsy was mostly the generalized form of tonic–clonic disease, which is easily identifiable but can lead to significant selection bias in the interpretation of efficacy results. Questions arise over full and effective care of absence type epilepsy, including very low use of sodium valproate. The presence of a control group and randomization of subjects were not priorities in the implementation of programs. On the other hand, durations and frequency of monitoring were very heterogeneous, making comparisons difficult. To this must be added heterogeneity in the primary endpoint for the efficacy of AEDs. Indeed, the period during which the subjects had no more seizures (as a measure of the effectiveness of treatment) ranged from a few months (minimum 3, 4, or 6) to 12, 18 or 22, 26, 60 months.

Finally, an almost constant observation of all the programs was the absence of therapeutic drug monitoring and adaptation/optimization of treatment dose. This could increase the risk of treatment failure and occurrence of preventable adverse effects, accentuating mistrust and rejection of “Western” therapy by many people in developing countries. This practice is relatively expensive and often performed only at tertiary levels of care [19]. In addition, the management of adverse events related to AEDs was not identified as an important aspect of many programs, which contributes to difficulty interpreting the effectiveness of treatments. Heterogeneity has also been observed in the collection of adverse events and their categorization. For example, drowsiness, a common and often self-limiting side effect of phenobarbital was in some cases recorded as an adverse event while in others it was not considered. Interactions with other drugs, alcohol and/or traditional treatments (plants, potions, etc.) have not been described. St. John's wort and even grapefruit juice (enzyme inhibitor of cytochrome P450) are known to disrupt drug pharmacokinetics. Medicinal plants, some as yet unknown, may cause substantial bias and confusion regarding the effectiveness of AEDs.

Logistically, location limited the performance of programs. Difficulties with access were common, particularly in rural areas. Adequately equipped health facilities and diagnostic tools (electroencephalography [EEG]) were extremely limited and costly. Some authors also reported a high turnover of personnel involved in projects resulting in a waste of time and money including training and coaching. Overall, we find that the majority of provision of antiepileptic programs was not designed in the most optimal way to assess its effectiveness. The main objective of these projects was primarily improvement in the availability and/or accessibility of treatments for epilepsy. Concerning the place of implementation of the program, the community approach recommended by

WHO was the most widely used and most effective due its proximity to patients, especially when involving medical personnel already established in the study area.

The recruitment phase and the methods used for this step were key elements in the success of a program, especially in terms of its impact on the population (percentage of participation and membership). Approaches used varied from advertising in a local newspaper to public meetings and commercial radio.

Involvement and targeted training of nurses in diagnosis and therapeutic management were relatively effective [34]. Such personnel outnumber physicians, and may reach people more widespread geographically, although in some countries logistical and economic aspects are problematical [20]. Generally, the level of evidence of the effectiveness of experimental programs to support PWE was low, but the vast majority of these programs were not designed in an optimal way to assess effectiveness in the populations studied.

The AEDs used in these studies have all been proven in well-conducted clinical trials to be effective for epilepsy, and their safety profiles are well-known, even if the benefit/risk in a particular population is not automatically generalizable to all populations (e.g., risk of Stevens–Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis with carbamazepine or lamotrigine in Asian populations [48–50]). The resulting question is “should the effectiveness of a program to reduce the treatment gap be quantified by only the proportion of subjects free of seizure?” The number of subjects covered and following the entire program is an indicator less subject to confounding factors such as drug/food interactions. However, a target population of a program is often constrained by financial issues. Adherence to a program (as a whole) and adherence to treatment are two concepts to differentiate particularly as improvement options are not identical from one concept to another. Adherence to AEDs can be improved by therapeutic patient education (that helps patients acquire or maintain the skills they need to manage their life with epilepsy in the best possible way, WHO definition). Home visits and the establishment of facilities directly in villages showed relevant efficiency. Finally, a crucial element not to be missed and ethically essential is to ensure the sustainability of the supply of AEDs after the evaluation phase. Homogenization and standardization of monitoring and evaluation of programs with relevant output, outcome, and impact indicators would lead to strengthen comparison and enable meta-analysis.

Ethical statement

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.

Conflicts of interest statement

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

References

- [1] Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia* 2010; 51(5):883–90.
- [2] GBD 2013 Risk Factors Collaborators Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet* 2015;386(10010):2287–323.
- [3] Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. *Lancet* 2006; 367(9516):1087–100.
- [4] Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy — a review. *Epilepsy Res* 2009;85(1):31–45.
- [5] Ba-Diop A, Marin B, Druet-Cabanac M, Nguougou EB, Newton CR, Preux P-M. Epidemiology, causes, and treatment of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol* 2014;13(10):1029–44.
- [6] Newton CR, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet* 2012; 380(9848):1193–201.

Please cite this article as: Jost J, et al, Interventional programs to improve therapeutic management of people with epilepsy in low- and middle-income countries, *Epilepsy Behav* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.01.011>

- [7] Mann MW, Pons G. Drug resistance in partial epilepsy: epidemiology, mechanisms, pharmacogenetics and therapeutical aspects. *Neurochirurgie* 2008;54(3):259–64.
- [8] Kale R. Global campaign against epilepsy: the treatment gap. *Epilepsia* 2002; 43(Suppl. 6):31–3.
- [9] Mbuba CK, Ngugi AK, Newton CR, Carter JA. The epilepsy treatment gap in developing countries: a systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies. *Epilepsia* 2008;49(9):1491–503.
- [10] Meinardi H, Scott RA, Reis R, On Behalf Of The ILAE Commission on the Developing World JWASS. The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. *Epilepsia* 2001;42(1):136–49.
- [11] Newton CR, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet* 29 2012; 380(9848):1193–201.
- [12] Ratsimbazafy V. Treatment gap for people living with epilepsy in Madagascar. *Trop Doct* 2011;41(1):38–9.
- [13] Meyer A-C, Dua T, Ma J, Saxena S, Birbeck G. Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2010;88(4):260–6.
- [14] Watts AE. A model for managing epilepsy in a rural community in Africa. *BMJ* 1989; 298(6676):805–7.
- [15] Feksi AT, Kaamugisha J, Sander JWAS, Shorvon SD, Gatiti S. Comprehensive primary health care antiepileptic drug treatment programme in rural and semi-urban Kenya. (ICBERG (International Community-based Epilepsy Research Group)) *Lancet* 1991; 337(8738):406–9.
- [16] Jilek-Aall L, Rwiza HT. Prognosis of epilepsy in a rural African community: a 30-year follow-up of 164 patients in an outpatient clinic in rural Tanzania. *Epilepsia* 1992; 33(4):645–50.
- [17] Placencia M, Sander JWAS, Shorvon SD, Roman M, Alarcon F, Bimos C, et al. Antiepileptic drug treatment in a community health care setting in northern Ecuador: a prospective 12-month assessment. *Epilepsy Res* 1993;14(3):237–44.
- [18] Voskuil PH. A survey of 100 patients in a primary health care setting in Liberia. *Trop Geogr Med* 1994;46(3 Suppl):S18–9.
- [19] Karande SC, Dalvi SS, Kshirsagar NA. Shortcomings in the pharmacotherapy of epileptic children in Bombay, India. *J Trop Pediatr* 1995;41(4):247–9.
- [20] Coleman R, Gill G, Wilkinson D. Noncommunicable disease management in resource-poor settings: a primary care model from rural South Africa. *Bull World Health Organ* 1998;76(6):633–40.
- [21] Ogunniyi A, Oluwole OS, Osuntokun BO. Two-year remission in Nigerian epileptics. *East Afr Med J* 1998;75(7):392–5.
- [22] Kaiser C, Asaba G, Mugisa C, Kipp W, Kasoro S, Rubaale T, et al. Antiepileptic drug treatment in rural Africa: involving the community. *Trop Doct* 1998;28(2):73–7.
- [23] Pal DK, Das T, Chaudhury G, Johnson AL, Neville BGR. Randomised controlled trial to assess acceptability of phenobarbital for childhood epilepsy in rural India. *Lancet* 1998;351(9095):19–23.
- [24] Radhakrishnan K, Nayak SD, Kumar SP, Sarma PS. Profile of antiepileptic pharmacotherapy in a tertiary referral center in South India: a pharmacoepidemiologic and pharmaco-economic study. *Epilepsia* 1999;40(2):179–85.
- [25] Adamolekun B, Mielke J, Ball D, Mundanda T. An evaluation of the management of epilepsy by primary health care nurses in Chitungwiza, Zimbabwe. *Epilepsy Res* 2000;39(3):177–81.
- [26] Mani KS, Rangan G, Srinivas HV, Sridharan VS, Subbakrishna DK. Epilepsy control with phenobarbital or phenytoin in rural south India: the Yelandur study. *Lancet* 2001;357(9265):1316–20.
- [27] Farnarier G, Nimaga K, Desplats D, Doumbo O. Treatment of epilepsy in rural areas in Mali. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158(8–9):815–8.
- [28] Nimaga K, Desplats D, Doumbo O, Farnarier G. Treatment with phenobarbital and monitoring of epileptic patients in rural Mali. *Bull World Health Organ* 2002; 80(7):532–7.
- [29] Berhanu S, Prevett M. Treatment of epilepsy in rural Ethiopia: 2 year follow-up. *Ethiop J Health Dev* 2004;31–4.
- [30] Wang WZ, Wu JZ, Ma GY, Dai XY, Yang B, Wang TP, et al. Efficacy assessment of phenobarbital in epilepsy: a large community-based intervention trial in rural China. *Lancet Neurol* 2006;5(1):46–52.
- [31] Balogou AAK, Grunitzky EK, Belo M, Sankaredja M, Djagba DD, Tatagan-Agbi K, et al. Management of epilepsy patients in Batamariba district, Togo. *Acta Neurol Scand* 2007;116(4):211–6.
- [32] Li LM, Fernandes PT, Noronha ALA, Marques LHN, Borges MA, Borges K, et al. Demonstration project on epilepsy in Brazil: outcome assessment. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65(Suppl. 1):58–62.
- [33] Ding D, Hong Z, Chen GS, Dai XY, Wu JZ, Wang WZ, et al. Primary care treatment of epilepsy with phenobarbital in rural China: cost-outcome analysis from the WHO/ILAE/IBE global campaign against epilepsy demonstration project. *Epilepsia* 2008; 49(3):535–9.
- [34] Kengne AP, Fezeu LL, Awah PK, 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):1639–42.
- [35] Tran D-S, Zen J, Strobel M, Odermatt P, Preux P-M, Huc P, et al. The challenge of epilepsy control in deprived settings: low compliance and high fatality rates during a community-based phenobarbital program in rural Laos. *Epilepsia* 2008;49(3):539–40.
- [36] Koffi BAA, Kodjo GE, Adodo A, Komi A, Mofou B. Evolution of epilepsy therapeutic gap in 6 peripheral care units in Togo. *Mali Méd* 2009;24(1):39–43.
- [37] Nizamie SH, Akthar S, Banerjee I, Goyal N. Health care delivery model in epilepsy to reduce treatment gap: World Health Organization study from a rural tribal population of India. *Epilepsy Res* 2009;84(2–3):146–52.
- [38] Liu H-J, Li P, Wei Q. Magnetic N-succinyl chitosan/alginate beads for carbamazepine delivery. *Drug Dev Ind Pharm* 2010;36(11):1286–94.
- [39] Tripathi M, Vibha D, Choudhary N, Prasad K, Srivastava MVP, Bhatia R, et al. Management of refractory status epilepticus at a tertiary care centre in a developing country. *Seizure* 2010;19(2):109–11.
- [40] Banu SH, Khan NZ, Hossain M, Ferdousi S, Boyd S, Scott RC, et al. Prediction of seizure outcome in childhood epilepsies in countries with limited resources: a prospective study. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(10):918–24.
- [41] Bruno E, Nimaga K, Foba I, Vignoles P, Genton P, Doumbo O, et al. Results of an action-research on epilepsy in rural Mali. *PLoS One* 2012;7(8):e44469.
- [42] Wang W, Wu J, Li S, Ru X, Zheng J, Zhu S, et al. Sodium valproate for epilepsy in rural China: an efficacy and safety assessment in primary care. *Epilepsy Res* 2012;102(3): 201–5.
- [43] Li J, Si Y, Hu J, Liu L, Deng Y, He J, et al. Enhancing medical compliance of patients with convulsive epilepsy in rural community: a randomized intervention trial. *Epilepsia* 2013;54(11):1988–96.
- [44] Bigelow J, Singh V, Singh M. Medication adherence in patients with epilepsy after a single neurologist visit in rural India. *Epilepsy Behav* 2013;29(2):412–5.
- [45] Ibinda F, Mbuba CK, Kariuki SM, Chengo E, Ngugi AK, Odhiambo R, et al. Evaluation of Kilifi epilepsy education programme: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2014;55(2):344–52.
- [46] Werry JS, Sprague RL, Cohen MN. Connors' teacher rating scale for use in drug studies with children – an empirical study. *J Abnorm Child Psychol* 1975;3(3):217–29.
- [47] Richman N, Graham PJ. A behavioural screening questionnaire for use with three-year-old children. Preliminary findings. *J Child Psychol Psychiatry* 1971;12(1):5–33.
- [48] Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology* 1997;49(2):542–6.
- [49] Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 2005;64(7):1134–8.
- [50] Hung S-I, Chung W-H, Jee S-H, Chen W-C, Chang Y-T, Lee W-R, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16(4):297–306.

Please cite this article as: Jost J, et al, Interventional programs to improve therapeutic management of people with epilepsy in low- and middle-income countries, *Epilepsy Behav* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.01.011>

1 Déterminants sociaux identifiés

Au travers de cette revue de la littérature, plusieurs déterminants sociaux ont été identifiés comme des leviers potentiellement efficaces pour améliorer le déficit thérapeutique et également améliorer l'adhésion thérapeutique des personnes vivant avec l'épilepsie dans des pays à ressources limitées. Pour rappel, l'adhésion à un traitement est habituellement définie par le degré avec lequel le comportement de la personne coïncide avec les recommandations prescrites. Elle peut être séparée en trois composantes : l'acceptation, la persistance et l'observance.

1.1 Améliorer l'accessibilité géographique

L'approche communautaire recommandée par l'OMS était la plus largement utilisée et la plus efficace en raison de sa proximité avec les patients, en particulier lorsque le personnel médical déjà établi dans la zone d'étude est impliqué. Les visites à domicile et la mise en place d'installations directement dans les villages ont montré une efficacité pertinente. L'initiative de Yelandur a montré une bonne efficacité globale avec une distribution des antiépileptiques mois par mois à des points spécifiques et dans chaque village, réduisant ainsi les coûts indirects (Mani et al., 2001).

Cette accessibilité géographique peut également avoir un impact sur la persistance dans l'adhésion à un traitement chronique. Des facteurs positifs ont été identifiés notamment des rappels par téléphone ou par courrier postal et des visites à domicile pour entretenir et soutenir l'adhésion au traitement (Banu et al., 2012).

1.2 Améliorer l'accessibilité économique

L'utilisation du phénobarbital pour son aspect coût-efficace, la prise en charge des coûts directs et indirects ont permis d'obtenir des résultats positifs.

Le coût du traitement annuel par patient était de 7 \$US pour du phénobarbital dans les zones rurales du Mali, ce qui représente 2,1 % du PIB par habitant (334,2 \$US lorsque l'étude a été réalisée) (Nimaga et al., 2002). Dans l'étude de Balogou réalisée en 2007 au Togo, les comprimés de phénobarbital ont été distribués directement au patient et gratuitement, réduisant la distance moyenne d'approvisionnement de 5,8 km à 0 km et réduisant le coût indirect à 0 \$US. Cette approche a permis, sur un effectif faible (92), d'atteindre un taux de 92,7% de sujets sans crises à 24 mois et une adhésion de 97,9% (Balogou et al., 2007).

Plusieurs auteurs avancent que le coût d'un traitement par phénobarbital peut être assumé par les patients ; il faut néanmoins repositionner cette affirmation dans un contexte plus global. Les comorbidités (pré-existantes et induites par l'épilepsie) représentent également une charge financière non négligeable. Enfin, les coûts indirects (notamment de transport) et l'éloignement des points de dispensations des médicaments sont des freins importants qui nuisent à la persistance globale.

1.3 Impliquer davantage les ressources paramédicales et pharmaceutiques et mutualiser les ressources

Si nous considérons la prise en charge de l'épilepsie comme un processus longitudinal, la majorité des efforts ont été concentrés sur l'identification des patients, l'amélioration de la sensibilisation de la population et l'amélioration de l'approvisionnement en médicaments. Toutefois, le déficit thérapeutique reste élevé. La prise en charge de ces patients pourrait être améliorée par d'autres moyens à différents stades de ce processus. Le personnel médical et

non médical communautaire est apparu comme une ressource indispensable et contributive au succès de par leurs contacts réguliers avec les patients, mais n'ont souvent pas suffisamment de connaissances ou de formation pour ces maladies chroniques. Ces professionnels souvent cités sont les infirmiers, les sages-femmes mais rarement les pharmaciens.

L'émergence des maladies chroniques telles que le diabète et l'hypertension artérielle touchant un nombre croissant voire exponentiel des populations des pays en développement, nécessite la mise en place de programmes de prise en charge et de prévention. L'évolution spatio-temporelle de ces profils pathologiques peut être extrapolée à la trajectoire de l'épilepsie. Aussi, les campagnes préventives et curatives ont un intérêt certain à collaborer en réseaux et penser une approche multi-pathologies. Cette approche est corroborée par l'étude de Mani (Yelandur Study) et celle de Colman qui ont, entre autres, montré une efficacité de prise en charge du diabète, de l'hypertension, de l'asthme et de l'épilepsie par des infirmières et la mise en place de protocoles standardisés (Mani et al., 2001; Colman et al., 1998).

La mutualisation des ressources et la coordination des moyens ont permis d'augmenter efficacement la capacité de prise en charge de maladies chroniques.

1.4 Éduquer le patient par des approches d'éducation thérapeutique

L'un des éléments clés était la grande variation du taux d'adhésion entre les programmes. Une mauvaise adhésion a un effet négatif important sur les résultats. Les raisons suivantes sont évoquées : longues distances jusqu'aux points de distribution, perception d'une amélioration après quelques semaines de traitement menant à l'arrêt, aggravation de l'état (effets indésirables).

Dans les pays développés, l'éducation thérapeutique du patient est en plein essor et fait partie intégrante et de façon permanente de la stratégie thérapeutique et donc de la prise en charge du patient. Il s'agit d'une activité complémentaire des traitements et des soins qui fait appel aux sciences de l'éducation, sociales et comportementales. Ces méthodes ont déjà été expérimentées en 2014 à Kilifi (Kenya), en évaluant l'impact d'un programme d'éducation sur l'amélioration de l'adhésion thérapeutique (Ibinda et al., 2014). Bien que les auteurs n'aient montré aucune différence statistiquement significative entre le groupe intervention et le groupe contrôle, une amélioration globale de l'adhésion de 40% à la fin de la période de suivi a été objectivée. Les auteurs avancent des hypothèses selon lesquelles l'amélioration de l'observance et la non différence entre les deux groupes peut avoir été liée à des facteurs autres que l'intervention, comme un accès limité aux antiépileptiques et hétérogène entre les groupes, une période de suivi trop courte, un partage des connaissances entre les groupes. Cette dernière hypothèse, bien qu'en défaveur d'un point de vue épidémiologique pour quantifier l'intervention, est très encourageante sur la portée de l'éducation thérapeutique notamment sur la composante acceptation de l'adhésion. La persistance est, probablement, le paramètre qui a été le plus défavorisé par une période d'observation trop courte dans la mise en évidence d'un impact bénéfique du programme éducatif sur l'adhésion.

VI. Chapitre 5 : Qualité des antiépileptiques disponibles en Afrique sub-saharienne

1 Généralités

Par qualité d'un médicament nous entendons la bonne molécule, à la bonne teneur mais également des caractéristiques pharmaceutiques conformes. Cela signifie entre autres que la dissolution, la résistance à l'usure, l'uniformité de masse et de teneur doivent répondre à des spécifications bien précises. Par ailleurs, un médicament de qualité doit présenter une innocuité vis-à-vis du patient. De ce fait, il doit être exempt de molécules potentiellement toxiques (molécules de dégradation, mauvais excipients, solvants résiduels, etc.). Ces défauts peuvent avoir des origines multiples et apparaître à toutes les étapes de la vie d'un médicament : production, transport, stockage. Il est donc important de rechercher sur le plan qualitatif et quantitatif ces éléments surtout dans des pays où les températures, les taux d'humidité et l'exposition aux ultraviolets sont importants, et où la chaîne complète du circuit du médicament n'est pas intégralement maîtrisée. Les bonnes pratiques de fabrication permettent de définir en partie les recommandations pour le stockage d'un médicament. Il est généralement admis que le lieu de stockage doit être sous une humidité relative comprise entre 40 et 75% et à des températures inférieures à 25 / 30°C. Afin de déterminer les dates limites d'utilisation, des études de stabilité sont effectuées par les laboratoires fabricants. Le programme de contrôle de la stabilité est conçu en tenant compte du marché visé et des caractéristiques climatiques de la région où le produit est utilisé. Ces études de stabilité sont régies par les recommandations afférentes de l'OMS. Un stockage prolongé en dehors de ces limites est considéré comme étant de mauvaises conditions et potentiellement dommageables

pour la qualité intrinsèque des médicaments. En Afrique, les taux d'humidité relative sont souvent supérieurs à 80% et les températures dépassent souvent les 30°C.

La fabrication d'un médicament nécessite de nombreuses étapes. A chacune d'entre elles, une erreur, même minime, peut influencer de façon significative la qualité. Les matières premières, les étapes de fabrication, la libération des lots, le stockage et le transport sont autant d'étapes clés où la qualité peut être impactée. Le premier acteur ayant un rôle primordial dans l'élaboration d'un médicament est le fabricant. Il doit tenir compte de multiples facteurs. Le premier étant la bonne qualité des matières premières : principe(s) actif(s) et excipient(s) rentrant dans la composition. Il doit s'assurer que leur obtention, leur stockage et leur transport sont conformes pour ne pas en altérer la qualité, et il est responsable du contrôle de la qualité des matières premières qu'il utilise. Le laboratoire fabricant est contraint à respecter les bonnes pratiques de fabrication.

Les systèmes de santé en Afrique sont aussi disparates que l'état sanitaire des populations. Une grande partie de ces pays sont sous l'influence du poids de l'héritage colonial avec les deux influences majoritaires françaises et anglo-saxonnes. A l'intérieur d'un pays il existe des disparités notamment entre les zones rurales et urbaines où les structures de délivrances ne sont pas identiques. Pour exemple, un patient peut se procurer des traitements en zone urbaine dans des hôpitaux, des cliniques et des pharmacies. En zone rurale, la distribution des médicaments est généralement réalisée par des dispensaires, des petites pharmacies, des centres de santé de base ou des dépôts pharmaceutiques. Dans la grande majorité, les personnes responsables de cette distribution n'ont pas ou très peu de formation sur les bonnes pratiques de gestion et de distribution des médicaments. De même, le secteur illicite impacte les deux zones et représente une filière qui touche préférentiellement les populations les plus

démunies, plus exposées aux risques des médicaments de moindre qualité.

Les résultats des études précédentes ont montré une forte proportion de médicaments de mauvaise qualité et ont suggéré plusieurs pistes étiologiques. Cependant, elles n'ont porté que sur un seul pays à la fois, voire pour certaines, sur une seule molécule. De même, leurs méthodes d'analyses et d'échantillonnages n'étaient pas comparables (suivis des pharmacopées ou non, protocoles internes, etc.). Les zones urbaines et rurales, pourtant très différentes (conditions de stockage, éloignement des populations, accessibilité, présence de personnels formés, etc.) n'ont pas été systématiquement investiguées.

Devant ce constat et pour compléter les données existantes, le programme QUAEDAf (*Quality of AntiEpileptic Drugs in sub-Saharan Africa*) étude épidémiologique observationnelle transversale multicentrique a été mise en place en Afrique sub-Saharienne dans le but d'évaluer la qualité de tous les antiépileptiques disponibles en bout de chaîne de dispensation, dans tous types de structures. Ce programme a été réalisé en collaboration avec le laboratoire de contrôle qualité des médicaments, CHMP, pré-qualifié par l'OMS et l'institut de Chimie de Clermont-Ferrand, UMR CNRS 6296, plateforme de spectrométrie de masse et de résonance magnétique nucléaire.

2 Présentation du programme QUAEDAf

2.1 Objectifs du programme

- Mesurer la qualité des antiépileptiques en Afrique subsaharienne en bout de chaîne de distribution dans les différentes structures de dispensation, officielles et non officielles.

(OBJECTIF SPECIFIQUE de la thèse, résultats présentés dans le chapitre 5)

- Cartographier la qualité des antiépileptiques dans les zones d'étude, stratifiée selon le type de structure de dispensation des médicaments.

- Mesurer l'association de variables d'exposition relevées sur le terrain (qualité de l'emballage primaire et secondaire, qualité de la notice, conditions de stockage et conditions climatiques) avec la qualité des antiépileptiques. **(OBJECTIF SPECIFIQUE de la thèse, résultats présentés dans le chapitre 5)**

- Étudier les connaissances et pratiques concernant l'épilepsie et les antiépileptiques des professionnels de santé de la chaîne de distribution qui dispensent des médicaments et sont en contact direct avec les patients atteints d'épilepsie.

- Mesurer la disponibilité, le coût et l'accessibilité financière des antiépileptiques. **(OBJECTIF SPECIFIQUE de la thèse, résultats présentés dans le chapitre 6)**

Une étude ancillaire au programme QUAEDAf a été mise en place, STAETrop, *Stability of AntiEpileptic drugs under Tropical conditions*, avec pour objectif d'évaluer la stabilité des antiépileptiques soumis à des facteurs environnementaux définis, reflétant les conditions majoritairement observées en zones tropicales **(OBJECTIF SPECIFIQUE de la thèse, résultats présentés dans le chapitre 5)**

2.2 Méthode

2.2.1 Description du choix des zones d'étude du programme

Un total de neuf pays africains a été inclus dans le programme, six en zone francophone : Le Gabon, le Congo, le Bénin, Madagascar, le Burkina Faso et le Burundi et trois en zone anglophone : le Kenya, l'Afrique du Sud et le Rwanda (Figure 7). Cette répartition en deux grands groupes, anglophone et francophone, permet d'avoir une représentativité des systèmes pharmaceutiques (approvisionnement, distribution, régulation du marché, promotion des génériques, législation, etc.) principaux en Afrique issus de la colonisation et des fonctionnements économiques et commerciaux adoptés à cette époque. La législation pharmaceutique des pays francophones prévoit une distribution largement encadrée par l'État, la législation des pays anglophones, plus libérale, laisse une marge de manœuvre importante aux acteurs investis dans l'importation et la distribution des médicaments.

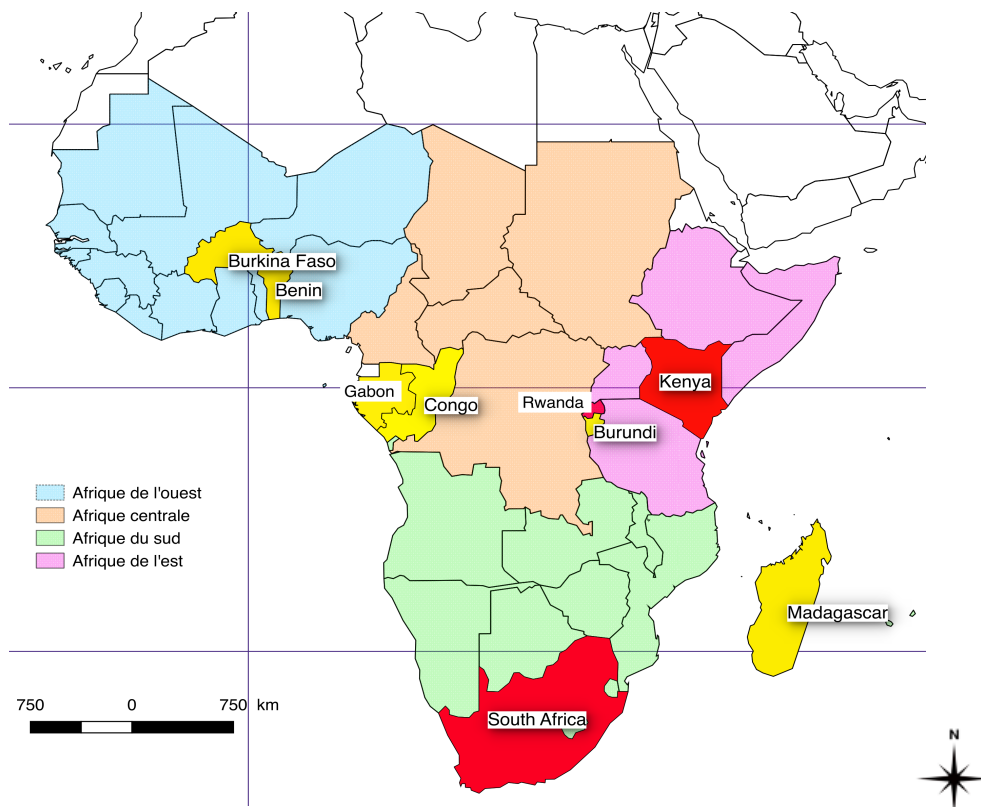


Figure 7 : Pays inclus dans le programme QUAEDAf (en jaune les pays francophones, en rouge les pays anglophones)

La répartition des pays inclus permet également d'avoir un échantillon représentatif des niveaux socio-économiques des pays (catégorisés sur les tranches de la classification opérationnelle proposée par la Banque mondiale) et des communautés économiques auxquelles souscrivent ces pays, témoins de stratégies commerciales intra-régionales communes notamment pour le secteur pharmaceutique (Figure 8).

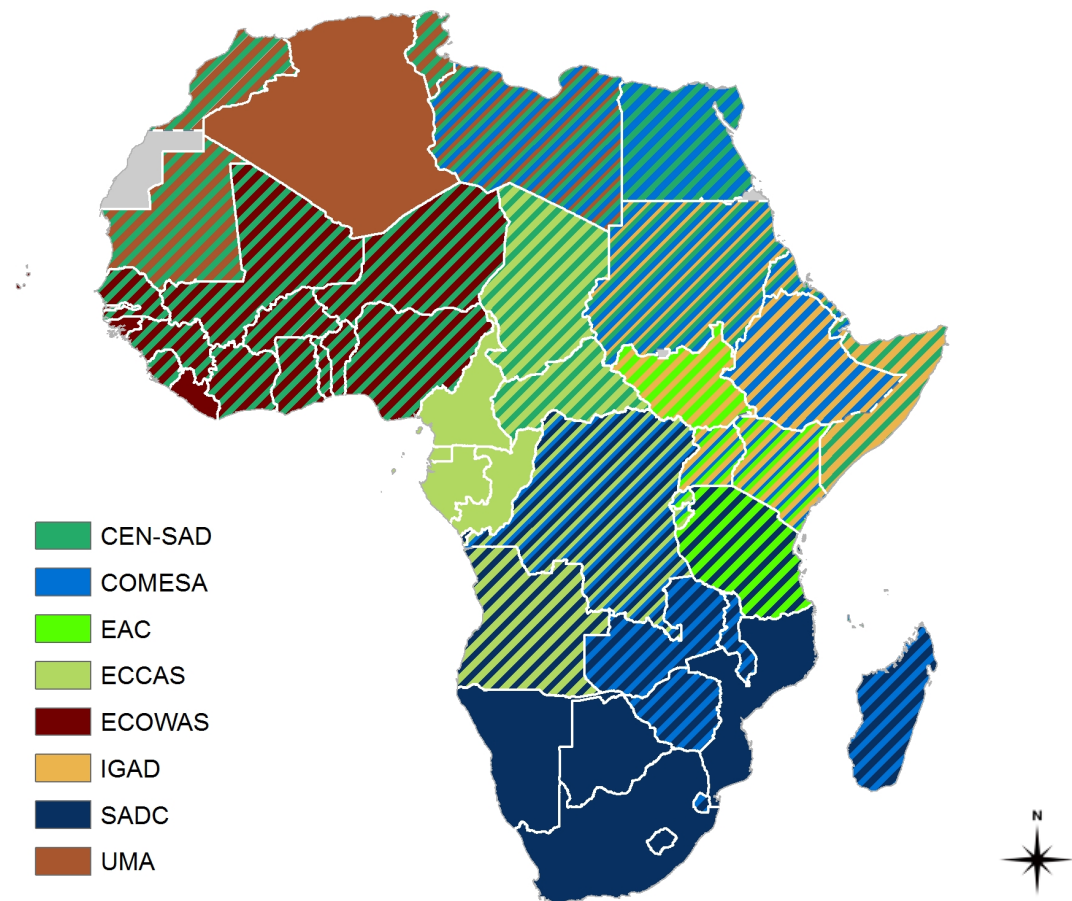


Figure 8 : Communautés Économiques Régionales en Afrique (source : Nations Unis, Commission économique pour l'Afrique)

Un total de huit communautés économiques régionales existent en Afrique : l'Union du Maghreb arabe (UMA), la Communauté des États de l'Afrique de l'Ouest (ECOWAS), la Communauté économique des États de l'Afrique centrale (ECCAS), le Marché commun de l'Afrique de l'Est et de l'Afrique australe (COMESA), la Communauté de développement de

l'Afrique australe (SADC), la communauté d'Afrique de l'Est (EAC), l'Autorité intergouvernementale pour le développement (IGAD) et la Communauté des États sahélo-sahariens (CEN-SAD).

Les caractéristiques des pays inclus dans le programme QUAEDAf présentées dans le Tableau 6 ont été obtenues à partir des données publiées par la Banque Mondiale et celles des Nations Unies.

Tableau 6 : Caractéristiques des pays inclus dans le programme QUAEDAF

	Année	Benin	Burkina-Faso	Kenya	Gabon	Congo Rep,	Burundi	Madagascar	Rwanda	Afrique du Sud	Monde
Capitale		Porto-Novo	Ouagadougou	Nairobi	Libreville	Brazzaville	Bujumbura	Antananarivo	Kigali	Pretoria	-
Langue officielle		Français	Français	Anglais	Français	Français	Français	Français	Anglais	Anglais	-
Développement											
Indice de développement humain	2015	0,485	0,402	0,555	0,697	0,592	0,404	0,512	0,498	0,666	0,717
Rang de l'indice de développement humain (/196)	2015	175	193	154	117	143	192	166	167	127	-
Caractéristiques démographiques											
Population, total (millions)	2017	11,1	19,2	49,7	2,0	5,2	10,8	25,6	12,2	56,7	7530
Population Rurale (% de total population)	2017	55,2	68,5	73,5	12,5	33,8	87,3	63,6	69,3	34,2	45,3
Population Urbaine (% de total population)	2017	44,8	31,5	26,5	87,5	66,2	12,7	36,4	30,7	65,8	54,7
Espérance de vie à la naissance, total (années)	2016	60,9	60,4	67,0	66,1	64,6	57,4	65,9	67,1	62,7	72,0
Caractéristiques économiques											
Catégorie par revenu de la Banque Mondiale	2017	LIC	LIC	LMIC	UMIC	LMIC	LIC	LIC	LIC	UMIC	-
RNB par habitant, PPA (current international \$)	2017	2266	1869	3285	18183	5359	771	1869	2035	13497	16926
PIB par habitant, PPA (current international \$)	2017	2260	1810	3250	17010	4880	770	1510	1990	13090	16961
Communauté économique régionale		CENSAD ; ECOWAS	CENSAD ; ECOWAS	EAC ; IGAD ; COMESA	ECCAS	ECCAS	EAC ; COMESA ; ECCAS	SADC ; COMESA	EAC ; COMESA ; ECCAS	SADC	
Caractéristiques de santé											
Médecin (pour 1000 personnes)	-	0,153 (2016)	0,047 (2010)	0,204 (2014)	0,406 (2016)	0,095 (2010)	0,052 (2000)	0,161 (2010)	0,064 (2015)	0,818 (2016)	1,857 (2013)
Dépenses de santé, total (% du PIB)	2015	3,9	5,4	5,2	2,7	3,4	8,2	5,3	7,9	8,2	9,9
Dépenses de santé par habitant, PPA (current international \$)	2015	84,4	96,1	157,2	480,8	202,6	63,7	76,7	143,2	1086,4	1300,1
Reste à charge pour les dépenses de santé (% du total des dépenses de santé)	2015	40,5	36,1	33,4	25,9	43,8	19,1	21,6	25,9	7,7	18,1

PPA : Parité de Pouvoir d'Achat ; RNB : Revenu National Brut ; PIB : Produit Intérieur Brut ; LIC : Low Income Country ; LMIC : Lower-Middle Income Country ; UMIC : Upper-Middle Income Country.

Les conditions environnementales sont les variables principales suspectées d'influencer la qualité des médicaments. Dans la Figure 9 ci-dessous sont représentées les précipitations mensuelles (moyennes des mois de juin et juillet 2018 pour exemples). Tous les pays africains ne sont pas soumis aux mêmes conditions climatiques. La répartition géographique des pays inclus permet d'avoir des zones à forte exposition aux précipitations et d'autres non, ce qui permettra d'évaluer cette variable dans la mesure d'association avec la qualité des médicaments.

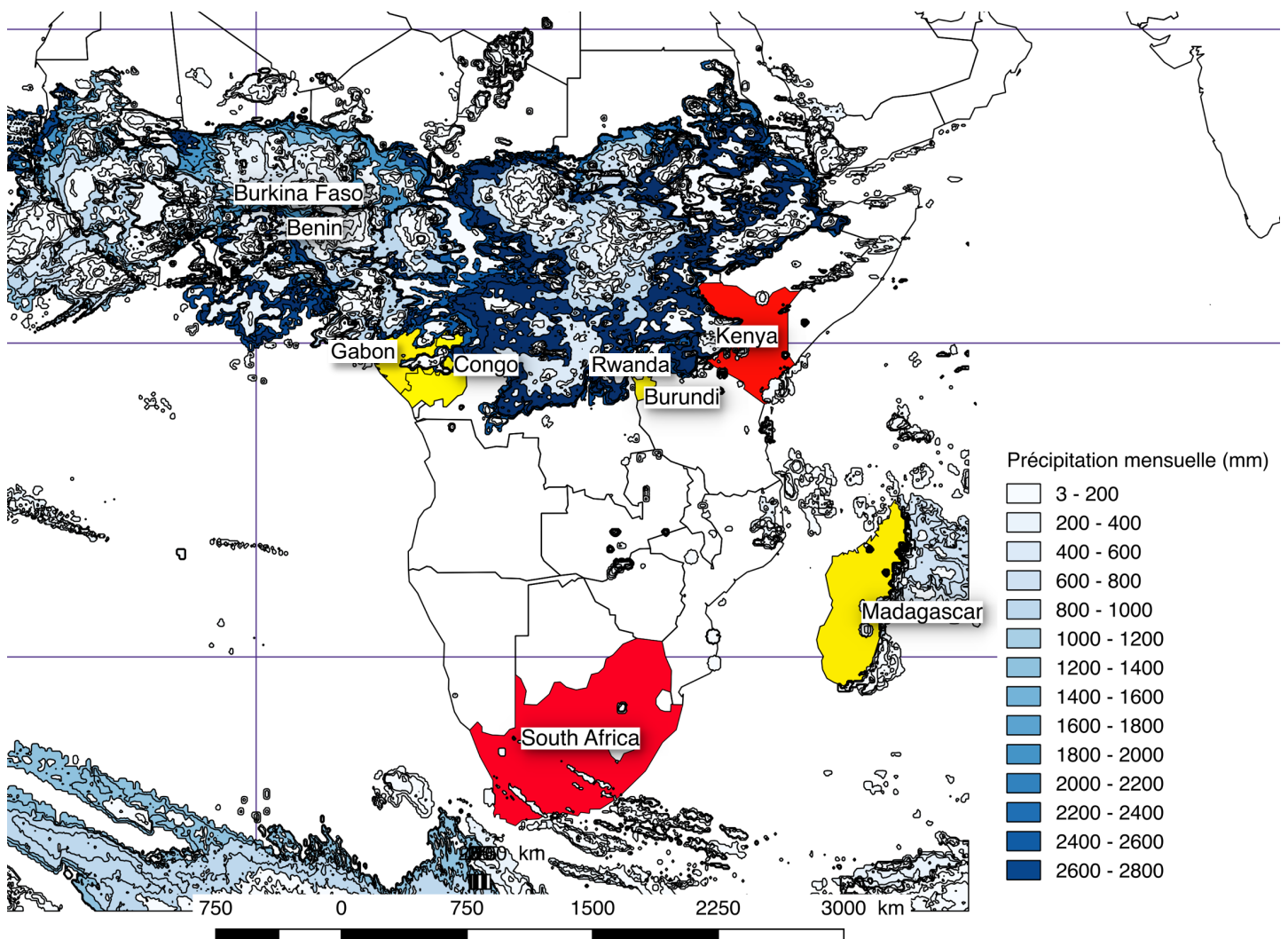


Figure 9 : Précipitations mensuelles moyennes (source : services météorologiques National Oceanic and Atmospheric Administration)

La représentativité des conditions climatiques a également été prise en compte. La Figure 10 présente les différents climats retrouvés en Afrique selon la classification de Köppen-Geiger (Kottek et al., 2006).

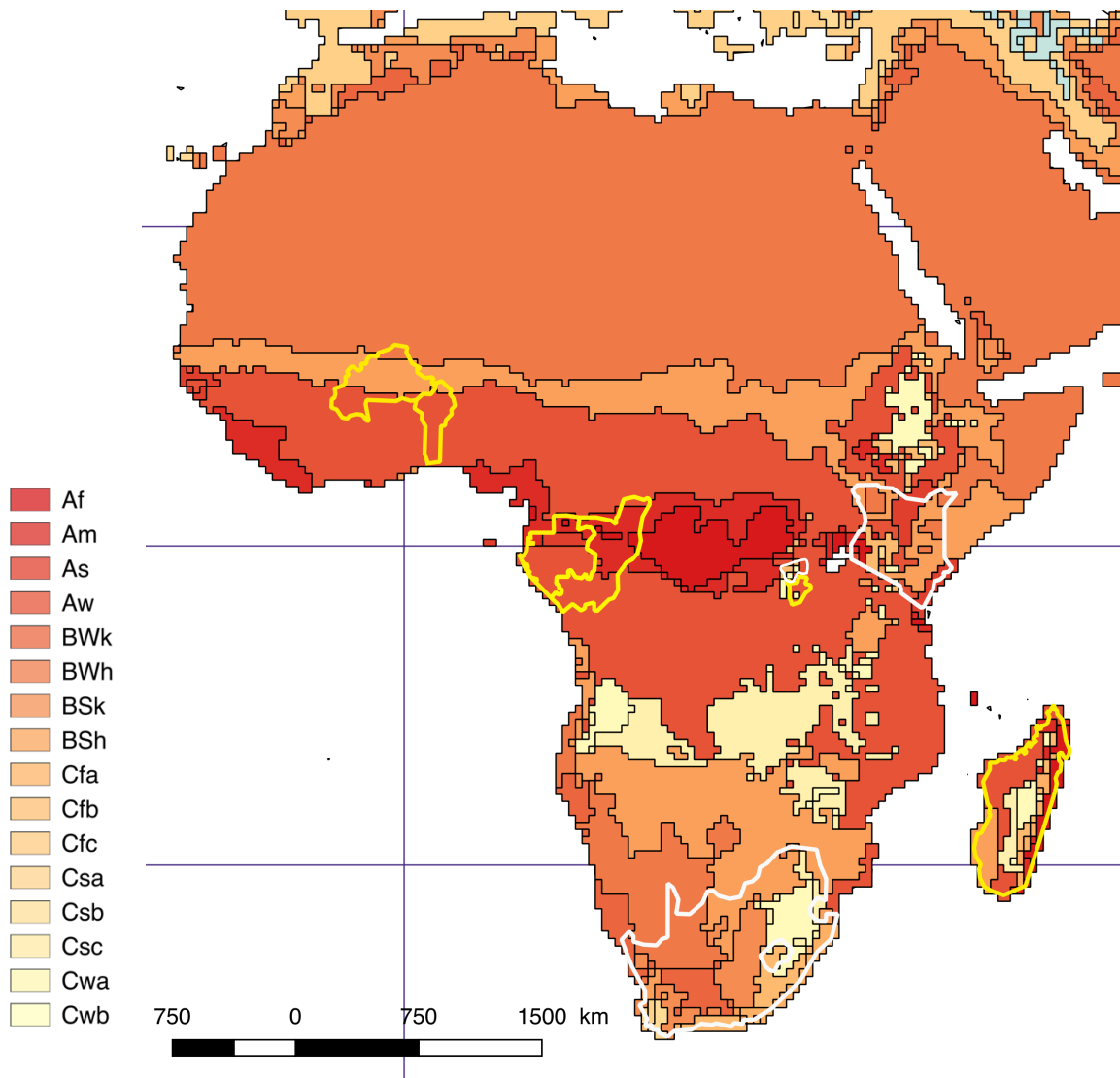


Figure 10 : Répartition géographique des pays inclus dans le programme QUAEDEF

Climats

- Af : climat équatorial
- Am : climat de mousson
- As : climat de savane avec été sec
- Aw : climat de savane avec hiver sec
- BW : climat désertique
- BS : climat de steppe (semi-aride)
- Cf : climat tempéré chaud sans saison sèche
- Cs : climat tempéré chaud avec été sec (méditerranéen)
- Cw : climat tempéré chaud avec hiver sec (chinois)

Température

- h sec et chaud (température moyenne annuelle > 18 °C)
- k sec et froid (température moyenne annuelle < 18 °C)
- a été chaud (température moyenne du mois le plus chaud > 22 °C)
- b été tempéré (température moyenne du mois le plus chaud < 22 °C)
- d hiver très froid (température moyenne du mois le plus froid < -38 °C)
- c été court et frais (température moyenne du mois le plus chaud < 22 °C + températures moyennes mensuelles > 10 °C pour moins de 4 mois + température moyenne du mois le plus froid > -38 °C)

2.2.1.1 Zones d'étude au Gabon

La phase d'échantillonnage au Gabon a été effectuée en mai/juin 2014. Seule la zone urbaine, Libreville, capitale du pays qui regroupe 45% de la population totale du Gabon, a été échantillonnée du fait de l'inaccessibilité de la zone rurale pendant la mission sur le terrain (Figure 11). Le Gabon faisait partie des premiers pays, avec le Kenya, inclus dans la phase pilote du programme. Le profil OMS du Gabon est en Annexe 1.

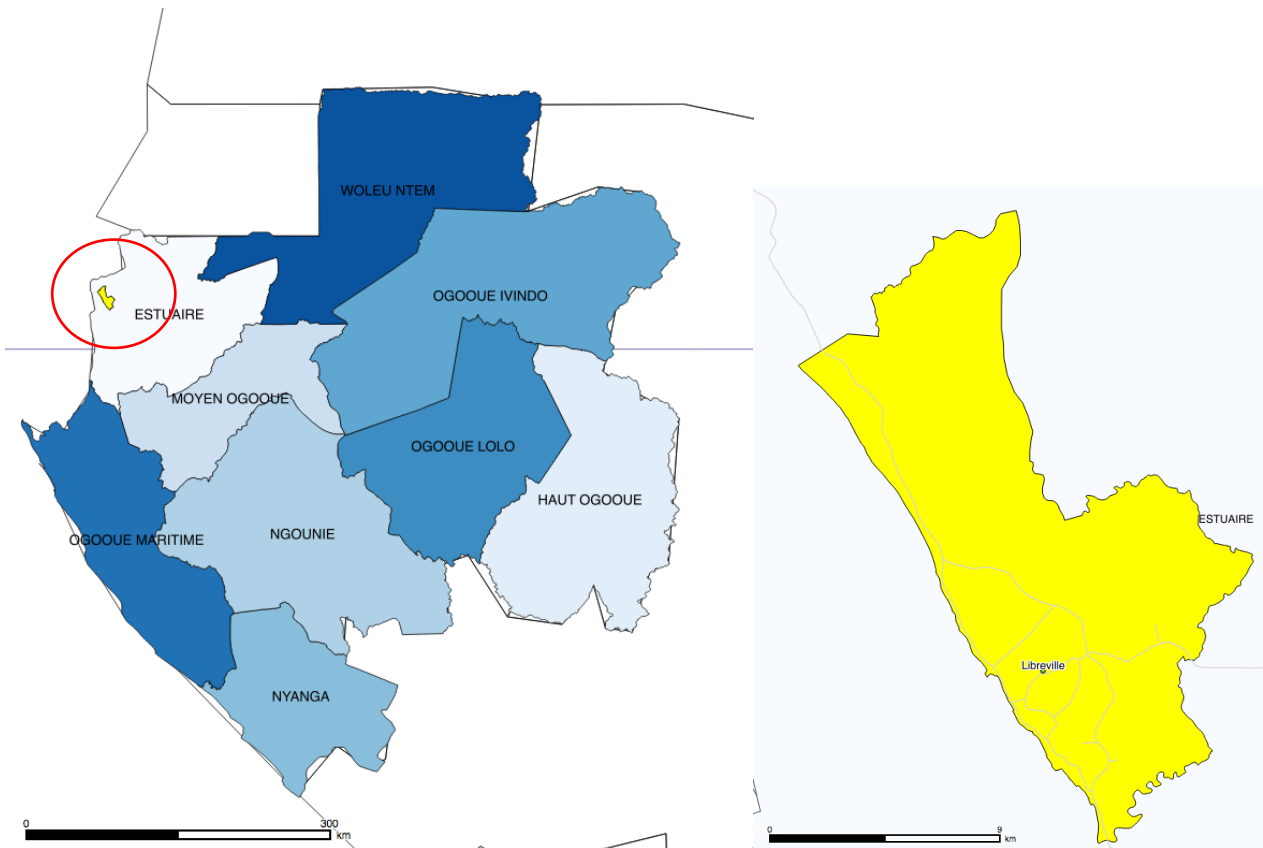


Figure 11 : Zones d'étude au Gabon (jaune : zone urbaine)

2.2.1.2 Zones d'étude au Kenya

La phase d'échantillonnage au Kenya a été effectuée en mai/juin 2014. La zone urbaine choisie était la ville Mombasa, ville portuaire du sud du Kenya sur l'océan Indien et le chef-lieu du comté de Mombasa, de presque 1 million d'habitants. La ville côtière de Kilifi et les alentours appartenant au district de Kilifi ont été choisis pour la zone rurale, situés à environ 50 Km de Mombasa (Figure 12). Le Kenya faisait partie des premiers pays, avec le Gabon, inclus dans la phase pilote du programme. Le profil OMS du Kenya est en Annexe 2.

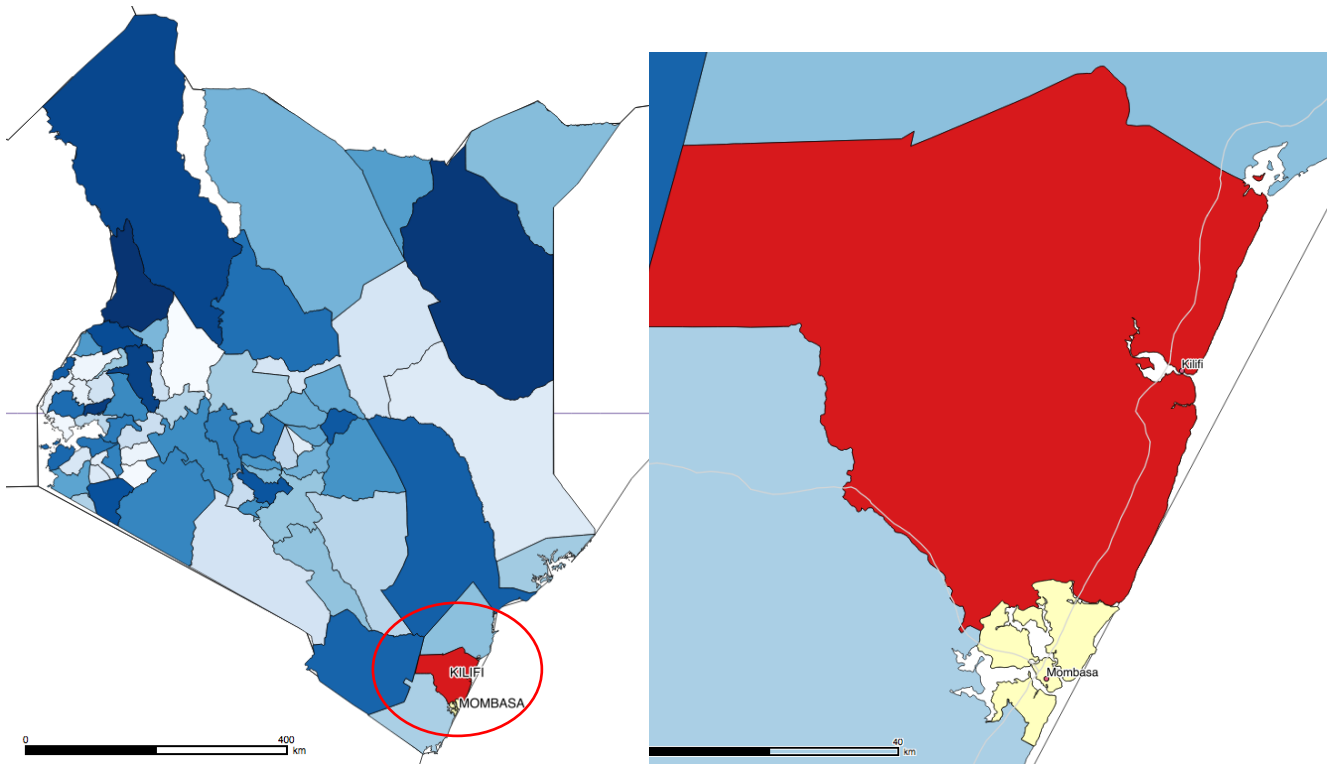


Figure 12 : Zones d'étude au Kenya (jaune : zone urbaine ; rouge : zone rurale)

2.2.1.3 Zones d'étude à Madagascar

La phase d'échantillonnage à Madagascar a été effectuée en octobre 2016. La zone urbaine choisie était la ville d'Antananarivo, capitale du pays avec une population d'environ 6 millions d'habitants. Les districts de Bongolava et d'Itasy appartenant à la province d'Antananarivo ont été choisis pour la zone rurale. Tous les villages situés le long de la route principale reliant Antananarivo à la ville de Tsiroanomandidy ont été investigués (Figure 13). Le profil OMS de Madagascar est en Annexe 3.

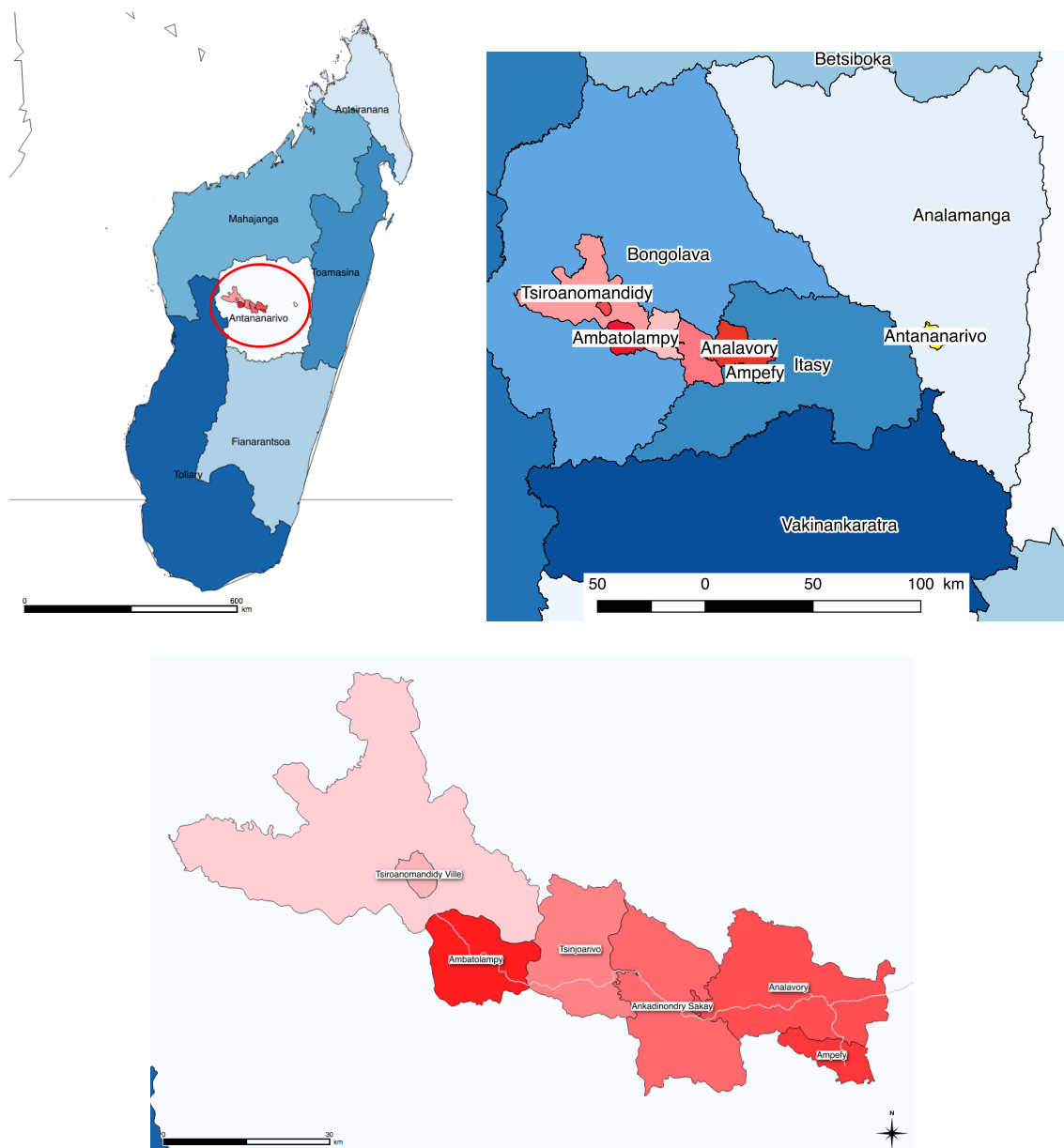


Figure 13 : Zones d'étude à Madagascar (jaune : zone urbaine ; rouge : zone rurale)

2.2.1.4 Zones d'étude en Afrique du Sud

La phase d'échantillonnage en Afrique du Sud a été effectuée en février/mars 2016. La zone urbaine choisie était la ville de Nelspruit, ville d'environ 60 000 habitants située dans la province du Mpumalanga. Le district de Bushbuckridge, où se situe le système de surveillance de la santé et de la démographie Agincourt (Health and Demographic Surveillance System ; HDSS) a été choisi pour la zone rurale (Figure 14). Le profil OMS de l'Afrique du Sud est en Annexe 4.

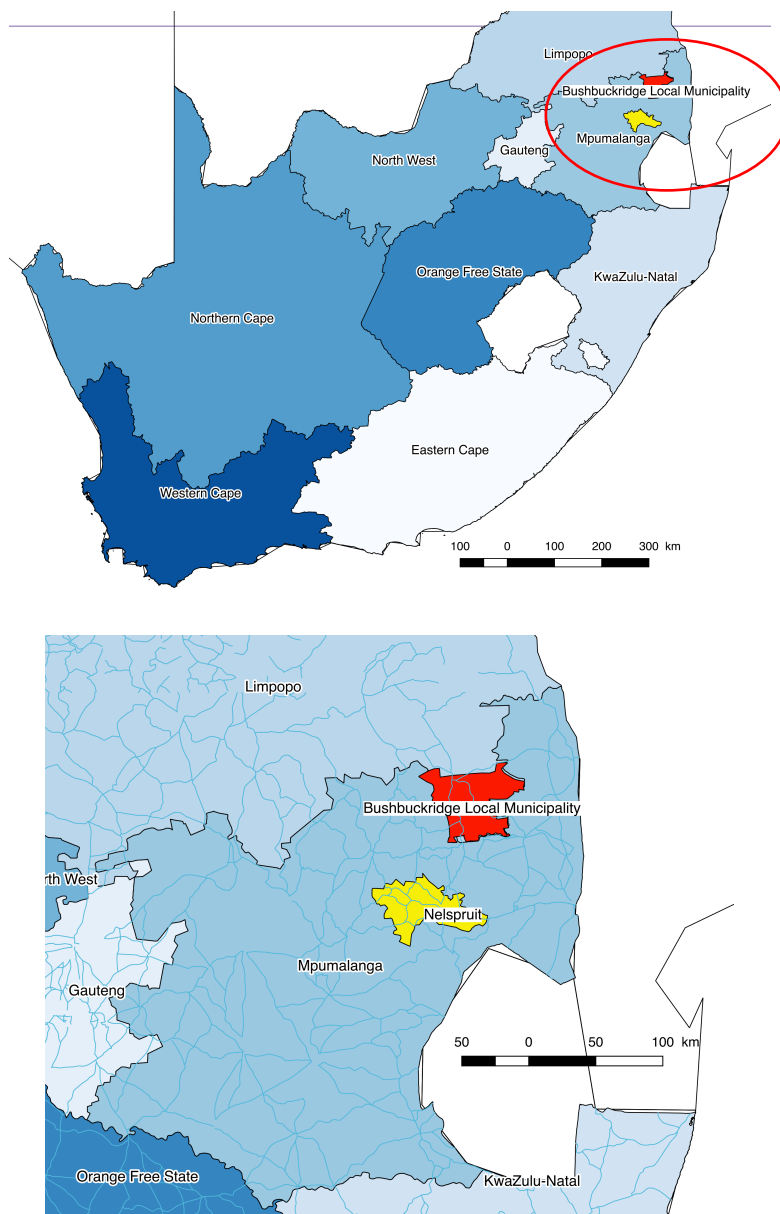


Figure 14 : Zones d'étude en Afrique du Sud (jaune : zone urbaine ; rouge : zone rurale)

2.2.1.5 Zones d'étude au Burkina-Faso

La phase d'échantillonnage au Burkina-Faso a été effectuée en juillet 2016. La zone urbaine choisie était la ville de Ouagadougou, capitale du pays avec environ 1,6 millions d'habitants. Le district de Koupéla appartenant à la province centre-est a été choisi pour la zone rurale (Figure 15). Le profil OMS du Burkina-Faso est en Annexe 5.

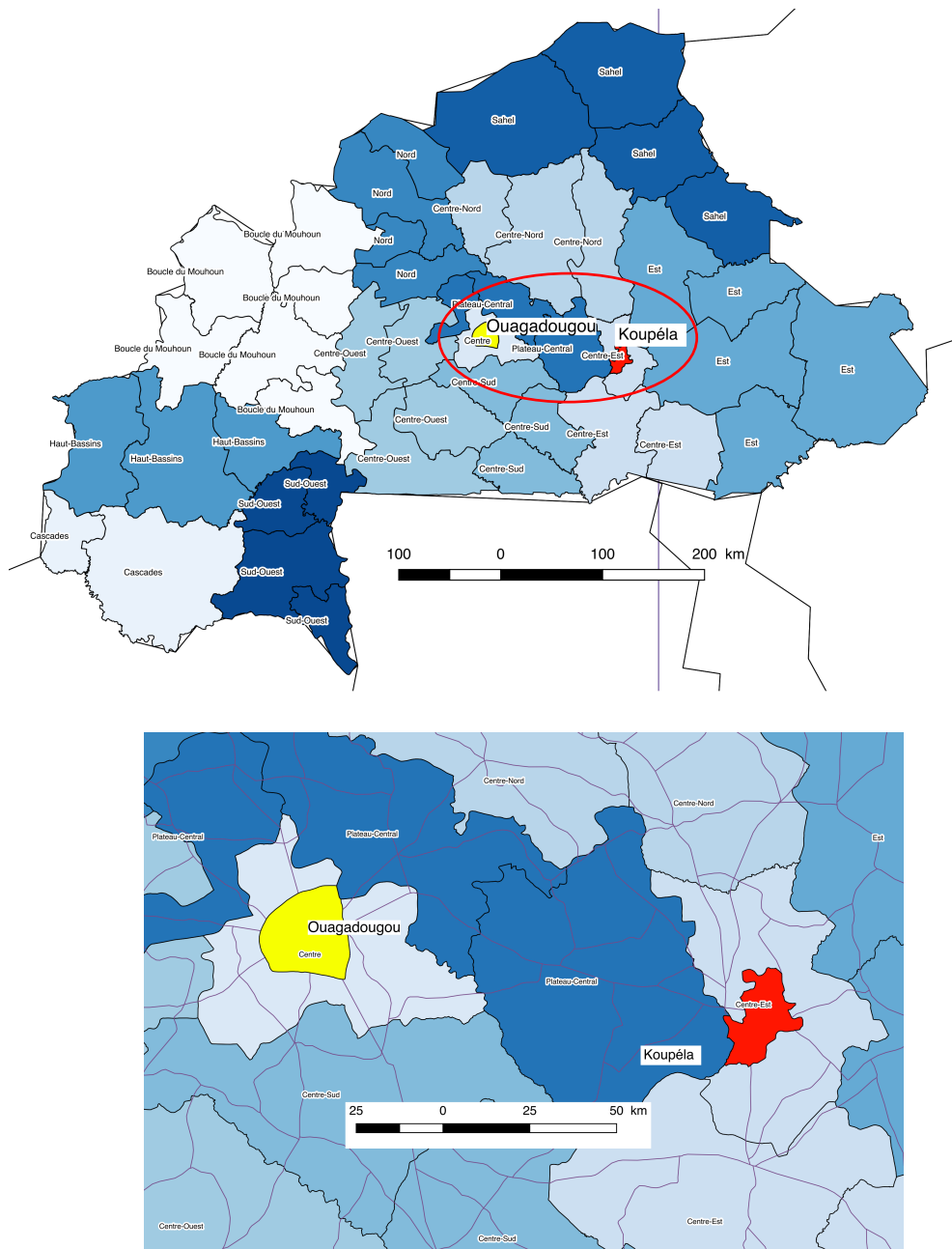


Figure 15 : Zones d'étude au Burkina-Faso (jaune : zone urbaine ; rouge : zone rurale)

2.2.1.6 Zones d'étude au Burundi

La phase d'échantillonnage au Burundi a été effectuée en novembre 2016. La zone urbaine choisie était la ville de Bujumbura, capitale du pays qui compte environ 700 000 habitants. La faible superficie du pays a permis d'investiguer la quasi-totalité de ses provinces (sauf la province de Ruyigi) (Figure 16). Le profil OMS du Burundi est en Annexe 6.

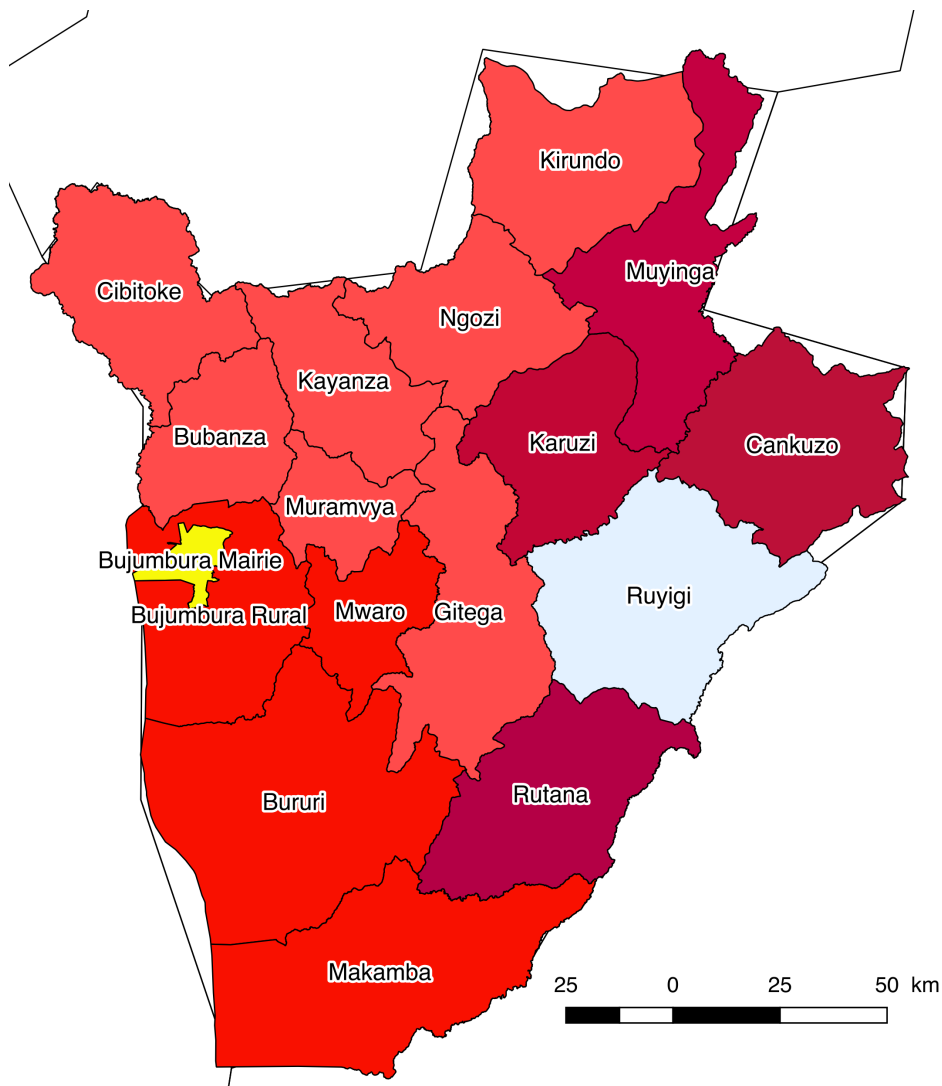


Figure 16 : Zones d'étude au Burundi (jaune : zone urbaine ; rouge : zones rurales)

2.2.1.7 Zones d'étude au Rwanda

La phase d'échantillonnage au Rwanda a été effectuée en mai 2018. La zone urbaine choisie était la ville de Kigali, capitale du pays qui compte environ 1,1 millions d'habitants. La faible superficie du pays a permis d'investiguer 10 districts dans les cinq provinces du pays (Nord : Musanze ; Sud : Huye, Muhanga ; Est : Gicumbi et Ouest : Rusizi, Rubavu, Karongi ; Centre : Gasabo, Kicukiro) (Figure 17). Le profil OMS du Rwanda est en Annexe 7.

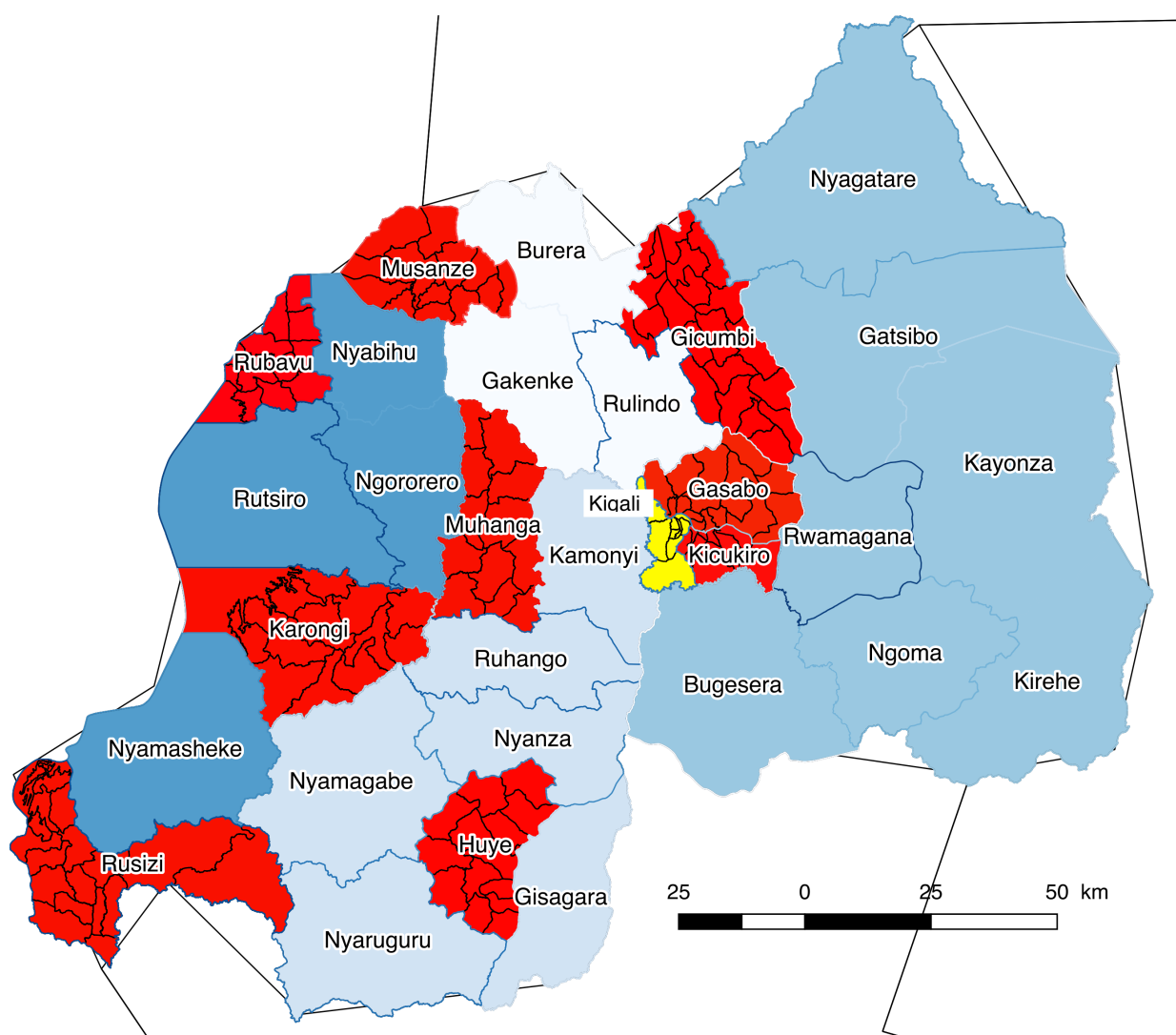


Figure 17 : Zones d'étude au Rwanda (jaune : zone urbaine ; rouge : zones rurales)

2.2.1.8 Zones d'étude au Bénin

La phase d'échantillonnage au Bénin a été effectuée en mai/juin 2018. La zone urbaine choisie était la ville de Cotonou, capitale du pays qui compte environ 700 000 habitants. Deux districts (Allada et Ouidah) de la province de l'Atlantique et un district (Abomey) de la province du Zou ont été choisis pour la zone rurale (Figure 18). Le profil OMS du Bénin est en Annexe 8.

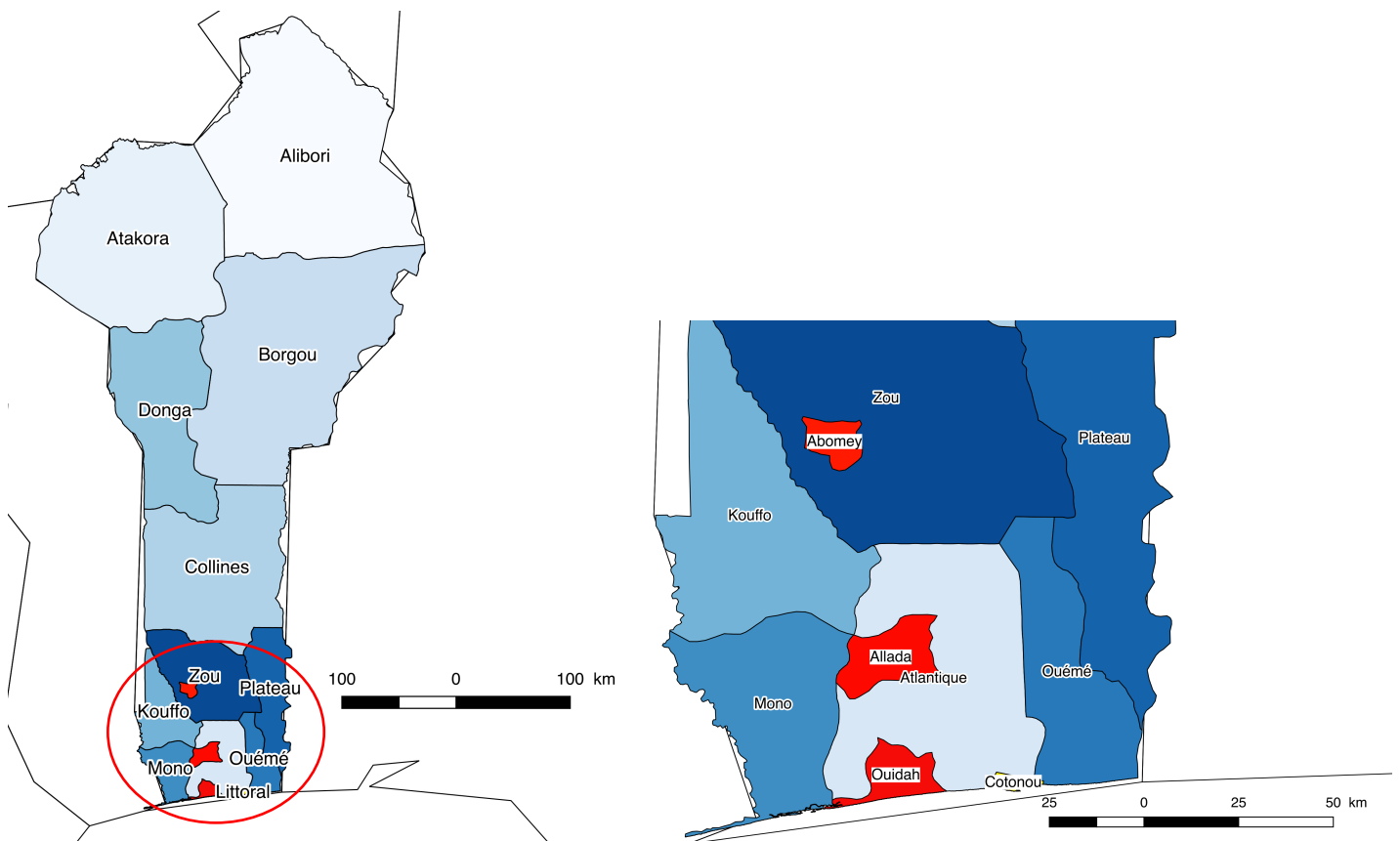
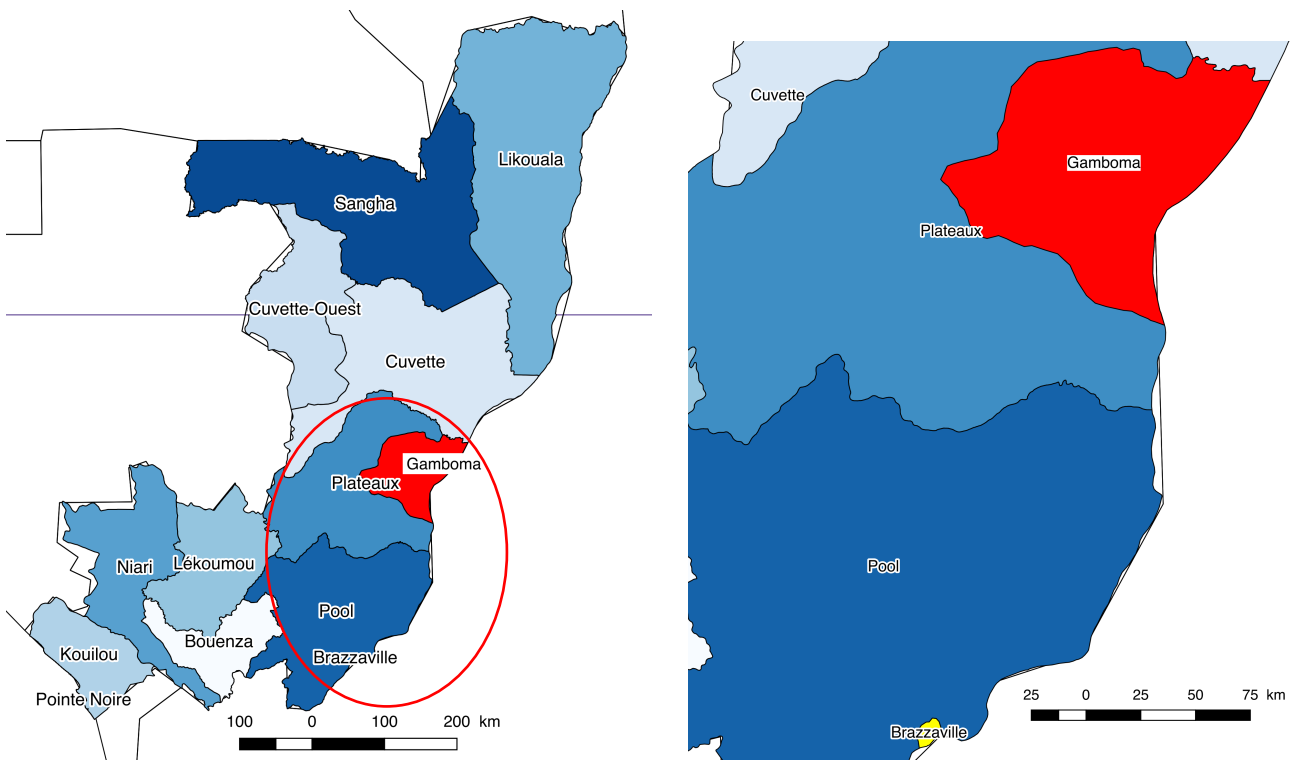


Figure 18 : Zones d'étude au Bénin (zone urbaine : jaune; zones rurales : rouge)

2.2.1.9 Zones d'étude en République du Congo

La phase d'échantillonnage en République du Congo a été effectuée en décembre 2017. La zone urbaine choisie était la ville de Brazzaville, capitale du pays qui compte environ 1,8 millions d'habitants. Le district de Gamboma de la province des Plateaux a été choisi pour la zone rurale (Figure 19). Le profil OMS de la République du Congo est en Annexe 9.



2.2.2 Méthode d'échantillonnage

Un échantillon d'antiépileptiques (unité statistique) correspondait à un élément prélevé dans un site de collecte spécifique, et chaque unité (comprimés/capsules) d'un échantillon devait provenir du même lot de fabrication. Cela signifie que le même médicament (même nom de commercialisation, principe actif, dosage, numéro de lot et provenant du même fabricant) collecté à deux points différents représentaient deux échantillons différents. Les échantillons ont été achetés par boîte. Le nombre de boîtes échantillonnées correspondait à celui permettant d'obtenir une quantité de 100 unités par échantillon. Lorsqu'il n'était pas possible d'atteindre cette quantité (en raison d'un problème de disponibilité ou pour des considérations éthiques et éviter de produire un stock nul), un minimum de 20 unités par échantillon a été collecté. Cette phase d'échantillonnage était réalisée en insu des structures de dispensation.

En raison de la grande distribution géographique des unités statistiques, un sondage en grappes a été réalisé pour les structures de dispensations. Chaque structure de dispensation officielle était considérée comme une grappe. Dans chaque grappe sélectionnée, tous les antiépileptiques disponibles ont été échantillonnés. La variance intra-grappe des variables d'intérêt était considérée élevée (disponibilités, spécialités d'antiépileptiques, dosages, prix, fabricants, lots). Le calcul du nombre de grappes nécessaires a été fait sur la base d'une prévalence de mauvaise qualité de 13,7% (Laroche et al., 2005), une précision de 6,5% et un degré de significativité à 5%. La formule utilisée était : $n = 2p(1-p)z^2/\text{précision}^2$ (Machin et al., 1998), avec un effet grappe de 2. Le nombre de grappes estimé était de 215. Pour les structures de dispensation les plus représentées (pharmacies privées), une sélection était nécessaire. Cette sélection a été faite par sondage aléatoire à partir d'une liste d'échantillonnage établie avec toutes les pharmacies identifiées et identifiables (liste officielle de points de vente autorisés et enregistrés). Pour les autres types de structures de dispensation, si dans la zone

d'étude plusieurs structures étaient présentes, la même méthode de sélection aléatoire a été adoptée. En ce qui concerne le secteur non officiel, un sondage par convenance en milieu urbain et rural a été entrepris dans des structures de type kiosques, vendeurs de rue, marchés, épiceries, en se basant sur des informations fournies par des personnes connaissant bien le milieu.

2.2.3 Données collectées

2.2.3.1 Données liées aux médicaments

Pour chaque échantillon, les données collectées concernant l'emballage primaire et secondaire et la notice ont été répertoriées dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Données recueillies concernant les échantillons d'antiépileptiques

Identification (emballage secondaire)	Identification (emballage primaire)	Notice patient
Nom de commercialisation	Nom de commercialisation	Nom de commercialisation
DCI	DCI	DCI
Dosage	Dosage	Dosage
Quantité de PA ** et liste des excipients	Date d'expiration	Quantité de PA ** et liste des excipients
Nom de Fabricant	Numéro de lot	Nom de Fabricant
Nombre d'unités dans une boîte	Propriétaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nombre d'unités dans une boîte
Date de Fabrication		Date de Fabrication
Date d'expiration		Date d'expiration
Numéro de lot		Numéro de lot
Voie d'administration		Voie d'administration
Conditions de stockage spécifiques		Conditions de stockage spécifiques
Forme pharmaceutique		Propriétaire de l'autorisation de mise sur le marché
Pays de fabrication		Langue de la notice
Propriétaire de l'autorisation de mise sur le marché		Informations sur les effets secondaires
Liste des excipients à effet notoire		Liste des excipients à effet notoire
		Méthode d'administration
		Information pour les femmes enceintes
		L'effet thérapeutique de ce médicament
		Les contre-indications, précautions d'emplois

2.2.3.2 Données liées aux conditions climatiques

Ces données quotidiennes étaient fournies par le département recherche de Météo-France® à un pas de précision journalier et sur le mois précédent le début de l'échantillonnage. Les variables étaient : la température moyenne sous abri, la température la plus basse sur la journée, la température la plus élevée sur la journée, la quantité de pluie sur la journée, l'humidité relative moyenne, l'humidité relative la plus basse et l'humidité relative la plus élevée sur la journée. Chaque donnée a été fournie avec des coordonnées en degrés décimaux de latitude, de longitude et d'altitude exprimées en mètres.

2.2.3.3 Données liées aux conditions de stockage

Les données suivantes ont été collectées pendant la phase d'échantillonnage au moyen d'un questionnaire (Annexe 10) : la présence et la description d'un lieu de stockage dans la structure de dispensation ; l'exposition des médicaments à la lumière directe du soleil, au vent, à la pluie, à la poussière, à l'humidité ; présence d'un système de climatisation, ainsi que la durée et la fréquence de son utilisation. La vente de produit autre que des médicaments était recueillie. La preuve d'achat (bordereau de livraison) a été investiguée lorsqu'elle existait (présence de la date, de la quantité, de l'identification du fabricant, du prix, du numéro de lot, de la date d'expiration). La durée de stockage dans la structure de dispensation était recherchée à partir de deux sources d'informations : la déclaration du vendeur et la date de réception sur la preuve d'achat.

2.2.4 Considérations éthiques

Dans chaque structure de dispensation, un consentement (oral ou écrit en fonction des exigences des comités d'éthique, Annexe 20) a été obtenu du propriétaire et de l'employé de la structure répondant aux questions des investigateurs. Aucune information concernant l'identification du propriétaire de la structure de dispensation n'a été enregistrée. Le questionnaire portant sur la qualification et les connaissances a été administré de manière anonyme. Aucune information permettant d'identifier les personnes interrogées n'a été enregistrée. Dans chaque pays, les autorisations de recherche ont été obtenues auprès des différents ministères de la santé et/ou des comités d'éthiques et de recherche locaux (Annexes 15 à 19).

2.2.5 Financement du programme

Ce programme a été financé par une subvention (R15118BB) du Département Global Health Programs de Sanofi. Le promoteur du programme n'a joué aucun rôle dans la conception des schémas d'étude, dans la collecte des données, dans l'interprétation des données ni dans la rédaction des rapports/publications. Tous les investigateurs du programme ont un accès complet à toutes les données et ont la responsabilité finale de la décision de soumettre pour une publication.

2.2.6 Faisabilité du programme

Pour la faisabilité du programme, notamment de par son aspect multicentrique, la fiabilité du réseau des collaborateurs locaux était primordiale. Dans tous les pays inclus, des collaborateurs locaux ont été formés pour qu'ils puissent assurer et participer à la coordination des opérations sur le terrain. Les aspects de sécurité ont également été considérés. Les troubles politiques, les

guerres civiles et la menace terroriste sont encore très présents en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale. Plusieurs pays participant à cette étude ont été concernés par ces problèmes. La plus grande prudence a été de mise et les règles et procédures de sécurité habituelles ont été strictement respectées.

3 Présentation du programme ancillaire STAETrop

A la suite de résultats préliminaires mis en évidence dans les zones d'études, l'étude ancillaire STAETrop a été mise en place.

Les médicaments sont des systèmes métastables c'est-à-dire qu'ils sont stables cinétiquement mais pas thermodynamiquement. Les transformations qui s'opèrent sont de trois ordres : i) modifications des propriétés chimiques (elles résultent de phénomènes d'altérations chimiques entraînant une perte de substance active et un enrichissement en produits de dégradation qui peuvent être actifs, inactifs ou toxiques), ii) modifications des données microbiologiques, iii) modifications des caractéristiques physico-chimiques ou pharmacotechniques liées de près au type de forme médicamenteuse.

Le but de cette étude était d'évaluer la stabilité des principaux antiépileptiques retrouvés dans les zones tropicales dans des conditions reflétant celles observées sur le terrain (sans conditionnement secondaire voire primaire, forte humidité et forte température). Dans cette étude, seules les modifications des propriétés chimiques et des caractéristiques physico-chimiques ou pharmacotechniques ont été évaluées. Cette étude a été réalisée en collaboration avec le laboratoire UMR CNRS 8638 COMETE (Chimie Organique, Médicinale et Extractive et Toxicologie Expérimentale), Faculté de Pharmacie, Université Paris Descartes.

- Méthode

Les lots sélectionnés dans l'étude STAETrop étaient ceux du programme QUAEDAf identifiés sur le terrain lors de l'échantillonnage (même nom, même principe actif, même dosage, produit par le même fabricant). Chaque lot analysé a été comparé à un échantillon contrôle (même molécule, même dosage, même forme galénique) soumis aux mêmes conditions expérimentales, provenant directement d'un fabricant connu et approvisionnant le marché français, sans intermédiaire.

Pour cette étude, deux séries par lot ont été constituées : i) avec le conditionnement primaire ii) sans aucun conditionnement. Chaque série de lot a été exposée à des conditions de stress.

Les conditions d'exposition au stress (fixées par enceinte climatique) étaient :

- 45°C/75% d'Humidité Relative, sans lumière,
- 45°C/99% d'Humidité Relative, sans lumière.

Les temps d'analyses des échantillons étaient effectués à 0 mois (T0), à 1 mois (T1) et à 3 mois (T3).

Les analyses effectuées étaient les suivantes :

- Dosage du principe actif par chromatographie liquide à haute performance avec une détection par un détecteur à barrette de diodes,
- Analyse de la stabilité intrinsèque du principe actif et des excipients par
 - spectrométrie infrarouge à transformé de Fourier par réflexion totale atténuée,
 - Analyse calorimétrique différentielle,
- Essai de dissolution selon les normes de la pharmacopée européenne, 8^{ème} Edition.

4 Résultats

4.1 État d'avancement du programme QUAEDAf

Le programme de recherche QUAEDAf a débuté en 2014. Il est actuellement toujours en cours de réalisation. Le Tableau 8 présente l'état d'avancement de ce programme. L'intégralité de la phase d'échantillonnage des antiépileptiques est terminée. Un total de 224 grappes a été investigué et 447 lots d'antiépileptiques représentant 21 450 comprimés/gélules ont été échantillonnés.

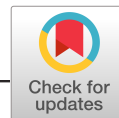
Tableau 8 : État d'avancement du programme QUAEDAf

	Gabon	Kenya	Madagascar	Burundi	Benin	Burkina-Faso	Congo	Rwanda	Afrique du Sud
Obtention des autorisations de recherche et comité d'éthique	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Formation des investigateurs locaux	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Validation des questionnaires	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Échantillonnages	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Nombre de grappes	6	12	31	41	29	19	41	32	13
Nombre de lots	34	27	41	71	34	45	50	103	42
Nombre d'unités	1440	512	1830	3401	1230	2100	1620	7695	1622
Autorisations ANSM / Douanes expéditions	✓	✓	✓	✓	<i>en cours</i>	✓	<i>en cours</i>	<i>en cours</i>	<i>en cours</i>
Analyses des échantillons	✓	✓	✓	✓	<i>en cours</i>	✓	<i>en cours</i>	<i>en cours</i>	<i>en cours</i>
Interprétations des résultats	✓	✓	✓	<i>en cours</i>	<i>en cours</i>	<i>en cours</i>	<i>en cours</i>	<i>en cours</i>	<i>en cours</i>
Objectif de recherche									
Données sur la qualité des antiépileptiques	✓	✓	✓	<i>en cours</i>	<i>en cours</i>	<i>en cours</i>	<i>en cours</i>	<i>en cours</i>	<i>en cours</i>
Données pour l'enquête CP	NR	NR	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Données sur disponibilité, cout et accessibilité financière	✓	✓	✓	✓	<i>en cours</i>	✓	<i>en cours</i>	✓	✓

NR : non réalisé ; ANSM : Agence National de Sécurité du Médicaments et des produits de santé, CP : Connaissances et Pratiques

4.2 Résultats sur la qualité des antiépileptiques

Les données sur la qualité des antiépileptiques ont été obtenues et interprétées dans trois pays, le Gabon, le Kenya et Madagascar. Ces résultats ont été publiés dans *Epilepsia*, journal officiel de la Ligue Internationale de Lutte contre l'Épilepsie.



FULL-LENGTH ORIGINAL RESEARCH

Epilepsia[®]

Quality of antiepileptic drugs in sub-Saharan Africa: A study in Gabon, Kenya, and Madagascar

Jeremy Jost¹ | Voa Ratsimbazafy¹ | Thu Trang Nguyen² | Thuy Linh Nguyen² | Hanh Dufat² | Annabelle Dugay² | Alassane Ba³ | Guilhem Sivadier³ | Yattussia Mafilaza³ | Cyril Jousse⁴ | Mounir Traikia⁴ | Martin Lereboure⁴ | Emilie Auditeau¹ | Adeline Raharivelo^{1,5} | Edgard Ngoungou^{1,6} | Symon M. Kariuki⁷ | Charles R. Newton^{7,8} | Pierre-Marie Preux¹

¹INSERM, CHU Limoges, UMR_S 1094, Tropical Neuroepidemiology, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, University of Limoges, Limoges, France

²Laboratory of Pharmacology-UMR COMETE 8638, School of Pharmacy of Paris, University of Paris Descartes USPC, Paris, France

³CHMP, Humanitarian Center for Pharmaceutical Careers, Clermont-Ferrand, France

⁴Institute of Chemistry of Clermont-Ferrand (ICCF), UMR CNRS 6296, University of Clermont Auvergne, Aubière, France

⁵Joseph Raseta Befelatanana Hospital, Antananarivo, Madagascar

⁶Unit of Neuroepidemiology and Tropical Infectious Diseases, Department of Epidemiology, Biostatistics, University of Health Sciences, Libreville, Gabon

⁷KEMRI-Wellcome Trust Programme – Centre for Geographical Medicine (Coast) Kenya Medical Research Institute, Kilifi, Kenya

⁸Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, UK

Correspondence

Jeremy Jost, INSERM, CHU Limoges, UMR_S 1094, Tropical Neuroepidemiology, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, Université de Limoges, Limoges, France.
Email: jeremy.jost@unilim.fr

Funding information

This study was funded by a grant (R15118BB) from the Department of Access to Medicines, chronic diseases of

Summary

Objective: Epilepsy is a major public health issue in low- and middle-income countries, where the availability and accessibility of quality treatment remain important issues, the severity of which may be aggravated by poor quality antiepileptic drugs (AEDs). The primary objective of this study was to measure the quality of AEDs in rural and urban areas in 3 African countries.

Methods: This cross-sectional study was carried out in Gabon, Kenya, and Madagascar. Both official and unofficial supply chains in urban and rural areas were investigated. Samples of oral AEDs were collected in areas where a patient could buy or obtain them. Pharmacological analytical procedures and Medicine Quality Assessment Reporting Guidelines were used to assess quality.

Results: In total, 102 batches, representing 3782 units of AEDs, were sampled. Overall, 32.3% of the tablets were of poor quality, but no significant difference was observed across sites: 26.5% in Gabon, 37.0% in Kenya, and 34.1% in Madagascar ($P = .7$). The highest proportions of substandard medications were found in the carbamazepine (38.7%; 95% confidence interval [CI] 21.8–57.8) and phenytoin (83.3%; 95% CI 35.8–99.5) batches, which were mainly flawed by their failure to dissolve. Sodium valproate was the AED with the poorest quality (32.1%; 95% CI 15.8–42.3). The phenobarbital (94.1%; 95% CI 80.3–99.2) and diazepam (100.0%) batches were of better quality. The prevalence of substandard quality medications increased in samples supplied by public facilities (odds ratio [OR] 9.9; 95% CI 1.2–84.1; $P < .04$) and manufacturers located in China (OR 119.8; 95% CI 8.7–1651.9; $P < .001$). The prevalence of AEDs of bad quality increased when they were stored improperly (OR 5.4; 95% CI 1.2–24.1; $P < .03$).

Significance: No counterfeiting was observed. However, inadequate AED storage conditions are likely to lead to ineffective and possibly dangerous AEDs, even when good-quality AEDs are initially imported.

KEYWORDS

antiepileptic drugs, developing countries, drug quality, epilepsy

Sanofi. The sponsors of the study had no role in study design, data collection, data interpretation, or writing of the report. All authors have full access to all the data of the study and have final responsibility for the decision to submit for publication.

1 | INTRODUCTION

Epilepsy is a chronic neurologic disorder affecting more than 70 million people worldwide. Nearly 80% of people with epilepsy live in low- and middle-income countries (LMICs).¹ Primary health care is limited in LMICs, where the availability and accessibility of antiepileptic drugs (AEDs) remain important issues.² This is particularly relevant in rural areas. Poor-quality AEDs aggravate this problem, but few studies have examined this issue. Two studies have shown that the proportions of poor-quality drugs (“genuine drug products that do not meet the quality specifications set for them”) ranged from 14% (for phenobarbital in Mauritania) to about 65% (for major AEDs in Vietnam).^{3,4} A recent counterfeiting (“deliberately and fraudulently mislabeled, may include products with the correct ingredients or with the wrong ingredients, without active ingredients, with insufficient active ingredients or with fake packaging”) alert has been issued for phenobarbital in Guinea-Bissau and Nigeria.⁵

Consistent drug quality is ensured by the performance of stability studies and the establishment of an expiration date under specific storage conditions. These studies consider the influence of environmental factors (temperature, relative humidity [RH], and light) and the duration of storage in the area where the drug is supplied. The World Health Organization (WHO) provides guidelines for storing pharmaceutical products in tropical areas.⁶ The WHO proposed categorizing tropical areas into the following climate zones: (1) dry and hot climates (stability at 30°C and 35% RH); (2) hot and humid climates (30°C and 65% RH); and (3) hot and very humid climates (30°C and 75% RH). Storage outside these limits is unfavorable and may damage the quality of the medicines, leading them to be ineffective or dangerous. In many LMICs, a common practice is to unpack supplied tablets/capsules with only primary packaging (eg, blister packs). Even aluminum blisters are not completely effective at protecting drugs stored under inadequate conditions.^{7,8} Previous studies on the quality of AEDs have focused on 1 country,^{3,4} and differing methods of analysis and sampling have complicated comparisons of results. To our knowledge, differences in AED quality between urban and rural areas have not been investigated. Thus, the primary objective of this study was to measure the quality of AEDs provided through various supply

Key points

- The burden of epilepsy in low- and middle-income countries is still high; availability and accessibility of antiepileptic drugs (AEDs) are critical, and complicated by poor drug quality
- The analysis of 3782 AEDs gathered from 3 sub-Saharan African countries, revealed that 32.3% of AEDs were of poor quality
- Improper storage without temperature and humidity control and unpacking practices generate improper and possibly dangerous drugs

chains, including official and illegal AED dispensary structures. The secondary objective was to identify the variables (climatic, storage, and manufacturing origin) associated with AED quality. An ancillary study was also performed to assess the specific role of the climatic conditions representative of sub-Saharan Africa on the quality of AEDs.

2 | METHODS

2.1 | Settings

This was a multicenter study carried out in 3 countries (Gabon, Kenya, and Madagascar) using identical data and sample collection protocols. Both rural and urban AED dispensary structures were included, and efforts were made to collect samples from both formal and informal structures. The structures were classified as public facilities (eg, public hospitals), registered private for-profit facilities (eg, private pharmacies, clinics, supermarkets), and informal facilities and facilities outside the approved distribution chain (eg, kiosks, street sellers, street markets, grocery shops).

2.2 | Inclusion criteria

All drugs belonging to the N03 Anatomical Therapeutic Chemical group (antiepileptic) in the WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology classification system and registered in the 19th WHO essential medicines list were considered. Only solid oral pharmaceutical forms were collected, and the packaging, when present, was also collected.

2.3 | Endpoints

Each pharmaceutical product produced by manufacturers has to comply with the quality standards and specifications required by the territory of use at release and throughout its product shelf-life. These standards include only 2

categories: good quality (all tests satisfied) and bad quality (the results of at least 1 test do not meet the relevant specification). The following standard tests are used to categorize each product: mass uniformity, homogeneity of appearance and organoleptic features, identification and assay of the active ingredient (AI), impurity screening, dissolution test, and a friability test (only for uncoated tablets). We designed several subcategories to increase precision according to the type of issue identified and developed a degree-of-quality scale (Figure 1). When the correct AI was not detected, the sample was considered counterfeit. When the issue identified concerned the quality of the content (quantity of active ingredient, presence or not of an impurity), the sample was considered “substandard with poor quality content.” When the issue concerned the performance features, including the absorption and distribution phases of a drug, the sample was considered “substandard with poor pharmaceutical technical features.”

At times, due to an availability issue in LMICs, there was not a sufficient number of units (tablets/capsules) to perform all analytical tests; therefore analyses were prioritized as follows: (1) identification and assay of the AI and screening of impurities; (2) dissolution/disintegration; and (3) friability. If the sample complied with all tests

performed, the sample was classified in the “good-quality-with-caution” category.

The overall raw quality result was dichotomized into the 2 main categories of good (combining categories of good quality with caution and good quality) (Figure 1) and poor quality (both substandard categories and bad quality).

The WHO guidelines were used to assess the quality of the packaging and the quality of the patient leaflet.^{9,10} Data on climatic conditions were recorded daily during the month prior the sampling phase by the climate and research department of Météo-France. Data on storage conditions were collected for each delivery structure through a questionnaire completed by the investigator. These data were compared to a reference mentioned in the WHO guidelines.⁶

2.4 | Sampling method

Public and private systems from the official supply chain in the urban and rural settings of the included countries were considered. Facilities from all health levels (primary level [center of primary health care, primary point of contact for patients with a health professional], secondary [district referral hospital, the first-level hospital of a district or

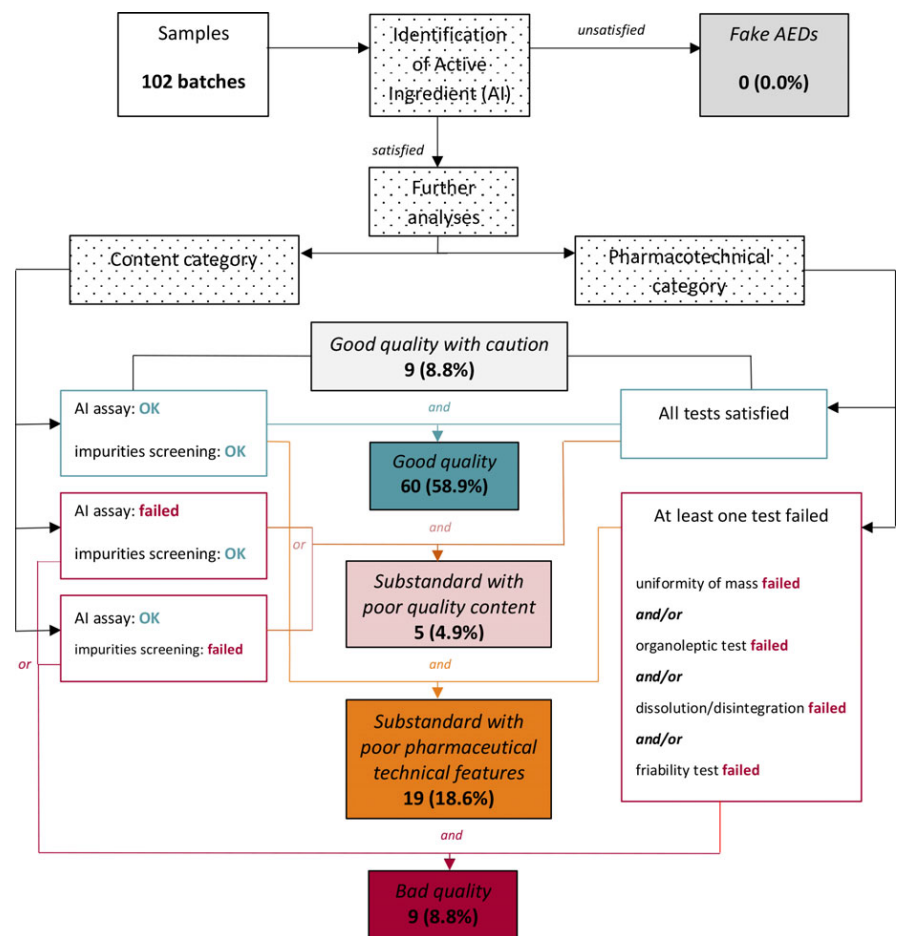


FIGURE 1 Quality degree scale

a defined geographic area containing a defined population], and tertiary [general and specialized hospitals]) were investigated. Due to the difficulty of identifying the number and location of informal providers, we used a convenience sampling design for these systems in urban and rural settings (kiosks, street sellers, street markets, and grocery stores) based on information from people familiar with the setting.

2.4.1 | Urban setting

A study area was considered urban when it was a developed location and autonomous in terms of health services. The political and/or economic capital of the country served as the urban study area. All hospitals (secondary and/or tertiary) and other types of public facilities (dispensaries and depots) where a drug was supplied to a patient were sampled in the public system. All hospitals (clinics) able to provide a drug supply for outpatients were investigated in the private system. A random selection of 6 pharmacies from a list of official and registered facilities was sampled.

2.4.2 | Rural settings

A study area was considered rural when it was located outside a city or metropolitan district and was underdeveloped in terms of infrastructure and specialized services. All accessible facilities dispensing AEDs were investigated in rural areas.

Sampling comprised 2 stages performed on the same day by 2 investigators (A and B). Stage 1 consisted of collecting the AED, which was performed by investigator A posing as a patient. At this stage, the seller/owner of the facilities was unaware that the purchase was for a study. In stage 2, data on the variables of interest were collected by investigator B using a structured questionnaire.

The sampling of informal structures was performed by investigator A, who posed as a patient without a prescription and asked the seller if “they have something to treat epilepsy, such as carbamazepine, sodium valproate, phenytoin, phenobarbital, or whatever you have to treat this disease.”

A sample (statistical unit) corresponded to an item collected at a specific collection site, and each unit (tablets/capsules) of a sample was from the same manufacturing batch. This meant that the same product (same name, AI, strength, and batch and produced by the same manufacturer) collected from 2 different sites represented 2 different samples.

Samples were purchased by box. A quantity of 100 units per sample was purchased when AEDs were sold in bulk or a refill formulation. When this quantity was not achievable (due to an availability issue or ethical considerations related to avoiding zero stock), a minimum of 20 units per sample was purchased.

2.5 | Analytical testing

All analyses were performed in France in a WHO prequalified laboratory. All samples were considered for analysis. Assays were performed by high-performance liquid chromatography (HPLC, Alliance, 2695, Waters, Milford, MA, USA) with diode array detection (DAD, Waters 2996). Pharmacopoeias (British, BP 2015; American USP38 and 39; International Pharmacopoeia 5th edition) were used as references for all samples. The manufacturer’s analytical procedure was used for the sodium valproate film-coated scored, modified-release tablets. Standardized pharmaceutical tests (mass uniformity, dissolution, disintegration, and friability) were performed according to the European Pharmacopoeia, 8th edition, 2014. Unknown impurities were identified using high-resolution mass spectrometry with a liquid chromatography/quadrupole Orbitrap mass spectrometer, tandem mass spectrometry (Thermo Fisher Scientific, Scoresby, Australia), and/or 1/2-dimensional nuclear magnetic resonance (NMR Bruker Avance 500MHz, Bruker BioSpin GmbH, Rheinstetten, Germany).¹¹

Samples included in the ancillary study were those with out-of-specification (OOS) parameters: deviation(s) of parameters compared to predetermined compendial acceptance criteria on an AI assay and/or on a dissolution test. Samples and authorized drugs for export used as reference products were exposed to stress conditions for 3 months: (1) 45°C + 75.0% RH; and (2) 45°C + 99.9% RH in a climatic chamber (Memmert HP108, Schwabach, Germany) with and without primary packaging. AI assays (HPLC-DAD; Thermo Scientific Dionex Ultimate 3000, Thermo Fisher Scientific), dissolution, disintegration tests, and chemical stability (studied by total attenuated reflection-Fourier transform infrared spectroscopy [ATR-FTIR, Spectrum 65 FT-IR module ATR, Perkin Elmer, Villepinte, France] and differential scanning calorimetry [DSC 822, Mettler Toledo Greifensee, Switzerland]) were performed at T0 (baseline) and at 1- (T1) and 3- (T3) month intervals.

Data cleaning and the processing of variables were performed using Stata version 14.1 (StataCorp, College Station, TX, USA). Data were stored on secure servers at Limoges University. Proportions, means, standard deviations, and 95% confidence intervals (CIs) were used for the descriptive analysis. The chi-square and Fisher’s exact tests (when appropriate) were used for inferential analyses. Bivariate and multivariate analyses were performed using multinomial logistic regression (the dependent variable was a nominal variable with 5 categories) to quantify the strength of the association between the independent variables and the dependent variable (drug quality). The final model was obtained by backward stepwise regression. The independent variables included in the initial model of the multivariate analysis were those with a $P \leq .25$ in the

bivariate analysis. The significance level was fixed at 5% in the final model.

This study received approval from the ethics boards of the 3 African countries that participated in this study as part of their ongoing epilepsy studies. All samples shipped to France received authorization for importation from the French National Security Agency of Medicines and were declared to customs. The MEDQUARG (Medicine Quality Assessment Reporting Guidelines) statement was used as a guide to report this study.¹²

3 | RESULTS

In total, 102 batches of AEDs were sampled, representing 3782 units (Table 1).

3.1 | Gabon

Only the urban area (Libreville) was evaluated due to the inaccessibility of the rural study area during field operations. Thirty-four batches were sampled. The main public hospital did not have any AEDs. Several of the 19 different unofficial points of sale were investigated, but none sold AEDs. One (5%) had proposed a combination of ibuprofen-caffeine-paracetamol to treat epilepsy.

3.2 | Kenya

Twenty-seven batches were collected. The urban area was Mombasa, where 22 batches were sampled. The rural area was the district of Kilifi, where 5 batches were collected.

3.3 | Madagascar

Forty-one batches were sampled. The urban area was Antananarivo, where 24 batches were collected. The rural area was the region of Bongolava, where 16 batches were collected.

3.4 | Results of the quality

Overall, 32.3% (95% CI 23.4-42.3) of the AEDs were of poor quality, but no significant difference was observed across sites: 26.5% in Gabon, 37.0% in Kenya, and 34.1% in Madagascar; $P = .7$; Table 2. No counterfeit drugs were found in the present study.

The carbamazepine (CBZ) (38.7% [95% CI 21.8-57.8]) and phenytoin (PHY) (83.3% [95% CI 35.8-99.5]) batches had the highest proportion of substandard quality samples, mainly due to failure to dissolve. The batch of sodium valproate (VPA) had the poorest quality, with failed tests for both the content and the pharmacotechnical categories

TABLE 1 Description of the sampling by type of delivery structure investigated

Type of outlets	CBZ		VPA		PHY		PB		DZ		Total		
	N batches	N tablets	N batches	N tablets	N batches	N tablets	N batches	N tablets	N batches	N tablets	N batches	N tablets %	
Public													
Public hospital	2	120	3	80	1	10	3	100			9	310	9
Primary health center							3	100			3	100	3
Private													
Private hospital	2	40	2	40	1	20	2	40			7	140	7
Pharmacy	20	790	19	670	3	99	19	840	3	90	64	2489	63
Pharmaceutical depot	4	50					2	50			6	100	6
Illicit point of sale	3	150	4	123	1	20	5	350			13	643	13
Total	31	1150	28	913	6	149	34	1480	3	90	102	3782	100
Country (number of outlets investigated)													
Gabon (26)	7	260	11	400	1	60	12	630	3	90	34	1440	33
Kenya (18)	8	160	6	103	5	89	8	160			27	512	26
Madagascar (31)	16	730	11	410			14	690			41	1830	40
Total (75)	31	1150	28	913	6	149	34	1480	3	90	102	3782	100

CBZ, carbamazepine; VPA, sodium valproate; PHY, phenytoin; PB, phenobarbital; DZ, diazepam.

TABLE 2 Overall degree of quality by AI and by country

	Active ingredient																	
	CBZ		VPA		PHY		PB		DZ		Country							
	N	% batches	N	% batches	N	% batches	N	% batches	N	% batches	Gabon	Kenya	Madagascar	Total				
Good quality	58.0	18	50.0	14	16.7	1	70.6	24	100.0	3	73.5	25	43.9	18	58.9	60		
Substandard with poor quality content	17.9	5									14.7	5			4.9	5		
Substandard with poor pharmacotechnical features	38.7	12			83.3	5	5.9	2					18.5	5	34.1	14	18.6	19
Good quality with caution	3.3	1					23.5	8					22.0	9	8.8	9		
Bad quality	32.1	9									11.8	4	18.5	5	8.8	9		
N total	31		28		6		34		3		34		27		100.0	102		

CBZ, carbamazepine; VPA, sodium valproate; PHY, phenytoin; PB, phenobarbital; DZ, diazepam.

(32.1%; 95% CI 15.8-52.3). The phenobarbital (PB) (94.1%; 95% CI 80.3-99.3) and diazepam (DZ) (100.0%) batches were of better quality (Table 2).

The good-quality AEDs were from Africa (Senegal, Madagascar, and Kenya) (90.0%), the European Union (EU) (64.6%), India (38.1%), or China (23.1%). Substandard AEDs were found in 5% of samples in Africa, in 9.5% of samples in India, in 12.5% of samples in the EU, and in 76.9% of samples in China. Bad-quality AEDs were not found in any of the samples from Africa or China and in 14.3% of the samples from India and 22.9% of the samples from the EU. Samples categorized as good with caution due to insufficient units for complete analyses accounted for 5.0% of samples manufactured in Africa and 38.1% of samples manufactured in India.

In each study area, the average RH was above the threshold of 65% recommended by the WHO (each country belonged to WHO category IV A [30°C/65% RH]), ranging from 70% (±5.4%) in Madagascar to 80% (±14.5%) in Kenya and 85% (±9.7%) in Gabon. The temperature threshold of 30°C was surpassed only in Gabon and Kenya, where it exceeded the daytime maximum (Gabon: 31.7 [±2.2]; Kenya: 27.7 [±4.9] in Mombasa and 28.0 [±5.0] in Kilifi).

VPA (32.1%) had the worst quality of samples exposed to over 65% RH. PHY (83.3%) and CBZ (38.7%) had the poorest dissolution properties.

All samples sold from Gabon conformed to primary and secondary packaging standards. The AEDs in 100% of samples from Kenya and 24% of samples from Madagascar were sold without secondary packaging. In Kenya, 22% (6) of the samples were sold without any packaging.

In Gabon, 100% (34) of the samples were sold with an appropriate leaflet in French. In Kenya, none of the samples was sold with a leaflet. In Madagascar, 58% of the samples were sold with an appropriate patient leaflet in French.

The multinomial logistic regression determined that the prevalence of substandard quality AEDs was increased in those supplied by public facilities (OR 9.9; 95% CI 1.2-84.1; $P < .04$) and those manufactured in China (OR 119.8; 95% CI 8.7-1651.9; $P < .001$). The prevalence of bad-quality AEDs increased when the drugs were exposed to an uncontrolled atmosphere (OR 5.4; 95% CI 1.2-24.1; $P < .03$). No difference in AED quality was observed between urban and rural sites. Furthermore, AED quality was not associated with the presence or absence of packaging, exposure to dust or moisture, or origin in an informal structure.

3.5 | Environmental factors

3.5.1 | Carbamazepine

Analyses were performed on 8 batches of 200-mg CBZ manufactured in China and India and compared to a

reference sample manufactured in the EU and purchased directly from the factory without an intermediary.

Influence on content features

Assays of the AI were successful for all samples, and no chemical degradation was observed among T0, T1, and T3. ATR-FTIR spectrum and DSC thermograms at T0 for all samples showed the presence of the anhydrous polymorphic form III of CBZ. A dihydrate polymorphic form was detected in samples from China and India at T1 and T3 but not in the reference product.

Influence on pharmacotechnical features

Breaks in the coating shell of tablets without packaging and red/brown spots on uncoated tablets with and without packaging were observed. Figure 2 highlights the dissolution profiles of the reference product and 5 samples that failed the dissolution test (3 samples manufactured in India were not assessed for dissolution because of a lack of quantity). The dissolution profile was unsatisfactory in all samples from India and China. At 20 minutes, the average dissolution rate ranged from -31.2% (± 14.0 ; max: -48.6) of the lowest limit of the acceptance criteria threshold for samples exposed to 75% RH during 3 months to -98.5% at 99.9% RH. The final proportion of AI released at 60 minutes ranged from 3.2% to 73.3% for all batches (United State Pharmacopeia min. 75%).

3.5.2 | Sodium valproate

Analyses were performed on 14 batches of 200-mg VPA and 10 batches of 500-mg VPA enteric-coated (manufactured in the EU and India) and compared to a reference sample manufactured in the EU and purchased directly from the factory without an intermediary.

Influence on content features

Assays of AIs were successful in all samples, and no chemical degradation products were observed at T0, T1, and T3.

Influence on pharmacotechnical features

After 2 days without packaging, the pill coating of all samples cracked and melted at 45°C and 75.0% RH. All VPA samples were enteric-coated; hence, the disintegration test was performed under 2 conditions (acidic: hydrochloric acid solution, 0.1 mol/L; buffer: pH 6.8 ± 0.5). The results showed a loss of enteric resistance in 200-mg VPA after only 10 days of exposure.

3.5.3 | Phenytoin

Analyses on PHY with OOS samples were not possible due to lack of sufficient samples gathered at the sites.

4 | DISCUSSION

This study revealed that nearly one-third (32.3%) of AEDs sampled in 3 sub-Saharan African countries were of poor quality. The overall substandard prevalence was estimated to be 22.6% (corresponding to the sum of poor-quality plus substandard-with-poor-pharmacotechnical features). In contrast to Otte⁵ in Guinea Bissau and Nigeria, no counterfeit samples were detected, probably because the size of the AED market in Africa renders it unimportant and because of the stigma and underdiagnosis of epilepsy in these countries. The quality of available, affordable, and accessible drugs, which relates to their efficacy and safety, should be considered when measuring the treatment gap. Indeed, an AED that is ineffective due to its poor quality is almost worse than an unavailable or inaccessible efficient AED. Poor-quality AEDs likely exacerbate the already high treatment gap found in many sub-Saharan African countries, where traditional, alternative treatments for epilepsy are often present. Long-term exposure to poor-quality AEDs may result in a lack of confidence in biomedical pharmaceuticals, potentially causing a reduction in adherence and leading a person with epilepsy to turn to alternative treatments.

The PB batch had the best quality, with no poor-quality drugs and only 5.9% with substandard quality. This was less than the proportion of 13.7% found by Laroche³ in Mauritania in 2005, who found primarily underdosed samples. AEDs manufactured locally in Africa had better quality than AEDs manufactured in China and India. These results support the local production of AEDs and efforts to dispel locally held beliefs that drugs manufactured in the EU are of higher quality (resulting in the fraudulent labeling of drugs produced locally as manufactured in the EU).

In several instances, AED quality was satisfactory for the AI assay; however, the tablet properties that condition the *in vivo* behavior (release of correct amount of the active ingredient, correct kinetics, and correct site in the gastrointestinal tract) are also important. CBZ and VPA had the most issues in this regard. In Gabon, with its equatorial monsoon climate (Köppen-Geiger classification¹³), the VPA samples were unsealed, although sold with the primary packaging and polypropylene tube with a desiccant. We found the highest proportion of poor-quality samples in Kenya (tropical savannah climate). Unpacking was a common practice in Kenya and might be the main cause for deterioration. Exposure to the atmosphere diminishes quality, probably by accelerating oxidation and/or overexposure to humidity. Madagascar has a warm temperate climate with a dry winter, and sampling was performed during winter.

An oral drug can produce its pharmacological effects only if it reaches the sites of action. The AI must reach the

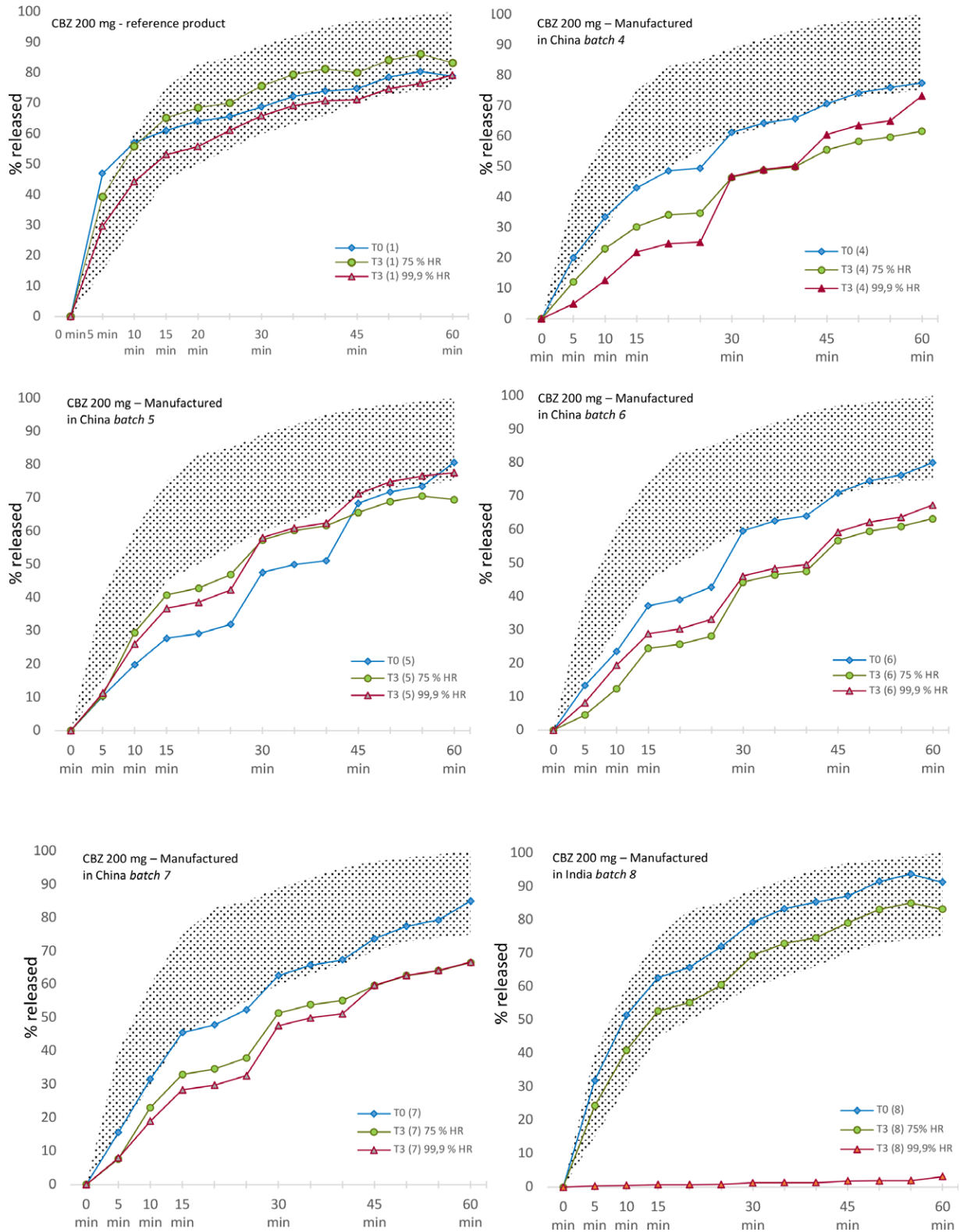


FIGURE 2 Dissolution profiles of sample of carbamazepine (CBZ) 200 mg at T0, T3 exposed to 45°C and 75% relative humidity (RH), T3 exposed to 45°C and 99.9% RH

bloodstream after passing through the digestive wall. This passage and transport can be done only when the AI is dissolved. The high frequency of substandard CBZ was likely

caused by various manufacturing processes and the sensitivity of the oral formulation to RH. The stress study confirmed that CBZ tablets may be unable to correctly release

the AI. The modified dissolution behavior might be due to the polymorphism of CBZ.^{14,15} In 2000, Kobayashi¹⁶ showed significant differences between the areas under the curve (AUCs) of different polymorphs, with the lowest AUC for the dihydrate. Thus, the presence of the dihydrate modifies dissolution, which might disturb release of the AI in the gastrointestinal tract. In 1999, Lake¹⁷ showed in vitro/in vivo correlations of CBZ tablet dissolution data with in vivo pharmacokinetic data. The proportion of the AI released after 20 minutes was correlated with the C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ of CBZ, with a correlation coefficient of .99. Our study showed that none of the batches manufactured in China and India complied with the pharmacopoeias' specifications at 20 minutes. The consequence was a bioequivalence between drug batches or between generic and originator drugs.

Issues concerning the coating of VPA also remain problematic. The bioavailability of enteric-coated tablets is similar to that of regular tablets.¹⁸ However, peak plasma levels occur at 1-2 hours for regular tablets compared to 3-8 hours for enteric-coated tablets.^{19,20} A loss of coating may change the absorption of VPA, with fluctuations in levels of the drug in the blood, which may ultimately impact its effectiveness and tolerability. Storage without temperature and humidity controls and unpacking are practices leading to improper and dangerous drugs, especially in hot and humid climates, such as much of sub-Saharan Africa. The possible clinical consequences of these findings can be illustrated by the pharmacokinetic properties of disturbance and heterogeneity. Most of the older-generation AEDs are far from ideal in terms of pharmacokinetics and interaction potential (eg, PHY, CBZ, and VPA have non-linear kinetics). Hence, substandard issues dramatically worsen the picture and are as dangerous as deliberately falsified drugs.²¹ To our knowledge, no study has assessed the quality of AEDs in Western Europe or North America. In addition, there is a scarcity of data on the stability of AEDs over time and under tropical conditions. However, several studies have found similar results reflective of medications that are unstable and potentially unsuitable for use in tropical conditions, including due to improper attitudes and supply and storage practices. A review by Johnston reported that half the generic versions of ramipril tablets were substandard after 3 months of storage under temperature-stressed conditions (40°C and 75% RH).²¹ The same result was reported with use of the generic version of tacrolimus, which was associated with a higher rate of acute kidney rejection, as well as with the use of antibiotics and antimalarial and antineoplastic agents, which failed accelerated stability tests, leading to increased morbidity and mortality.²¹

According to the pharmaceutical sector country profile published by the WHO, a marketing authorization is

needed to import AEDs into each country. Local manufacturers are approved in Kenya and Madagascar but not in Gabon. Public sector procurement is both centralized and decentralized. The government pharmaceutical supply system has a central medical store at the national level and public warehouses at secondary levels of the public-sector distribution network. National guidelines on Good Distribution Practices (GDP) have been produced, but there is no licensing authority that issues GDP licenses. Hence, a list of GDP-certified wholesalers and distributors in the public and private sectors does not exist. Medicine quality control laboratories (QCL) to control finished pharmaceutical products are available in Madagascar ($n = 1$) and Kenya ($n = 2$) but not in Gabon. The QCLs adhered to the WHO Good Practices (GP) for QCL only in Kenya. The sampling of imported drugs is authorized in the 3 countries, but only the public market is monitored in Kenya and Madagascar, and the results have not been published. Findings from this study suggest the need to invest resources in monitoring several cross-sectional parts of the supply chain, including the end. Our findings suggest that storage and distribution practices are particularly critical points, especially in the context of high temperature and RH.

The main limitation of this study was its cross-sectional design, which provided only a snapshot of the situation. Indeed, the results may have differed if another time-frame were chosen. No causal inferences about the effects of variables on AED quality could be established with this type of study design. Degradation may have occurred during the period between sampling in Africa and analysis in France. To minimize the impact of this confounder, the time between the sampling phase and the analysis was reduced as much as possible. In addition, samples were cautiously packed and stored in a closed temperature-controlled location before shipment to France. Another limitation was the difficulty checking the relevance of the drug package label (if present) with regard to manufacturing origin. The number of samples in each country was small mainly due to the low availability of AEDs in the study areas. In consideration of the wide geographical dispersion of the collection sites, a multisite cluster sampling design was developed to produce as representative a sample as possible of the situation in sub-Saharan Africa. The intracluster variance was important (high variability of AED availability, manufacturers, strengths, and batch numbers were noted between structures).

This study had several strengths, including its multi-country comparison, which provided a more robust picture of the AED quality situation in sub-Saharan Africa. The choice of countries included in this study was made with the aim of representing the diversity of sub-Saharan Africa, but the 3 countries that participated in this study likely do not represent the subregion. In particular, the following criteria were considered when selecting the countries for this

study: socioeconomic level (Madagascar is a low-income country; Kenya is a lower-middle-income country; Gabon is an upper-middle-income country); climatic conditions (Gabon has an equatorial climate [hot and wet throughout the year]; Kenya and Madagascar have a tropical climate composed of 2 seasons: a wet season [hot and humid] and a dry season [cold and dry]); the organization of the health system (Kenya is an English-speaking country in eastern Africa; Gabon is a French-speaking country in central Africa, Madagascar is a French-speaking islandic country in eastern Africa); and the state of the trade regimes and regional economic communities according to the United Nations (Gabon belongs to the Economic Community of Central African States; Kenya belongs to the East African community, COMESA—Common Market for Eastern and SADC—Southern Africa and Southern African Development Community, the Intergovernmental Authority on Development, and the Community of Sahel-Saharan States; and Madagascar belongs to the COMESA). A standard methodology of data collection was employed, and the laboratory used for analysis was robust and followed worldwide recommended guidelines. Temperature and RH were ascertained from multiple recordings during the month prior to sampling the AEDs and were provided by the French national monitoring weather center, which collaborates with international weather monitoring centers. This approach provided a relevant picture of the atmospheric exposure of the samples.

5 | CONCLUSION

The inadequate storage conditions, including a lack of temperature and RH controls of AEDs are likely to lead to ineffective and dangerous medications, even when good-quality AEDs are initially imported. The adverse consequences of inadequate storage are likely compounded under conditions characterized by high temperature and varying RH, such as those in much of sub-Saharan Africa. Efforts to raise awareness about the quality of AEDs in these settings are needed.

ACKNOWLEDGMENTS

We are very grateful to Sanofi, access to medicines department, the African universities of countries involved in this project, the Doctoral School of Limoges University, investigators working for the program, and staff for their useful assistance, Drs Philippe ESPEAU and Yohann CORVIS (UTCBS, Inserm U1022 CNRS UMR 8258, Faculty of Pharmacy, University of Paris Descartes USPC) for DSC analysis, and Dr Ryan WAGNER for reviewing the manuscript.

DISCLOSURE

The authors declare that they have no competing interests. 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.

ORCID

Jeremy Jost  <http://orcid.org/0000-0001-5543-3741>

Symon M. Kariuki  <http://orcid.org/0000-0002-3934-5132>

REFERENCES

1. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, et al. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010;51:883–90.
2. Newton CR, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet*. 2012;380:1193–201.
3. Laroche M-L, Traore H, Merle L, et al. Quality of phenobarbital solid-dosage forms in the urban community of Nouakchott (Mauritania). *Epilepsia*. 2005;46:1293–6.
4. Mac TL, Gaulier J-M, Le VT, et al. Quality of antiepileptic drugs in Vietnam. *Epilepsy Res*. 2008;80:77–82.
5. Otte WM, van Diessen E, van Eijsden P, et al. Counterfeit antiepileptic drugs threaten community services in Guinea-Bissau and Nigeria. *Lancet Neurol*. 2015;14:1075–6.
6. *Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products*. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty-sixth report. Geneva: World Health Organization; 2009, Annex 2 (WHO Technical Report series, No. 953)
7. Ballereau F, Prazuck T, Schrive I, et al. Stability of essential drugs in the field: results of a study conducted over a two-year period in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;57:31–6.
8. Yang D, Plianbangchang P, Visavarungroj N, et al. Quality of pharmaceutical items available from drugstores in Phnom Penh, Cambodia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2004;35:741–7.
9. *Guidelines on packaging for pharmaceutical product*. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. Geneva: World Health Organization; 2002, Annex 9 (WHO Technical Report series, No. 902)
10. *Guidance on package leaflet. Summary of product characteristics and labelling*. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. Geneva: World Health Organization; 2002, Annex 2 (WHO Technical Report series, No. 902)
11. Durand S, Sancelme M, Besse-Hoggan P, et al. Biodegradation pathway of mesotrione: complementarities of NMR, LC-NMR and LC-MS for qualitative and quantitative metabolic profiling. *Chemosphere*. 2010;81:372–80.
12. Newton PN, Lee SJ, Goodman C, et al. Guidelines for field surveys of the quality of medicines: a proposal. *PLoS Med*. 2009;6:e52.
13. Kottek M, Grieser J, Beck C, et al. World Map of the Köppen-Geiger climate classification updated. *Meteorol Z*. 2006;15:259–63.

14. Krahn F-U, Mielck J-B. Relations between several polymorphic forms and the dihydrate of carbamazepine. *Pharm Acta Helv.* 1987;2:247.
15. McMahon L-E, Timmins P, Williams A-C, et al. Characterization of dihydrates prepared from carbamazepine polymorphs. *J Pharm Sci.* 1996;85:1064–9.
16. Kobayashi Y, Ito S, Itai S, et al. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate. *Int J Pharm.* 2000;193:137–46.
17. Lake O-A, Olling M, Barends D-M. In vitro/in vivo correlations of dissolution data of carbamazepine immediate release tablets with pharmacokinetic data obtained in healthy volunteers. *Eur J Pharm Biopharm.* 1999;48:13–9.
18. Klotz U. Bioavailability of a slow-release preparation of valproic acid under steady-state conditions. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1982;20:24–6.
19. Gugler R, Schell A, Eichelbaum Y, et al. Disposition of valproic acid in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1977;12:125–32.
20. Albright P, Bruni J, Suria D. Pharmacokinetics of enteric-coated valproic acid. *Ther Drug Monit.* 1984;6:21–3.
21. Johnston A, Holt DW. Substandard drugs: a potential crisis for public health. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78:218–43.

How to cite this article: Jost J, Ratsimbazafy V, Nguyen TT, et al. Quality of antiepileptic drugs in sub-Saharan Africa: A study in Gabon, Kenya, and Madagascar. *Epilepsia.* 2018;00:1–11. <https://doi.org/10.1111/epi.14445>

4.3 Résultats complémentaires de l'étude STAETrop

Les résultats principaux de cette étude ont été présentés dans l'article publié dans Epilepsia (Jost et al., 2018). Dans cette partie sont présentés des résultats complémentaires à ceux déjà publiés.

4.3.1 Échantillons de carbamazépine

La Figure 20 montre des comprimés de carbamazépine à libération prolongée (dosé à 200 mg à gauche, et à 400 mg à droite) pour lesquels on a observé après un mois d'exposition à des conditions de stress que l'intégrité du pelliculage était modifiée. La matrice interne était alors exposée. Le mécanisme de libération prolongée de ces échantillons est assuré par une matrice inerte également qualifiée d'insoluble ou plastique, composée de polyacrylate à 30% (Eudragit NE30 D). Ainsi, les propriétés cinétiques de ces formes ne sont en théorie pas altérées par la dégradation du pelliculage. Cependant, l'exposition de la matrice au milieu externe expose la carbamazépine aux conditions atmosphériques.

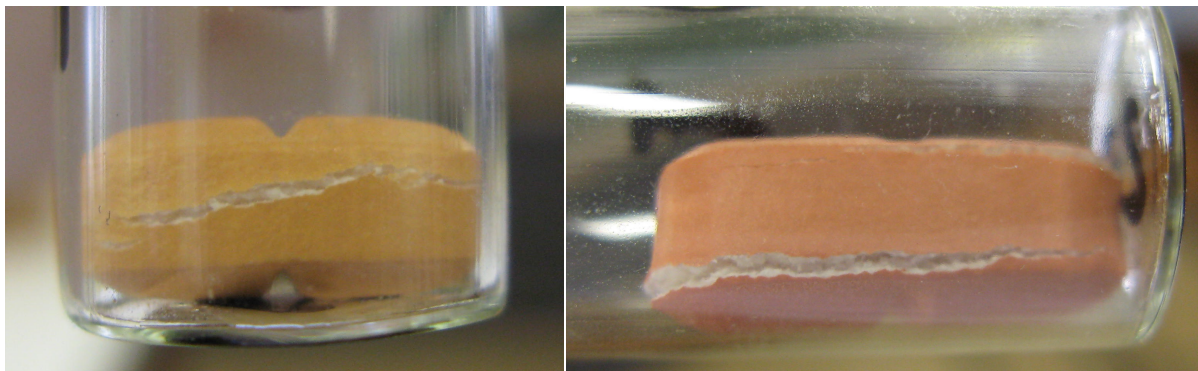


Figure 20 : Échantillons de carbamazépine libération prolongée après une exposition de 1 mois à 45°C et 99,9% d'humidité relative

La Figure 21 ci-dessous présente des échantillons de carbamazépine à libération immédiate sans pelliculage, avec et sans emballage primaire (de type blister aluminium), au temps initial t_0 et à 3 mois après exposition à 75% et 99% d'humidité relative. Visuellement, on a observé des taches de couleur brunâtre après exposition à l'humidité, et cela dans les deux séries, avec et sans emballage primaire.

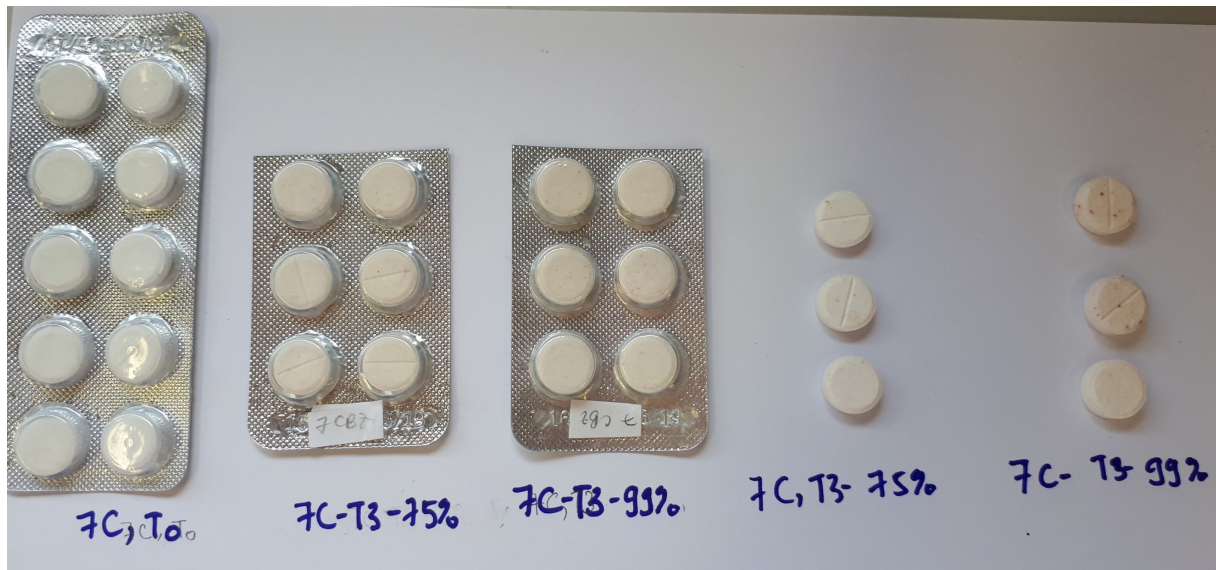


Figure 21 : Échantillons de carbamazépine à libération immédiate à t_0 et après une exposition de 3 mois à 75,0% et 99,9% d'humidité relative

Ces échantillons de carbamazépine n'étaient pas pelliculés, et composés d'un mélange d'excipients standards. Trois formules ont été identifiées :

- **Formule 1** (*Fabrication en Europe*) : silice colloïdale [lubrifiant], **cellulose microcristalline** [diluant], **carmellose sodique** [désintégrant], stéarate de magnésium [lubrifiant],
- **Formule 2** (*Fabrication en Chine*) : amidon [diluant], stéarate de magnésium [lubrifiant], hydroxypropylcellulose [liant], **carmellose sodique** [désintégrant],
- **Formule 3** (*Fabrication en Inde*) : **cellulose microcristalline** [diluant], amidon [diluant], eau purifiée, talc purifié [lubrifiant], stéarate de magnésium [lubrifiant], **glycolate amidon sodique** [désintégrant], silice colloïdale [lubrifiant].

La cellulose microcristalline peut provoquer une diminution de la dureté des comprimés consécutivement à une humidification au cours du stockage. Le carmellose ou carboxy-méthyl cellulose sodique est un éther de cellulose très hygroscopique. Le glycolate amidon sodique est un sel de sodium d'un carboxyméthyléther d'amidon, qui a la propriété de fortement absorber l'eau. Ces excipients sont sensibles à l'humidité et leurs propriétés physiques sont modifiés après exposition à l'eau ou à l'humidité. Ces échantillons à libération immédiate ont montré une sensibilité à un des paramètres de stress, sans attribution certaine à l'humidité et/ou la température à ce stade. Cette sensibilité a été confirmée par l'analyse des spectres infra-rouge qui étaient fortement modifiés après 1 et 3 mois, pour tous les échantillons non protégés par un pelliculage. Les Figures 22 et 23 montrent l'évolution des spectres FTIR-ATR d'échantillons de carbamazépine à 200 mg fabriqués en Inde et en Chine, exposés à 99% d'humidité relative pendant 1 et 3 mois.

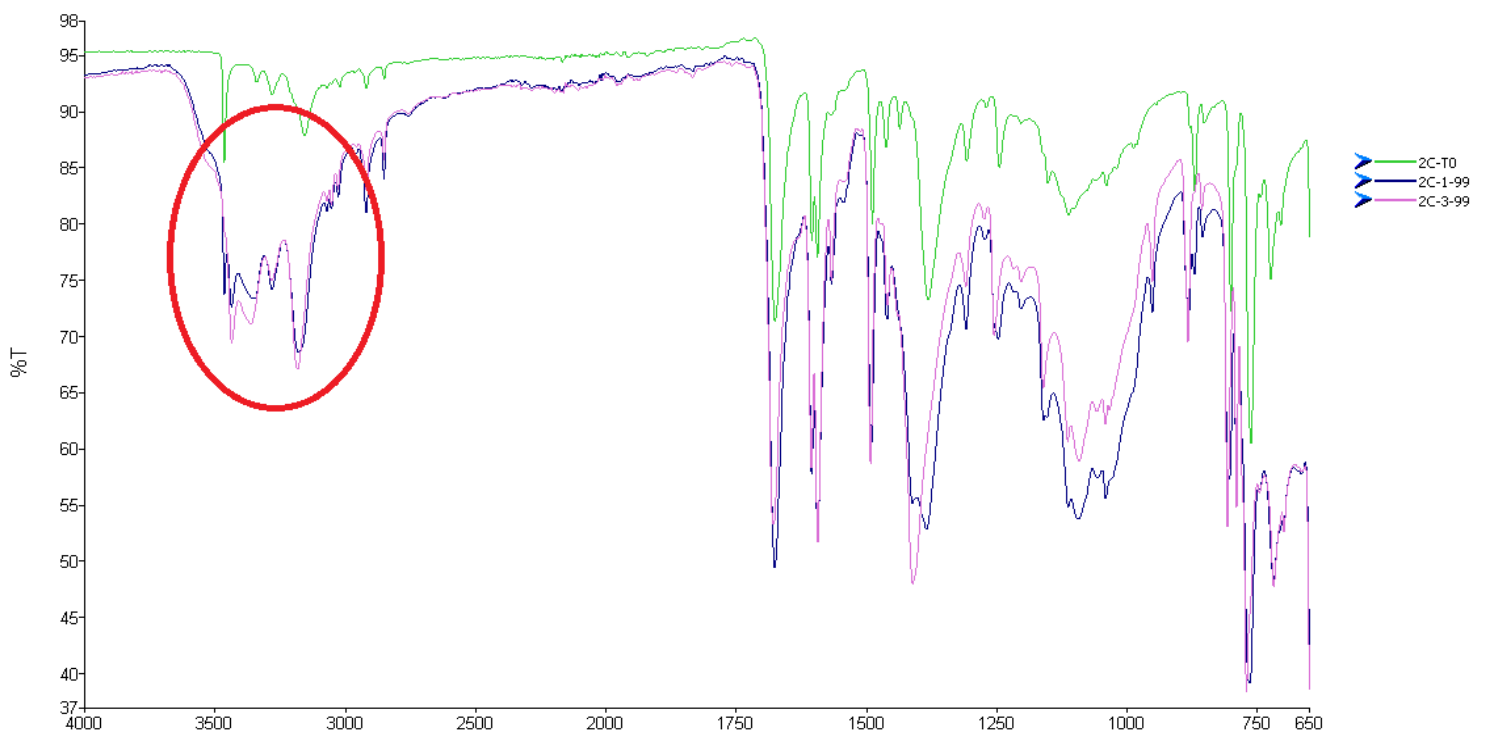


Figure 22 : Spectres FTIR-ATR d'un échantillon de carbamazépine à 200 mg provenant d'Inde, exposé à 99% d'humidité relative pendant 1 et 3 mois

Pour cet échantillon provenant d'Inde, la modification spectrale était observée dès 1 mois d'exposition. Les modifications les plus importantes étaient au niveau de la bande à 3464 cm^{-1} (élongation du groupe amide) plus large, et de la bande à 1675 cm^{-1} (élongation du groupe cétone) plus intense. Les modifications de la bande correspondant à la vibration du groupe amide sont dues à l'interaction de la carbamazépine avec des molécules d'eau. D'après la littérature scientifique (les bandes caractéristiques de spectre ATR-FTIR de carbamazépine en comparaison de différentes formes cristallines à partir de données publiées sont en Annexe 21), il y a une transformation de la forme cristalline III en forme dihydrate.

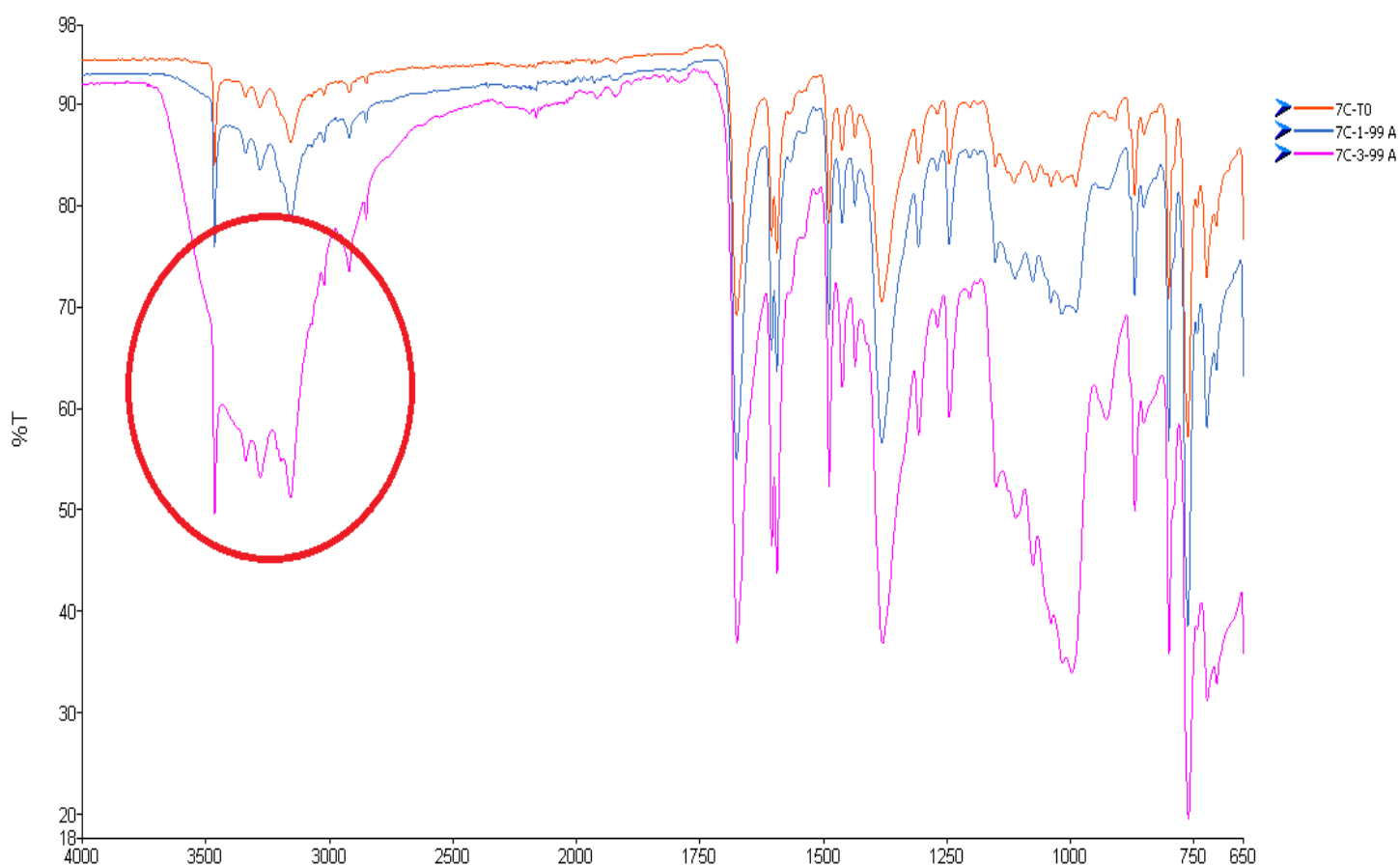


Figure 23 : Spectres FTIR-ATR d'un échantillon de carbamazépine à 200 mg provenant de Chine, exposé à 99% d'humidité relative pendant 1 et 3 mois

Pour cet échantillon provenant de Chine (Figure 23), la modification spectrale était observée au bout de 3 mois d'exposition et de façon beaucoup plus marquée que l'échantillon provenant d'Inde (Figure 22). Le pic à 3464 cm^{-1} à t_0 était élargi, et était devenu une large bande ayant conduit à la modification de position de 3 pics : celui présent au temps t_0 à 3156 cm^{-1} est modifié d'environ 25 cm^{-1} . Le pic à 1676 cm^{-1} est réduit d'intensité et après exposition à 99,9% d'humidité relative apparaît à 1678 cm^{-1} . Les bandes entre 1200 et 900 cm^{-1} , qui reflètent la présence des excipients sont élargies avec apparition d'un pic à 951 cm^{-1} .

Dans la Figure 24 est présentée l'évolution des thermogrammes obtenus par calorimétrie différentielle à balayage après expositions à différentes conditions de stress d'échantillons de carbamazépine à 200 mg à libération immédiate provenant de Chine. Il n'y a pas de modification à 75% d'humidité relative au cours des 3 mois. Cependant, à 99% d'humidité relative on observe à 1 et 3 mois d'exposition un élargissement de pic probablement dû à une déshydratation, qui provoque l'abaissement des signaux de transition de la forme cristalline de carbamazépine III en forme I et la disparition du pic dû à la transition de la forme II (les caractéristiques des thermogrammes de DSC de différentes formes cristallines de carbamazépine décrites dans la littérature sont en Annexe 22). Cette déshydratation suggère l'apparition de la forme di-hydratée (non présente à t_0) et à partir d'une exposition à de très fortes humidités, supérieures à 75%.

Le même phénomène a été observé pour les échantillons de carbamazépine à 200 mg sans pelliculage provenant d'Inde (Figure 25) avec une cinétique d'hydratation différente. La modification du thermogramme due à la déshydratation était plus marquée après 3 mois d'exposition.

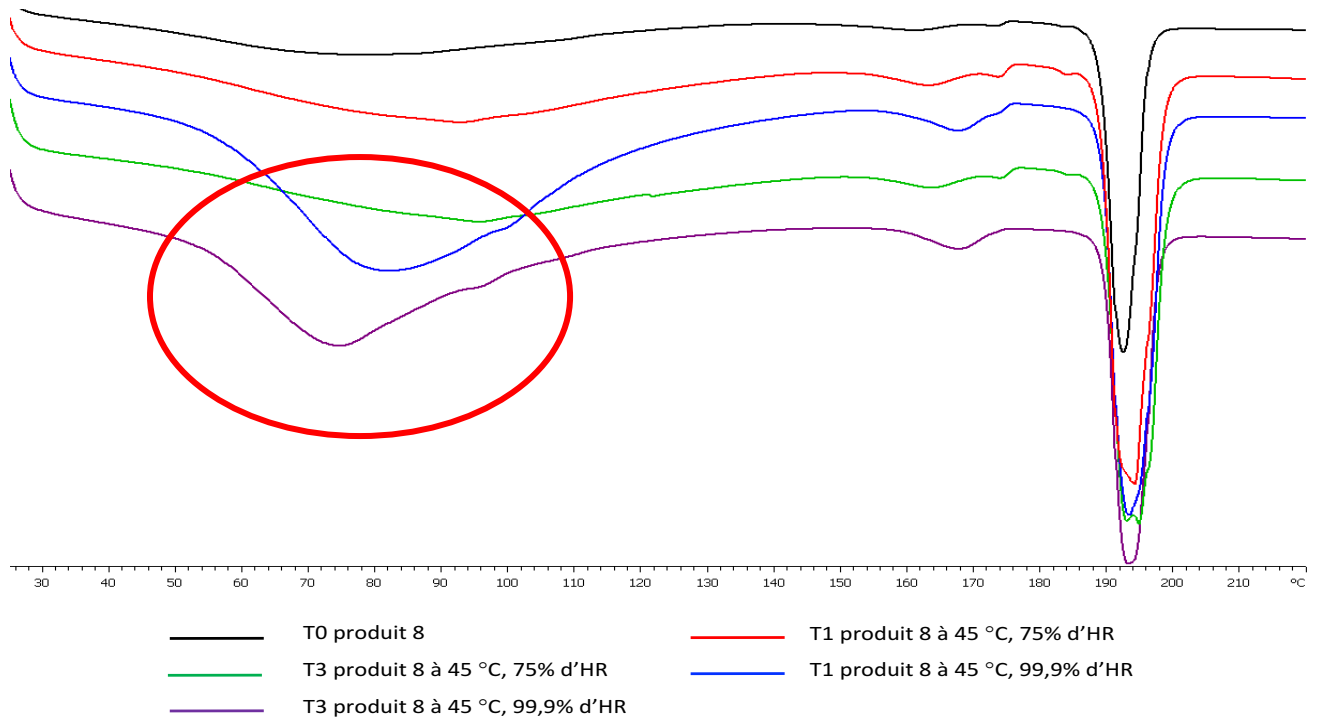


Figure 24 : Thermogrammes d'un échantillon de carbamazépine à 200 mg à libération immédiate provenant de Chine, à toutes les conditions d'expositions et temps d'analyse

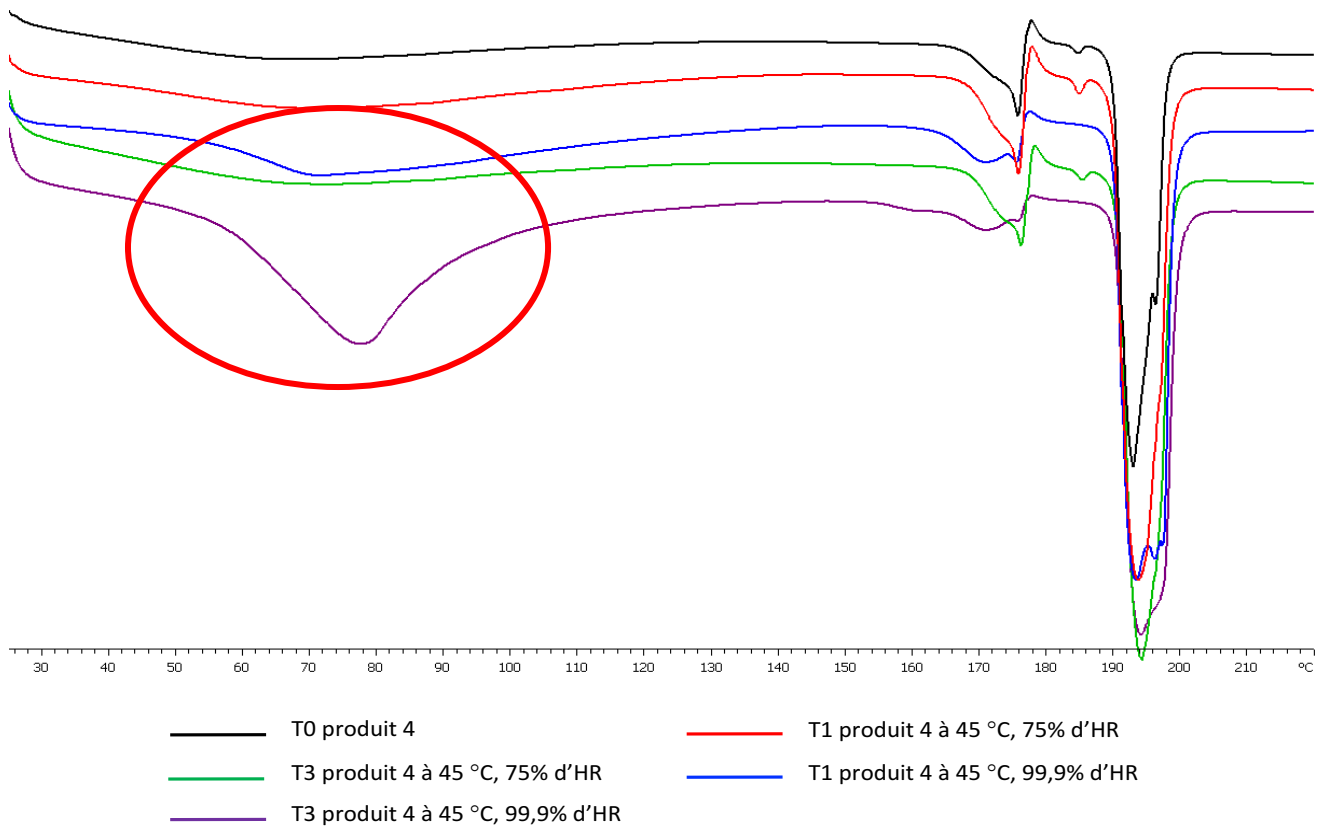


Figure 25 : Thermogrammes d'un échantillon de carbamazépine à 200 mg à libération immédiate provenant d'Inde, à toutes les conditions d'expositions et temps d'analyse

Dans la Figure 26 est présentée l'évolution des thermogrammes après expositions aux différentes conditions de stress de carbamazépine à 200 mg à libération prolongée (TégrétoL LP) provenant d'Italie, correspondant à un échantillon contrôle. Aucune modification au cours du temps n'a été observée et la présence de la forme di-hydratée n'a pas été objectivée. L'enrobage de ces formes galéniques semble donc jouer un rôle de protection.

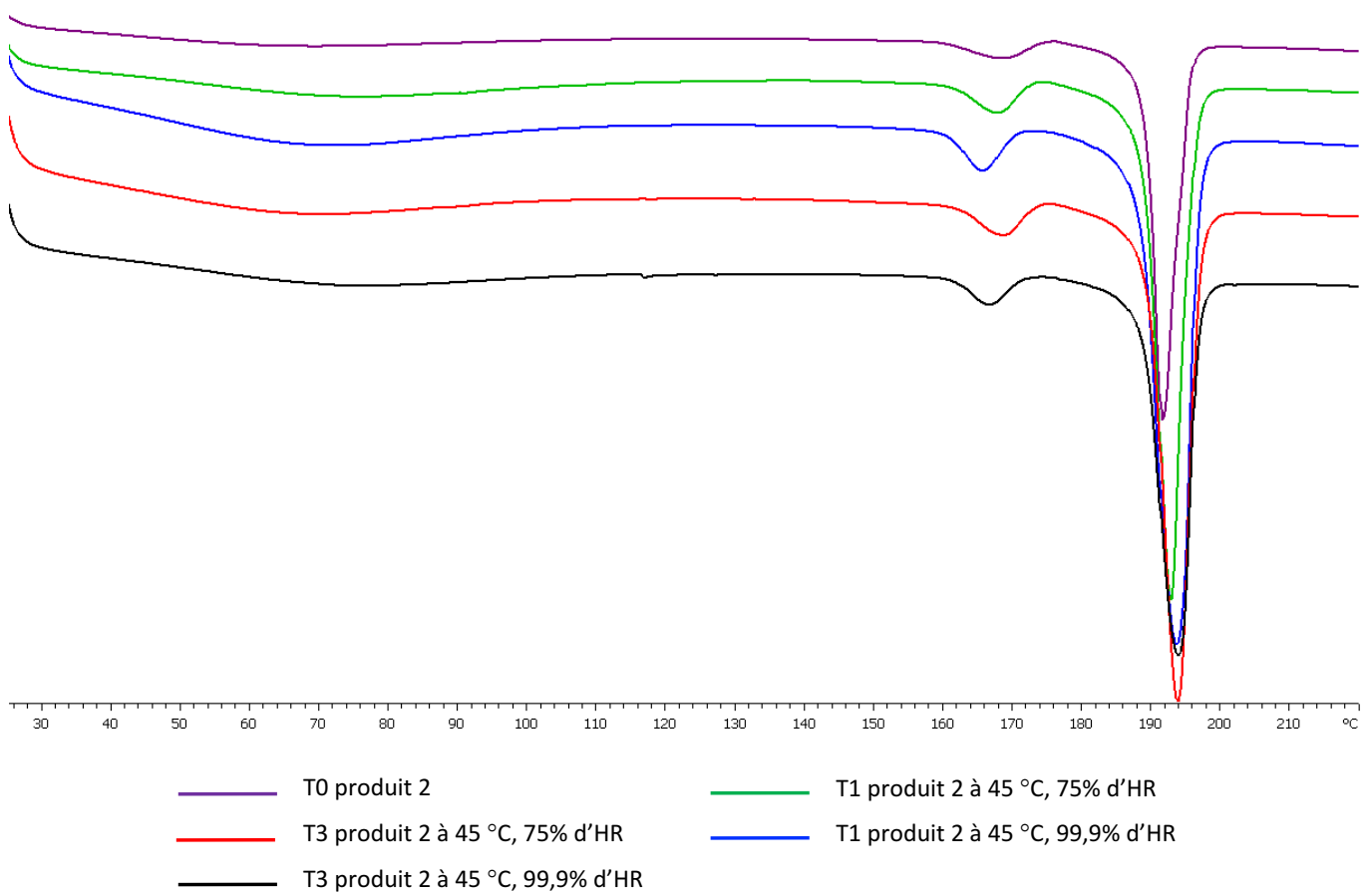


Figure 26 : Thermogrammes d'un échantillon de carbamazépine à 200 mg à libération prolongée (TégrétoL LP) provenant d'Italie, à toutes les conditions d'expositions et temps d'analyse

Les cinétiques des modifications dans les spectres infra-rouge et sur les thermogrammes suggèrent que l'apparition de la forme dihydrate de carbamazépine dépend de deux facteurs, le taux d'humidité relative et le temps d'exposition à ces taux d'humidité.

La solubilité de la forme dihydrate de la carbamazépine est la plus mauvaise de toutes les formes cristallines de cette molécule. Les principales conséquences sur les paramètres pharmaceutiques ont été observées lors du test de dissolution. Les comprimés où l'apparition de la forme dihydrate a été mise en évidence ne respectaient plus les spécifications des pharmacopées pour le test de dissolution, et pour certains lots les comprimés restaient intacts à la fin du test (Figure 27).

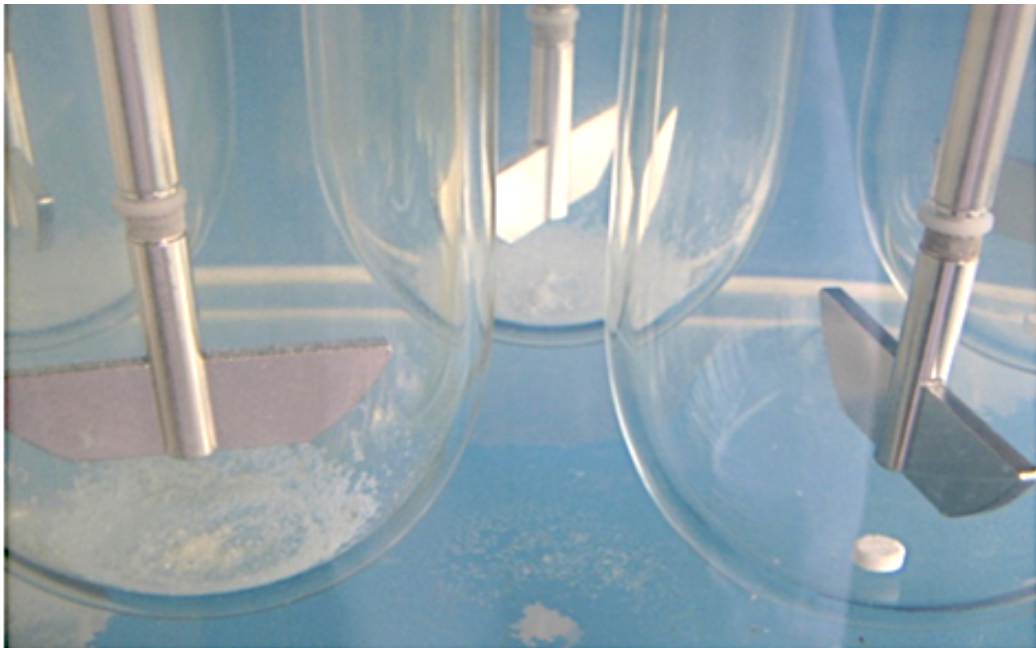


Figure 27 : Test de dissolution de carbamazépine à 200 mg à libération immédiate fabriquée en Chine après 60 minutes d'essai, à gauche résultat obtenu pour un comprimé exposé 3 mois à 45 °C et 75% d'HR ; à droite comprimé exposé 3 mois à 45 °C et 99% d'HR.

Ce constat de modifications de comportement des comprimés lors du test de dissolution a également été observé pour des échantillons de Madagascar de carbamazépine à 200 mg fabriqués en Chine (échantillons du même fabricant et 2 lots de fabrication différents) et d'Inde (échantillons du même fabricant et même lot de fabrication) non soumis à des conditions de stress expérimentales (Figure 28). Ces échantillons ont été obtenus dans le circuit officiel public

et privé et également dans le secteur non officiel, en zones rurales et urbaines, tous avec un emballage primaire et secondaire conformes.



Figure 28 : Test de dissolution, après 60 minutes d'essai, de carbamazépine à 200 mg libération immédiate fabriquée en Chine, échantillonnée à Antananarivo, en zone urbaine, auprès d'un vendeur **illégal**

Le rôle de l'emballage primaire (blister de type aluminium pour tous les échantillons) pour les comprimés de carbamazépine à libération immédiate dosés à 200 mg a pu être évalué. Dans les Figures 29, 30 et 31 sont présentés les résultats des tests de dissolutions pour des échantillons soumis aux conditions de stress, avec et sans emballage.

Dans la figure 29, les cinétiques de dissolution ont montré une dégradation et un éloignement des spécifications des pharmacopées (surface vert clair). Pour cet échantillon, l'emballage semble améliorer les performances à 75% d'humidité relative, mais à des plus forts taux (99%) le profil de cinétique semble identique avec ou sans emballage.

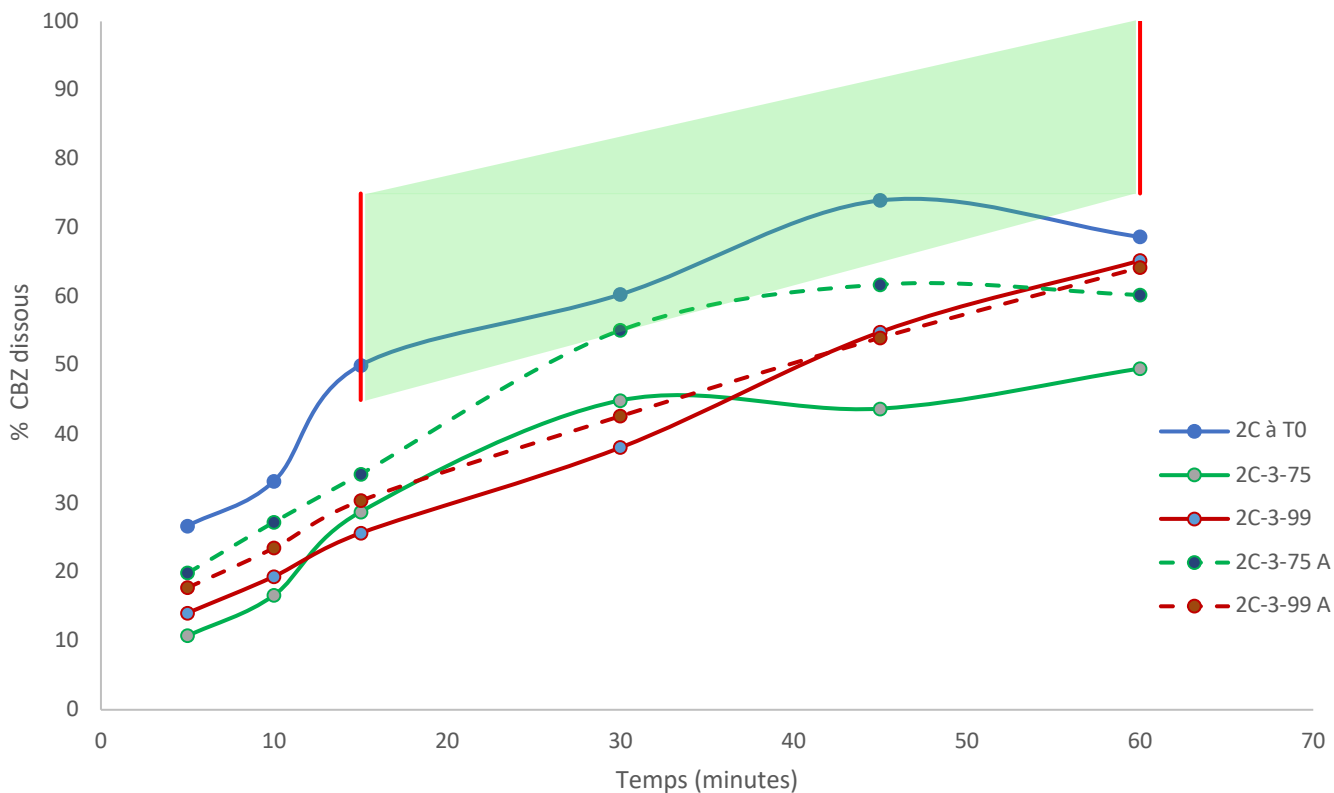


Figure 29 : Résultats du test de dissolution après 60 minutes, pour des échantillons de carbamazépine à libération immédiate dosés à 200 mg, fabriqués en Inde, exposés à 45°C et 75% d'HR (couleur vert) et à 45°C et 99% d'HR (couleur rouge), avec (trait en pointillé) et sans emballage (trait plein)

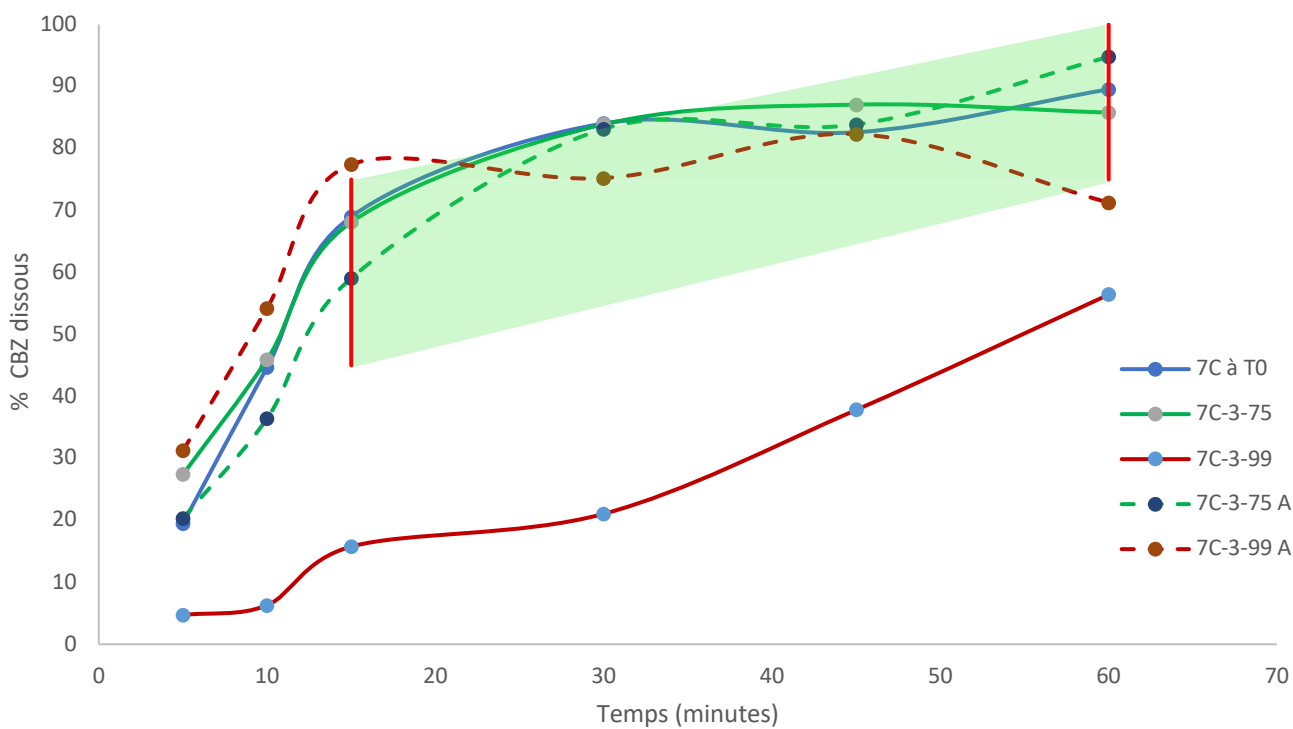


Figure 30 : Résultats du test de dissolution après 60 minutes, pour des échantillons de carbamazépine à libération immédiate dosés à 200 mg, fabriqués en Chine, exposés à 45°C et 75% d'HR (couleur vert) et à 45°C et 99% d'HR (couleur rouge), avec (trait en pointillé) et sans emballage (trait plein)

Dans la figure 30, ci-dessus, l’emballage primaire change de façon très importante les performances de l’échantillon, avec une cinétique très dégradée sans emballage primaire, exposé à 99% d’humidité relative, et un retour dans l’intervalle de spécifications lorsque l’emballage primaire était présent.

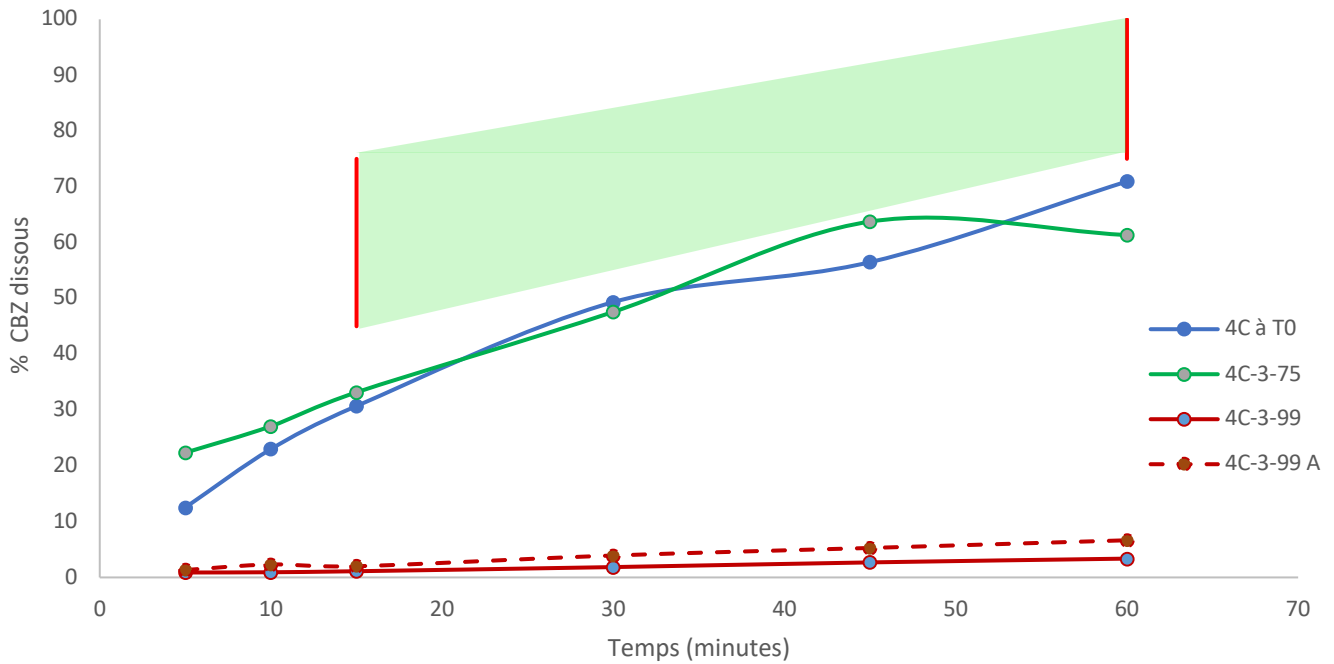


Figure 31 : Résultats du test de dissolution après 60 minutes, pour des échantillons de carbamazépine à libération immédiate dosés à 200 mg, fabriqués en Inde, exposé à 45°C et 75% d’HR (couleur vert) et à 45°C et 99% d’HR (couleur rouge), avec (trait en pointillé) et sans emballage (trait plein)

Dans un autre cas, l’emballage primaire ne jouait aucun rôle de protection vis-à-vis des facteurs de stress, avec à 99% d’humidité relative des cinétiques identiques avec et sans emballage primaire (Figure 31).

4.3.2 Échantillons de valproate de sodium

Ci-dessous, sont présentés des comprimés de valproate de sodium gastro-résistants (dosés à 200 mg couleur jaune, et à 500 mg couleur rouge) avant (Figure 32) et après (Figure 33) un jour d'exposition à 45°C et 75% d'humidités relatives.

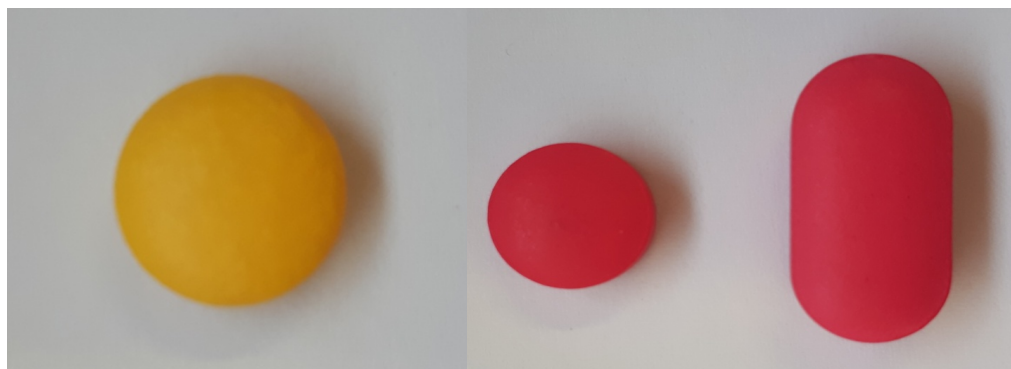


Figure 32 : Comprimés de valproate de sodium gastro-résistants (fabriqués en Belgique, couleur orange, dosage à 200 mg ; et fabriqués en Inde, couleur rouge, dosage à 200 mg comprimé rond, 500 mg comprimé oval) AVANT exposition à 45°C et 75% d'humidité relative sans emballage

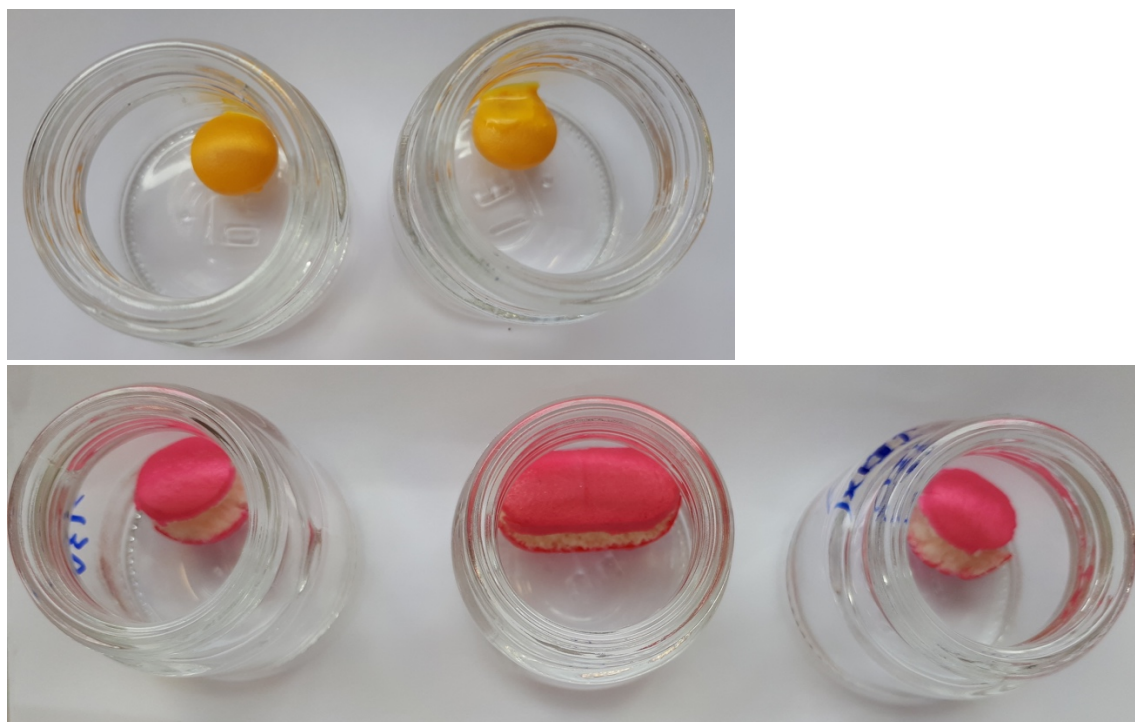


Figure 33 : Comprimés de valproate de sodium gastro-résistants (fabriqués en Belgique, couleur orange, dosage à 200 mg ; et fabriqués en Inde, couleur rouge, dosage à 200 mg comprimé rond, 500 mg comprimé oval) APRES exposition à 45°C et 75% d'humidité relative sans emballage

Une dégradation très importante de l'enrobage a été objectivée, avec un aspect fondu de l'enrobage et une exposition de la matrice interne des comprimés.

Pour servir de contrôle, un lot de valproate de sodium à 200 mg (Dépakine 200, Sanofi) fabriqué en Espagne, acheté directement auprès du fabricant a été soumis aux mêmes conditions de stress. Le résultat était identique aux échantillons africains (Figure 34).



Figure 34 : Comprimés de valproate de sodium gastro-résistants dosés à 200 mg (fabriqués en Espagne) après exposition à 45°C et 75% d'humidité relative sans emballage

La perte de l'enrobage sur ces échantillons de valproate de sodium gastro-résistants dans les conditions de stress a pu être objectivée également sur des échantillons du Kenya non soumis aux conditions expérimentales de stress. Dans la Figure 35, sont présentés les résultats après 120 min de rotation (spécifications de la monographie) dans un milieu de dissolution acide à 0,1 M d'acide chlorhydrique. Si les échantillons ont un enrobage gastro-résistant performant,

ces échantillons doivent être retrouvés intacts à la fin du test. Or, les réacteurs 1, 5 et 6 ne comportent plus aucun élément visuel des comprimés, témoin d'une totale dissolution. Dans les réacteurs 2 et 4 la taille des comprimés était réduite évoquant une dissolution partielle.



Figure 35 : Résultats du test de dissolution, phase acide 0,1 M HCl, d'échantillons de valproate de sodium gastro-résistants dosés à 200 mg, fabriqués en Inde, échantillonnés à Mombasa (Kenya) dans une pharmacie.

VII. Chapitre 6 : Disponibilité, coût et accessibilité financière des antiépileptiques en Afrique sub-saharienne

1 Généralités

Le déficit thérapeutique peut s'expliquer par de nombreux facteurs : déterminants économiques (coût élevé de certains médicaments et des consultations médicales, difficultés d'accès aux services de santé), facteurs affectant la politique de santé (indisponibilité des médicaments, manque de personnel de santé qualifié) et déterminants sociologiques (superstitions et croyances traditionnelles, perception de la maladie, contexte familial, etc.) (Mbuba et al., 2008; Meinardi et al., 2001; Ratsimbazafy et al., 2011; Scott et al., 2001).

La disponibilité et l'accessibilité financière sont deux déterminants majeurs de l'accès aux antiépileptiques dans les pays en développement. Une étude réalisée en 2003 au Vietnam sur le prix et la disponibilité des antiépileptiques a montré que seulement 57% des pharmacies en dispensait. Le coût de vente variait de 3,30 \$US pour la carbamazépine à 22,50 \$US pour l'acide valproïque (Mac et al., 2006). En Zambie, près de la moitié des pharmacies gouvernementales et des organisations non gouvernementales (ONG) n'avaient pas d'antiépileptiques ; le coût d'un mois de traitement pour un adulte variait de 7,51 \$US pour la carbamazépine à 29,88 \$US pour l'acide valproïque (Chomba et al., 2010). Le phénobarbital a été proposé par l'OMS en 1990 comme traitement de première intention dans les pays en développement (Scott et al., 2001). Cela est dû au fait qu'il est l'antiépileptique le moins cher du marché. L'OMS estime à 5 \$US le coût par an d'un traitement par phénobarbital dans les pays en développement. Cependant, ces valeurs sont sensiblement différentes en fonction des pays. En 2010, le coût annuel d'un traitement par phénobarbital était d'environ 30 \$US au Laos (Chivorakoun et al., 2012). D'autre part, la carbamazépine, la phénytoïne et le valproate de sodium sont

respectivement 5, 10 et 15 fois plus chers que le phénobarbital (Scott et al., 2001). En 2012, l'OMS a évalué la disponibilité, l'accessibilité financière et le prix des antiépileptiques dans 46 pays, dont 34 pays à ressources limitées et 13 pays d'Afrique sub-Saharienne (Cameron et al., 2012). La disponibilité moyenne des antiépileptiques génériques dans le secteur public était inférieure à 50%. La disponibilité, dans le secteur privé, de médicaments génériques allait de 42% pour la phénytoïne à 69% pour le phénobarbital. Les prix de la carbamazépine et la phénytoïne générique étaient respectivement 5 et 17 fois plus élevés que le prix de référence international dans le secteur public et de 11 et 24 fois dans le secteur privé. Ils rapportent que les formes princeps étaient 30 fois plus coûteuses que les génériques. Les prix les plus élevés ont été observés dans les pays aux revenus les plus faibles. Il faut compter entre 2,7 à 16,2 jours de salaire pour que les travailleurs gouvernementaux les moins bien rémunérés puissent acheter une réserve mensuelle de carbamazépine. Cette étude est la seule publiée rapportant des données de disponibilité et d'accessibilité des antiépileptiques obtenues par la même méthode et en multicentrique. Dans cette étude les zones d'enquête étaient le centre urbain principal du pays ainsi que trois zones choisies au hasard dans un rayon de 1 jour de voyage du centre urbain principal. Dans chaque zone d'enquête, le secteur public investigué était constitué de l'hôpital public principal, ainsi que de quatre points de vente de médicaments publics choisis au hasard (accessibles à moins de 4h de l'hôpital). Le secteur privé était constitué d'un point de vente de médicaments géographiquement le plus proche de l'adresse de chaque point de vente public, et cela dans chaque zone.

2 Méthode

L'un des objectifs du programme QUAEDAF était de mesurer la disponibilité, le coût et l'accessibilité financière des antiépileptiques en Afrique sub-saharienne à travers les

différentes structures de distribution officielles (publiques et privées) et illégales, en zones rurales et urbaines. L'analyse économique pour la République du Congo et le Bénin est en cours et n'est pas présentée dans ce chapitre.

2.1 Recueil des données

Les données ont été recueillies de deux façons différentes en fonction des possibilités matérielles et humaines disponibles sur le terrain.

- La première méthode était une enquête téléphonique de toutes les structures privées enregistrées auprès du ministère de la santé et autorisées à vendre des médicaments. L'interview était réalisée par une personne originaire du pays. Dans le but de minimiser le biais de prévarication, l'investigateur réalisant l'interview téléphonique se présentait comme un étudiant réalisant un projet de recherche. Chaque interview n'excédait pas 5 à 10 minutes. Les questions suivantes étaient posées :
 - o Est-ce que vous vendez des antiépileptiques ?
 - o Si oui, quels médicaments avez-vous en stock ? Quels dosages ?
 - o A quels prix sont-ils vendus ?
 - o Est-ce qu'ils sont vendus à la boîte, à la plaquette, au comprimé ?

Pour cette méthode il était nécessaire de posséder une liste à jour des structures autorisées, et de disposer de numéros de téléphone fonctionnels. Cette méthode a l'avantage d'une approche exhaustive.

- La deuxième méthode a consisté en un recueil du prix facial de vente des antiépileptiques au moment de la phase d'échantillonnage, en insu. La validité de cette

approche est soumise à la représentativité de l'échantillonnage des structures de délivrances.

2.2 Méthode d'ajustement pour la comparaison entre les pays

Les données sur les prix ont été ajustées afin d'accroître la comparabilité entre les pays en suivant la méthodologie décrite dans le guide « Mesurer les prix, la disponibilité, l'accessibilité financière et les composantes des prix des médicaments, 2^{ème} version » publié par l'OMS et Health Action international (HAI) en 2008.

L'indice des prix à la consommation (IPC) (mesure de l'évolution du niveau moyen des prix des biens et services consommés par les ménages, pondérés par leur part dans la consommation moyenne des ménages, calculé par le Fonds monétaire international) a été utilisé pour ajuster les prix en fonction de l'inflation/déflation. Les prix faciaux (c'est-à-dire les prix auxquels sont exposés les patients) ont également été ajustés sur la parité du pouvoir d'achat (PPA), afin de tenir compte des différences de pouvoir d'achat des différentes monnaies.

Pour chaque pays, le prix unitaire médian de chaque antiépileptique a été converti en dollar américain (\$US) en fonction du taux de change correspondant à la période de recueil des données sur le terrain. Ces prix ont été comparés au prix de référence international pour obtenir le *ratio* du prix médian (RPM). Le prix de référence international a été obtenu à partir de la base de données de *l'international Medical Products Price Guide* du *Management Sciences for Health* (MSH), agence de conseil de l'OMS à but non lucratif basée à Cambridge.

La base de données est accessible en ligne (<http://mshpriceguide.org/fr/drug-search-page-3/>).

MSH publie chaque année un Indicateur des prix Internationaux des médicaments. Il recense deux types de prix :

- **les prix des fournisseurs** : prix accordés par les fournisseurs à but lucratif et non-lucratif aux pays en développement pour des produits génériques équivalents de sources multiples. La plupart des prix des fournisseurs n'incluent pas les frais d'assurance et de fret.
- **les prix d'achat** : il s'agit généralement des prix d'appels d'offres obtenus par les gouvernements. Ce sont des prix réels obtenus par les organisations qui incluent généralement les frais d'assurance et de fret.

Dans cette étude, le prix d'achat a été utilisé pour l'année 2014 (année la plus récente où toutes les données de prix des antiépileptiques étaient disponibles). Les recueils de données n'ont pas tous été réalisés la même année (2014 pour le Gabon et le Kenya, 2016 pour le Burundi, l'Afrique du Sud, Madagascar, le Burkina-Faso, 2018 pour le Rwanda). L'année de base pour la comparaison des pays a été fixée à 2014. Pour les données qui n'ont pas été recueillies au cours de l'année de base, un ajustement des prix propres à chaque pays a été réalisé pour refléter la déflation ou l'inflation en utilisant le produit intérieur brut déflateur pour la période entre l'année de l'enquête et l'année de base choisie. Si l'indice des prix à la consommation (IPC) d'un pays pour l'année de l'enquête était inflationné (supérieur) par rapport à celui de l'année de base, les prix des antiépileptiques ont alors été déflationnés. Si l'IPC du pays pour l'année de l'enquête était déflationné (inférieur) par rapport à celui de l'année de base, les prix des antiépileptiques ont alors été inflationnés.

La Figure 36, explique la méthode de calcul des facteur de déflation ou d'inflation.

$$\text{Facteur de déflation} = \left[1 - \left(\frac{\text{IPCAnnéeEnquête} - \text{IPCAnnéeBase}}{\text{IPCAnnéeBase}} \right) \right]$$

$$\text{Facteur d'inflation} = \left[1 + \left(\frac{\text{IPCAnnéeBase} - \text{IPCAnnéeEnquête}}{\text{IPCAnnéeBase}} \right) \right]$$

Figure 36 : Méthode de calcul des facteurs de correction pour tenir compte de l'inflation/déflation d'un pays

Les IPC et les facteurs de déflation/inflation du Burundi, Burkina-Faso, Afrique du Sud, Madagascar et du Rwanda sont résumés dans le Tableau 9. La France y figure également à titre de comparaison.

Tableau 9 : Facteur de déflation/facteur d'inflation pour les pays enquêtés en 2016 et en 2017, année de base 2014 (source : base de données de la banque mondiale)

Pays	IPC année d'enquête	IPC année de base	Facteur correcteur
Burundi	162,6	145,9	0,886 (déflation)
Burkina-Faso	107,7	107,0	0,993 (déflation)
Afrique du Sud	138,9	124,6	0,885 (déflation)
Madagascar	148,8	129,9	0,855 (déflation)
Rwanda	146,6	123,2	0,810 (déflation)
France	106,9*	105,5	0,987 (déflation)

*2017

Par la suite, chaque RPM a été ajusté en le divisant par le taux de conversion implicite de parité du pouvoir d'achat (PPA) propre au pays de l'année de base (Tableau 10).

Tableau 10 : Taux de conversion implicite de parité du pouvoir d'achat (PPA) pour les pays enquêtés en 2016 et en 2017, année de base 2014 (source : base de données de la banque mondiale)

Pays	Taux de conversion PPA, (unité de devise locale par \$ international)
Burundi	562,608
Burkina-Faso	208,772
Afrique du Sud	1,894
Madagascar	755,955
Rwanda	283,219
Gabon	272,737
Kenya	40,474
France	0,822

2.3 Évaluation de l'accessibilité financière

L'accessibilité financière a été estimée comme le nombre de jours de salaire dont le fonctionnaire non qualifié le moins bien rémunéré aurait besoin pour acheter la quantité d'antiépileptique nécessaire pour un mois de traitement. Le salaire journalier du fonctionnaire le moins bien rémunéré a été identifié dans chaque enquête nationale et ajusté sur la parité du pouvoir d'achat et l'inflation/déflation des pays par rapport à l'année de base (Tableau 11).

Tableau 11 : Salaire journalier minimal d'un employé du service public en 2017 et ajusté à l'année de base

Pays	Salaire journalier minimal (\$US)	Salaire journalier minimal ajusté (\$ int)
Burundi	0,21	0,46
Rwanda	1,36	3,19
Burkina-Faso	2,03	5,11
Kenya	2,27	4,84
Madagascar	2,68	8,64
Afrique du Sud	6,77	14,92
Gabon	10,66	21,19
France	44,62	46,68

Les coûts mensuels de traitement antiépileptique ont été estimés sur la base des doses usuelles journalières (DUJ) ou *defined daily dose* en anglais (DDD) publiées par l'OMS, Centre collaborateur pour la méthodologie statistique des médicaments (OMS, 2009). Une DUJ est définie comme étant la dose d'entretien moyenne supposée par jour pour un médicament utilisé pour son indication principale chez l'adulte (Tableau 12). Le coût de traitement annuel a été calculé sur la base de 365,25 jours, du prix ajusté à l'inflation/déflation et du PPA.

La DUJ de la carbamazépine est de 1,0 g dans le référentiel de l'OMS. Pour cette analyse de coût et de l'accessibilité financière, la DUJ a été ramenée à 0,8 g dans le but de pouvoir réaliser cette DUJ avec les dosages disponibles (200 mg, 200 mg LP et 400 mg LP) et éviter l'utilisation de demi comprimé. En effet, il est difficile de définir un modèle approprié de gestion de ces ½ comprimés, certaines personnes conserveront le ½ comprimé restant pour une prochaine dose

d'autres la jetteront. Dans le premier cas, il faudra 5 comprimés à 400 mg pour faire deux doses ; dans le second, il en faudra 6 du même dosage. Par ailleurs, les formes à libérations prolongées sont à respecter et ne doivent pas être coupées en deux. La même situation est possible pour le phénobarbital dosé à 30 mg avec une DUJ à 100 mg et pour le valproate de sodium dosé à 200 mg avec une DUJ à 1,5 g. Cependant, il a été décidé de ne faire aucune adaptation de la DUJ car pour le phénobarbital, il existe un plus grand nombre de dosages (10, 50 et 100 mg) adaptées à la DUJ. De même pour le valproate de sodium avec des dosages à 500 mg et 500 mg LP adaptés à la DUJ.

Tableau 12 : Dose Usuelle Journalière pour les antiépileptiques majeurs

DCI	Code ATC	DUJ voie orale	DUJ voie parentérale
Phénobarbital	N03AA02	0,1 g	0,1 g
Carbamazépine	N03AF01	0,8 g	0,8 g
Valproate de sodium	N03AG01	1,5 g	1,5 g
Phénytoïne	N03AB02	0,3 g	0,3 g

3 Résultats

Des données de prix ont pu être obtenus dans 282 structures de délivrances. Au Rwanda, ces données ont été obtenues avec la méthode d'interview téléphonique, sur l'ensemble du territoire, avec un recueil de données réalisé dans 125 pharmacies sur 243 enregistrées dans le pays, soit 51,4% des structures de dispensation privées du pays. Un total de 23% (55) n'ont pas répondu à l'appel, 3% (7) avaient un numéro non fonctionnel, 5% (13) où la pharmacie n'existait plus, 13% (31) où la pharmacie était fermée et 5% (12) qui ont refusé de participer. Cette méthode a également été réalisée à Madagascar, dans la capitale Antananarivo où 92 des 100 pharmacies ont répondu à l'enquête. Les données manquantes dans 8 pharmacies étaient dues à des numéros de téléphone non fonctionnels. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans *SpringerPlus*.

Pour le Burkina-Faso, le Burundi et l'Afrique du Sud, les données ont été recueillies selon la deuxième méthode, pendant la phase d'échantillonnage. Un total de 19, 30 et 13 pharmacies ont respectivement été investiguées. Les résultats sont synthétisés dans les Tableaux 13 à 15. Les colonnes bleues sont celles qui regroupent les données de prix et RPM ajustées permettant une comparaison entre pays. Les colonnes orange présentent les données d'accessibilité financière ajustée.

Le Gabon et le Kenya ont été investigués en premier dans le programme QUAEDAf, pour tester le protocole dans le cadre d'une étude pilote, ce qui explique les faibles effectifs. Le recueil d'information ayant été fait la même année que l'année de base, seul l'ajustement sur le PPA a été réalisé.

Dans le Tableau 15, sont présentées les données pour la France à titre de comparaison avec un pays à hauts revenus et possédant un système de maîtrise des prix.

SHORT REPORT

Open Access



Availability and cost of major and first-line antiepileptic drugs: a comprehensive evaluation in the capital of Madagascar

Jeremy Jost^{1*}, Adeline Raharivelo^{1,2}, Voa Ratsimbazafy¹, Mandy Nizard¹, Emilie Auditeau¹, Charles R. Newton^{3,4} and Pierre-Marie Preux¹

Abstract

Background: The prevalence of epilepsy is high in Madagascar (23.5/1000), as is the treatment gap (estimated at 92 %). The health system of the country is underfunded; some AEDs are used, and the national drug policy does not encourage price regulation or the administration of generic agents. We conducted a cross-sectional study to assess the availability and cost of solid oral AED formulations in Antananarivo, capital of Madagascar. Data were gathered from all officially registered pharmacies (according to the drug agency list, updated in 2015) by means of telephone interviews lasting no more than 10 min and conducted by a native Malagasy speaker. With regard to other sources (hospitals, illicit sales) data were obtained at specific visits. The study received ethical approval from the Madagascar Ministry of Health.

Findings: A total of 91 of 100 pharmacies (the nine not included were because of an inoperative phone number), two of three public hospitals, and two illegal outlets were investigated. Sodium valproate was available in 84.6 % of the pharmacies, while carbamazepine and phenobarbital were available in 68.1 % and 36.3 % of the pharmacies, respectively, but phenytoin was not available in any supply chain. There were more originator brands than generic formulations, with a higher cost (range 20.3–81.1 %, median 40.7 %) compared to the equivalent generic. The public system had only a very limited choice of AED, but offered the lowest costs. Illicit sources were more expensive by 54.3 % for carbamazepine and 62.5 % for phenobarbital. Concerning the annual cost of treatment, the average percentage of the gross national income per capita based on the purchasing power parity was 29.8 %/19.0 % (brand/generic) for sodium valproate, 16.4 %/7.3 % (brand/generic) for carbamazepine, 8.9 %/5.1 % (brand/generic) for phenobarbital.

Conclusions: The main sources of AEDs were private pharmacies, but the stocks held were low. The financial burden was still important in the capital of Madagascar, mainly the consequence of a highly developed private sector at the expense of the public sector. Although sodium valproate remains the most expensive solution, it still remains the most available instead of phenobarbital. The most striking feature of this study concerns the cost of AEDs in the informal sector, mostly used because they are deemed to provide less costly drugs, the opposite was observed there. The assessment of the cost and availability of medicines was easily and quickly implemented. It provided a relevant focus of the situation in areas difficult to investigate, in terms of road network and geographical situation.

*Correspondence: jostjeremy@gmail.com

¹ INSERM, Univ. Limoges, CHU Limoges, Department of Pharmacy, UMR_S 1094, Tropical Neuroepidemiology, Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, CNRS FR 3503 GEIST, 2 rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges Cedex, France

Full list of author information is available at the end of the article



© 2016 The Author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Background

Epilepsy is a chronic neurological disease affecting more than 70 million people worldwide (Ngugi et al. 2010). Among them, nearly 90 % live in resource-limited settings where problems of accessibility, affordability and availability of antiepileptic drugs are dramatic. In those areas, the treatment gap (proportion of people with epilepsy who require treatment but do not receive it) has been established to be over 75 % (Meyer et al. 2010). Primary healthcare is extremely limited in developing countries, where only a small proportion of major and first-line antiepileptic drugs (AEDs) are commonly used: phenobarbital, carbamazepine, sodium valproate, phenytoin. The burden is even more dramatic in rural areas where in addition to a low availability the sustainability of drugs supply is often not guaranteed (Perucca 2007). This situation could also be seen in developed European countries where the median availability of all type of AEDs (older and newer) is 82 % ranging from 48 to 100 % (Baftiu and Johannessen 2015). Madagascar is not spared, with a high prevalence of epilepsy (23.5/1000) (Ba-Diop et al. 2014). The treatment gap has been estimated to 92 % by an indirect method (based on the drug consumption over the year) and at 32 % by a direct method (based on how many of the detected cases are not receiving treatment in a prevalence study) (Meyer et al. 2010; Ratsimbazafy et al. 2011; Kale 2002). The health system of the country is underfunded; some antiepileptic drugs (AEDs) are used, but the national drug policy does not encourage price regulation or the administration of generic agents. The total health expenditure in Madagascar was 3.04 % of the Gross Domestic Product which was in 2015 and per capita around 1439 current international \$, adjusted on the purchasing power parity (World Bank data, 2014). Against this background, we conducted a cross-sectional study to assess the availability and cost of solid oral AED formulations in Antananarivo, capital of Madagascar, which had a population of 2.2 million in 2014.

Methods

This study was performed as an ancillary study of a project aiming at assessing the quality of solid oral AEDs formulations in sub-Saharan Africa, in twelve countries and in all kind of supply chain (official and illegal one). Information on availability and cost was gathered from all officially registered pharmacies (according to the drug agency list, updated in July 2015) by means of telephone interviews lasting no more than 10 min and conducted by a native Malagasy speaker. With regard to other type of supply chain (hospitals, illicit sales) data were obtained at specific visits. The study received ethical approval from the Madagascar Ministry of Health.

Results

A total of 91 of 100 pharmacies (the nine not included were because of a wrong/inoperative phone number), two of three public university hospitals, and two illegal outlets were investigated. Sodium valproate was available in 84.6 % of the pharmacies, while carbamazepine and phenobarbital were available in 68.1 and 36.3 % of the pharmacies, respectively, but phenytoin was not available in any supply chain. Availability and costs by AED and dosage are detailed in Table 1. There were more originator brands than generic formulations (e.g. sodium valproate 200 mg, 84.2 % for originator brand compare to 4.4 % of generic), with a higher cost (range 20.3–81.1 %; median 40.7 %) compared to the equivalent generic. The public system had only a very limited choice of AED, but offered the lowest costs in the official system (10.0 % lower for sodium valproate, 36.4 % for carbamazepine and 43.7 % for phenobarbital). Illicit sources were more expensive by 54.3 % for carbamazepine and 62.5 % for phenobarbital; this trend was less marked for sodium valproate. All sources had only one or two boxes of each molecule available. Concerning the annual cost of treatment, the average percentage of the gross national income per capita based on the purchasing power parity (current international \$) was 29.8/19 % (brand/generic) for sodium valproate, 16.4/7.3 % (brand/generic) for carbamazepine, 8.9/5.1 % (brand/generic) for phenobarbital.

Discussion

The main sources of AEDs were private pharmacies. Three of the four major AEDs were available, but the stocks held were low. The financial burden for people with epilepsy was still important in the capital of Madagascar. This was mainly the consequence of a very developed private sector at the expense of the public sector, without any price regulation. Originator brand remained more expensive than generic, ranging from 1.3 to 5.3 higher. This result was less dramatic than data observed in a large survey conducted in 46 countries, where originator brand prices were about 30 times higher (Cameron et al. 2012). Furthermore, although sodium valproate remains the most expensive solution, it still remains the most available instead of phenobarbital. However, the most striking feature of this study concerns the cost of AEDs in the informal sector: patients use these outlets mostly because they are deemed to provide less costly drugs, but the opposite was observed in Madagascar. This results must be confirmed by further investigations in other sites but the illicit supply chain is difficult to assess. Selling points are often not officially known, and these information are often obtained by word of mouth. The methodology to measure the cost and availability of

Table 1 Availability and costs by AED and dosage, in Antananarivo

Dosage	% of availability in pharmacy (n = 91)	% of availability in public hospital (n = 2)	% of availability in illicit circuit (n = 2)	Average price (±sd) per unit in pharmacy \$US	% of difference of the average price compared to pharmacy (H: hospital; I: illicit)	Annual cost of treatment ^b (1 year = 365.25 day), \$US	% of the GNI per capita, PPP (current international \$) ^c	Ratio brand/generic
A/								
Sodium valproate								
Generic								
200	4.4	0.0	0.0	0.094 (±0.014)		274.7	19.6	
500	2.2	0.0	0.0	0.235 ^a		257.5	18.4	
500 ER	0.0	0.0	0.0	NA		NA	NA	
Originator brand								
200	84.6	0.0	500	0.131 (±0.012)	I: +12.7 %	382.8	27.3	x 1.39
500	80.2	0.0	500	0.295 (±0.012)	I: -11.9 %	323.2	23.1	x 1.26
500 ER	63.7	100.0	500	0.497 (±0.011)	H: -9.5 %; I: -25.6 %	544.6	38.9	
Carbamazepine								
Generic								
200	63.7	50.0	1000	0.032 (±0.013)	H: -37.5 %; I: +54.3 %	46.8	3.3	
400	0.0	0.0	0.0	NA		NA	NA	
200 ER	2.2	0.0	0.0	0.130 (±0.014)		189.9	13.6	
400 ER	0.0	0.0	0.0	NA		NA	NA	
Originator brand								
200	68.1	0.0	0.0	0.169 (±0.020)		246.9	17.6	x 5.28
400	1.1	0.0	0.0	0.167 ^a		122.0	8.7	
200 ER	58.2	0.0	0.0	0.185 (±0.018)		270.3	19.3	x 1.42
400 ER	28.6	0.0	0.0	0.380 (±0.043)		277.6	19.8	
Phenobarbital								
Generic								
10	1.1	0.0	0.0	0.033 ^a		120.5	8.6	
50	1.1	50.0	1000	0.030 ^a	H: -33.3 %; I: +62.5 %	21.9	1.6	
100	0.0	0.0	0.0	NA		NA	NA	

Table 1 continued

Dosage	% of availability in pharmacy (n = 91)	% of availability in public hospital (n = 2)	% of availability in illicit circuit (n = 2)	Average price (±sd) per unit in pharmacy \$US	% of difference of the average price compared to pharmacy (H: hospital; I: illicit)	Annual cost of treatment ^b (1 year = 365.25 day), \$US	% of the GNI per capita, PPP (current international \$) ^c	Ratio brand/generic
Originator brand								
10	1.1	0.0	0.0	0.076 ^a		277.6	19.8	×2.30
50	30.8	0.0	0.0	0.062 (±0.006)		45.3	3.2	×2.07
100	36.3	0.0	0.0	0.144 (±0.008)		52.6	3.8	

1 \$US = 3307.58 Ariary

A/ active ingredient, MA not available, ER extended-release, GNI gross national income, PPP purchasing power parity, I illicit, P pharmacy, H hospital

^a Only one sample has been listed, the mean and standard deviation were not calculable

^b Usual daily dose for a 70 kg patient weight (mg): VPA: 1500 mg/day; CBZ: 800 mg/day; PB: 100 mg/day

^c GNI per capita PPP in Madagascar (2014) = 1400 \$US (World Bank Data)

medicines by phone call, was easily and quickly implemented. The main limit of this method is due to the cross-sectional assessment, that provide information in a given position at a given time, that could not be the real availability at any moment. Anyway, it can provide a relevant and a comprehensive focus of the situation in a very large and crowded area with many points to be investigated and with a heavily congested and practically unusable road network. This epidemiological assessment provide data that could contribute to address the financial burden for people with epilepsy in the capital of Madagascar.

Authors' contributions

JJ: study design, writing the manuscript, data collection and data analysis and data interpretation; AR: data collection and correcting the manuscript; VR: study design, correcting the manuscript; MN: data interpretation and correcting the manuscript; EA: data interpretation and correcting the manuscript; CN: study design, correcting the manuscript; P-MP: study design, correcting the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

¹ INSERM, Univ. Limoges, CHU Limoges, Department of Pharmacy, UMR_S 1094, Tropical Neuroepidemiology, Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, CNRS FR 3503 GEIST, 2 rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges Cedex, France. ² Hôpital Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo, Madagascar. ³ Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, UK. ⁴ KEMRI-Wellcome Trust Programme Centre for Geographical Medicine (Coast), Kenya Medical Research Institute, Kilifi, Kenya.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 3 June 2016 Accepted: 28 September 2016

Published online: 06 October 2016

References

- Ba-Diop A, Marin B, Druet-Cabanac M, Ngoungou EB, Newton CR, Preux PM (2014) Epidemiology, causes, and treatment of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol* 13(10):1029–1044
- Baftiu A, Johannessen Landmark C, Nikaj V, Neslein IL, Johannessen SI, Perucca E (2015) Treatment availability of antiepileptic drugs across Europe. *Epilepsia* 56(12):e191–e197
- Cameron A, Bansal A, Dua T et al (2012) Mapping the availability, price, and affordability of antiepileptic drugs in 46 countries. *Epilepsia* 53:962–969
- Kale R (2002) Global Campaign against epilepsy: the treatment gap. *Epilepsia* 43(Suppl 6):31–33
- Meyer AC, Dua T, Ma J, Saxena S, Birbeck G (2010) Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bull World Health Organ* 88(4):260–266
- Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR (2010) Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia* 51(5):883–890
- Perucca E (2007) Treatment of epilepsy in developing countries. *Br Med J* 334:1175–1176
- Ratsimbazafy V, Andrianabelina R, Randrianarisona S, Preux PM, Odermatt P (2011) Treatment gap for people living with epilepsy in Madagascar. *Trop Dr* 41(1):38–39

Submit your manuscript to a SpringerOpen® journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Immediate publication on acceptance
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► springeropen.com

Tableau 13 : Ratio du Prix Médian brut et ajusté, accessibilité financière en Afrique du Sud, au Rwanda et au Burundi

AFRIQUE DU SUD (2016)										RWANDA (2017)							BURUNDI (2016)											
PRI (\$US)	% disponibilité secteur privé	% disponibilité en secteur public	Prix Médian ajusté secteur privé (\$ int.)	RPM ajusté secteur privé (\$ int.)	Prix Médian ajusté secteur public (\$ int.)	RPM ajusté secteur public (\$ int.)	Coût traitement annuel ajusté secteur privé (\$ int.)	% du RNB par habitant PPA (\$ international) basé sur Coût traitement annuel ajusté	Accessibilité (jours)	% disponibilité secteur privé	% disponibilité en secteur public	Prix Médian ajusté secteur privé (\$ int.)	RPM ajusté secteur privé (\$ int.)	Prix Médian ajusté secteur public (\$ int.)	RPM ajusté secteur public (\$ int.)	Coût traitement annuel ajusté secteur privé (\$ int.)	% du RNB par habitant PPA (\$ international) basé sur Coût traitement annuel ajusté	Accessibilité (jours)	% disponibilité secteur privé	% disponibilité en secteur public	Prix Médian ajusté secteur privé (\$ int.)	RPM ajusté secteur privé (\$ int.)	Prix Médian ajusté secteur public (\$ int.)	RPM ajusté secteur public (\$ int.)	Coût traitement annuel ajusté secteur privé (\$ int.)	% du RNB par habitant PPA (\$ international) basé sur Coût traitement annuel ajusté	Accessibilité (jours)	
N (structures investiguées)	10	3								125	6								40	5								
Générique																												
VPA 200	0,0759									1,6		0,274	3,6	0,267	3,5	750,9	37,7	19,6	22,6		0,129	1,7			353,8	45,9	64,1	
VPA 500	0,1702									1,6		0,733	4,3	0,387	2,3	783,8	39,4	20,5			0,401	2,4			439,6	57,1	79,6	
VPA 500 LP	NR									1,6		1,368				1462,4	73,5	38,2										
Spécialité de référence																												
VPA 200	0,0759	60,0	66,7	0,977	12,9	1,648	21,7	2675,7	20,0	14,9	72,0	56,0	0,328	4,3	0,314	4,1	876,4	44,0	22,9	22,6	20	0,442	5,8	0,415	5,5	1212	157,4	219,4
VPA 500	0,1702										50,4		0,766	4,5		818,8	41,1	21,4	3,2		0,97	5,7			1063	138,0	192,4	
VPA 500 LP	NR	60,0	66,7	1,428		1,888		1564,2	11,7	8,7	7,2		1,368			1424,2	73,5	38,2	3,2		1,726				1891	245,5	342,4	
Générique																												
CBZ 200	0,0202										64,8	69,0	0,085	4,1	0,061	3,0	119,8	6,0	3,1	29,0		0,148	7,3			216,8	28,2	39,3
CBZ 200 LP	0,1302										2,4		0,101	0,8		147,2	7,4	3,8										
CBZ 400 LP	0,1392																											
Spécialité de référence																												
CBZ 200	0,0202										26,4		0,492	24,4		718,8	36,1	18,8	32,3		0,11	5,4			160,6	20,9	29,1	
CBZ 200 LP	0,1302	40,0	33,3	1,002	7,7	1,012	7,8	1463,6	10,9	8,2	0,8		0,525	4,0		766,8	38,5	20,1										
CBZ 400 LP	0,1392	50,0	33,3	1,052	7,6	1,267	9,1	768,4	5,7	4,3	0,8		1,094	7,9		799,3	40,2	20,9										
Générique																												
PB 10	NR																											
PB 30	0,0178	10,0		Free																								
PB 50	0,0472										8,0		0,087	1,8	0,037	0,8	63,3	3,2	1,7									
PB 100	0,0141										43,2	81,0	0,089	6,3	0,054	3,8	32,5	1,6	0,9	29,0	60	0,118	8,4	0,157	11	43,15	5,6	7,8
Spécialité de référence																												
PB 10	NR																											
PB 30	0,0178	30,0		0,04	2,3			48,3	0,4	0,3																		
PB 50	0,0472																											
PB 100	0,0141																											
Générique																												
PHT 50	0,0350																											
PHT 100	0,0449	50,0		0,301	6,7			329,3	2,5	1,8	41,6	69,0	0,082	1,8	0,049	1,1	89,9	4,5	2,4	3,2		0,088	2		96,3	12,5	17,4	
Spécialité de référence																												
PHT 50	0,0350																											
PHT 100	0,0449	10,0		0,526	11,7	0,526	11,7	576,3	4,3	3,2									9,7		0,118	2,6			129,5	16,8	23,4	

LP : Libération prolongée, RNB : Revenu National Brut, PPA : ajustement sur la parité de pouvoir d'achat ; PRI : Prix de Référence International ; RPM : Ratio du Prix Médian

Dose usuelle pour un adulte de 70 kg : VPA : 1500 mg/jour; CBZ : 800 mg/jour; PB : 100 mg/jour; PHT : 300mg/jour ; 1 an = 365,25 jours ; RNB par habitant (PPA, \$ international) en Afrique du Sud (2016) : 13397 ; Rwanda (2017) : 1990 ; Burundi (2°16) : 720.

Tableau 14 : Ratio du Prix Médian brut et ajusté, accessibilité financière à Madagascar et au Burkina-Faso

	MADAGASCAR (2016)										BURKINA-FASO (2016)									
	PRI (\$US)	% disponibilité secteur privé	% disponibilité en secteur public	Prix Médian ajusté secteur privé (\$ int.)	RPM ajusté secteur privé (\$ int.)	Prix Médian ajusté secteur public (\$ int.)	RPM ajusté secteur public (\$ int.)	Coût traitement annuel ajusté secteur privé (\$ int.)	% du RNB par habitant PPA (\$ international) basé sur Coût traitement annuel ajusté	Accessibilité (jours)	% disponibilité secteur privé	% disponibilité en secteur public	Prix Médian ajusté secteur privé (\$ int.)	RPM ajusté secteur privé (\$ int.)	Prix Médian ajusté secteur public (\$ int.)	RPM ajusté secteur public (\$ int.)	Coût traitement annuel ajusté secteur privé (\$ int.)	% du RNB par habitant PPA (\$ international) basé sur Coût traitement annuel ajusté	Accessibilité (jours)	
N (structures investiguées)	91	2									13	6								
Générique																				
VPA 200	0,0759	4,4		0,319	4,2		874,9	62,5	8,4											
VPA 500	0,1702	2,2		0,853	5,0		911,6	65,1	8,8											
VPA 500 LP	NR																			
Spécialité de référence																				
VPA 200	0,0759	84,6		0,490	6,5		1309,2	93,5	12,6	69,2		0,336	4,4			897,4	51,9	14,6		
VPA 500	0,1702	80,2		1,071	6,3		1144,3	81,7	11,0	76,9		0,833	4,9			890,6	51,5	14,5		
VPA 500 LP	NR	63,7	100	1,811		0,418	1935,6	138,3	18,7											
Générique																				
CBZ 200	0,0202	63,7	50	0,109	5,4	0,018	0,9	159,1	11,4	1,5										
CBZ 200 LP	0,1302	2,2		0,472	3,6			689,3	49,2	6,7										
CBZ 400 LP	0,1392																			
Spécialité de référence																				
CBZ 200	0,0202	68,1		0,624	30,9			912,0	65,1	8,8	46,2		0,495	24,5			723,1	41,8	11,8	
CBZ 200 LP	0,1302	58,2		0,675	5,2			986,3	70,4	9,5										
CBZ 400 LP	0,1392	28,6		1,325	9,5			967,7	69,1	9,3										
Générique																				
PB 10	NR	1,1		0,120				435,7	31,2	4,2										
PB 30	0,0178																			
PB 50	0,0472	1,1		0,109	2,3			79,5	5,7	0,8										
PB 100	0,0141										61,5	100	0,011	0,8	0,010	0,7	4,2	0,2	0,1	
Spécialité de référence																				
PB 10	NR	1,1		0,276				1007,5	72,0	9,7	46,2		0,086				313,6	18,1	5,1	
PB 30	0,0178																			
PB 50	0,0472	30,8	50	0,218	4,6	0,019	0,4	159,1	11,4	1,5										
PB 100	0,0141	36,3		0,523	37,1			190,9	13,6	1,8	15,4		0,177	12,5			64,6	3,7	1,1	
Générique																				
PHT 50	0,0350																			
PHT 100	0,0449																			
Spécialité de référence																				
PHT 50	0,0350																			
PHT 100	0,0449																			

LP : Libération prolongée, RNB : Revenu National Brut, PPA: ajustement sur la parité de pouvoir d'achat ; PRI : Prix de Référence International ; RPM : Ratio du Prix Médian. Dose usuelle pour un adulte de 70 kg : VPA : 1500 mg/jour; CBZ: 800 mg/jour; PB: 100 mg/jour; PHT: 300mg/jour ; 1 an = 365,25 jours ; RNB par habitant (PPA, \$ international) au Burkina-Faso (2016) : 1730 ; Madagascar (2016) : 1400

Tableau 15 : Ratio du Prix Médian brut et ajusté, accessibilité financière au Gabon, au Kenya et en France

GABON (2014)										KENYA (2014)					FRANCE				
PRI (\$US)	% disponibilité secteur privé	% disponibilité en secteur public	Prix Médian ajusté * secteur privé (\$ int.)	RPM ajusté * secteur privé (\$ int.)	Coût traitement annuel ajusté * secteur privé (\$ int.)	% du RNB par habitant PPA (\$ international) basé sur Coût traitement annuel ajusté	Accessibilité (jours)	% disponibilité secteur privé	% disponibilité en secteur public	Prix Médian ajusté * secteur privé (\$ int.)	RPM ajusté * secteur privé (\$ int.)	Coût traitement annuel ajusté * secteur privé (\$ int.)	% du RNB par habitant PPA (\$ international) basé sur Coût traitement annuel ajusté	Accessibilité (jours)	Prix Médian ajusté secteur privé (\$ int.)	RPM ajusté secteur privé (\$ int.)	Coût traitement annuel ajusté secteur privé (\$ int.)	% du RNB par habitant PPA (\$ international) basé sur Coût traitement annuel ajusté	Accessibilité (jours)
N (structures investiguées)			6	1				7	1										
Générique																			
VPA 200	0,0759														0,102	1,3	98,0	0,22	0,18
VPA 500	0,1702														0,204	1,2	78,4	0,18	0,14
VPA 500 LP	NR														0,341		130,7	0,3	0,24
Spécialité de référence																			
VPA 200	0,0759	100	0,252	3,3	691,5	4,2	2,7	57,1		0,529	7,0	1447,9	50,6	24,9	0,113	1,5	107,9	0,25	0,2
VPA 500	0,1702	75,0	0,624	3,7	683,9	4,1	2,7								0,233	1,4	89,5	0,2	0,16
VPA 500 LP	NR	50,0	1,043		1143,4	6,9	4,5								0,373		143,0	0,33	0,26
Générique																			
CBZ 200	0,0202														0,099	4,9	50,7	0,12	0,09
CBZ 200 LP	0,1302														0,122	0,9	62,3	0,14	0,11
CBZ 400 LP	0,1392														0,189	1,4	48,3	0,11	0,09
Spécialité de référence																			
CBZ 200	0,0202	50,0	0,372	18,4	543,0	3,3	2,1	100		0,211	10,4	308,3	10,8	5,3	0,099	4,9	50,7	0,12	0,09
CBZ 200 LP	0,1302	25,0	0,392	3,0	572,1	3,4	2,2								0,122	0,9	62,3	0,14	0,11
CBZ 400 LP	0,1392	50,0	0,743	5,3	543,0	3,3	2,1								0,189	1,4	48,3	0,11	0,09
Générique																			
PB 10	NR																		
PB 30	0,0178																		
PB 50	0,0472																		
PB 100	0,0141																		
Spécialité de référence																			
PB 10	NR	100	0,066		239,6	1,4	0,9								0,054		68,6	0,16	0,12
PB 30	0,0178							100		0,158	8,9	230,4	8,1	4,0					
PB 50	0,0472	50,0	0,107	2,3	78,4	0,5	0,3								0,088	1,9	22,4	0,05	0,04
PB 100	0,0141	50,0	0,268	19,0	98,0	0,6	0,4								0,164	11,6	21,0	0,05	0,04
Générique																			
PHT 50	0,0350																		
PHT 100	0,0449																		
Spécialité de référence																			
PHT 50	0,0350																		
PHT 100	0,0449	33,0	0,145		159,0	0,9	0,6	42,8		0,211	4,7	231,2	8,1	4,0	0,256	5,7	98,2	0,22	0,18

LP : Libération prolongée, RNB : Revenu National Brut, PPA : ajustement sur la parité de pouvoir d'achat ; PRI : Prix de Référence International ; RPM : Ratio du Prix Médian ; * : Ajustement sur le PPA uniquement. Dose usuelle pour un adulte de 70 kg : VPA : 1500 mg/jour ; CBZ : 800 mg/jour ; PB : 100 mg/jour ; PHT : 300mg/jour ; 1 an = 365,25 jours ; RNB par habitant (PPA, \$ international) au Gabon (2014) = 16 660 ; Kenya (2014) : 2860 ; France (2017) : 43 720 ; ** reste à charge, après application du taux de 65% de remboursement par le régime général

3.1 Secteur officiel (public/privé)

3.1.1 Disponibilité

La disponibilité d'au moins un antiépileptique dans une structure de vente privée (en grande majorité représentée par des pharmacies, puis par des cliniques privées et des dépôts pharmaceutiques) était de 84,6% (VPA 200 mg) à Madagascar, 76,9% au Burkina-Faso (VPA 500 mg), 72,0% (VPA 200 mg) au Rwanda, 60,0% en Afrique du Sud (VPA 200 et 500 mg) et 32,3% au Burundi (CBZ 200 mg). A chaque fois, il s'agissait des molécules les plus onéreuses.

Concernant le phénobarbital dans le secteur privé, il était disponible à 61,5% au Burkina-Faso (dosage à 100 mg, générique), à 43,1% au Rwanda (dosage à 100 mg, générique), à 36,3% à Madagascar (dosage à 100 mg, spécialité princeps), 30% en Afrique du Sud (dosage à 30 mg, spécialité princeps) et à 25,0% au Burundi (dosage à 100 mg, générique).

La phénytoïne était l'antiépileptique le moins disponible, principalement dans les pays francophone (absent à Madagascar et au Burkina-Faso, présent dans une seule pharmacie au Gabon).

Au niveau des hôpitaux publics, peu d'antiépileptiques étaient disponibles, et un seul dosage par molécule. Concernant le phénobarbital, il était disponible dans le secteur public dans 100% des cas au Burkina-Faso, 81% au Rwanda, 60% au Burundi et 50% à Madagascar principalement au niveau de centres de santé de base. Au Gabon et au Kenya, la seule structure publique investiguée (hôpital) susceptible de dispenser des médicaments aux patients ne disposait d'aucun antiépileptique au moment de l'enquête.

La promotion des formes génériques n'était pas homogène d'un pays à l'autre et d'une molécule à l'autre dans un même pays. Au Gabon et au Kenya, l'ensemble des données recueillies n'a mis en évidence aucune forme générique disponible en 2014. Au Burkina-Faso et au Burundi, seul le phénobarbital était majoritairement disponible sous forme générique. A Madagascar, la forme générique était très peu disponible (moins de 2% pour le phénobarbital, moins de 5% pour le valproate de sodium et seule la carbamazépine générique était autant disponible que la spécialité de référence pour le dosage à 200 mg). En Afrique du Sud, uniquement la phénytoïne et le phénobarbital étaient disponibles en génériques majoritairement dans les structures publiques. Le Rwanda était le pays qui encourageait le plus les formes génériques, avec une majorité de génériques disponibles pour le phénobarbital, la carbamazépine et la phénytoïne. Seul le valproate de sodium y était disponible majoritairement sous sa forme spécialité de référence.

Par rapport à l'étude de Cameron, les données pour le Burkina-Faso (recueils en 2009) pour la carbamazépine à 200 mg spécialité de référence n'ont pas évolué entre 2009 et 2016 avec une disponibilité à 47,1% (2009) vs 46,1% (2016). Le Kenya (recueils en 2004) figurait également dans les deux études avec une disponibilité à 58,6% (2004) vs 100,0% (2016) pour la carbamazépine à 200 mg spécialité de référence, 39,7% (2004) vs 42,8% (2016) pour la phénytoïne 100 mg spécialité de référence.

3.1.2 Coût et accessibilité financière

Le pays avec l'accessibilité financière la plus mauvaise était le Burundi où la médiane de jours de salaire nécessaire pour subvenir au coût mensuel d'un traitement antiépileptique était de 51,7 jours avec un minimum à 7,8 jours (phénobarbital) et un maximum à 342,4 jours soit 11,3

mois (valproate de sodium). Le Burundi est, parmi les 7 pays étudiés, le pays le plus pauvre avec un RNB par habitant de 771\$ International et un indice de développement humain à 0,404 lui conférant la 192^{ème} position sur un total de 196 pays. A contrario, le Gabon, pays le plus riche des sept sur le plan économique, avait une médiane de 2,1 jours de salaire avec un minimum à 0,3 jour (phénobarbital) et un maximum à 4,5 jours (valproate de sodium). Pour tous les pays, l'accessibilité financière était la plus mauvaise pour le valproate de sodium dosé à 500 mg forme à libération prolongée. Le phénobarbital reste l'antiépileptique le plus accessible financièrement avec un maximum de 7,8 jours de salaires nécessaires observé au Burundi. L'Afrique du Sud se démarque des autres pays, les antiépileptiques étant distribués gratuitement aux patients dans les structures gouvernementales publiques.

Concernant le différentiel générique/spécialité de référence, lorsque les deux cohabitaient dans le même pays pour la même molécule et le même dosage, le générique était la forme la plus accessible financièrement pour les populations. Au Burkina-Faso, la charge financière du générique du phénobarbital était 11 fois moins importante que la spécialité de référence (accessibilité à 0,1 jour vs 1,1 jours). Au Rwanda, aucune différence significative n'a été observée pour les deux formes de valproate de sodium, par contre la charge financière du princeps de carbamazépine était 5,5 fois plus importante (20,9 jours vs 3,8 jours). A Madagascar, le valproate de sodium spécialité de référence était 1,5 fois moins accessible (12,6 jours vs 8,4 jours), 5,9 fois moins pour la carbamazépine (8,8 jours vs 1,5 jours) et 2 fois moins pour le phénobarbital (1,5 jours vs 0,8 jour). Au Burundi, le valproate de sodium spécialité de référence était 3,4 fois moins accessible (219,4 jours vs 64,1 jours), 1,3 fois moins pour la phénytoïne (23,4 jours vs 17,4 jours). A l'inverse de toutes les autres tendances, la

carbamazépine générique était 1,4 fois moins accessible que la spécialité de référence (39,3 jours vs 29,1 jours).

Dans l'étude de Cameron, les données pour le Burkina-Faso (recueils en 2009) pour la carbamazépine à 200 mg spécialité de référence rapportaient un RPM à 36,4 (2009) vs 24,5 (2016) et une accessibilité financière à 16,3 jours (2009) vs 11,8 jours (2016). Pour le Kenya (recueils en 2004) concernant la carbamazépine à 200 mg spécialité de référence le RPM était de 44,7 (2004) vs 10,4 (2016) et une accessibilité financière à 26,5 jours (2004) vs 5,3 jours (2016) et, pour la phénytoïne 100 mg spécialité de référence le RPM était de 43,2 (2004) vs 4,7 (2017), avec une accessibilité financière à 5,5 jours (2004) vs 4,0 jours (2016).

Dans le Tableau 16 et 17 sont respectivement exprimés les couts de traitement annuel ajustés et le prix médian unitaire ajusté relativement au phénobarbital.

Tableau 16 : Cout de traitement annuel ajusté (CTAa) de l'antiépileptique (générique ou spécialité de référence) le plus disponible relatif au CTAa du phénobarbital le plus disponible (générique ou spécialité de référence)

	Gabon	Kenya	Rwanda	Burundi	Madagascar	Burkina-Faso	Afrique du Sud	Médiane	min	max
Phénobarbital	1	1	1	1	1	1	1			
Phénytoïne	1,6	1	2,8	3			6,8	2,8	1,0	- 6,8
Carbamazépine	5,5	1,3	3,7	3,7	5,7	174,2		4,6	1,3	- 174,2
Carbamazépine LP	5,5		22,1		6,2		15,9	11,1	5,5	- 22,1
Valproate de sodium	7	6,3	25,2	28,1	8,2	214,6	55,4	25,2	6,3	- 214,6
Valproate de sodium LP	11,7		45	43,8	12,2		32,4	32,4	11,7	- 45,0

Tableau 17 : Prix médian unitaire ajusté (PMUa) de l'antiépileptique (générique ou spécialité de référence) le plus disponible relatif au PMUa du phénobarbital le plus disponible (générique ou spécialité de référence)

	Gabon	Kenya	Rwanda	Burundi	Madagascar	Burkina-Faso	Afrique du Sud	Médiane	min	max
Phénobarbital	1	1	1	1	1	1	1			
Phénytoïne	0,5	1,3	0,9	1			7,5	1,0	0,5	- 7,5
Carbamazépine	1,4	1,3	0,9	0,9	2,9	43,6		1,4	0,9	- 43,6
Carbamazépine LP	2,8		5,5		3,1		26,3	4,3	2,8	- 26,3
Valproate de sodium	2,3	3,4	8,6	3,7	2,3	73,3	24,4	3,7	2,3	- 73,3
Valproate de sodium LP	3,9		15,4	14,6	8,3		35,6	14,6	3,9	- 35,6

3.2 Secteur non officiel

Concernant le secteur non officiel, des données ont pu être recueillies uniquement à Madagascar. Les lots échantillonnés étaient identiques à ceux retrouvés dans le circuit officiel, laissant à penser qu'une partie du flux de médicaments importés officiellement était détournée pour alimenter le circuit non officiel. Les coûts des traitements étaient en revanche bien supérieurs à ceux observés dans le secteur officiel privé, avec un coût supérieur de 54,3% pour le générique de la carbamazépine à 200 mg, et 62,5% pour le générique de phénobarbital à 50 mg, rapportant le coût de la forme générique au niveau du coût de la forme princeps du secteur officiel privé. Au Gabon, la vente de rue était importante en 2014, cependant aucun vendeur ne nous a proposé d'antiépileptiques. Sur les 19 points de ventes investigués, un seul nous a proposé la spécialité IBEX® à base d'ibuprofène, de paracétamol et de caféine pour traiter l'épilepsie (Figure 37).

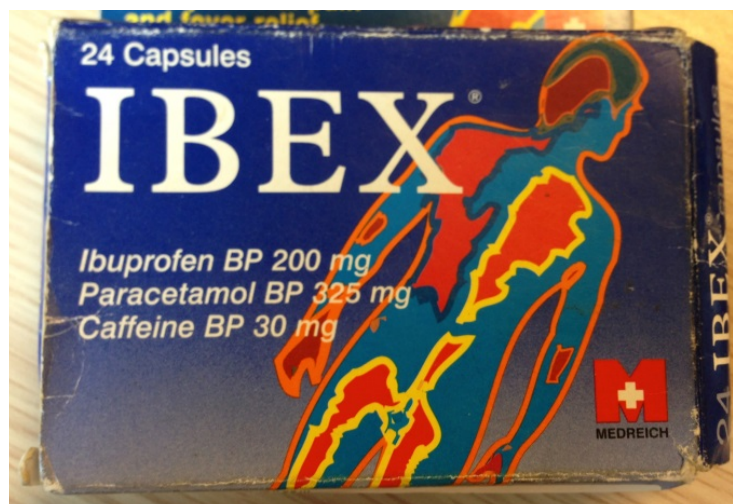


Figure 37 : Echantillon obtenu sur une vente illicite au Gabon en 2014

Au Kenya, Rwanda, Burkina-Faso, Afrique du Sud et au Burundi aucune vente d'antiépileptiques dans le circuit non officiel n'a été observée.

VIII. Chapitre 7 : Discussion générale

1 Synthèse des principaux résultats

Au travers de ces études, plusieurs déterminants sociaux et dimensions du déficit thérapeutique ont pu être étudiés. Voici une synthèse regroupant les résultats principaux :

- **A propos des initiatives d'amélioration de la prise en charge thérapeutique de l'épilepsie dans les pays en développement :**
 - L'adhésion thérapeutique était l'un des principaux paramètres mal maîtrisés dans l'implémentation des programmes de recherche,
 - La dispensation d'antiépileptiques de façon mensuelle au niveau communautaire était la méthode qui a montré la meilleure efficacité notamment en réduisant l'accessibilité géographique et financière et en améliorant la composante persistance de l'adhésion thérapeutique,
 - Le personnel médical et non médical (infirmiers, sages-femmes et pharmaciens) communautaire étaient une ressource indispensable dans la prise en charge des patients épileptiques, souvent insuffisamment intégré et peu formé à l'accompagnement des patients,
 - L'éducation thérapeutique a montré son intérêt pour les patients épileptiques au niveau de l'acquisition de compétences nécessaires pour mieux gérer leur maladie,
- **A propos de la qualité des antiépileptiques en Afrique sub-Saharienne :**
 - 32,3% des antiépileptiques en Afrique sub-Saharienne étaient de mauvaise qualité,
 - Les antiépileptiques à base de valproate de sodium et de carbamazépine étaient ceux les plus fragiles à des conditions tropicales, notamment à cause de l'humidité relative élevée,

- Les antiépileptiques fabriqués localement, principalement le phénobarbital, étaient ceux de meilleure qualité,
- La chaîne d'approvisionnement publique était celle où la qualité des antiépileptiques était la plus mauvaise,
- Les formes pharmaceutiques sans enrobage étaient les plus sensibles à des facteurs de stress environnementaux,
- Les conditions de stockages étaient défavorables de façon presque systématique,
- **A propos de la disponibilité et de l'accessibilité financière des antiépileptiques en Afrique sub-Saharienne :**
 - Le phénobarbital était l'antiépileptique le plus accessible financièrement mais le moins disponible dans le secteur privé,
 - La chaîne d'approvisionnement publique était celle où la disponibilité des antiépileptiques était la plus mauvaise,
 - La dispensation d'antiépileptiques était très peu concernée par le secteur informel,
 - Les génériques étaient les plus accessibles financièrement, toutes molécules confondues, mais les moins disponibles,
 - La dispensation des antiépileptiques était principalement assurée par la chaîne d'approvisionnement du secteur privé,
 - Les antiépileptiques les plus coûteux étaient distribués par le secteur privé, avec en conséquence l'accessibilité financière la plus mauvaise pour ce secteur.

2 Discussion

La prévalence des maladies non transmissibles ne cesse d'augmenter à l'échelle mondiale et menace gravement la capacité des pays en développement à améliorer la santé de leurs populations (*Global Health Estimates, 2016*). On constate des changements de comportement d'un point de vue sanitaire, notamment au niveau sociétal (souhait d'adopter un style de vie moderne, 'occidentalisé', influence de moins en moins forte des cultures traditionnelles, urbanisation grandissante), au niveau économique (développement du commerce international, puissance et efficacité de la publicité et du marketing de produits néfastes pour la santé à l'échelle mondiale, généralisation des métiers sédentaires et de l'intégration des femmes dans la vie active) mais aussi au niveau individuel (adoption relativement précoce de comportements néfastes, comme le tabagisme, changements d'habitudes alimentaires en termes de restauration et de consommation de viande, etc.). La conséquence immédiate de cette transition est quantifiable par l'augmentation de la prévalence de maladies touchant la sphère cardiovasculaire et métabolique comme l'hypertension artérielle et/ou le diabète, rapporte la *Global Burden Disease study* de 2015. La répercussion sur des maladies neurologiques et notamment l'épilepsie est encore peu évaluée et difficilement quantifiable. Néanmoins, le fardeau de ces pathologies est toujours bien présent, notamment pour les populations des pays en développement. Une étude réalisée en 2016 a ré-évalué la charge de morbidité globale des maladies mentales, exprimés en DALYs (sommés des années de vie perdues et des années de vie vécues avec un handicap). Elle a permis de repositionner la charge des maladies mentales en deuxième position avec 13,0% des DALYs et 32,4% des années de vie vécues avec un handicap, derrière les maladies cardiovasculaires qui occupent la première position avec 13,5% des DALYs (Vigo et al., 2016).

Dans les pays à revenu élevé, la généralisation du dépistage et l'accessibilité économique et géographique facilitée à des traitements efficaces, permet d'agir positivement sur des facteurs de risque tels que l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie, l'hyperlipidémie contribuant à réduire la morbi-mortalité des maladies cardiovasculaires. En Afrique, selon l'OMS, plus de 40% des adultes seraient hypertendus. La plupart ne sont pas diagnostiqués et pas ou mal traités entretenant le risque de décès et d'incapacités dus aux cardiopathies et aux accidents vasculaires cérébraux.

Cette notion est à prendre en compte dans une vision de santé publique pour la prise en charge de l'épilepsie dans les pays en développement. Les initiatives visant à améliorer la qualité de vie des personnes vivant avec l'épilepsie devront prendre en compte cette évolution du fardeau des pathologies cardiovasculaires et métaboliques. En effet, elles nécessiteront autant d'investissement humain et économique tout en étant beaucoup moins associées à des conséquences psychosociales négatives importantes, compte tenu de la stigmatisation perçue et des défis quotidiens associés à l'épilepsie. L'OMS estime que la croissance rapide de ces maladies fera obstacle aux initiatives de réduction de la pauvreté dans les pays à faible revenu, en particulier du fait de la hausse des dépenses de santé à la charge des ménages.

Les patients vont devenir de plus en plus co-morbides, et potentiellement exposés à la polymédication et de façon chronique. Les interactions médicamenteuses, la gestion des effets indésirables, le mésusage médicamenteux, la complexité des schémas thérapeutiques seront des aspects qui devront être pris en compte. Le métier de pharmacien constitue un des éléments centraux qui pourra participer à optimiser ces aspects.

La composante « prise en charge thérapeutique » du déficit thérapeutique englobe l'ensemble des options thérapeutiques existantes pour traiter une épilepsie, allant de la chirurgie jusqu'à

une prise en charge pharmacologique, en passant par les options plus spécifiques comme le régime cétogène ou la stimulation nerveuse. En grande majorité, le déficit thérapeutique ne prend en compte que la dimension pharmacologique. Il est vrai que dans les pays en développement la probabilité d'avoir accès à une prise en charge chirurgicale adaptée est très inférieure à celle d'une prise en charge par des antiépileptiques. Cet outil épidémiologique a été proposé à comme un paramètre utile pour étudier l'accès et la qualité des soins dans une zone géographique. Deux méthodes ont été décrites pour le calculer dans une population donnée. La méthode directe, utilisée au cours d'étude de prévalence évaluant la proportion de cas non pris en charge de manière appropriée, et la méthode indirecte qui base son calcul sur une corrélation entre la prévalence de l'épilepsie dans une population donnée et la consommation annuelle de cette même population en antiépileptiques (Kale, 2001). Cette méthode est une évaluation brute qui manque de précision. Elle ne tient compte que d'une prise en charge par monothérapie à des doses standards pour adultes pendant un an. Les doses standards sont calculées à partir de la dose d'entretien moyenne prescrite par jour pour un médicament utilisé pour son indication principale chez les adultes (dose usuelle journalière, DUJ). Or, cette mesure ne prend pas en compte i) la variabilité des poids moyens des populations, notamment dans des pays où la malnutrition et la dénutrition ont une forte prévalence et ii) les populations pédiatriques (en Afrique sub-Saharienne, la majorité des patients vivant avec l'épilepsie ont moins de 10 ans, et en moyenne la première crise arrive avant l'âge de 10 ans dans 35% des cas (Ba-Diop et al., 2015)). D'autre part, les données de consommations en antiépileptiques ne donnent aucune information sur la proportion utilisée pour traiter une épilepsie, une douleur chronique, un trouble bipolaire, etc. Enfin, l'adhésion au traitement n'est pas prise en compte et il est supposé que les patients traités prennent une année complète de traitement à la DUJ. De même, il n'y a pas de possibilité de maîtriser le biais

d'information lié aux patients nouvellement diagnostiqués qui initieraient un traitement en cours d'année. Ainsi, un patient traité pendant 1 an aura la même valeur épidémiologique que 12 patients traités pendant 1 mois. Néanmoins, devant le manque de données épidémiologiques dû au manque d'études réalisées dans ces pays, la méthode indirecte reste un indicateur permettant d'apprécier une tendance.

La notion de déficit thérapeutique pour l'épilepsie englobe plusieurs dimensions (Figure 38).

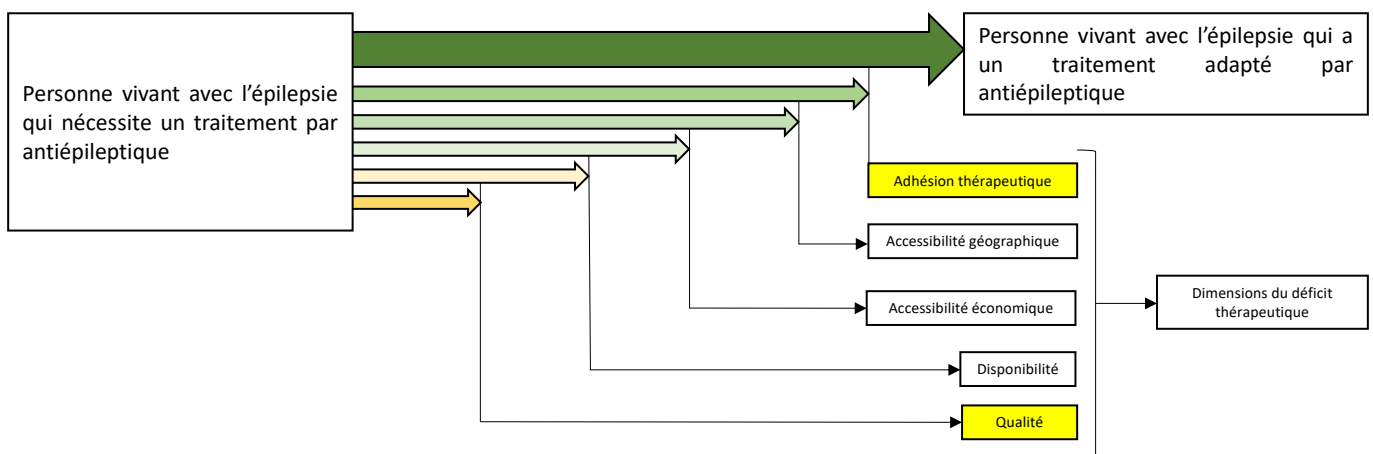


Figure 38 : Dimensions du déficit thérapeutique

Nous avons vu que l'un des axes peu évalué et mal maîtrisé jouant un rôle important dans le résultat d'un programme de recherche (*outcome* en anglais) était l'adhésion thérapeutique du patient dans son ensemble (acceptation, persistance, observance). Les points de dispensation des médicaments représentent l'une des portes d'entrée dans un système de santé la plus fréquemment prise par les patients. Aussi, les professionnels de santé qui dispensent des médicaments représentent un point privilégié de contact et d'échanges réguliers et au plus proche des patients. L'acquisition de compétences de ces professionnels en termes d'éducation du patient pourrait amener à améliorer cette adhésion. La persistance est souvent

l'un des paramètres qui est le plus problématique dans l'adhésion thérapeutique notamment pour des pathologies chroniques et incurables. Une étude a montré que des méthodes simples utilisant des médias gratuits et très utilisés (téléphone, sms, réseaux sociaux, internet, etc.) peuvent apporter une amélioration conséquente (Groenewegen et al., 2014). Cette étude a été réalisée sur une population issue de pays développés (France, Allemagne et USA) et devra être évaluée dans les pays à faibles revenus.

Dans les pays développés, les pharmaciens de soins primaires sont de plus en plus sollicités pour prendre part de façon plus interventionnelle dans la prise en charge de patients chroniques, notamment par des méthodes de pharmacie clinique. La pharmacie clinique recentre l'exercice pharmaceutique autour du patient et non du produit. Cette discipline s'intéresse plus au patient utilisateur de produits de santé et à sa prise en charge globale qu'au seul médicament. Cette démarche implique étroitement les professionnels de soins de proximité, les patients et leur entourage. Les principaux axes où cette discipline pourrait contribuer à améliorer la prise en charge des personnes vivant avec l'épilepsie sont l'optimisation portant sur les posologies, les plans d'administration, la prévention de l'iatropathologie et des effets indésirables, le conseil au patient et l'éducation thérapeutique.

Il est nécessaire de traiter chaque patient en lui donnant des informations utiles sur les médicaments qu'on lui dispense et en l'éclairant sur le contenu de sa prescription (Vinson, 1993). La qualité des informations que le patient peut ensuite obtenir, s'il fait cette démarche, est liée à son niveau socioculturel (Wallace, 2004). Néanmoins la nature et la qualité des informations obtenues sont bien souvent jugées non satisfaisantes (Maywald, 2004). Une revue systématique de la littérature a montré que l'implication du pharmacien permet de favoriser l'adhésion thérapeutique et de diminuer le taux d'échec pour des patients atteints de maladies chroniques (Kaboli, 2006).

La qualité des médicaments est une autre dimension du déficit thérapeutique qui pourrait être améliorée. De nombreuses études ont porté sur l'évaluation de la qualité des traitements de pathologies aiguës et transmissibles (paludisme, VIH/SIDA, etc.) et également de pathologies chroniques non transmissibles à forte prévalence (hypertension artérielle) (Johnston et Holt, 2013). Jusqu'à présent, aucune étude épidémiologique à grande échelle n'a été entreprise pour mesurer la qualité des antiépileptiques en Afrique sub-Saharienne. Cette absence d'évaluation peut être étendue à des maladies non transmissibles beaucoup plus négligées et à d'autres pays en Asie et en Amérique latine où actuellement aucune donnée sur la qualité des antiépileptiques n'est publiée.

L'évaluation de la qualité des médicaments peut être coûteuse, et dans certains cas des choix sont nécessaires concernant le nombre et le type d'analyses effectués sur un lot d'échantillonnage. Les tests non destructifs et peu coûteux comme l'uniformité de masse est facilement mise en œuvre et systématiquement réalisée. Le dosage du principe actif, bien que destructif et plus coûteux, est également systématiquement réalisé. Cependant, la recherche de substances apparentées ou d'impuretés et l'évaluation des performances pharmacotechniques font souvent parties des tests non réalisés en raison de contraintes économiques et/ou de faisabilité. Or, dans notre étude, ces paramètres pharmacotechniques étaient les principaux mis en défaut. Aussi, il existe une dimension éthique à rendre un résultat sur la qualité d'un médicament sans atteindre la complétude des analyses recommandées par les pharmacopées. Les prévalences mesurées dans ces études doivent être accompagnées de messages précis sur les risques de biais d'information.

Le taux d'humidité et les temps d'exposition à cette humidité ont été identifiés comme potentiellement sources de dégradation importante des antiépileptiques. Les formes galéniques ne disposant pas d'enrobage, majoritairement des antiépileptiques qui ne sont pas

à libération modifiée ni prolongée étaient les plus vulnérables. Ces formes galéniques sont par contre les plus accessibles financièrement et également les plus disponibles. La carbamazépine semble être l'antiépileptique le plus vulnérable à des conditions de stockage défavorables, principalement à cause de son polymorphisme de conformation. La Pharmacopée Américaine (USP) impose pour les laboratoires fabricants l'utilisation de la forme polymorphique III pour la fabrication de produits pharmaceutiques finis. La non maîtrise de la stabilité des polymorphes pendant la fabrication et/ou au cours des transports ou du stockage, peut aboutir à des changements de conformations. L'humidité est responsable du passage de la forme III à la forme dihydrate. Chaque polymorphe possède des caractéristiques physico-chimiques propres, se traduisant par des comportements variables en *in vitro* dans le test de dissolution, et potentiellement responsable *in vivo* d'échec thérapeutique et/ou de toxicité. Une première mesure qui pourrait minimiser ce phénomène serait de sensibiliser les professionnels de santé et également les patients à l'importance de conserver les médicaments dans leur emballage. Le déconditionnement est une attitude souvent observée en Afrique et plus largement dans les pays en développement, dans le but d'améliorer l'accessibilité financière à un instant t. Des techniques de type déconditionnement (opération consistant à retirer une unité de prise d'une spécialité pharmaceutique hors de son conditionnement primaire) / reconditionnement (opération consistant à remettre une spécialité déconditionnée dans un nouveau conditionnement primaire) et également de sur-conditionnement (opération consistant à ajouter un conditionnement extérieur au conditionnement primaire) pourraient représenter des solutions de sécurisation du circuit du médicament. Des systèmes de préparation des doses à administrer (PDA) manuelle ou automatisée, en système monodose ou multidose existent et pourraient être expérimentés pour répondre aux contraintes économiques. Des études complémentaires seront également nécessaires pour préciser les durées de stabilité après

déconditionnement/reconditionnement car alors, la date limite d'utilisation initiale n'est plus valide. Une autre mesure qui pourrait renforcer la qualité des médicaments, et plus spécifiquement celle de la carbamazépine, serait de développer un enrobage de protection sans modification de la cinétique de libération.

Les lots fabriqués en Afrique étaient ceux de meilleure qualité, même si une analyse en sous-groupes a montré que le phénobarbital était l'antiépileptique principalement fabriqué localement. Cette molécule, en plus d'être la plus accessible financièrement, semble être la plus stable et résistante à des facteurs environnementaux défavorables. Néanmoins, cette tendance observée peut s'expliquer par des durées de stockage moindres lorsque la fabrication est locale, et également moins d'intermédiaires dans la chaîne de distribution. Ce constat est intéressant et permettrait d'agir sur deux paramètres que sont i) le coût (moins d'intermédiaires permettra de diminuer la multiplication des marges de chacun) et ii) le nombre de structures à maîtriser concernant les bonnes pratiques de fabrication et de distribution. La production locale en Afrique n'est pas fortement développée à ce jour. L'Afrique du Sud, premier producteur africain, produit principalement pour son marché intérieur qui est le plus important du continent avec 3,19 milliards de dollars de ventes en 2016. (Logendra *et al.*, 2013). En 2016, le chiffre d'affaires du marché pharmaceutique mondial s'élevait à plus de 1100 milliards de dollars. Selon l'OMS et IQVIA (société spécialisée dans les études et le conseil pour les industries du médicament et les acteurs de la santé) le continent africain ne compte que pour 0,7 % de ce marché et dix pays d'Afrique représentent à eux seuls 70 % du marché du continent : Algérie, Égypte, Kenya, Côte d'Ivoire, Libye, Maroc, Nigeria, Afrique du Sud, Soudan et Tunisie. Une production locale de phénobarbital permettrait également au pays de s'épargner des procédures douanières inhérentes à cette molécule.

Une avancée dans l'amélioration de la qualité des antiépileptiques disponibles en Afrique subsaharienne serait d'inscrire les spécialités figurant dans la liste des médicaments essentiels dans le programme de pré-qualification lancé par l'OMS en 2001. Ce programme concerne actuellement principalement les médicaments des maladies transmissibles et il a notamment permis d'établir une procédure de collaboration avec les autorités nationales de réglementations pharmaceutiques des pays. Cet accord permet entre autres un enregistrement accéléré des produits pré-qualifiés. Aussi, au-delà de potentiellement améliorer la qualité des antiépileptiques, cela pourrait contribuer à simplifier les procédures d'importation et d'enregistrement du phénobarbital, qui reste actuellement contraignantes et parfois source d'indisponibilité sur un territoire.

Aucune contrefaçon n'a été identifiée dans ce programme de recherche, même si l'ensemble des analyses n'est pas encore terminé. Un rapport coordonné par l'organisation mondiale des douanes (OMD) a montré que les produits pharmaceutiques sont ceux les plus contrefaits en Afrique, à côté de l'électronique, des cigarettes et pièces automobiles. Les pays les plus concernés sont le Kenya, l'Afrique du Sud, le Nigéria et une partie de l'Afrique de l'Ouest. L'OMD et l'Institut International de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments (IRACM) ont réalisé deux opérations de saisie de contrefaçons (BYHELA 1 en 2013 dans 23 pays et BYHELA 2 en 2014 dans 14 pays). Le Gabon et le Kenya faisaient partie des pays cibles ainsi que les ports maritimes de Libreville et de Mombasa. L'opération BYHELA 1 a permis l'interception de plus de 1 milliard de produits dont 49% étaient des produits pharmaceutiques et 49% provenaient de Chine, 23% des Emirats Arabes Unis et 9% d'Inde. La deuxième opération a concerné 118 millions d'articles dont 95% étaient des produits pharmaceutiques illicites et/ou contrefaits. Leur provenance était majoritairement l'Inde (90%) ou la Chine (5%). Parmi les médicaments

bloqués par les douaniers, une majorité concernait des traitements de pathologies aiguës (32% d'antalgiques, 17% d'anti-inflammatoires, 5% d'antibiotiques), mais aussi des traitements de fond (17% d'antituberculeux). En 2016, l'opération ACIM (Action against Counterfeit and Illicit Medicines) a été entreprise dans 16 pays d'Afrique dont cinq en commun avec les pays de notre programme de recherche (Afrique du Sud, Bénin, Gabon, Kenya, République du Congo). Les principaux médicaments saisis étaient des antipaludéens, anti-inflammatoires, antibiotiques mais aussi des médicaments de troubles gastro-intestinaux.

Les médicaments de la sphère neurologique et en particulier les antiépileptiques, semblent ne pas représenter une cible suffisamment lucrative pour intéresser de manière inquiétante le marché de la contrefaçon.

La principale limite concernant l'enquête de mesure de la qualité des médicaments était le schéma transversal qui ne fournit qu'un instantané de la situation et les résultats peuvent différer de façon significative si une autre fenêtre temporelle et géographique est choisie. L'inférence causale des variables sur la qualité ne peut être établie avec ce type de conception d'études. Cette limite est d'autant plus préjudiciable pour la représentativité des résultats dans un territoire aussi vaste et hétérogène en facteurs environnementaux que l'Afrique subsaharienne. Cependant, les choix des zones d'études ont été faits de telle manière qu'une large diversité de variables d'influences soit prise en compte. L'investigation de la dispensation des médicaments par le biais des organisations non gouvernementales n'a pas été réalisée dans cette étude.

La recherche et l'identification de contaminants des spécialités d'antiépileptiques ont été effectuées en fonction de leur spectre d'absorption dans l'ultra-violet (de 200 à 800 nm), ce qui signifie que seuls ceux qui présentaient des chromophores ont été détectés. Toutes les

substances actives étudiées dans le cadre du programme présentaient de tels chromophores, et nous avons supposé qu'il en serait de même pour leurs produits de dégradation potentiels. Cependant, il existe un risque potentiel de disparition du chromophore (dégradation, inactivation, etc.) et par conséquent, une impossibilité de détection et de quantification par cette méthode. Un autre risque réside dans le fait que des impuretés organiques ou inorganiques, n'étant pas des produits de dégradations des principes actifs, peuvent être générées durant une fabrication et/ou un stockage non maîtrisés sans exhiber de chromophore. Elles ne seront donc pas détectées par cette méthode. Aussi, des approches analytiques à la fois universelles et plus sensibles, comme la spectrométrie de masse ou la résonance magnétique nucléaire, auraient été plus pertinentes. Ces technologies sont trop coûteuses pour être utilisées en systématique. Les méthodes analytiques choisies pour ce programme de recherche l'ont été sur la base de celles proposées dans les monographies des pharmacopées, pour être précisément en adéquation avec les moyens disponibles dans les pays en développement pour le contrôle qualité de leurs médicaments. Des méthodes moins onéreuses comme la spectroscopie infra-rouge combinée ou non à la spectroscopie Raman (méthodes non destructives d'observation et de caractérisation de la composition moléculaire et de la structure externe d'un matériau) sont intéressantes et pertinentes dans ce contexte. Des projets d'évaluations sont en cours pour tester des appareillages miniatures permettant leur utilisation directement sur le terrain.

Une autre limite de cette étude a été la possible dégradation des échantillons pendant le transport entre les zones d'étude en Afrique et le laboratoire d'analyse en France. Pour minimiser ce biais, le temps entre la phase d'échantillonnage et l'analyse a été réduit autant que possible (bien que le phénobarbital soit une substance contrôlée et que la réglementation douanière d'importation/exportation prenne du temps) et les expéditions ont été effectuées

par avion. En ce qui concerne l'étude de la qualité de la notice patient, elle a été évaluée au regard des lignes directrices éditées par l'Union Européenne. Ces directives n'ont pas encore été validées en population africaine. D'ailleurs, aucune directive validée n'y existe à ce jour.

Les résultats de disponibilité et d'accessibilité de cette étude ont montré que les antiépileptiques disponibles avaient une répartition hétérogène entre les secteurs publics et privés. De manière presque systématique, le secteur privé était largement mieux fourni en nombre de molécules antiépileptiques disponibles et en diversité de dosages pour un antiépileptique donné. Les formes génériques étaient encore trop peu promues pour les antiépileptiques. La phénytoïne n'était pas disponible dans les pays francophones. Cette observation peut s'expliquer par des habitudes de prescriptions mais aussi par une rupture d'approvisionnement de cette molécule au niveau mondial au cours des dernières années. En France, cette rupture a commencé en 2014 pour revenir à la normale en 2017. Les pays d'Afrique sub-Saharienne semblent toujours sous la contrainte de tensions d'approvisionnement en phénytoïne. Le phénobarbital reste en 2018 l'antiépileptique le plus accessible financièrement. Cependant, cette molécule est principalement disponible dans le secteur public. Or, le maillage territorial pour la dispensation des médicaments est principalement assuré par le secteur privé.

En Afrique le système d'approvisionnement des médicaments est extrêmement fragmenté ce qui complique la distribution et favorise les médicaments de mauvaise qualité et les médicaments contrefaits et contribue aussi à augmenter le prix des produits (McCabe et al., 2011). L'épilepsie souffre d'un faible intérêt économique pour des fabricants de médicaments. La population cible n'est pas correctement prise en charge (sous-diagnostic, accessibilité aux ressources médicales insuffisante, perception socio-culturelle défavorable aux thérapeutiques

conventionnelles). A cela s'ajoute des marges de profits très faibles. L'accessibilité financière des antiépileptiques est l'une des principales barrières dans les pays en développement. Cependant, l'inflation du prix n'est pas majoritairement pondérée par le prix du fournisseur, mais plutôt par les marges des nombreux intermédiaires de la chaîne d'approvisionnement. Aussi, il y aurait un intérêt pour les Etats à prendre en charge tout ou partie du prix des antiépileptiques. Pour assurer le maintien de la qualité d'un médicament de la fabrication jusqu'au patient, la maîtrise de la chaîne d'approvisionnement est indispensable. Deux modèles d'approvisionnement existent, le système « pull » basé sur la demande et le système « push » où l'approvisionnement est calculé sur des prévisionnels. La chaîne d'approvisionnement en Afrique est principalement construite sur un modèle « pull », où les besoins en médicaments sont exprimés par les niveaux inférieurs de la chaîne d'approvisionnement et en fonction de la demande. Ce système s'oppose au modèle « push » qui est basé sur un système de dispensation passive sans commande des structures sanitaires inférieures. Les centres de santé n'ont plus besoin de passer les commandes ni d'aller les chercher. Le système « pull » dans le contexte de l'épilepsie suggère implicitement que la demande est le reflet de la population cible si celle-ci est identifiée correctement. Or, dans les pays en développement, l'épilepsie fait toujours face à un sous-diagnostic. Les programmes de recherche qui ont montré une bonne efficacité de prise en charge de l'épilepsie ont basé leur système d'approvisionnement des antiépileptiques sur un modèle « push ». Ce système du « push » est pertinent pour des médicaments associés à une faible marge de profit et où la demande n'est pas un bon indicateur d'appréciation de la prévalence de la maladie. Une expérience au Sénégal a été entreprise pour des médicaments de contraception en implémentant un système « push » dans un pays où l'approvisionnement était basé sur le modèle « pull ». Le taux de rupture de stock est passé de 57% à moins de 2% sur l'ensemble du pays concernant cette catégorie de médicaments (Daff et al., 2014).

3 Synthèse des principales recommandations

Plusieurs recommandations peuvent être formulées à partir de ces résultats. En voici la synthèse des plus représentatives :

- Renforcer le rôle du pharmacien et des professionnels de santé dispensant des médicaments dans l'accompagnement et l'éducation thérapeutique des patients épileptiques pour améliorer leur adhésion thérapeutique,
- Sensibiliser les professionnels de santé dispensant des médicaments et les patients sur l'importance des conditions de stockage des médicaments,
- Sensibiliser les professionnels de santé dispensant des médicaments et les patients sur le rôle des emballages primaires et secondaires et les conséquences sur un déconditionnement non maîtrisé,
- Encadrer et structurer le re-conditionnement pour améliorer l'accessibilité financière tout en garantissant des médicaments de qualité,
- Promouvoir un système « push » pour l'approvisionnement en antiépileptiques,
- Développer des formes galéniques avec un enrobage de protection pour les formes comprimées à libération immédiate,
- Encourager la production locale de médicaments notamment du phénobarbital,
- Encourager l'utilisation de formes génériques d'antiépileptiques pour améliorer l'accessibilité financière,
- Inscrire les spécialités les plus disponibles d'antiépileptiques dans le programme de pré-qualification des médicaments de l'OMS,

IX. Chapitre 8 : Conclusion et perspectives

Ces travaux ont permis de préciser les résultats précédents concernant la qualité des antiépileptiques en Afrique sub-Saharienne sur l'ensemble des molécules principalement disponibles, sur un panel de formes galéniques et de dosages variés et sur plusieurs pays. A la suite de ce programme, des recommandations sur le bon usage et les bonnes pratiques de gestion et de distribution des antiépileptiques, adaptées aux contraintes de l'Afrique sub-Saharienne, seront proposées. Dès à présent, des actions peuvent être testées notamment sur les pratiques de déconditionnement qui ne doivent pas être interdites mais accompagnées et mieux sécurisées. Le rôle des pharmaciens est encore trop peu considéré dans l'accompagnement des patients atteints d'épilepsie dans les pays en développement. Leur position centrale dans la chaîne d'approvisionnement et dans leur interaction régulière avec les patients doit être optimisée et renforcée. Une étude sur les connaissances et pratiques est en cours à travers le programme QUAEDA^f. A ce jour, 247 pharmaciens, préparateurs, sages-femmes, infirmiers, médecins et étudiants qui ont un rôle de dispensation de médicaments ont été interviewés concernant l'épilepsie et les antiépileptiques par le biais d'un auto-questionnaire (Annexes 11 à 14). Ces résultats permettront de décrire la situation et d'envisager des actions de formation et de sensibilisation pour un meilleur accompagnement des patients.

La méthodologie du programme de recherche QUAEDA^f a été transposée en Asie du Sud-Est (*Quality of Antiepileptic Drugs in south-east Asia, QUAEDAs*, protocole en Annexe 24) en ciblant 4 pays : le Cambodge, le Laos, la Thaïlande et le Vietnam. La majorité des sub-standards observés en Afrique sub-Saharienne provenait de pays d'Asie, principalement d'Inde et de Chine. Le marché pharmaceutique de l'Asie du Sud-Est s'oriente vers un marché unique au

travers de l'ASEAN (*Association of South East Asian Nations*), organisation politique, économique et culturelle regroupant dix pays d'Asie du Sud-Est (Laos, Birmanie, Thaïlande, Vietnam, Cambodge, Singapour, Malaisie, Brunei, Philippines et Indonésie). Des données épidémiologiques sur la qualité, la disponibilité, l'accessibilité financière entre autres pourront contribuer à orienter les stratégies du marché pharmaceutique de cette communauté économique pour une meilleure prise en charge des personnes vivant avec l'épilepsie.

D'autres actions pourraient avoir des effets bénéfiques sur le déficit thérapeutique, comme l'optimisation de la galénique des formulations d'antiépileptiques déjà existantes. Une première approche simple serait d'optimiser les formes sèches à libération immédiate de carbamazépine pour les rendre plus résistantes aux conditions tropicales. D'autres développements plus complexes peuvent être envisagés notamment pour améliorer l'accessibilité géographique et l'observance. Une revue systématique de la littérature a permis de dresser un état des lieux des solutions galéniques possibles pour participer à la diminution du déficit thérapeutique. Cette revue a fait l'objet d'une publication dans *Epilepsy Research* (Annexe 23).

Les résultats de ce travail de recherche ont permis de préciser la place de la qualité des antiépileptiques dans le déficit thérapeutique de l'épilepsie. Cette dimension, souvent peu ou pas considérée dans les études s'ajoute au fardeau de l'épilepsie. Néanmoins, des actions simples et peu coûteuses comme la sensibilisation et la formation de tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement pourraient améliorer la situation des personnes vivant avec l'épilepsie.

Références

1. Adamolekun B, Mielke J, Ball D, Mundanda T. An evaluation of the management of epilepsy by primary health care nurses in Chitungwiza, Zimbabwe. *Epilepsy Res.* 2000;39(3):177–81.
2. Albright P, Bruni J, Suria D. Pharmacokinetics of enteric-coated valproic acid, *Ther Drug Monit* 1984;6:2-3.
3. Ambroise-Thomas P. Meeting of the Société de pathologie exotique - Limoges Institute of Tropical Neurology, 23rd April 2010. Dementia in the tropics. Epilepsy in the tropics. *Bull. Société Pathol. Exot.* 2010; 103: 280–290.
4. Andriantseho, L. Marcellin, and Didier Ralaizandriny. 2004. Community Prevalence of Epilepsy Among Malagasy People. *Epilepsies.* 16 (2): 83–86.
5. Andriantsimahavandy A, Lesbordes JL, Rasoaharimalala B, Peghini M, Rabarijaona L, Roux J, Boisier P. Neurocysticercosis: a major aetiological factor of late-onset epilepsy in Madagascar. *Trop Med Int Health.* 1997;2(8): 741-6.
6. Aziz H, Ali SM, Frances P, Khan MI, Hasan KZ. Epilepsy in Pakistan: a population-based epidemiologic study. *Epilepsia.* 1994 Oct;35(5):950–8.
7. Ba-Diop A, Marin B, Druet-Cabanac M, Ngoungou EB, Newton CR, Preux P-M. Epidemiology, causes, and treatment of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol.* 2014 Oct 1;13(10):1029–44.
8. Baftiu A, Johannessen Landmark C, Nikaj V, Neslein I L, Johannessen S I, Perucca E. Treatment availability of antiepileptic drugs across Europe. *Epilepsia.* 2015;56, 12:e191-197.
9. Baldy-Moulinier M. Proceedings of the 18th Congress of the Pan-African Association of Neurological Sciences. *Epilepsies.* 2009;21(1):100.
10. Ballereau F, Prazuck T, Schrive I, Lafleuriel MT, Rozec D, Fisch A, Lafaix C. Stability of essential drugs in the field: results of a study conducted over a two-year period in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg.* 1997 Jul;57(1):31-6.
11. Balogou AA, Grunitzky EK, Belo M, Sankaredja M, Djagba DD, Tatagan-Agbi K, Mandlhate C, Barakamfitye DG. Management of epilepsy patients in Batamariba district, Togo. *Acta Neurol Scand.* 2007 Oct;116(4):211-6.
12. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy—A review. *Epilepsy Res.* 2009;85(1):31–45.

13. Banu SH, Khan NZ, Hossain M, Ferdousi S, Boyd S, Scott RC, Neville B. Prediction of seizure outcome in childhood epilepsies in countries with limited resources: a prospective study. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Oct;54(10):918-24.
14. Behme RJ, Brooke D. Heat of fusion measurement of a low melting polymorph of carbamazepine that undergoes multiple-phase changes during differential scanning calorimetry analysis. *J Pharm Sci*. 1991 Oct;80(10):986-90
15. 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 Apr;51(4):676-85.
16. Berhanu S, Prevett M. Treatment of Epilepsy in Rural Ethiopia: 2 Year Follow-up. *Ethiop J Health Dev*. 2004;31-4.
17. Bhalla D, Aziz H, Bergen D, Birbeck GL, Carpio A, Cavalheiro E, Chivorakoun P, Helen Cross J, Houinato D, Newton CR, Odermatt P, Ravat S, Schmutzhard E, Preux PM. Undue regulatory control on phenobarbital--an important yet overlooked reason for the epilepsy treatment gap. *Epilepsia*. 2015 Apr;56(4):659-62.
18. Bigelow J, Singh V, Singh M. Medication adherence in patients with epilepsy after a single neurologist visit in rural India. *Epilepsy Behav*. 2013;29(2):412-5.
19. Birbeck G, Chomba E, Atadzhanov M, Mbewe E, Haworth A. The social and economic impact of epilepsy in Zambia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2007 Jan;6(1):39-44.
20. Birbeck GL. Seizures in Rural Zambia. *Epilepsia*. 2000 Mar 1;41(3):277-81.
21. Bruno E, Nimaga K, Foba I, Vignoles P, Genton P, Doumbo O, Gérard D, Preux PM, Farnarier G. Results of an action-research on epilepsy in rural Mali. *PLoS One*. 2012;7(8):e44469.
22. 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 Sep;66(1-3):63-74.
23. Cameron A, Bansal A, Dua T, Hill SR, Moshe SL, Mantel-Teeuwisse AK, Saxena S. Mapping the availability, price, and affordability of antiepileptic drugs in 46 countries. *Epilepsia*. 2012 Jun;53(6):962-9.
24. Candito M, Guéant J-L, Naimi M, Bongain A, Van Obberghen E. Antiepileptic drugs: a case report in a pregnancy with a neural tube defect. *Pediatr Neurol*. 2006 Apr;34(4):323-4.

25. Carpio A, Escobar A, Hauser WA. Cysticercosis and epilepsy: a critical review. *Epilepsia*. 1998 Oct;39(10):1025–40.
26. Carter JA, Molyneux CS, Mbuba CK, Jenkins J, Newton CRJC, Hartley SD. The reasons for the epilepsy treatment gap in Kilifi, Kenya: Using formative research to identify interventions to improve adherence to antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2012; 25: 614–621.
27. Chivorakoun P, Harimanana A, Clavel S, Jousseau S, Barennes H. Epilepsy in Laos: the difficult journey of a first-line antiepileptic drug contributes to the severe lack of treatment. *Rev Neurol (Paris)*. 2012 Mar;168(3):221–9.
28. Chomba EN, Haworth A, Mbewe E, Atadzhanov M, Ndubani P, Kansembe H, Birbeck GL. The current availability of antiepileptic drugs in Zambia: implications for the ILAE/WHO "out of the shadows" campaign. *Am J Trop Med Hyg*. 2010 Sep;83(3):571-4
29. Coleman R, Lopy L, and Walraven G. 2002. The Treatment Gap and Primary Health Care for People with Epilepsy in Rural Gambia. *Bull World Health Organ*. 80(5): 378–83.
30. Craig J, Morrison P, Morrow J, Patterson V. Failure of periconceptual folic acid to prevent a neural tube defect in the offspring of a mother taking sodium valproate. *Seizure*. 1999 Jun;8(4):253–4.
31. Crepin S, Houinato D, Nawana B, Avode GD, Preux P-M, Desport J-C. Link between Epilepsy and Malnutrition in a Rural Area of Benin. *Epilepsia*. 2007; 48: 1926–1933
32. Crepin S, Godet B, Chassain B, Preux P-M, Desport J-C. Malnutrition and epilepsy: A two-way relationship. *Clin Nutr*. 2009 juin;28(3):219–25.
33. Czernicki W and Baranska M. Carbamazepine polymorphs: Theoretical and experimental vibrational spectroscopy studies. *Vibrational Spectroscopy*. 2013;65, 12-23.
34. Daff BM, Seck C, Belkhatat H, Sutton P. Informed push distribution of contraceptives in Senegal reduces stockouts and improves quality of family planning services. *Glob Health Sci Pract*. 2014 May 13;2(2):245-52
35. Danesi MA, Adetunji JB. Use of alternative medicine by patients with epilepsy: a survey of 265 epileptic patients in a developing country. *Epilepsia*. 1994 Apr;35(2):344–51.
36. Davis KL., Candrilli SD, and Edin HM. 2008. Prevalence and Cost of Nonadherence with Antiepileptic Drugs in an Adult Managed Care Population. *Epilepsia*. 49(3): 446–54.
37. Dégardin K, Roggo Y, Margot P. Understanding and fighting the medicine counterfeit market. *J Pharm Biomed Anal*. 2014 Jan;87:167–75.
38. Ding D, Hong Z, Chen GS, Dai XY, Wu JZ, Wang WZ, De Boer HM, Sander JW, Prilipko L, Chisholm D. Primary care treatment of epilepsy with phenobarbital in rural China: cost-

- outcome analysis from the WHO/ILAE/IBE global campaign against epilepsy demonstration project. *Epilepsia*. 2008 Mar;49(3):535-9.
39. Ding D, Wang W, Wu J, Ma G, Dai X, Yang B, Wang T, Yuan C, Hong Z, de Boer HM, Prilipko L, Sander JW. Premature mortality in people with epilepsy in rural China: a prospective study. *Lancet Neurol*. 2006 Oct;5(10):823-7.
 40. Diop AG. Developed versus undeveloped conditions in the management of epilepsy: advantages and disadvantages. *Epilepsia*. 2001 Mar;42(3):439-40.
 41. Dua T, De Boer HM, Prilipko LL, Saxena S. Epilepsy Care in the World: Results of an ILAE/IBE/WHO Global Campaign Against Epilepsy Survey. *Epilepsia*. 2006;47(7):1225-31.
 42. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. *The Lancet*. 2006;367(9516):1087-100.
 43. Duncan S, Mercho S, Lopes-Cendes I, Seni MH, Benjamin A, Dubeau F, Andermann F, Andermann E. Repeated neural tube defects and valproate monotherapy suggest a pharmacogenetic abnormality. *Epilepsia*. 2001 Jun;42(6):750-3.
 44. Durand S, Sancelme M, Besse-Hoggan P, Combourieu B. Biodegradation pathway of mesotrione: complementarities of NMR, LC-NMR and LC-MS for qualitative and quantitative metabolic profiling. *Chemosphere*. 2010 Sep;81(3):372-80.
 45. Ekeh BC and Ekrikpo UE. The Knowledge, Attitude, and Perception towards Epilepsy amongst Medical Students in Uyo, Southern Nigeria. *Adv Med*. 2015;2015:876135
 46. I-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, Hoppichler F, Naser A, Waldmann M, Trinkka E, Unterberger I, Bauer G, Luef GJ. Valproate, weight gain and carbohydrate craving: a gender study. *Seizure*. 2007 Apr;16(3):226-32.
 47. Farnarier G, Nimaga K, Desplats D, Doumbo O. Treatment of epilepsy in rural areas in Mali. *Rev Neurol (Paris)*. 2002;158(8-9):815-8.
 48. Farnarier G, and Preux P-M. 2010. Networks for Epilepsy in Developing Countries. *Epilepsies*. 22(2): 98.
 49. Feksi AT, Kaamugisha J, Sander JW, Gatiti S, Shorvon SD. Comprehensive primary health care antiepileptic drug treatment programme in rural and semi-urban Kenya. ICBERG (International Community-based Epilepsy Research Group). *Lancet*. 1991 Feb 16;337(8738):406-9.
 50. Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. Principles of neuropsychopharmacology. Sunderland, MA, US: Sinauer Associates; 1997.
 51. 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 Apr;46(4):470-2.
52. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82.
 53. Forsgren L, Beghi E, Öun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur J Neurol*. 2005 avril;12(4):245–53.
 54. GBD 2013 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;
 55. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev*. 2000; 22: 75–80.
 56. Gissel T, Poulsen CS, Vestergaard P. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density in children. *Expert Opin Drug Saf*. 2007 May;6(3):267–78.
 57. Groenewegen A, Tofighy A, Ryvlin P, Steinhoff BJ, Dedeken P. Measures for improving treatment outcomes for patients with epilepsy--results from a large multinational patient-physician survey. *Epilepsy Behav*. 2014 May;34:58-67
 58. Grzesiak AL, Lang M, Kim K, Matzger AJ. Comparison of the four anhydrous polymorphs of carbamazepine and the crystal structure of form I. *J Pharm Sci*. 2003 Nov;92(11):2260-71.
 59. Gugler R, Schell A, Eichelbaum M, Fröscher W, Schulz HU. Disposition of valproic acid in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1977 Oct 14;12(2):125-32.
 60. Guidance on package leaflet. Summary of product characteristics and labelling. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2002, Annex 2 (WHO Technical Report series, No. 902)
 61. Guidelines on packaging for pharmaceutical product. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2002, Annex 9 (WHO Technical Report series, No. 902)
 62. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000 Nov 30;343(22):1608–14.
 63. Holmes LB MR. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: Different risks from different drug combinations. *Arch. Neurol*. 2011; 68: 1275–1281.

64. Holtkamp M and Theodore WH. Generic antiepileptic drugs-Safe or harmful in patients with epilepsy? *Epilepsia*. 2018 Jul;59(7):1273-1281.
65. Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee WR, Hu SL, Wu MT, Chen GS, Wong TW, Hsiao PF, Chen WH, Shih HY, Fang WH, Wei CY, Lou YH, Huang YL, Lin JJ, Chen YT. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics*. 2006 Apr;16(4):297-306.
66. Ibinda F, Mbuba CK, Kariuki SM, Chengo E, Ngugi AK, Odhiambo R, Lowe B, Fegan G, Carter JA, Newton CR. Evaluation of Kilifi epilepsy education programme: a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2014 Feb;55(2):344-52.
67. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LTW. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Aug;19(8):803-7.
68. Jilek-Aall L and Rwiza HT. Prognosis of epilepsy in a rural African community: a 30-year follow-up of 164 patients in an outpatient clinic in rural Tanzania. *Epilepsia*. 1992;33(4):645-50.
69. Johnston A and Holt DW. Substandard drugs: a potential crisis for public health. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(2):218-243.
70. Jones RM, Butler JA, Thomas VA, Peveler RC, Prevett M. Adherence to treatment in patients with epilepsy: associations with seizure control and illness beliefs. *Seizure*. 2006 Oct;15(7):504-8.
71. Jost J, Preux P-M, Druet-Cabanac M, Ratsimbazafy V. How to reduce the treatment gap for people with epilepsy in resource-limited settings by innovative galenic formulations: A review of the current situation, overview of potential techniques, interests and limits. *Epilepsy Res*. 2016 Jan;119:49-61.
72. Jost J, Raharivelo A, Ratsimbazafy V, Nizard M, Auditeau E, Newton CR, Preux P-M. Availability and cost of major and first-line antiepileptic drugs: a comprehensive evaluation in the capital of Madagascar. *SpringerPlus*. 2016;5(1):1726.
73. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2006 May 8;166(9):955-64
74. Kaddumukasa M, Kakooza A, Kayima J, Kaddumukasa MN, Ddumba E, Mugenyi L, Furlan A, Lhatoo S, Sajatovic M, Katabira E. Community knowledge of and attitudes toward epilepsy in rural and urban Mukono district, Uganda: A cross-sectional study. *Epilepsy Behav*. 2016 Jan;54:7-11.
75. Kaiser C, Asaba G, Mugisa C, Kipp W, Kasoro S, Rubaale T, Kabagambe G. Antiepileptic drug treatment in rural Africa: involving the community. *Trop Doct*. 1998 Apr;28(2):73-7.

76. Kale R. Global Campaign Against Epilepsy: the treatment gap. *Epilepsia*. 2002;43 Suppl 6:31–3.
77. Karande SC, Dalvi SS, Kshirsagar NA. Shortcomings in the pharmacotherapy of epileptic children in Bombay, India. *J Trop Pediatr*. 1995;41(4):247–9.
78. Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav*. 2005; 7, Supplement 1: 1–64
79. Kendall-Taylor N, Kathomi C, Rimba K, Newton CR. Traditional healers and epilepsy treatment on the Kenyan coast. *Epilepsia*. 2008 Sep;49(9):1638–9.
80. Kengne AP, Fezeu LL, Awah PK, 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):1639–42.
81. Kipouros K, Kachrimanis K, Nikolakakis I, Malamataris S. Quantitative analysis of less soluble form IV in commercial carbamazepine (form III) by diffuse reflectance fourier transform spectroscopy (DRIFTS) and lazy learning algorithm. *Analytica chimica acta*. 2005;550(1), 191-198.
82. Kjaer D, Horvath-Puhó E, Christensen J, Vestergaard M, Czeizel AE, Sørensen HT, Olsen J. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *BJOG*. 2008 Jan;115(1):98-103.
83. Klotz U. Bioavailability of a slow-release preparation of valproic acid under steady-state conditions, *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1982;20:24-6
84. Kobayashi Y, Ito S, Itai S, Yamamoto K. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate. *Int J Pharm*. 2000 Jan 5;193(2):137-46
85. Koffi BAA, Kodjo GE, Adodo A, Komi A, Mofou B. Evolution of epilepsy therapeutic gap in 6 peripheral care units in Togo. *Mali Méd*. 2009;24(1):39–43.
86. Koo J, Zavras A. Antiepileptic drugs (AEDs) during pregnancy and risk of congenital jaw and oral malformation. *Oral Dis*. 2013 Oct 1;19(7):712–20.
87. Kottek M, Grieser J, Beck C, Rudolf B, Rubel F. World Map of the Köppen-Geiger climate classification updated, *Meteorol Z* 2006;15:259-263.
88. Krahn F-U and Mielck J-B. Relations between several polymorphic forms and the dihydrate of carbamazepine, *Pharm Acta Helv* 1987;2(9):247.
89. Kwan P, Brodie MJ. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet Neurol*. 2010 Jan;9(1):27-9

90. Lake O-A, Olling M, Barends D-M. In vitro/in vivo correlations of dissolution data of carbamazepine immediate release tablets with pharmacokinetic data obtained in healthy volunteers, *Eur J Pharm Biopharm* 1999;48:13-19
91. Laroche ML, Traore H, Merle L, Gaulier JM, Viana M, Preux P-M. Quality of phenobarbital solid-dosage forms in the urban community of Nouakchott (Mauritania). *Epilepsia*. 2005 Aug;46(8):1293-6.
92. Leonardi M and Ustun TB. The Global Burden of Epilepsy. *Epilepsia*. 2002; 43: 21–25
93. Li J, Si Y, Hu J, Liu L, Deng Y, He J, Zhang NM, Zhou D. Enhancing medical compliance of patients with convulsive epilepsy in rural community: a randomized intervention trial. *Epilepsia*. 2013 Nov;54(11):1988-96.
94. Li LM, Fernandes PT, Noronha AL, Marques LH, Borges MA, Borges K, Cendes F, Guerreiro CA, Zanetta DM, de Boer HM, Espíndola J, Miranda CT, Prilipko L, Sander JW. Demonstration project on epilepsy in Brazil: outcome assessment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007 Jun;65 Suppl 1:58-62.
95. Li SC, Schoenberg BS, Wang CC, Cheng XM, Zhou SS, Bolis CL. Epidemiology of epilepsy in urban areas of the People's Republic of China. *Epilepsia*. 1985 Oct;26(5):391–4.
96. LICE/ILAE. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1993; 34: 592–596
97. LICE/ILAE. Availability and distribution of antiepileptic drugs in developing countries. III and IV Commissions on Antiepileptic Drugs of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1985 Apr;26(2):117–21.
98. Liu H-J, Li P, Wei Q. Magnetic N-succinyl chitosan/alginate beads for carbamazepine delivery. *Drug Dev Ind Pharm*. 2010;36(11):1286–94.
99. Logendra R, Rosen D, Rickwood S. 2013. Africa: A ripe opportunity: Understanding the pharmaceutical market opportunity and developing sustainable business models in Africa, White paper, IMS Health.
100. Lowes MM, Caira MR, Lötter AP, Van der Watt JG. Physicochemical properties and X-ray structural studies of the trigonal polymorph of carbamazepine. *J Pharm Sci*. 1987 Sep;76(9):744-52.
101. Mac TL, Gaulier J-M, Le VT, Vu AN, Preux P-M, Ratsimbazafy V. Quality of antiepileptic drugs in Vietnam. *Epilepsy Res*. 2008; 80: 77–82
102. Mac TL, Tran D-S, Quet F, Odermatt P, Preux P-M, Tan CT. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007 Jun;6(6):533–43.

103. Man S-L, Petersen I, Thompson M, Nazareth I. Antiepileptic Drugs during Pregnancy in Primary Care: A UK Population Based Study. *Plos One*. 2012 déc;7(12):e52339.
104. Mani KS, Rangan G, Srinivas HV, Kalyanasundaram S, Narendran S, Reddy AK. The yelandur study: a community-based approach to epilepsy in rural south India—epidemiological aspects. *Seizure*. 1998 août;7(4):281–8.
105. Mani KS, Rangan G, Srinivas HV, Srinidharan VS, Subbakrishna DK. Epilepsy control with phenobarbital or phenytoin in rural south India: the Yelandur study. *Lancet*. 2001;357(9265):1316–20.
106. Mann MW and Pons G. Drug resistance in partial epilepsy: epidemiology, mechanisms, pharmacogenetics and therapeutical aspects. *Neurochirurgie*. 2008;54(3):259–64.
107. Mawer G, Briggs M, Baker GA, Bromley R, Coyle H, Eatock J, Kerr L, Kini U, Kuzmyshcheva L, Lucas SB, Wyatt L, Clayton-Smith J; Liverpool & Manchester Neurodevelopment Group. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure*. 2010 Mar;19(2):112-9.
108. Maywald U, Schindler C, Krappweis J, Kirch W. First patient-centered drug information service in Germany—a descriptive study. *Ann Pharmacother*. 2004 Dec;38(12):2154-9
109. Mbuba CK, Ngugi AK, Newton CR, Carter JA. The epilepsy treatment gap in developing countries: a systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies. *Epilepsia*. 2008 Sep;49(9):1491–503.
110. Mbuba CK, Newton CR. Packages of care for epilepsy in low- and middle-income countries. *PLoS Med*. 2009 Oct;6(10):e1000162
111. McCabe A, Seiter A, Diack A, Herbest C, Dutta S, Saleh K. 2001. Private sector pharmaceutical supply and distribution channels in Africa: a focus on Ghana, Malawi and Mali. Health, Nutrition and Population (HNP) discussion paper. Washington, DC: World Bank.
112. McGregor C, Saunders M H, Buckton G, Saklatvala R D. The use of high-speed differential scanning calorimetry (Hyper-DSC™) to study the thermal properties of carbamazepine polymorphs. *Thermochimica Acta*. 2004;417(2), 231-237.
113. McMahon LE, Timmins P, Williams AC, York P. Characterization of dihydrates prepared from carbamazepine polymorphs. *J Pharm Sci*. 1996 Oct;85(10):1064-9.
114. Meijer WM, de Walle HEK, Kerstjens-Frederikse WS, de Jong-van den Berg LTW. Folic acid sensitive birth defects in association with intrauterine exposure to folic acid antagonists. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2005 Aug;20(2):203–7.
115. Meinardi H, Scott RA, Reis R, On Behalf Of The ILAE Commission on the Developing World JWASS. The Treatment Gap in Epilepsy: The Current Situation and Ways Forward. *Epilepsia*. 2001;42(1):136–49.

116. Meyer A-C, Dua T, Ma J, Saxena S, Birbeck G. Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2010 Apr 1;88(4):260–6.
117. Millogo A, Diagana M, Siranyan SA, Preux P-M, Dumas M. Health seeking behaviour in epileptic patients in Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Epilepsies.* 2003 Jul 1;15(3):153–6.
118. Millogo A, Ratsimbazafy V, Nubukpo P, Barro S, Zongo I, Preux P-M. Epilepsy and traditional medicine in Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Acta Neurol Scand.* 2004 Apr;109(4):250–4.
119. Millogo A and Siranyan AS. Knowledge of epilepsy and attitudes towards the condition among schoolteachers in Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape.* 2004 Mar;6(1):21–6.
120. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology.* 2005;64(7):1134–8.
121. Mohammed IN and Babikir HE. Traditional and spiritual medicine among Sudanese children with epilepsy. *Sudan J Paediatr.* 2013;13(1):31–7.
122. Morrow JI, Hunt SJ, Russell AJ, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, Morrison PJ, Craig JJ. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 May;80(5):506-11.
123. Moshi MJ, Kagashe GAB, Mbwambo ZH. Plants used to treat epilepsy by Tanzanian traditional healers. *J Ethnopharmacol.* 2005 Feb 28;97(2):327–36.
124. Muazu J and Kaita AH. A Review of Traditional Plants Used in the Treatment of Epilepsy Amongst the Hausa/Fulani Tribes of Northern Nigeria. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2008 Jun 18;5(4):387–90.
125. Newton CR and Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world, *The Lancet* 2012;380(9848):1193–201.
126. Newton PN, Lee SJ, Goodman C, Fernández FM, Yeung S, Phanouvong S, Kaur H, Amin AA, Whitty CJ, Kokwaro GO, Lindegårdh N, Lukulay P, White LJ, Day NP, Green MD, White NJ. Guidelines for field surveys of the quality of medicines: a proposal. *PLoS Med.* 2009 Mar 24;6(3):e52
127. Ngougou EB, Quet F, Dubreuil CM, Marin B, Houinato D, Nubukpo P, Dalmay F, Millogo A, Nsengiyumva G, Kouina-Ndouongo P, Diagana M, Ratsimbazafy V, Druet-Cabanac M, Preux P-M. [Epidemiology of epilepsy in sub-Saharan Africa: a review]. *Sante.* 2006 Oct-Dec;16(4):225-38.
128. Ngougou EB and Preux P-M. Cerebral malaria and epilepsy. *Epilepsia.* 2008 Aug; 49 Suppl 6:19-24.

129. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, et al. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach, *Epilepsia* 2010;51(5):883–90.
130. Nicoletti A, Bartoloni A, Reggio A, Bartalesi F, Roselli M, Sofia V, Rosado Chavez J, Gamboa Barahona H, Paradisi F, Cancrini G, Tsang VC, Hall AJ. Epilepsy, cysticercosis, and toxocariasis: a population-based case-control study in rural Bolivia. *Neurology*. 2002 Apr 23;58(8):1256-61
131. Nimaga K, Desplats D, Doumbo O, Farnarier G. Treatment with phenobarbital and monitoring of epileptic patients in rural Mali. *Bull World Health Organ*. 2002;80(7):532–7.
132. Nizamie SH, Akthar S, Banerjee I, Goyal N. Health care delivery model in epilepsy to reduce treatment gap: World Health Organization study from a rural tribal population of India. *Epilepsy Res*. 2009;84(2-3):146–52.
133. Njamnshi AK, Angwafor SA, Baumann F, Angwafo FF, Jallon P, Muna WFT. Knowledge, attitudes, and practice of Cameroonian medical students and graduating physicians with respect to epilepsy. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1296–9.
134. Njamnshi AK, Tabah EN, Yepnjio FN, Angwafor SA, Dema F, Fonsah JY, Kuate CT, de Paul Djientcheu V, Angwafo F 3rd, Muna WF. General public awareness, perceptions, and attitudes with respect to epilepsy in the Akwaya Health District, South-West Region, Cameroon. *Epilepsy Behav*. 2009 Jun;15(2):179-85.
135. Njamnshi AK, Tabah EN, Bissek AC, Yepnjio FN, Kuate C, Angwafor SA, Dema F, Fonsah JY, Wirngo MS, Acho A, Obama MT, Angwafo FF 3rd, Muna WF. Knowledge, attitudes and practice with respect to epilepsy among secondary school students in the Kumbo West Health District - North West Region- Cameroon. *Epilepsy Behav*. 2010 Jul;18(3):247-53
136. Nyame PK and Biritwum RB. Epilepsy: knowledge, attitude and practice in literate urban population, Accra, Ghana. *West Afr J Med*. 1997 Sep;16(3):139–45.
137. 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):169-74.
138. Ogunniyi A, Oluwole OSA, Osuntokun BO. Two-year remission in Nigerian epileptics. *East Afr Med J*. 1998;75(7):392–5.
139. Ono M, Tozuka Y, Oguchi T, Yamamura S, Yamamoto K. Effects of dehydration temperature on water vapor adsorption and dissolution behavior of carbamazepine. *Int J Pharm*. 2002 Jun 4;239(1-2):1-12.

140. Otsuka M, Ofusa T, Matsuda Y. Effect of environmental humidity on the transformation pathway of carbamazepine polymorphic modifications during grinding. *Colloids and Surfaces B. Biointerfaces*. 1999;13(5), 263-273.
141. Otte WM, Meeuwesse E, Kafiluddin E, Peerdeman SM, Baaijen JC, Sander JW, van Eijsden P. Knowledge and beliefs about epilepsy among people with and without epilepsy in urban Suriname. *Epilepsy Behav*. 2013 Oct;29(1):128-32.
142. Otte WM, van Diessen E, van Eijsden P, van der Maas F, Patsalos PN, Newton PN, Alvarenga IC, Braun KP, Sander JW. Counterfeit antiepileptic drugs threaten community services in Guinea-Bissau and Nigeria. *Lancet Neurol*. 2015 Nov;14(11):1075-6.
143. Pal DK, Das T, Chaudhury G, Johnson AL, Neville BG. Randomised controlled trial to assess acceptability of phenobarbital for childhood epilepsy in rural India. *The Lancet*. 1998 Jan 3;351(9095):19–23.
144. Pécoul B, Chirac P, Trouiller P, Pinel J. Access to essential drugs in poor countries: a lost battle? *JAMA*. 1999 Jan 27;281(4):361-7.
145. Perucca E. Treatment of epilepsy in developing countries. *Br Med J* 2007;334:1175-1176.
146. Pinto M, Ambrozini B, Ferreira G, Cavalheiro G. Thermoanalytical studies of carbamazepine: hydration/dehydration, thermal decomposition, and solid phase transitions. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014 ;50(4), 877-884.
147. Placencia M, Sander JW, Shorvon SD, Roman M, Alarcon F, Bimos C, Cascante S. Antiepileptic drug treatment in a community health care setting in northern Ecuador: a prospective 12-month assessment. *Epilepsy Res*. 1993 Mar;14(3):237-44.
148. Pöhlmann H, Gulde C, Jahn R, Pfeifer S. [Polymorphism, particle size and blood level of carbamazepine]. *Pharmazie*. 1975 Nov;30(11):709-11.
149. Preux P-M and Michel Druet-Cabanac. Epidemiology and Aetiology of Epilepsy in Sub-Saharan Africa. *Lancet Neurology*. 2005;4(1): 21–31.
150. Preux P-M, Tiemagni F, Fodzo L, Kandem P, Ngouafong P, Ndonko F, Macharia W, Dongmo L, Dumas M. Antiepileptic therapies in the Mifi Province in Cameroon. *Epilepsia*. 2000 Apr;41(4):432-9.
151. Quattrocchi G, Nicoletti A, Marin B, Bruno E, Druet-Cabanac M, Preux P-M. Toxocariasis and epilepsy: systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6(8): e1775
152. Quet F, Rafael F, Ngoungou EB, Diagana M, Druet-Cabanac M, Preux P-M. Investigating epilepsy in Africa: 10 years of data collection using a standardized questionnaire in 2,269 peoples with epilepsy. *Epilepsia*. 2011 Oct;52(10):1868-76.

153. Radhakrishnan K, Nayak SD, Kumar SP, Sarma PS. Profile of antiepileptic pharmacotherapy in a tertiary referral center in South India: a pharmacoepidemiologic and pharmaco-economic study. *Epilepsia*. 1999;40(2):179–85.
154. Radhakrishnan K. Challenges in the management of epilepsy in resource-poor countries. *Nat Rev Neurol*. 2009 Jun;5(6):323–30.
155. Rao JM, Arulappu R. Drug use in pregnancy: how to avoid problems. *Drugs*. 1981 Nov;22(5):409–14.
156. Ratsimbazafy V, Andrianabelina R, Randrianarisona S, Preux P-M, Odermatt P. Treatment gap for people living with epilepsy in Madagascar. *Trop Doct*. 2011 Jan;41(1):38-9.
157. Ratsimbazafy V, Rakotovo T, Marin B, Javerliat M, Preux P-M. The dangers of inadequate understanding of epilepsy in Madagascar. *Lancet Neurol*. 2012 Sep;11(9):748–9.
158. Richman N, Graham PJ. A behavioural screening questionnaire for use with three-year-old children. Preliminary findings. *J Child Psychol Psychiatry*. 1971;12(1):5–33.
159. Rivello JJ Jr, Claassen J, LaRoche SM, Sperling MR, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, Shutter L, Treiman DM, Vespa PM, Bell R, Brophy GM; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Treatment of status epilepticus: an international survey of experts. *Neurocrit Care*. 2013 Apr;18(2):193-200
160. Rossetti AO, Villemure J-G, Seeck M, Prilipko O, Despland P-A, Jallon P. Current epilepsy treatment in adults. *Rev. Médicale Suisse* 2005; 1: 1220, 1222, 1224–1226
161. Rustichelli C, Gamberini G, Ferioli V, Gamberini MC, Ficarra R, Tommasini S. Solid-state study of polymorphic drugs: carbamazepine. *J Pharm Biomed Anal*. 2000 Aug 1;23(1):41-54.
162. Rwiza HT, Matuja WB, Kilonzo GP, Haule J, Mbena P, Mwang'ombola R, Jilek-Aall L. Knowledge, attitude, and practice toward epilepsy among rural Tanzanian residents. *Epilepsia*. 1993 Nov-Dec;34(6):1017-23.
163. Scott RA, Lhatoo SD, Sander JW. The treatment of epilepsy in developing countries: where do we go from here? *Bull World Health Organ*. 2001;79(4):344–51.
164. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998 Nov;51(5):1256-62
165. Sharma AK, Rani E, Waheed A, Rajput SK. Pharmacoresistant Epilepsy: A Current Update on Non-Conventional Pharmacological and Non-Pharmacological Interventions. *J. Epilepsy Res*. 2015; 5: 1–8

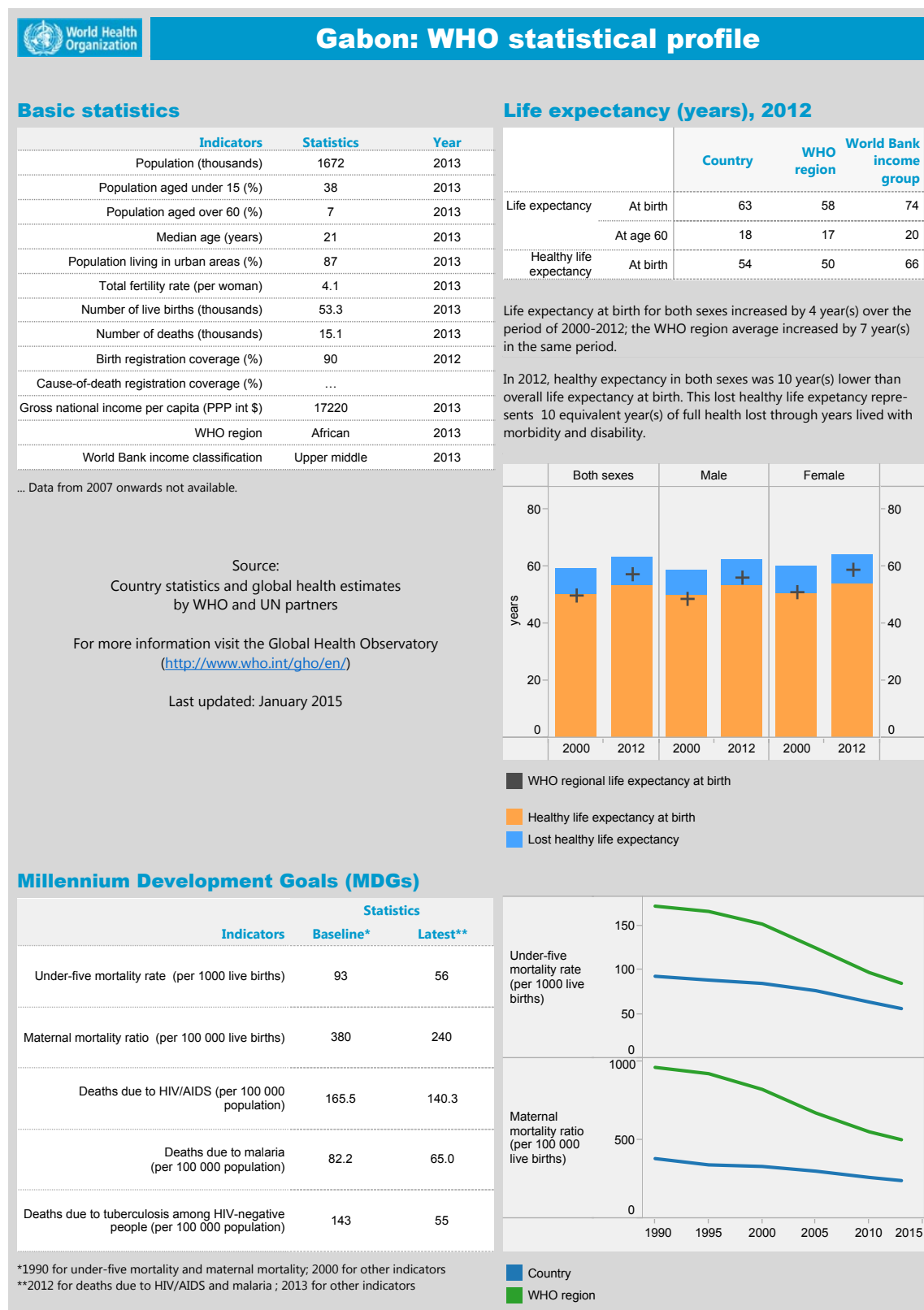
166. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521
167. Shorvon SD, Farmer PJ. Epilepsy in developing countries: a review of epidemiological, sociocultural, and treatment aspects. *Epilepsia*. 1988;29 Suppl 1:S36–54.
168. Sow A. Access to epilepsy care in Guinea: survey on obstacles related to the socio-anthropological context and the availability of medicines. *Epilepsies*. 2008;20(1):38–44.
169. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2009, Annex 2 (WHO Technical Report series, No. 953)
170. Sundaram MB. Etiology and patterns of seizures in the elderly. *Neuroepidemiology*. 1989; 8: 234–238
171. Sung CY and Chu NS. Epileptic seizures in elderly people: aetiology and seizure type. *Age Ageing*. 1990; 19: 25–30
172. Taberner P, Fernández FM, Green M, Guerin PJ, Newton PN. Mind the gaps--the epidemiology of poor-quality anti-malarials in the malarious world--analysis of the WorldWide Antimalarial Resistance Network database. *Malar J*. 2014 Apr 8;13:139.
173. Taylor RB, Shakoor O, Behrens RH, Everard M, Low AS, Wangboonskul J, Reid RG, Kolawole JA. Pharmacopoeial quality of drugs supplied by Nigerian pharmacies. *Lancet*. 2001 Jun 16;357(9272):1933-6.
174. Tennis P and Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology*. 1997;49(2):542–6.
175. Tran DS, Odermatt P, Singphouangphet S, Druet-Cabanac M, Preux P-M, Strobel M, Barennes H. Epilepsy in Laos: knowledge, attitudes, and practices in the community. *Epilepsy Behav*. 2007 Jun;10(4):565-70.
176. Tran DS, Zen J, Strobel M, Odermatt P, Preux P-M, Huc P, Delneuve L, Barennes H. The challenge of epilepsy control in deprived settings: low compliance and high fatality rates during a community-based phenobarbital program in rural Laos. *Epilepsia*. 2008 Mar;49(3):539-40.
177. Tran DS, Odermatt P, Le Oanh T, Huc P, Phoumindr N, Ito A, Druet-Cabanac M, Preux P-M, Strobel M. Risk factors for epilepsy in rural Lao PDR: a case-control study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2007 May;38(3):537-42.

178. Traore H, Diagana M, Debrock C, Ba A, Alqad B, Preux P-M. [Sociocultural approach to epilepsy in Mauritania]. *Med Trop Rev Corps Sante Colon*. 1998;58(4):365–8.
179. Tripathi M, Vibha D, Choudhary N, Prasad K, Srivastava MV, Bhatia R, Chandra SP. Management of refractory status epilepticus at a tertiary care centre in a developing country. *Seizure*. 2010 Mar;19(2):109-11.
180. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50: 2130–2139
181. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry*. 2016 Feb;3(2):171-8
182. Vinson MC. OBRA's counseling requirement and pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. 1993 May;50(5):910-1
183. Viteva EI and Zahariev ZI. Pseudoresistance in patients with epilepsy--characteristics and determining factors. *Folia Med*. 2009; 51: 33–39.
184. Voskuil PH. A survey of 100 patients in a primary health care setting in Liberia. *Trop Geogr Med*. 1994;46(3 Suppl):S18–9.
185. Wallace RA, Schluter PJ, Webb PM. Effects of *Helicobacter pylori* eradication among adults with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 2004 Oct;48(Pt 7):646-54
186. Wang JT, Shiu GK, Ong-Chen T, Viswanathan CT, Skelly JP. Effects of humidity and temperature on in vitro dissolution of carbamazepine tablets. *J Pharm Sci*. 1993 Oct;82(10):1002–5.
187. Wang W, Wu J, Li S, Ru X, Zheng J, Zhu S, Sander JW. Sodium valproate for epilepsy in rural China: an efficacy and safety assessment in primary care. *Epilepsy Res*. 2012 Dec;102(3):201-5.
188. Wang W, Wu J, Wang D, Chen G, Wang T, Yuan C, Yang B, Zhao D. [Epidemiological survey on epilepsy among rural populations in five provinces in China]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2002 Apr 10;82(7):449-52.
189. Wang WZ, Wu JZ, Ma GY, Dai XY, Yang B, Wang TP, Yuan CL, Hong Z, Bell GS, Prilipko L, de Boer HM, Sander JW. Efficacy assessment of phenobarbital in epilepsy: a large community-based intervention trial in rural China. *Lancet Neurol*. 2006 Jan;5(1):46-52.
190. Wabila MM, Keezer MR, Angwafor SA, Winkler AS, Sander JW. Health service provision for people with epilepsy in sub-Saharan Africa: A situational review. *Epilepsy Behav*. 2017 May;70(Pt A):24-32
191. Watts AE. A model for managing epilepsy in a rural community in Africa. *BMJ*. 1989;298(6676):805–7.

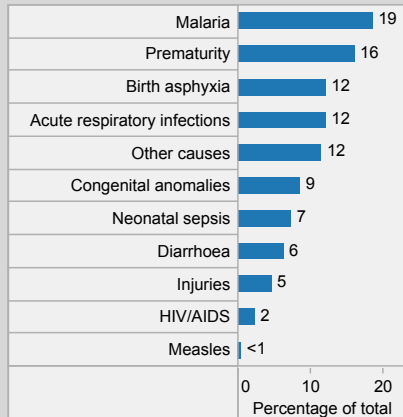
192. Werry JS, Sprague RL, Cohen MN. Conners' Teacher Rating Scale for use in drug studies with children--an empirical study. *J Abnorm Child Psychol.* 1975;3(3):217–29.
193. Winkler AS, Mayer M, Ombay M, Mathias B, Schmutzhard E, Jilek-Aall L. Attitudes Towards African Traditional Medicine and Christian Spiritual Healing Regarding Treatment of Epilepsy in a Rural Community of Northern Tanzania. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2009 Dec 30;7(2):162–70.
194. Wlodarczyk BJ, Palacios AM, George TM, Finnell RH. Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(8):2071–90.
195. Yang D, Plianbangchang P, Visavarungroj N, Rujivipat S. Quality of pharmaceutical items available from drugstores in Phnom Penh, Cambodia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2004 Sep;35(3):741-7.
196. Yemadje L-P, Houinato D, Quet F, Druet-Cabanac M, Preux P-M. Understanding the differences in prevalence of epilepsy in tropical regions. *Epilepsia.* 2011;52(8):1376–81.
197. Zeber JE, Copeland LA, Pugh MJV. Variation in antiepileptic drug adherence among older patients with new-onset epilepsy. *Ann. Pharmacother.* 2010; 44: 1896–1904.

Annexes

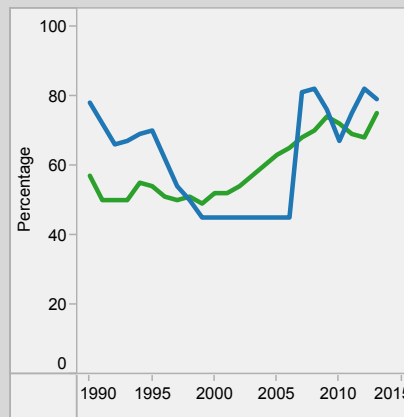
Annexe 1 : Profil de santé du Gabon publié par l'OMS



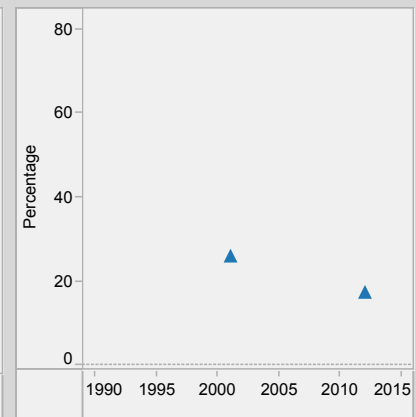
Distribution of causes of deaths in children under-5, 2013



DTP3 immunization among 1-year-olds



Children aged under-5 stunted

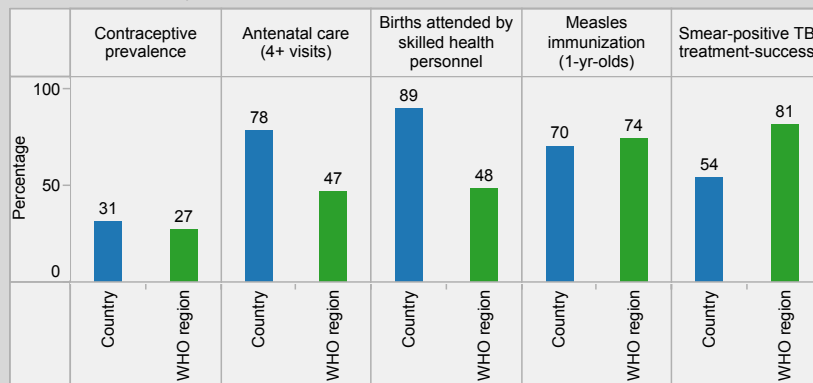


Country
WHO region

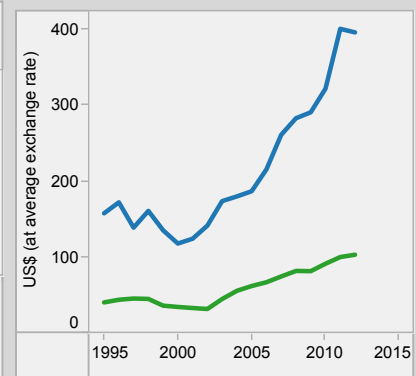
Source: Country statistics and global health estimates by WHO and UN partners
For more information visit the Global Health Observatory (<http://www.who.int/gho/en/>)
Last updated: January 2015

Utilisation of health services*

*Data refer to the latest year available from 2007.

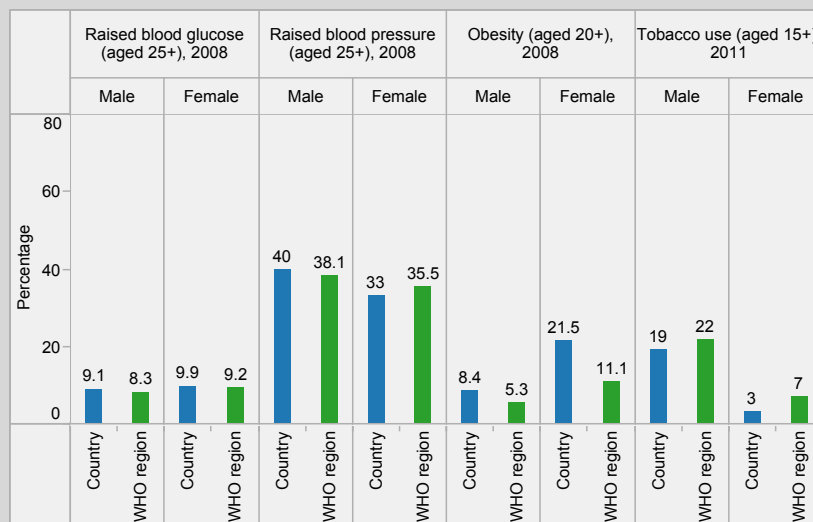


Per capita total expenditure on health

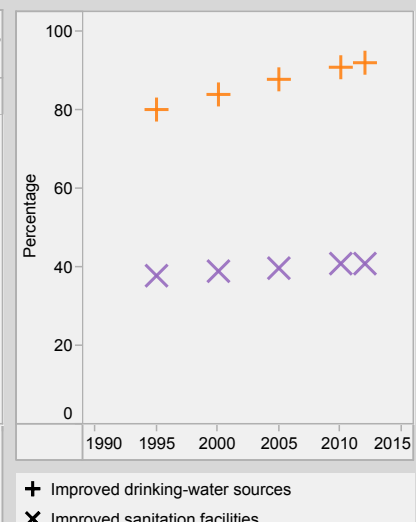


... Data not available or applicable.

Adult risk factors

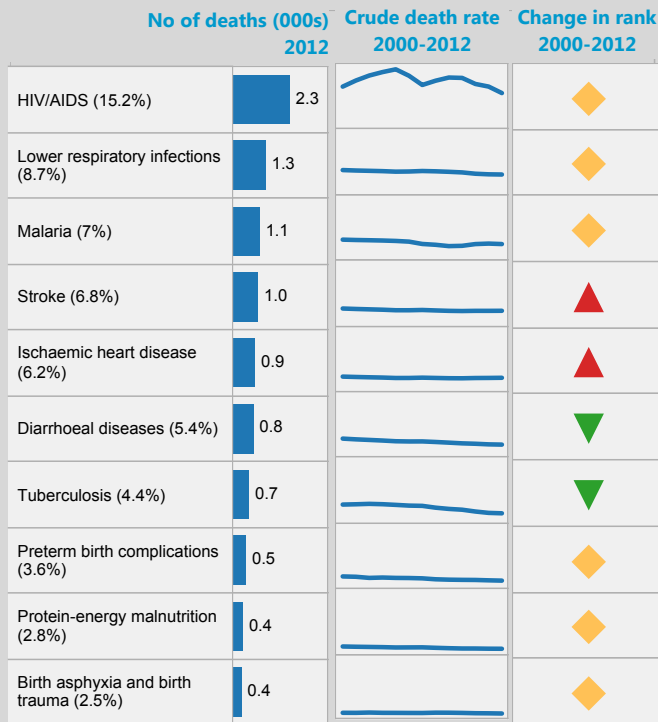


Population using improved water and sanitation



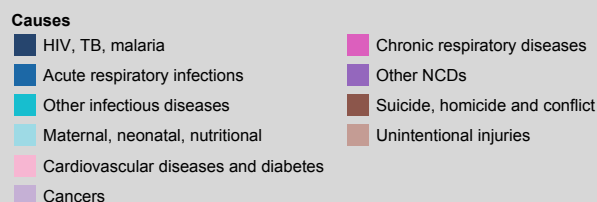
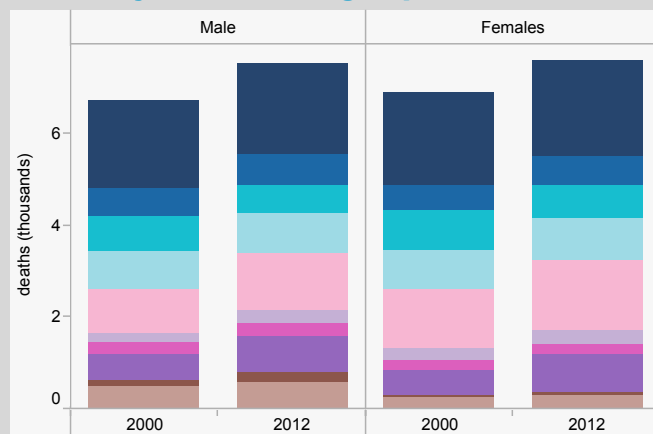
Top 10 causes of death

HIV/AIDS was the leading cause of death, killing 2.3 thousand people in 2012



Rank decreased increased no change

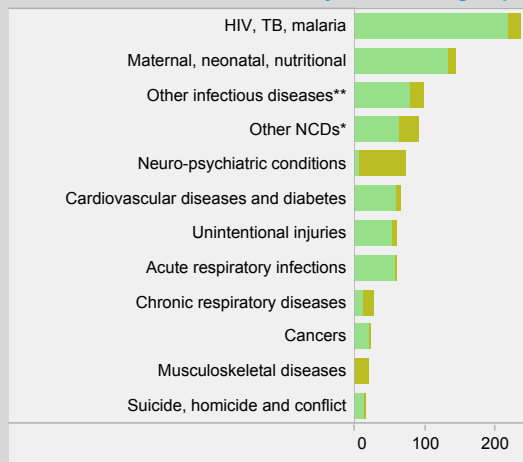
Deaths by broad cause group



Burden of disease, 2012

Disability-adjusted life years (DALYs) are the sum of years of life lost due to premature mortality (YLL) and years of healthy life lost due to disability (YLD).

DALYs, YLL and YLD (thousands) by broad cause group



*Other noncommunicable diseases (NCDs) including non-malignant neoplasms; endocrine, blood and immune disorders; sense organ, digestive, genitourinary, and skin diseases; oral conditions; and congenital anomalies.

** Infectious diseases other than acute respiratory diseases, HIV, TB and malaria.

YLL YLD

Probability of dying, 2012

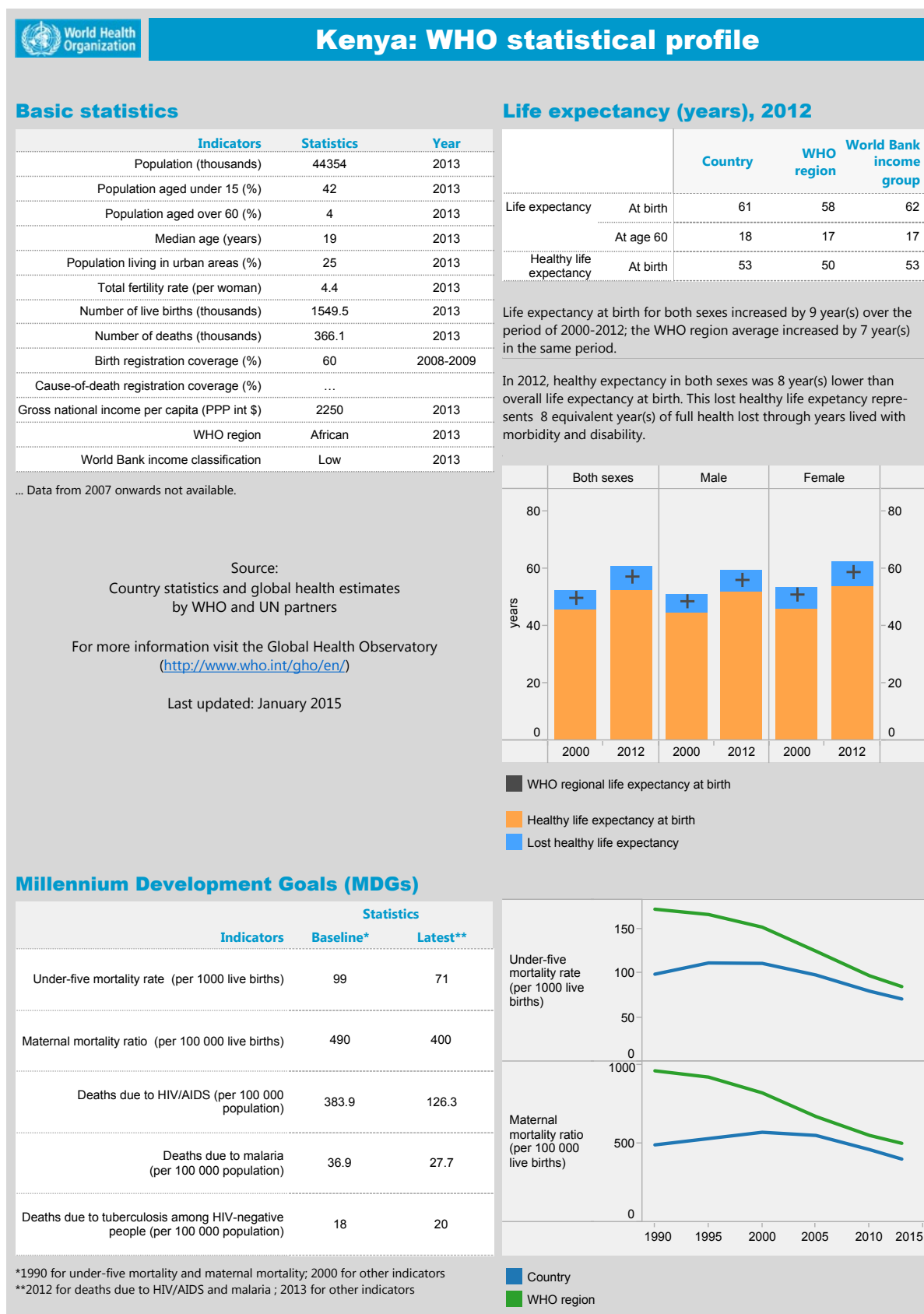
Probability of dying between relevant exact ages, for a person experiencing the 2012 age-specific mortality risks throughout their life.

Before age 15, all causes	Male	24%
	Female	20%
Before age 70, all causes	Male	66%
	Female	61%
Between ages 15 and 49, from maternal causes	Female	12%
Between ages 30 and 70, from 4 major noncommunicable diseases (NCDs)~	Both sexes	15%

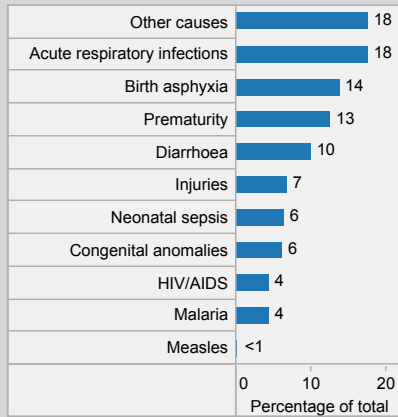
~Cancers, cardiovascular diseases, chronic respiratory diseases and diabetes

Source: Country statistics and global health estimates by WHO and UN partners
For more information visit the Global Health Observatory (http://who.int/gho/mortality_burden_disease/en/)
Last updated: January 2015

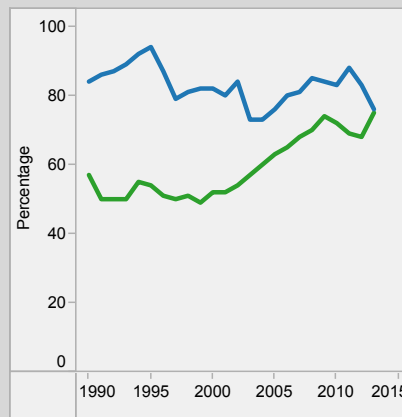
Annexe 2 : Profil de santé du Kenya publié par l'OMS



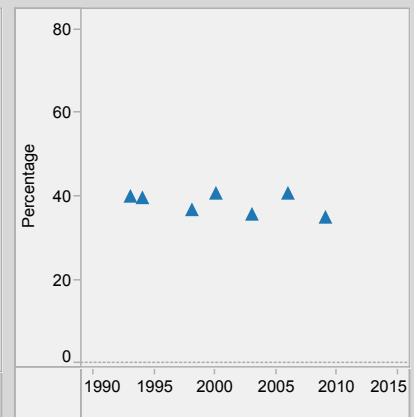
Distribution of causes of deaths in children under-5, 2013



DTP3 immunization among 1-year-olds



Children aged under-5 stunted

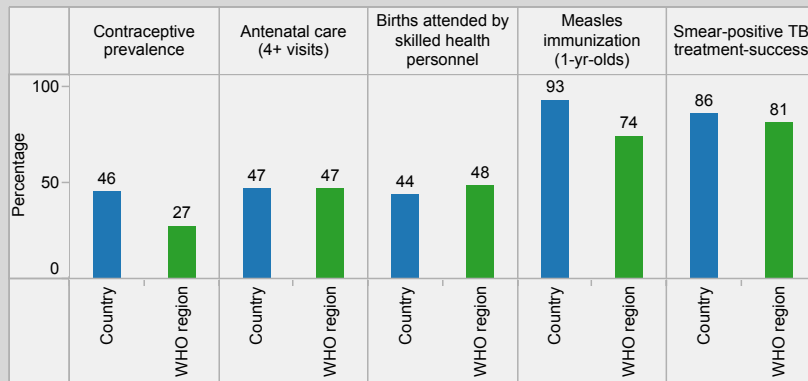


Country
WHO region

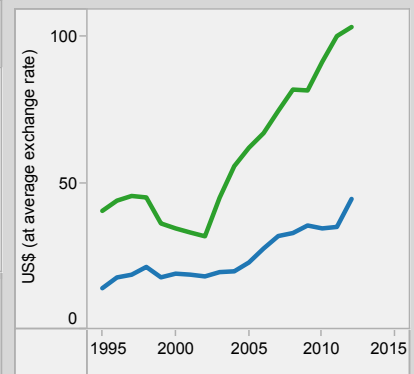
Source: Country statistics and global health estimates by WHO and UN partners
For more information visit the Global Health Observatory (<http://www.who.int/gho/en/>)
Last updated: January 2015

Utilisation of health services*

*Data refer to the latest year available from 2007.

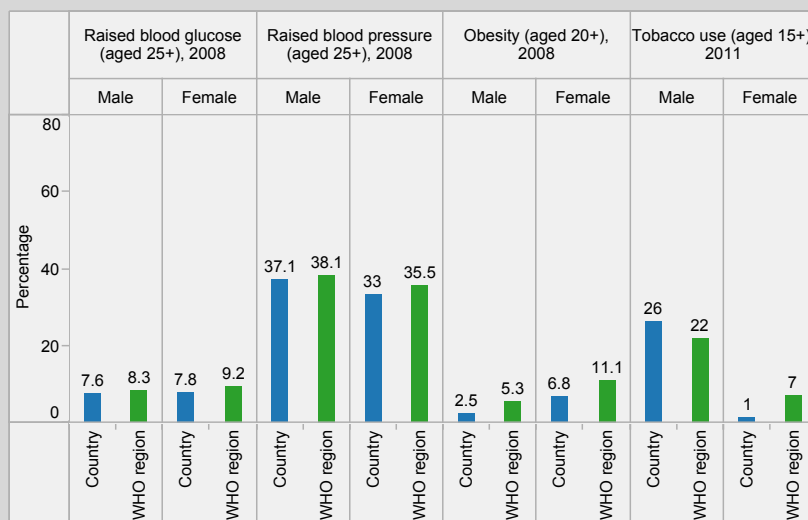


Per capita total expenditure on health

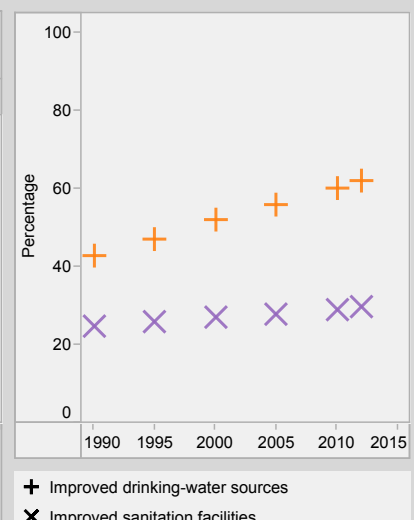


... Data not available or applicable.

Adult risk factors



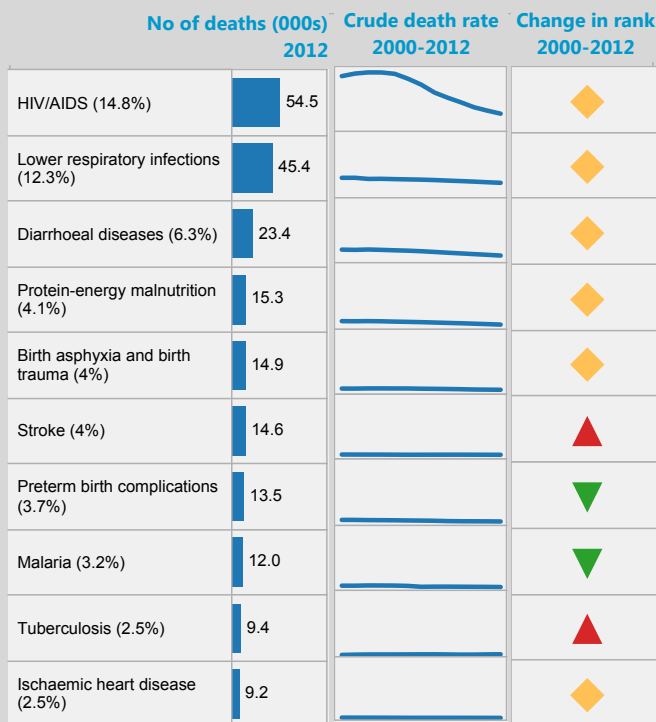
Population using improved water and sanitation



+ Improved drinking-water sources
x Improved sanitation facilities

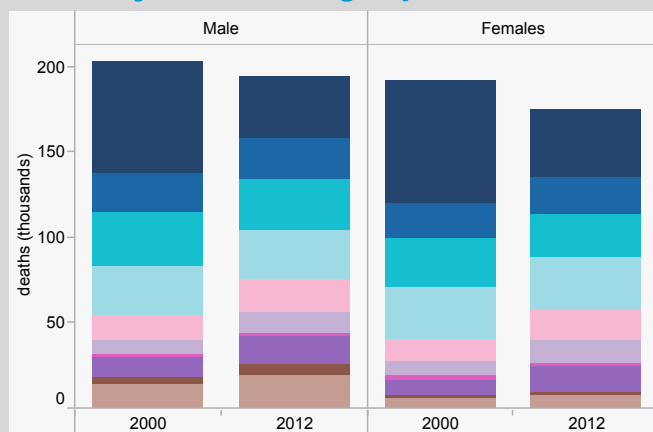
Top 10 causes of death

HIV/AIDS was the leading cause of death, killing 54.5 thousand people in 2012



Rank decreased increased no change

Deaths by broad cause group

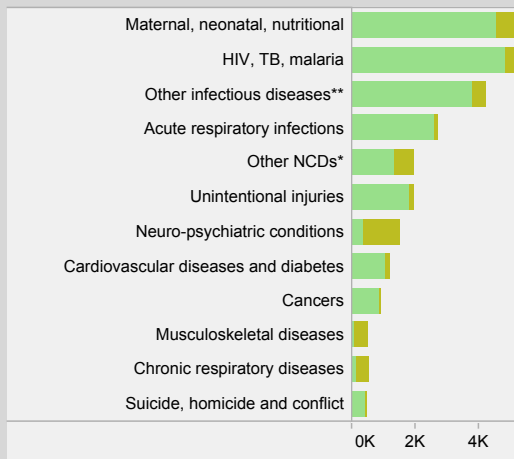


- Causes**
- HIV, TB, malaria
 - Acute respiratory infections
 - Other infectious diseases
 - Maternal, neonatal, nutritional
 - Cardiovascular diseases and diabetes
 - Cancers
 - Chronic respiratory diseases
 - Other NCDs
 - Suicide, homicide and conflict
 - Unintentional injuries

Burden of disease, 2012

Disability-adjusted life years (DALYs) are the sum of years of life lost due to premature mortality (YLL) and years of healthy life lost due to disability (YLD).

DALYs, YLL and YLD (thousands) by broad cause group



*Other noncommunicable diseases (NCDs) including non-malignant neoplasms; endocrine, blood and immune disorders; sense organ, digestive, genitourinary, and skin diseases; oral conditions; and congenital anomalies.

** Infectious diseases other than acute respiratory diseases, HIV, TB and malaria.

YLL YLD

Probability of dying, 2012

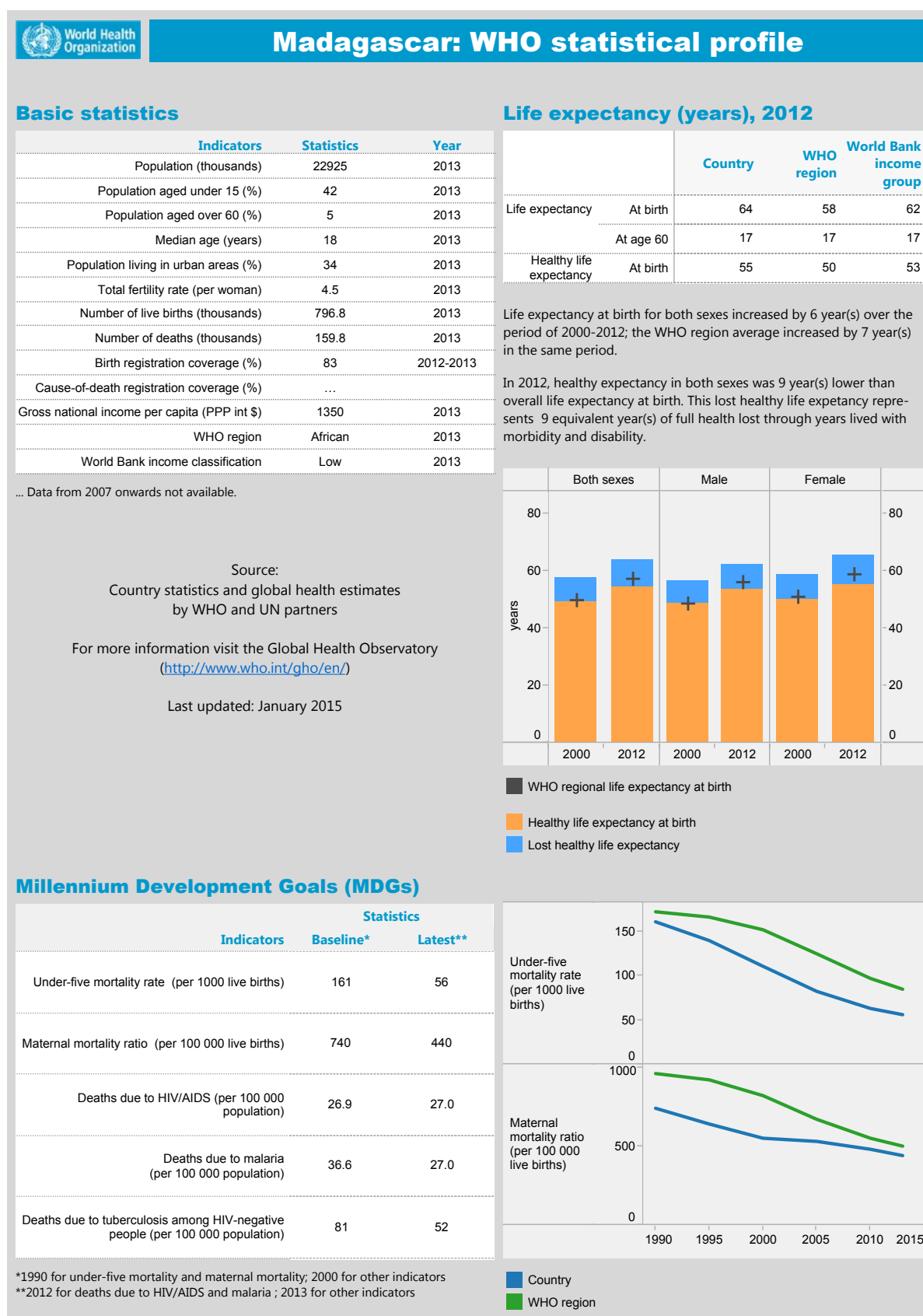
Probability of dying between relevant exact ages, for a person experiencing the 2012 age-specific mortality risks throughout their life.

Before age 15, all causes	Male	28%
	Female	24%
Before age 70, all causes	Male	70%
	Female	63%
Between ages 15 and 49, from maternal causes	Female	22%
Between ages 30 and 70, from 4 major noncommunicable diseases (NCDs)~	Both sexes	18%

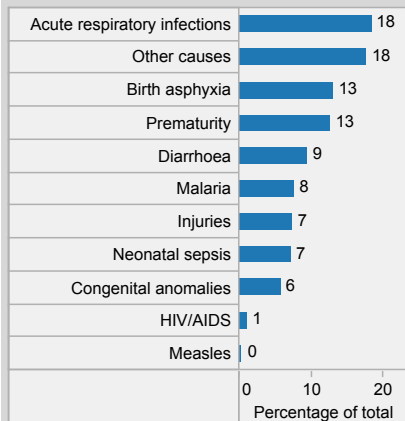
~Cancers, cardiovascular diseases, chronic respiratory diseases and diabetes

Source: Country statistics and global health estimates by WHO and UN partners
For more information visit the Global Health Observatory (http://who.int/gho/mortality_burden_disease/en/)
Last updated: January 2015

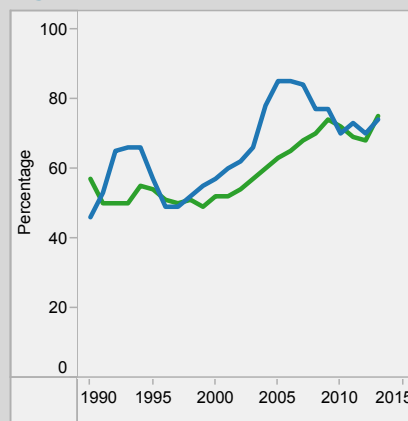
Annexe 3 : Profil de santé de Madagascar publié par l'OMS



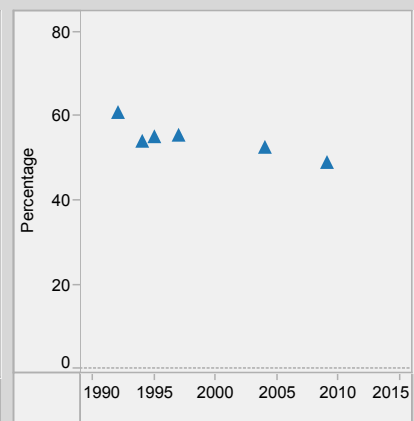
Distribution of causes of deaths in children under-5, 2013



DTP3 immunization among 1-year-olds



Children aged under-5 stunted

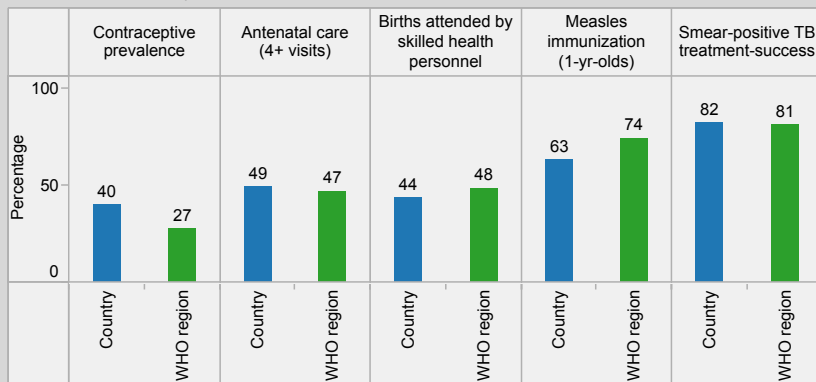


Country
WHO region

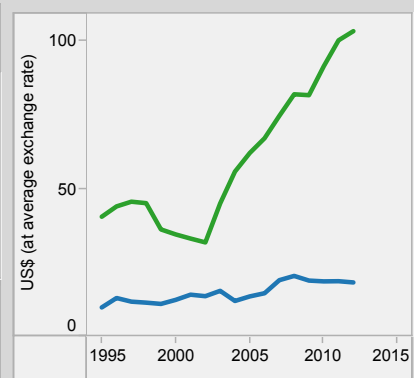
Source: Country statistics and global health estimates by WHO and UN partners
For more information visit the Global Health Observatory (<http://www.who.int/gho/en/>)
Last updated: January 2015

Utilisation of health services*

*Data refer to the latest year available from 2007.

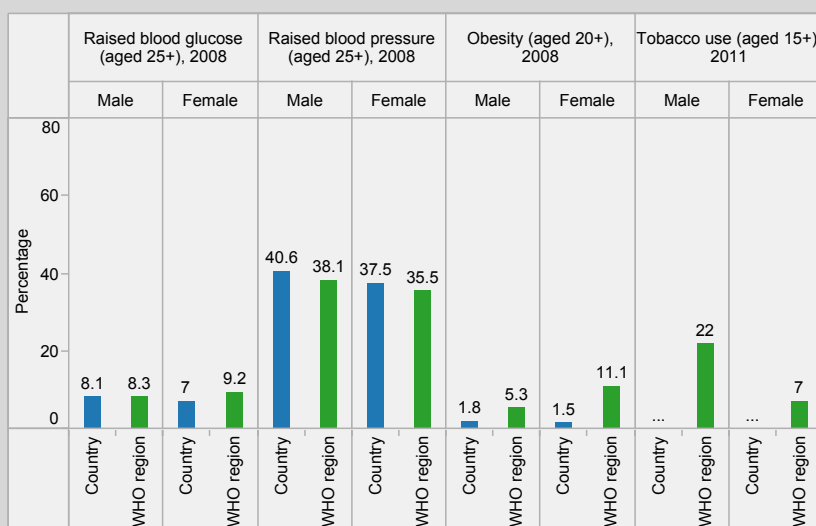


Per capita total expenditure on health

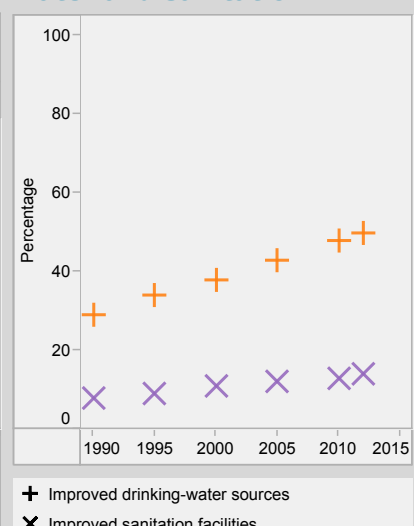


... Data not available or applicable.

Adult risk factors



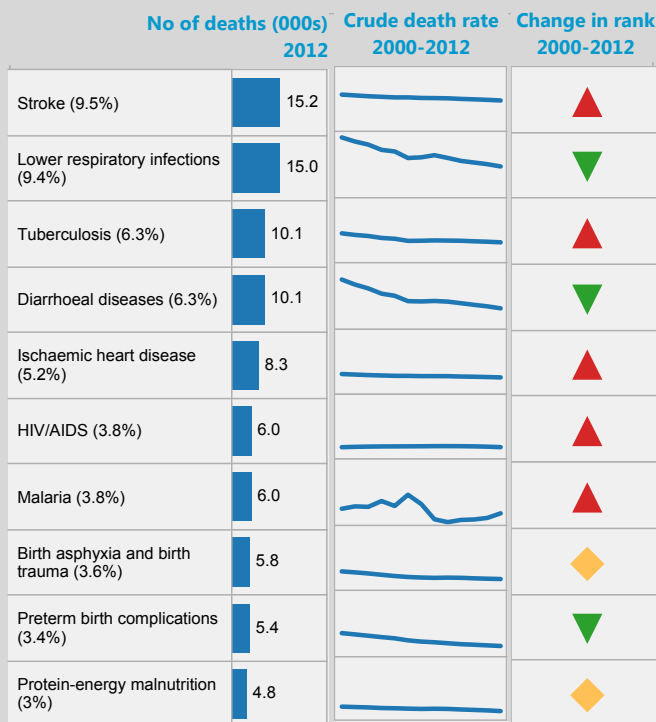
Population using improved water and sanitation



+ Improved drinking-water sources
x Improved sanitation facilities

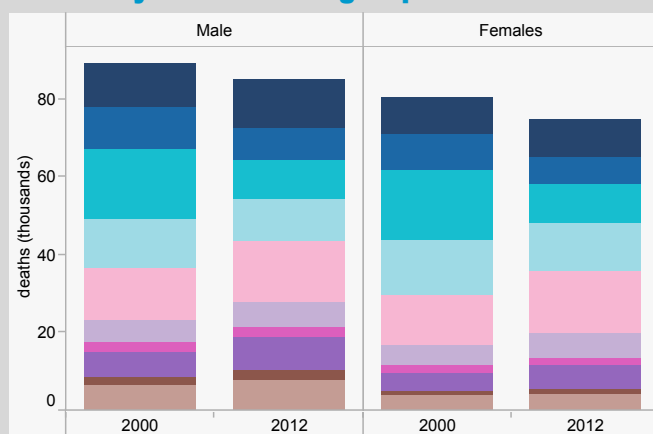
Top 10 causes of death

Stroke was the leading cause of death, killing 15.2 thousand people in 2012



Rank decreased increased no change

Deaths by broad cause group



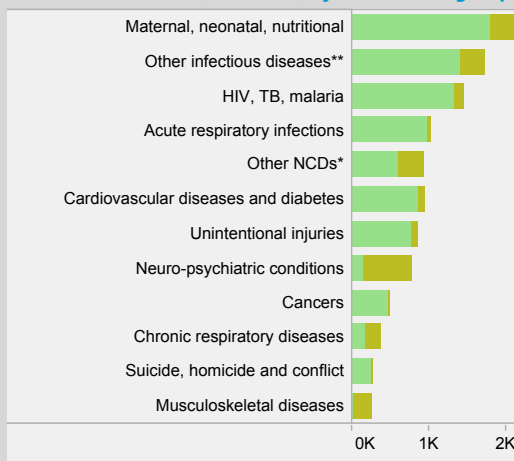
Causes

- HIV, TB, malaria
- Acute respiratory infections
- Other infectious diseases
- Maternal, neonatal, nutritional
- Cardiovascular diseases and diabetes
- Cancers
- Chronic respiratory diseases
- Other NCDs
- Suicide, homicide and conflict
- Unintentional injuries

Burden of disease, 2012

Disability-adjusted life years (DALYs) are the sum of years of life lost due to premature mortality (YLL) and years of healthy life lost due to disability (YLD).

DALYs, YLL and YLD (thousands) by broad cause group



*Other noncommunicable diseases (NCDs) including non-malignant neoplasms; endocrine, blood and immune disorders; sense organ, digestive, genitourinary, and skin diseases; oral conditions; and congenital anomalies.
 ** Infectious diseases other than acute respiratory diseases, HIV, TB and malaria.

YLL YLD

Probability of dying, 2012

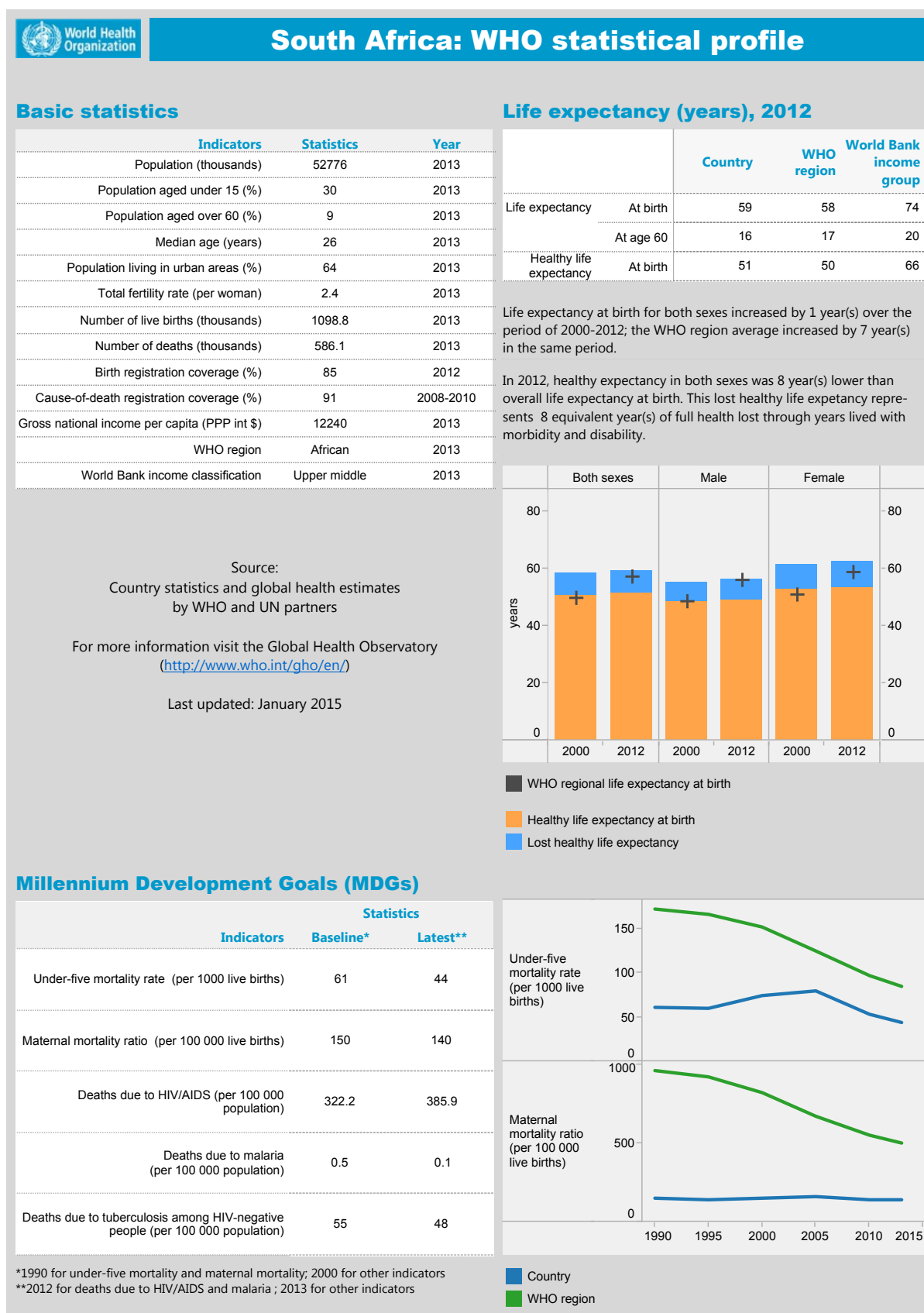
Probability of dying between relevant exact ages, for a person experiencing the 2012 age-specific mortality risks throughout their life.

Before age 15, all causes	Male	23%
	Female	20%
Before age 70, all causes	Male	69%
	Female	62%
Between ages 15 and 49, from maternal causes	Female	24%
Between ages 30 and 70, from 4 major noncommunicable diseases (NCDs)~	Both sexes	23%

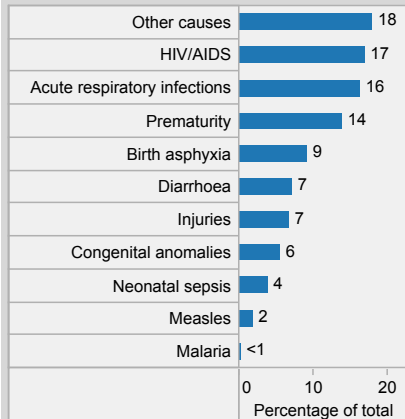
~Cancers, cardiovascular diseases, chronic respiratory diseases and diabetes

Source: Country statistics and global health estimates by WHO and UN partners
 For more information visit the Global Health Observatory (http://who.int/gho/mortality_burden_disease/en/)
 Last updated: January 2015

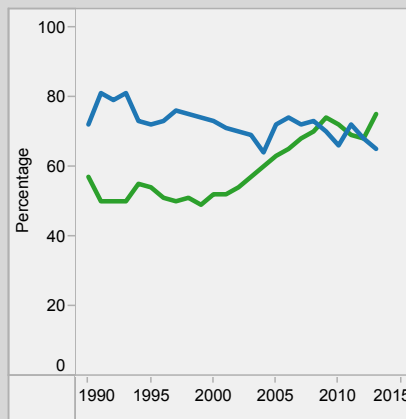
Annexe 4 : Profil de santé de l'Afrique du Sud publié par l'OMS



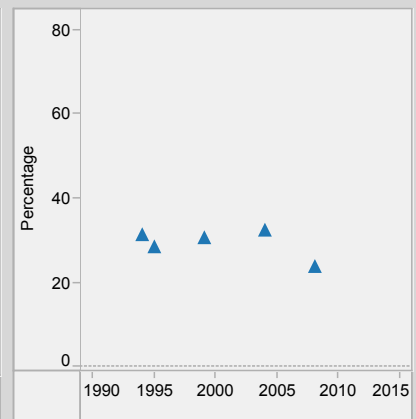
Distribution of causes of deaths in children under-5, 2013



DTP3 immunization among 1-year-olds



Children aged under-5 stunted

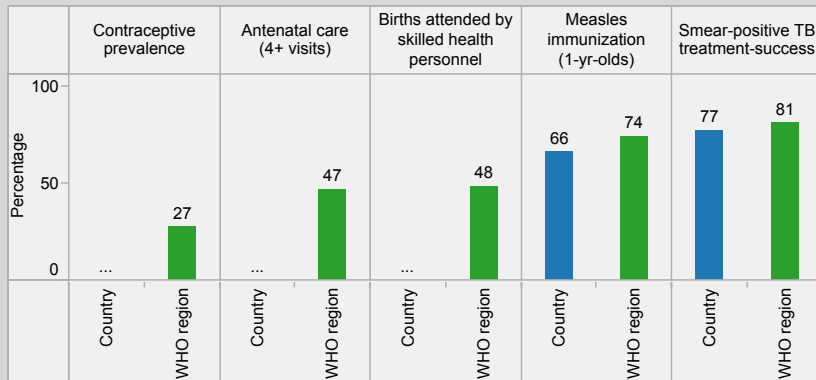


Country
WHO region

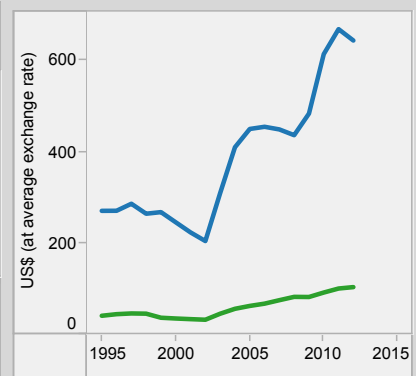
Source: Country statistics and global health estimates by WHO and UN partners
For more information visit the Global Health Observatory (<http://www.who.int/gho/en/>)
Last updated: January 2015

Utilisation of health services*

*Data refer to the latest year available from 2007.

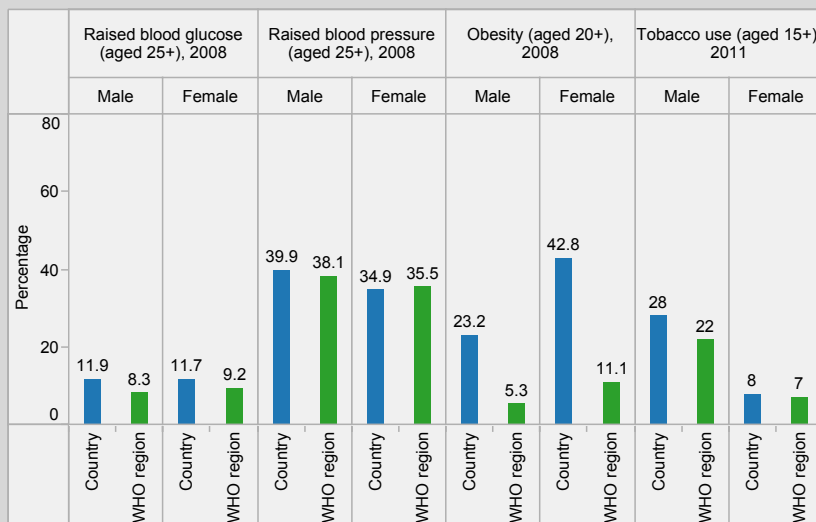


Per capita total expenditure on health

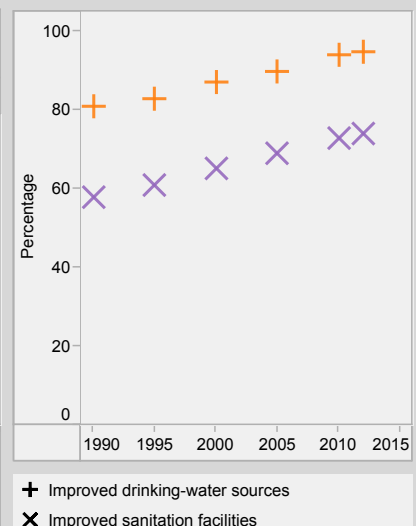


... Data not available or applicable.

Adult risk factors



Population using improved water and sanitation



+ Improved drinking-water sources
X Improved sanitation facilities

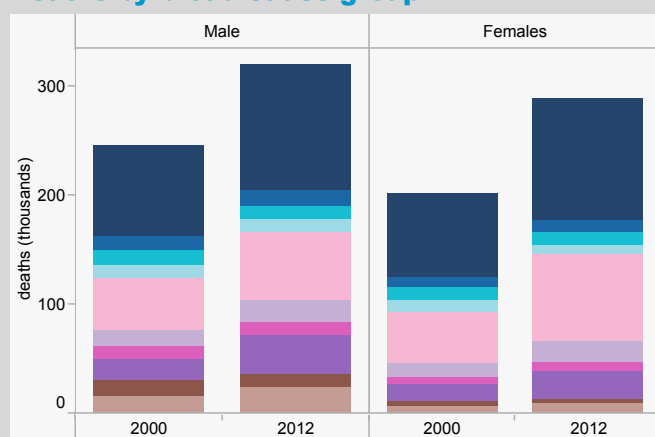
Top 10 causes of death

HIV/AIDS was the leading cause of death, killing 202.1 thousand people in 2012

	No of deaths (000s) 2012	Crude death rate 2000-2012	Change in rank 2000-2012
HIV/AIDS (33.2%)	202.1		
Stroke (6.5%)	39.5		
Diabetes mellitus (5.7%)	34.9		
Ischaemic heart disease (4.8%)	29.4		
Lower respiratory infections (4.2%)	25.6		
Tuberculosis (3.8%)	23.2		
Hypertensive heart disease (2.7%)	16.6		
Interpersonal violence (2.4%)	14.8		
Diarrhoeal diseases (2.1%)	12.9		
Road injury (2%)	11.9		

Rank decreased increased no change

Deaths by broad cause group



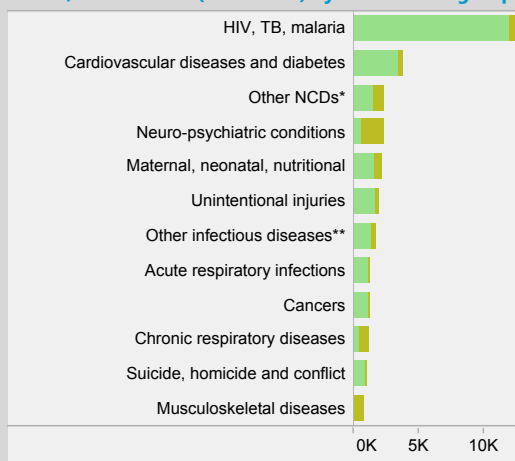
Causes

HIV, TB, malaria	Chronic respiratory diseases
Acute respiratory infections	Other NCDs
Other infectious diseases	Suicide, homicide and conflict
Maternal, neonatal, nutritional	Unintentional injuries
Cardiovascular diseases and diabetes	
Cancers	

Burden of disease, 2012

Disability-adjusted life years (DALYs) are the sum of years of life lost due to premature mortality (YLL) and years of healthy life lost due to disability (YLD).

DALYs, YLL and YLD (thousands) by broad cause group



*Other noncommunicable diseases (NCDs) including non-malignant neoplasms; endocrine, blood and immune disorders; sense organ, digestive, genitourinary, and skin diseases; oral conditions; and congenital anomalies.

** Infectious diseases other than acute respiratory diseases, HIV, TB and malaria.

YLL YLD

Probability of dying, 2012

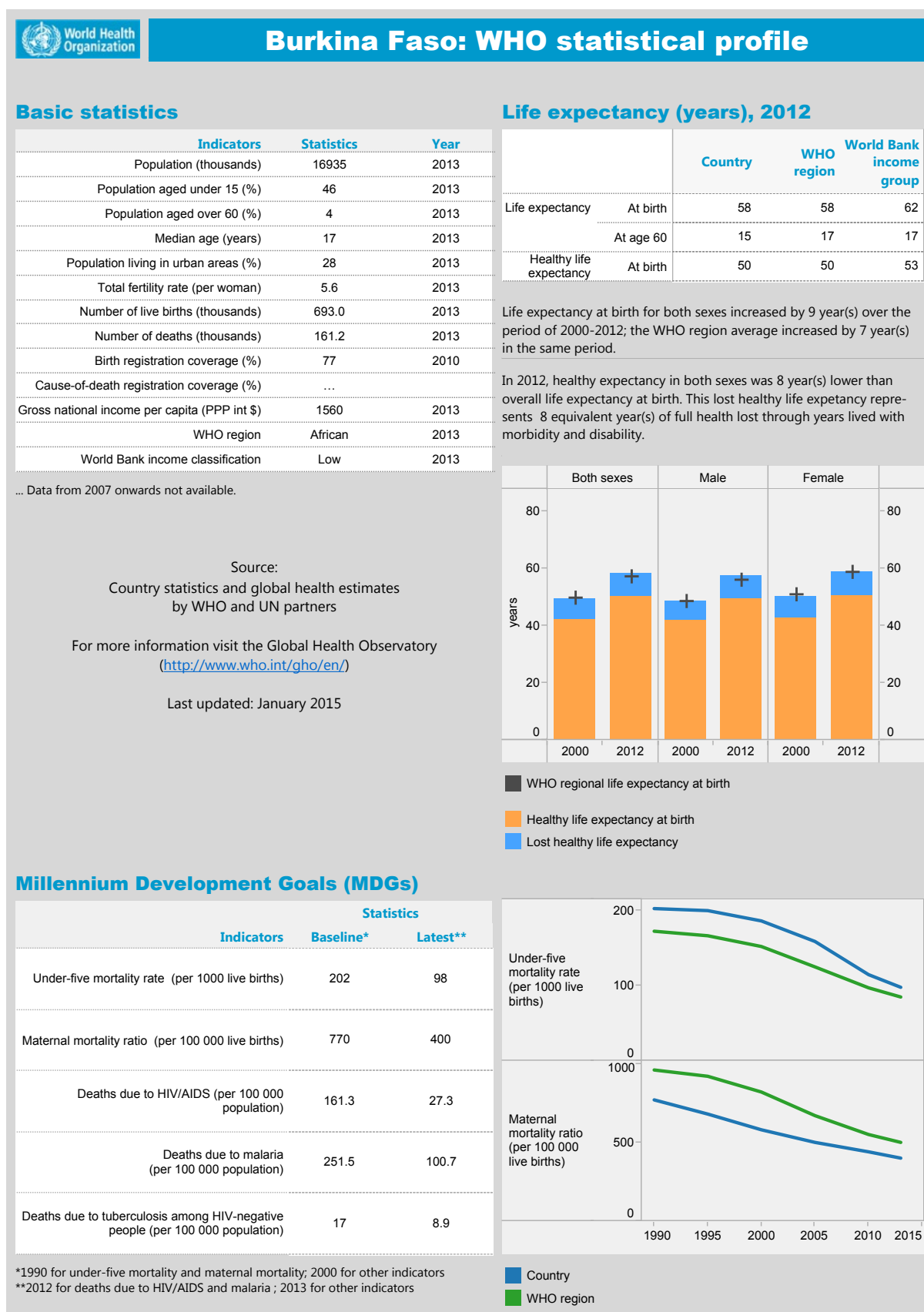
Probability of dying between relevant exact ages, for a person experiencing the 2012 age-specific mortality risks throughout their life.

Before age 15, all causes	Male	19%
	Female	15%
Before age 70, all causes	Male	83%
	Female	65%
Between ages 15 and 49, from maternal causes	Female	4%
Between ages 30 and 70, from 4 major noncommunicable diseases (NCDs)~	Both sexes	27%

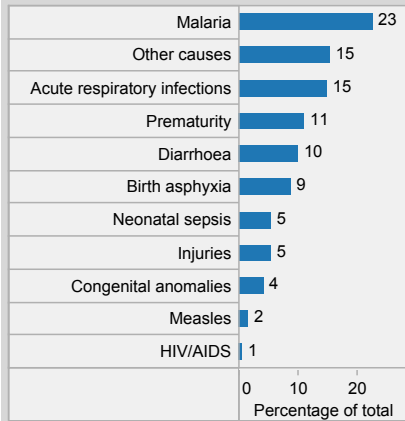
~Cancers, cardiovascular diseases, chronic respiratory diseases and diabetes

Source: Country statistics and global health estimates by WHO and UN partners
For more information visit the Global Health Observatory (http://who.int/gho/mortality_burden_disease/en/)
Last updated: January 2015

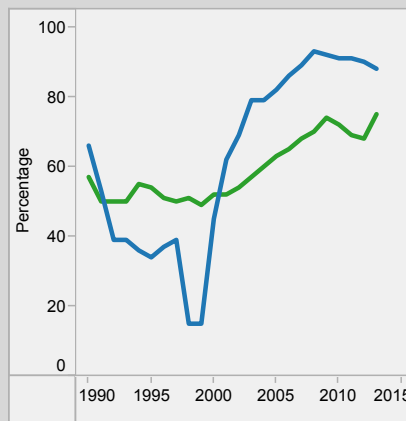
Annexe 5 : Profil de santé du Burkina Faso publié par l'OMS



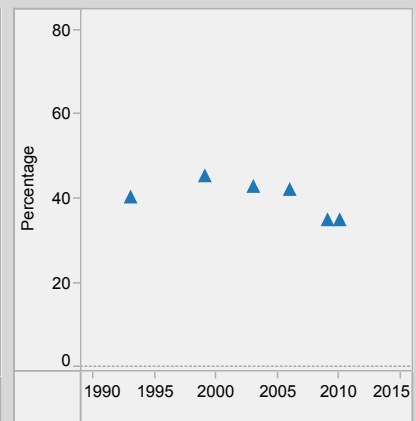
Distribution of causes of deaths in children under-5, 2013



DTP3 immunization among 1-year-olds



Children aged under-5 stunted

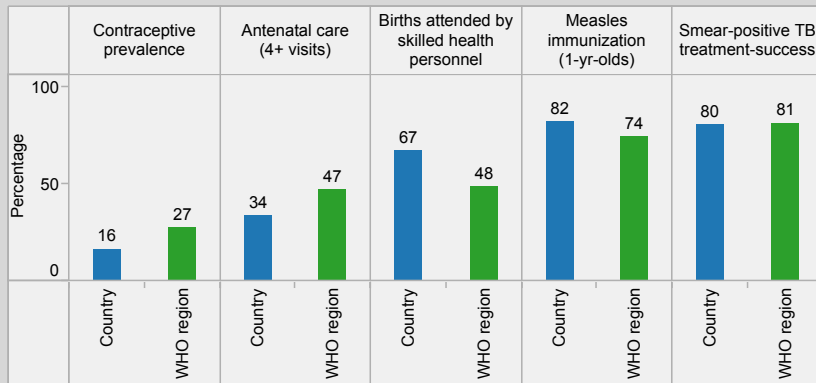


Country
WHO region

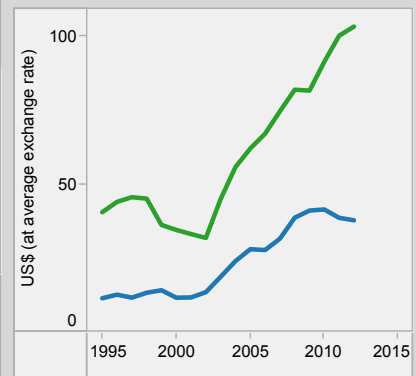
Source: Country statistics and global health estimates by WHO and UN partners
For more information visit the Global Health Observatory (<http://www.who.int/gho/en/>)
Last updated: January 2015

Utilisation of health services*

*Data refer to the latest year available from 2007.

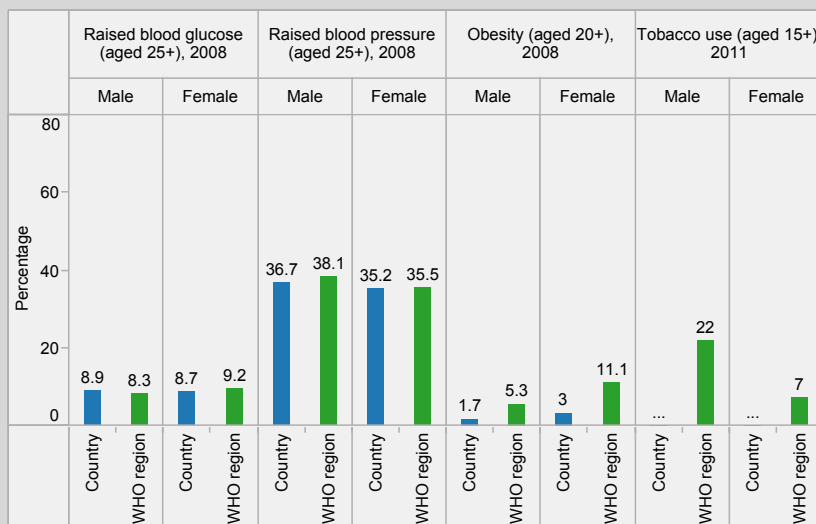


Per capita total expenditure on health

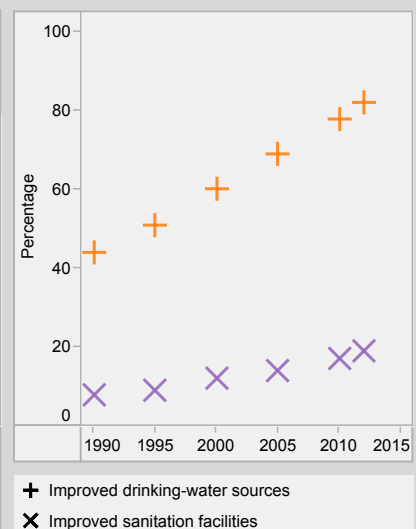


... Data not available or applicable.

Adult risk factors



Population using improved water and sanitation



+ Improved drinking-water sources
X Improved sanitation facilities

Top 10 causes of death

Lower respiratory infections was the leading cause of death, killing 23.0 thousand people in 2012

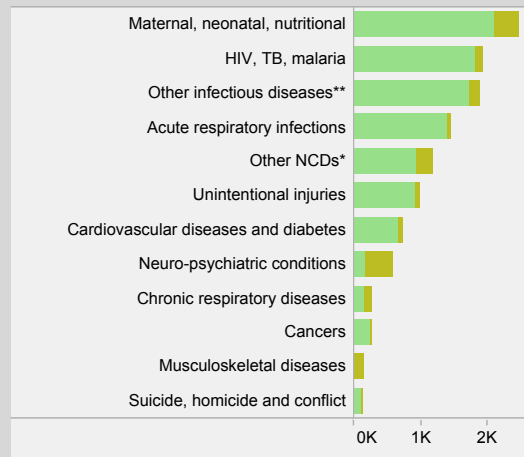
	No of deaths (000s) 2012	Crude death rate 2000-2012	Change in rank 2000-2012
Lower respiratory infections (14.3%)	23.0		▲
Malaria (10.3%)	16.6		▼
Diarrhoeal diseases (6.2%)	10.0		▲
Stroke (5.7%)	9.1		▲
Preterm birth complications (4.4%)	7.1		◊
Ischaemic heart disease (4%)	6.5		▲
Meningitis (3.7%)	6.0		▼
Birth asphyxia and birth trauma (3.6%)	5.8		▼
Road injury (3%)	4.8		▲
HIV/AIDS (2.8%)	4.5		▼

Rank ■ decreased ■ increased ■ no change

Burden of disease, 2012

Disability-adjusted life years (DALYs) are the sum of years of life lost due to premature mortality (YLL) and years of healthy life lost due to disability (YLD).

DALYs, YLL and YLD (thousands) by broad cause group

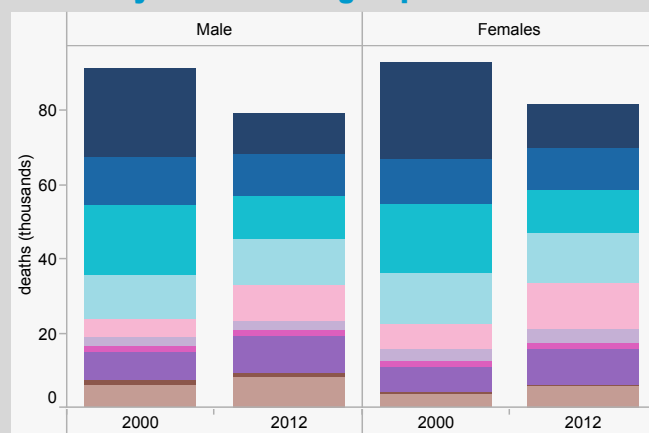


*Other noncommunicable diseases (NCDs) including non-malignant neoplasms; endocrine, blood and immune disorders; sense organ, digestive, genitourinary, and skin diseases; oral conditions; and congenital anomalies.

** Infectious diseases other than acute respiratory diseases, HIV, TB and malaria.

■ YLL ■ YLD

Deaths by broad cause group



Causes

- HIV, TB, malaria
- Acute respiratory infections
- Other infectious diseases
- Maternal, neonatal, nutritional
- Cardiovascular diseases and diabetes
- Cancers
- Chronic respiratory diseases
- Other NCDs
- Suicide, homicide and conflict
- Unintentional injuries

Probability of dying, 2012

Probability of dying between relevant exact ages, for a person experiencing the 2012 age-specific mortality risks throughout their life.

Before age 15, all causes	Male	34%
	Female	30%
Before age 70, all causes	Male	77%
	Female	72%
Between ages 15 and 49, from maternal causes	Female	29%
Between ages 30 and 70, from 4 major noncommunicable diseases (NCDs)~	Both sexes	24%

~Cancers, cardiovascular diseases, chronic respiratory diseases and diabetes

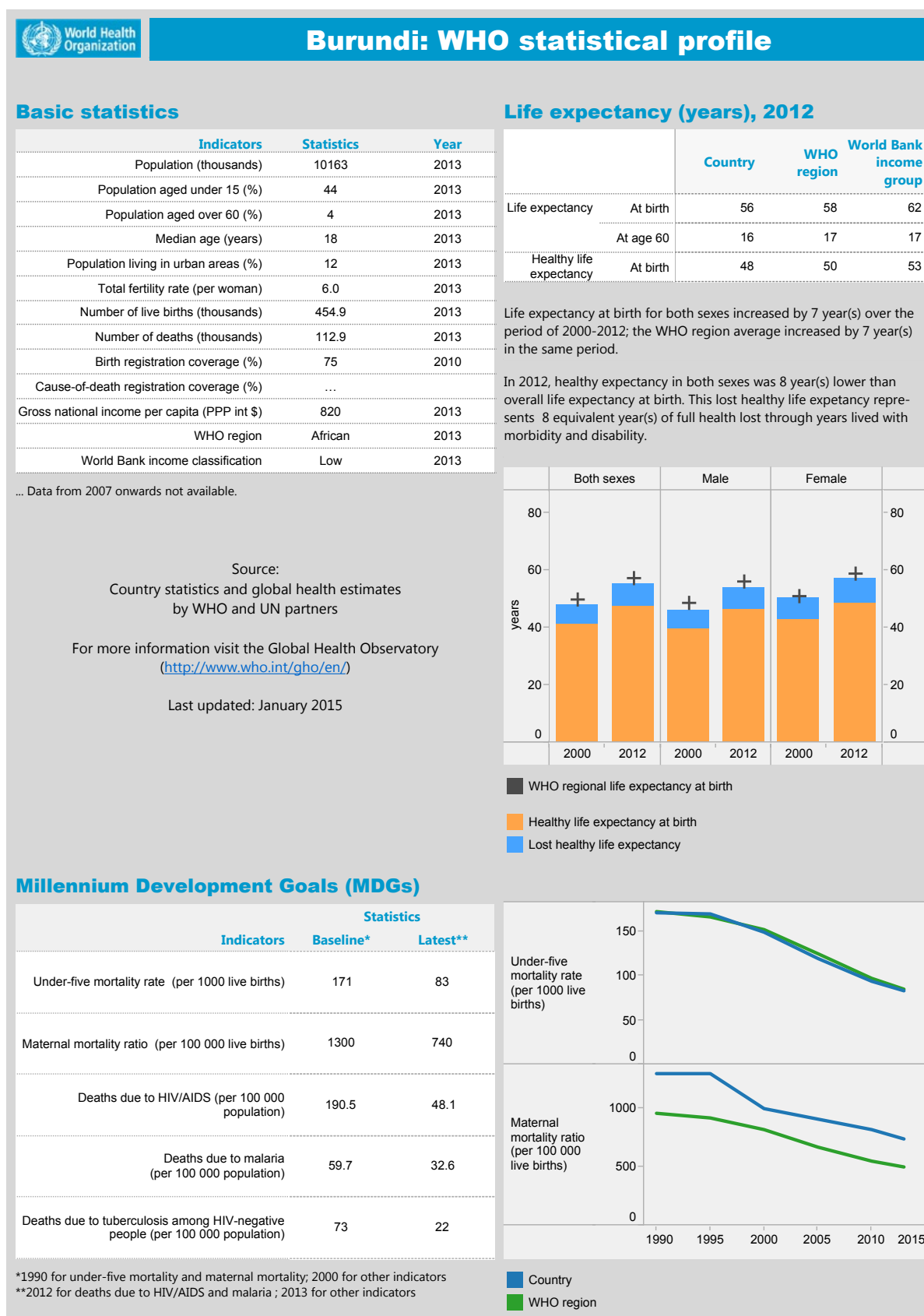
Source: Country statistics and global health estimates by WHO and UN partners

For more information visit the Global Health Observatory

http://who.int/gho/mortality_burden_disease/en/

Last updated: January 2015

Annexe 6 : Profil de santé du Burundi publié par l'OMS



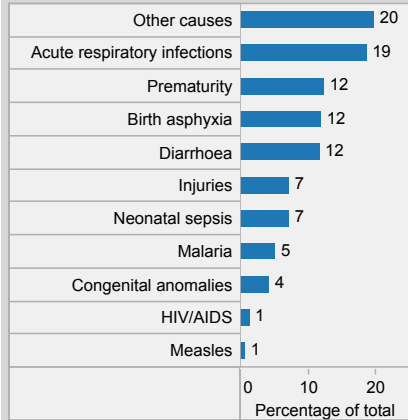
Millennium Development Goals (MDGs)

Indicators	Statistics	
	Baseline*	Latest**
Under-five mortality rate (per 1000 live births)	171	83
Maternal mortality ratio (per 100 000 live births)	1300	740
Deaths due to HIV/AIDS (per 100 000 population)	190.5	48.1
Deaths due to malaria (per 100 000 population)	59.7	32.6
Deaths due to tuberculosis among HIV-negative people (per 100 000 population)	73	22

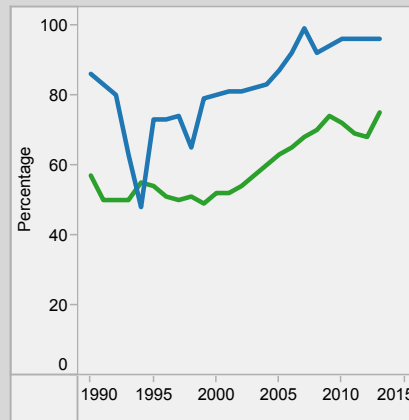
Country
 WHO region

*1990 for under-five mortality and maternal mortality; 2000 for other indicators
**2012 for deaths due to HIV/AIDS and malaria ; 2013 for other indicators

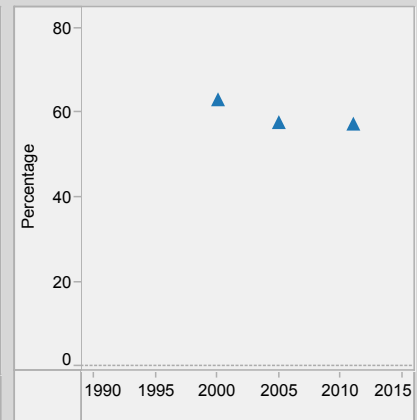
Distribution of causes of deaths in children under-5, 2013



DTP3 immunization among 1-year-olds



Children aged under-5 stunted

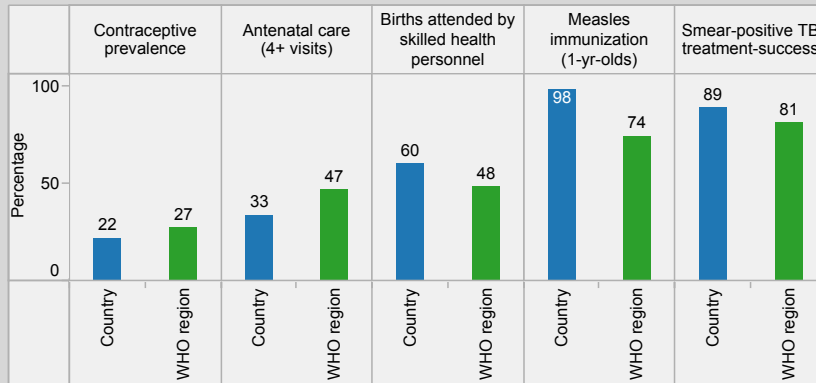


Country
WHO region

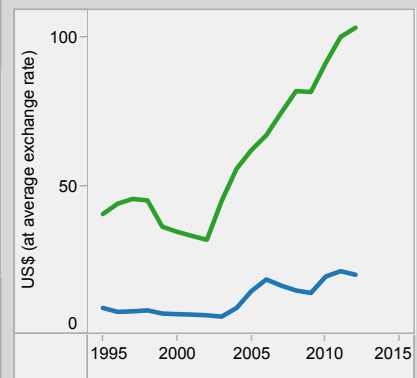
Source: Country statistics and global health estimates by WHO and UN partners
For more information visit the Global Health Observatory (<http://www.who.int/gho/en/>)
Last updated: January 2015

Utilisation of health services*

*Data refer to the latest year available from 2007.

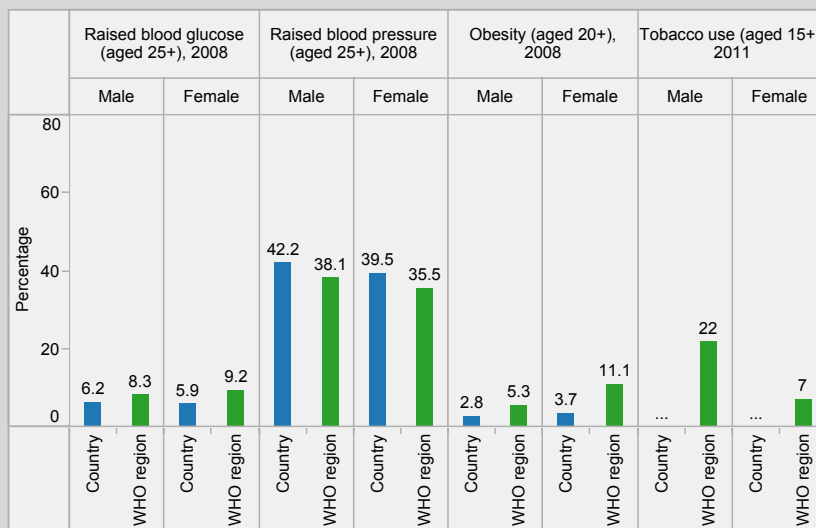


Per capita total expenditure on health

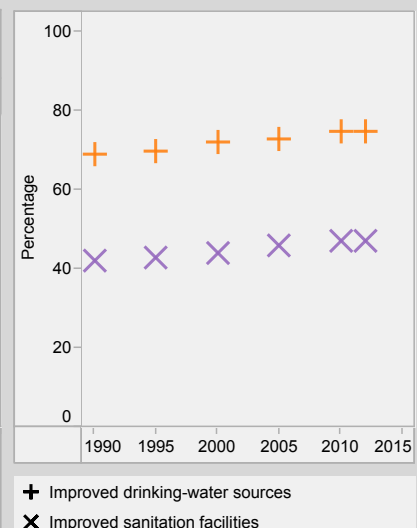


... Data not available or applicable.

Adult risk factors



Population using improved water and sanitation



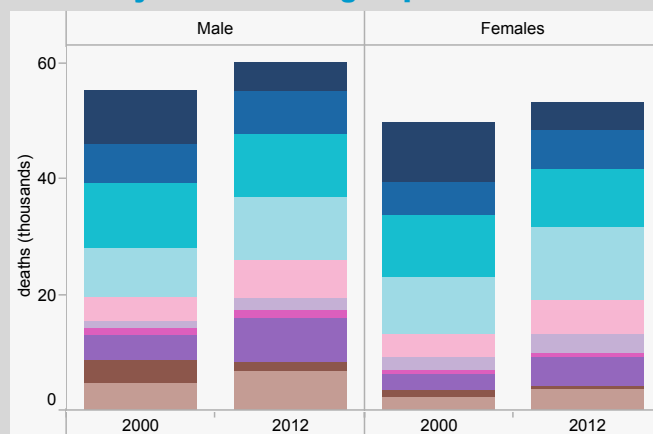
Top 10 causes of death

Lower respiratory infections was the leading cause of death, killing 14.1 thousand people in 2012

	No of deaths (000s) 2012	Crude death rate 2000-2012	Change in rank 2000-2012
Lower respiratory infections (12.5%)	14.1		▲
Diarrhoeal diseases (9.3%)	10.6		▲
Protein-energy malnutrition (5.6%)	6.4		▲
Stroke (4.7%)	5.3		▲
Preterm birth complications (4.5%)	5.2		◊
Birth asphyxia and birth trauma (4.3%)	4.9		▲
HIV/AIDS (4.2%)	4.7		▼
Maternal conditions (3%)	3.4		▲
Malaria (2.8%)	3.2		▼
Meningitis (2.8%)	3.1		◊

Rank ■ decreased ■ increased ■ no change

Deaths by broad cause group



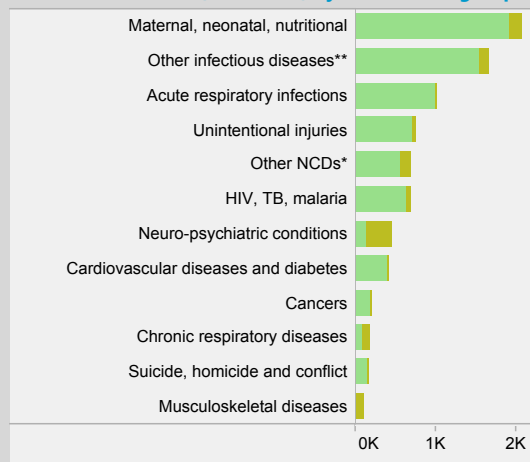
Causes

- HIV, TB, malaria
- Acute respiratory infections
- Other infectious diseases
- Maternal, neonatal, nutritional
- Cardiovascular diseases and diabetes
- Cancers
- Chronic respiratory diseases
- Other NCDs
- Suicide, homicide and conflict
- Unintentional injuries

Burden of disease, 2012

Disability-adjusted life years (DALYs) are the sum of years of life lost due to premature mortality (YLL) and years of healthy life lost due to disability (YLD).

DALYs, YLL and YLD (thousands) by broad cause group



*Other noncommunicable diseases (NCDs) including non-malignant neoplasms; endocrine, blood and immune disorders; sense organ, digestive, genitourinary, and skin diseases; oral conditions; and congenital anomalies.

** Infectious diseases other than acute respiratory diseases, HIV, TB and malaria.

■ YLL ■ YLD

Probability of dying, 2012

Probability of dying between relevant exact ages, for a person experiencing the 2012 age-specific mortality risks throughout their life.

Before age 15, all causes	Male	37%
	Female	31%
Before age 70, all causes	Male	79%
	Female	73%
Between ages 15 and 49, from maternal causes	Female	53%
Between ages 30 and 70, from 4 major noncommunicable diseases (NCDs)~	Both sexes	24%

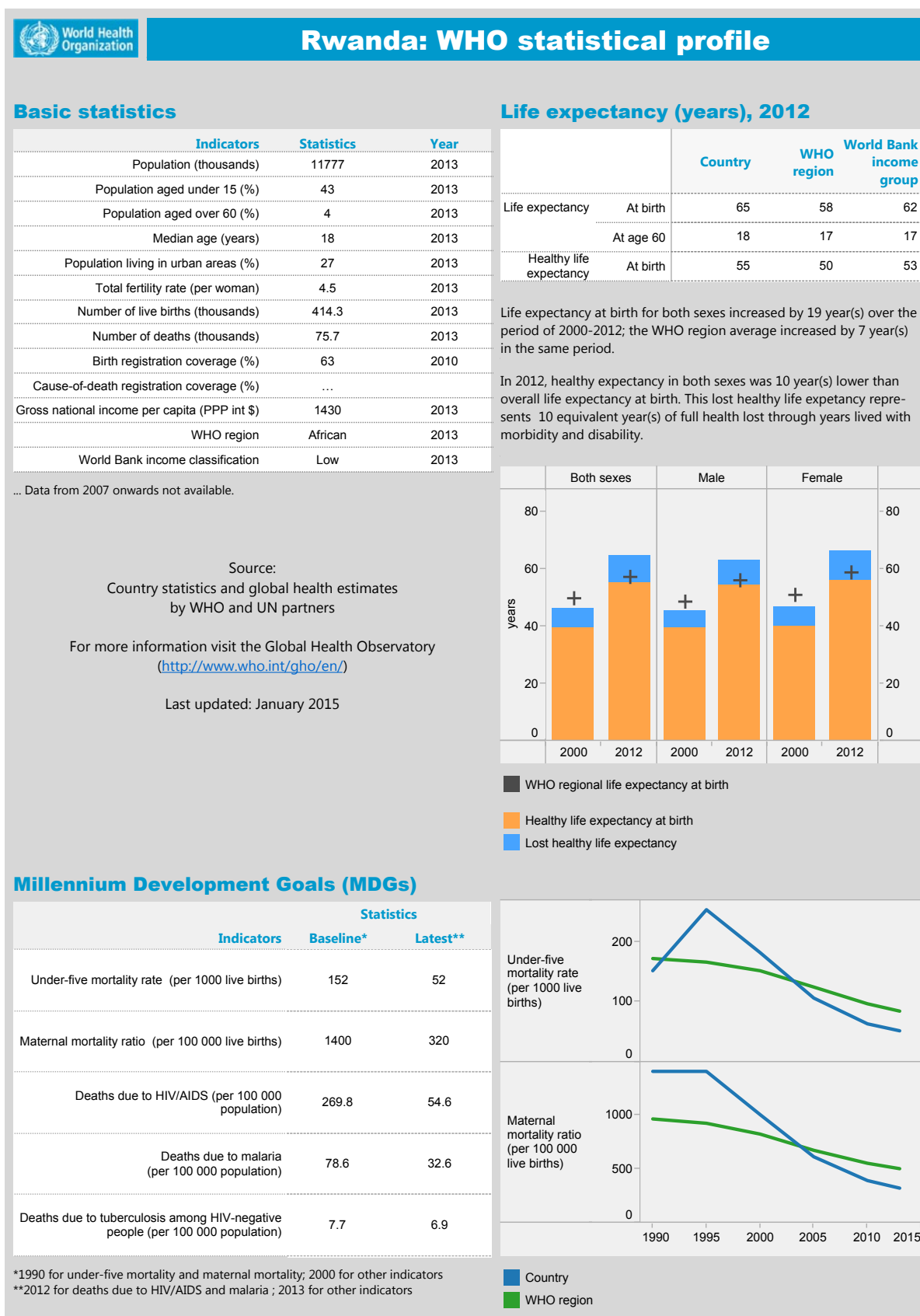
~Cancers, cardiovascular diseases, chronic respiratory diseases and diabetes

Source: Country statistics and global health estimates by WHO and UN partners

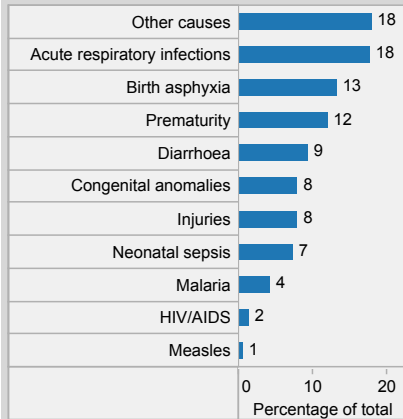
For more information visit the Global Health Observatory (http://who.int/gho/mortality_burden_disease/en/)

Last updated: January 2015

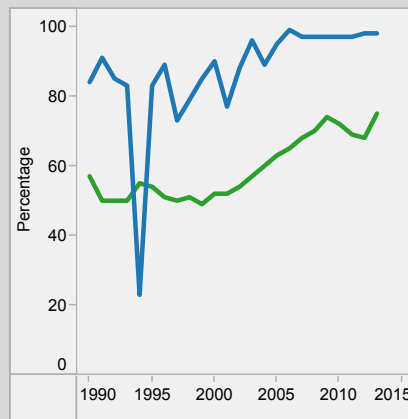
Annexe 7 : Profil de santé du Rwanda publié par l'OMS



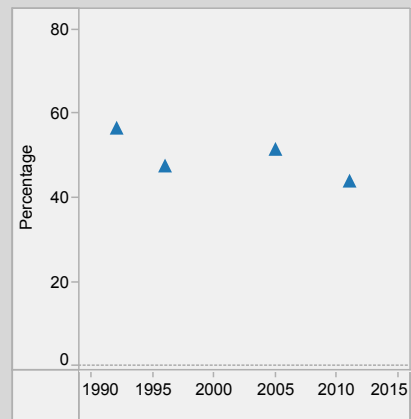
Distribution of causes of deaths in children under-5, 2013



DTP3 immunization among 1-year-olds



Children aged under-5 stunted

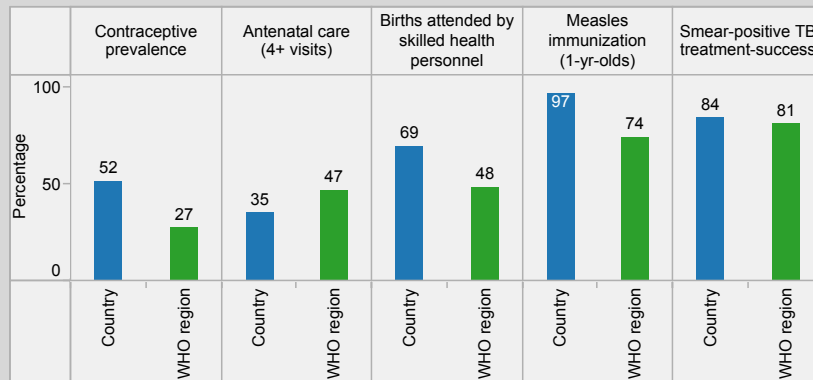


Country
WHO region

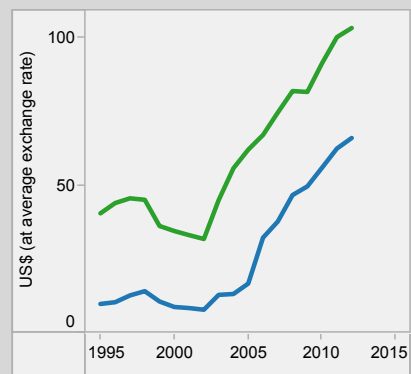
Source: Country statistics and global health estimates by WHO and UN partners
For more information visit the Global Health Observatory (<http://www.who.int/gho/en/>)
Last updated: January 2015

Utilisation of health services*

*Data refer to the latest year available from 2007.

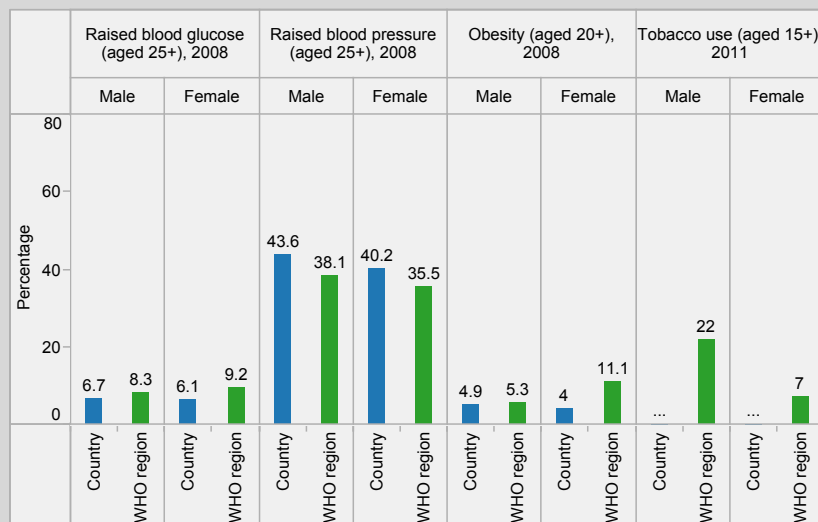


Per capita total expenditure on health

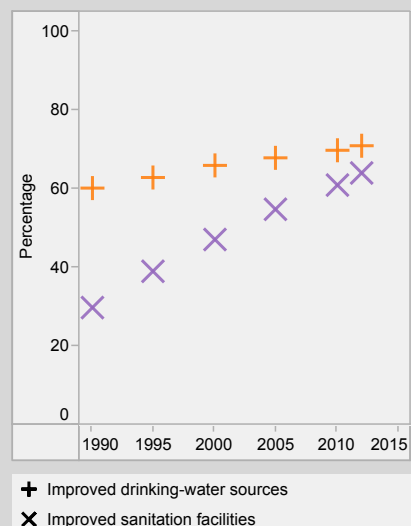


... Data not available or applicable.

Adult risk factors



Population using improved water and sanitation



+ Improved drinking-water sources
X Improved sanitation facilities

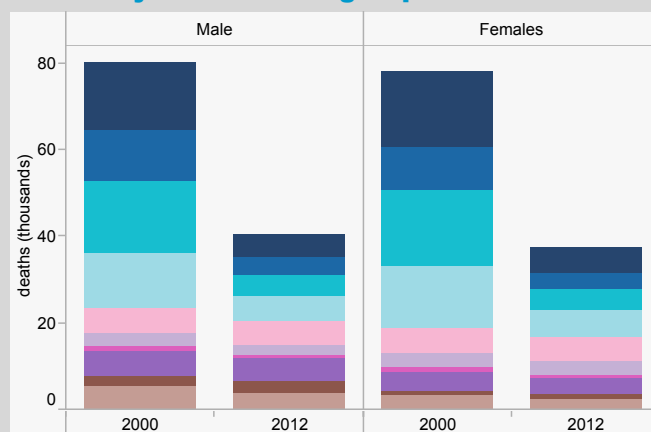
Top 10 causes of death

Lower respiratory infections was the leading cause of death, killing 7.8 thousand people in 2012

	No of deaths (000s) 2012	Crude death rate 2000-2012	Change in rank 2000-2012
Lower respiratory infections (10%)	7.8		▲
HIV/AIDS (8%)	6.3		▼
Stroke (6.4%)	5.0		▲
Diarrhoeal diseases (5.3%)	4.1		▼
Malaria (4.8%)	3.7		◆
Birth asphyxia and birth trauma (4%)	3.1		▼
Preterm birth complications (3.7%)	2.8		▲
Ischaemic heart disease (3.6%)	2.8		▲
Interpersonal violence (3.3%)	2.6		▲
Road injury (2.8%)	2.2		▲

Rank ■ decreased ■ increased ■ no change

Deaths by broad cause group



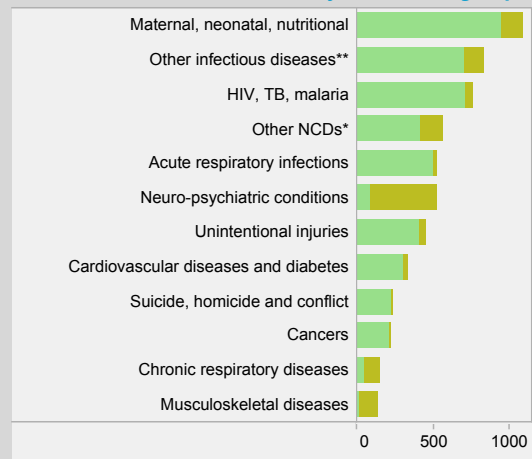
Causes

HIV, TB, malaria	Chronic respiratory diseases
Acute respiratory infections	Other NCDs
Other infectious diseases	Suicide, homicide and conflict
Maternal, neonatal, nutritional	Unintentional injuries
Cardiovascular diseases and diabetes	
Cancers	

Burden of disease, 2012

Disability-adjusted life years (DALYs) are the sum of years of life lost due to premature mortality (YLL) and years of healthy life lost due to disability (YLD).

DALYs, YLL and YLD (thousands) by broad cause group



*Other noncommunicable diseases (NCDs) including non-malignant neoplasms; endocrine, blood and immune disorders; sense organ, digestive, genitourinary, and skin diseases; oral conditions; and congenital anomalies.

** Infectious diseases other than acute respiratory diseases, HIV, TB and malaria.

■ YLL ■ YLD

Probability of dying, 2012

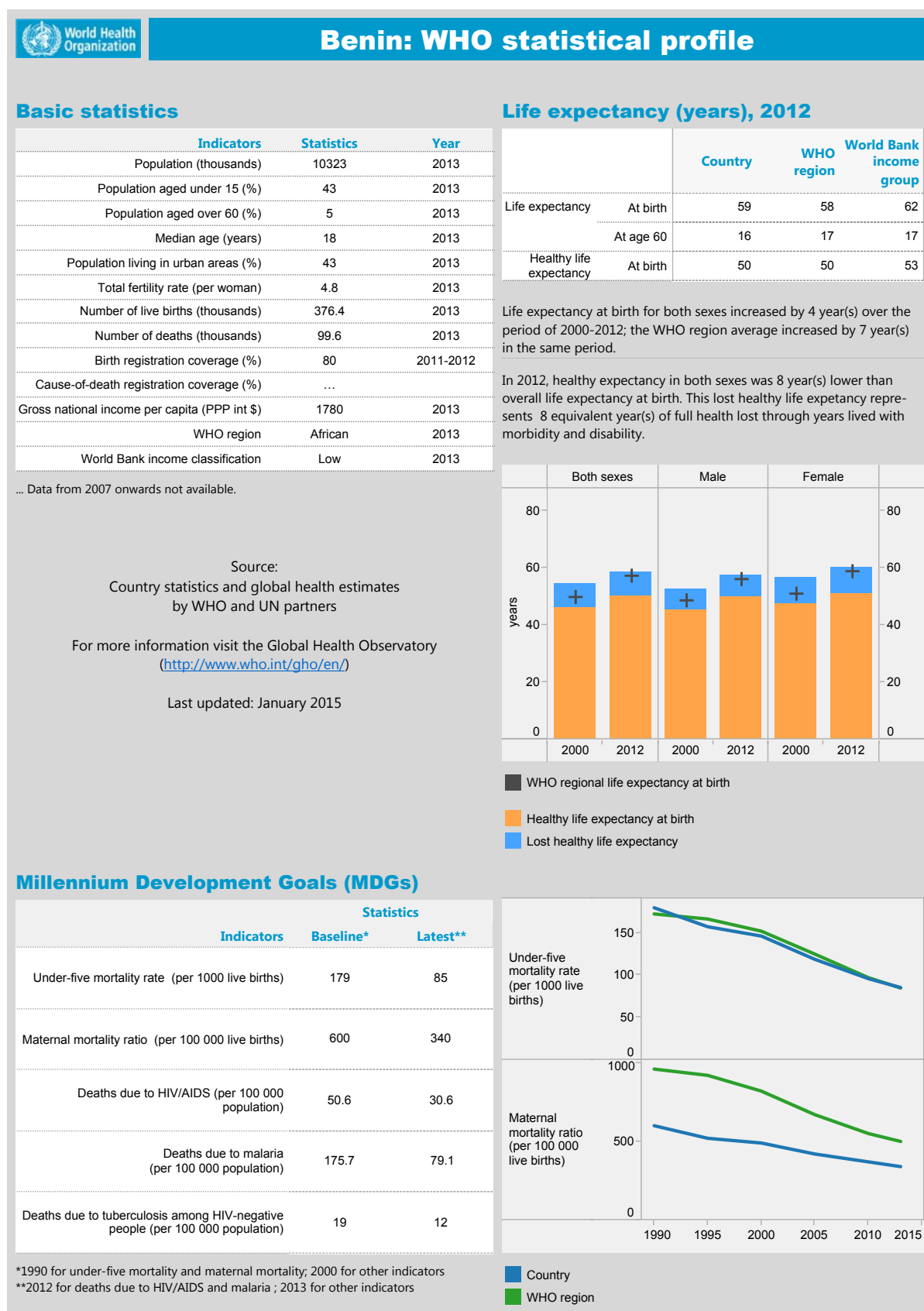
Probability of dying between relevant exact ages, for a person experiencing the 2012 age-specific mortality risks throughout their life.

Before age 15, all causes	Male	23%
	Female	19%
Before age 70, all causes	Male	64%
	Female	57%
Between ages 15 and 49, from maternal causes	Female	18%
Between ages 30 and 70, from 4 major noncommunicable diseases (NCDs)~	Both sexes	19%

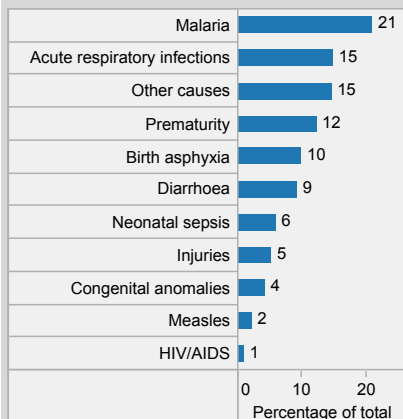
~Cancers, cardiovascular diseases, chronic respiratory diseases and diabetes

Source: Country statistics and global health estimates by WHO and UN partners
For more information visit the Global Health Observatory (http://who.int/gho/mortality_burden_disease/en/)
Last updated: January 2015

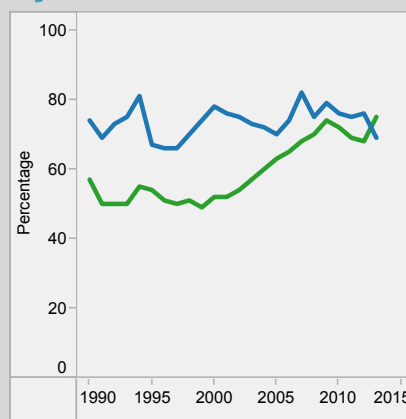
Annexe 8 : Profil de santé du Bénin publié par l'OMS



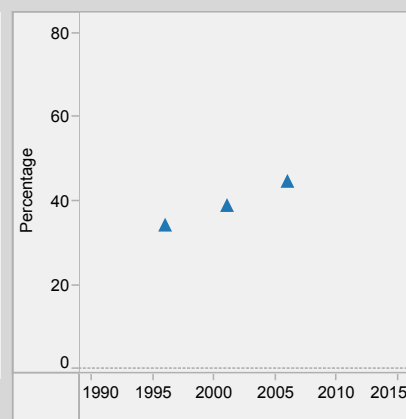
Distribution of causes of deaths in children under-5, 2013



DTP3 immunization among 1-year-olds



Children aged under-5 stunted

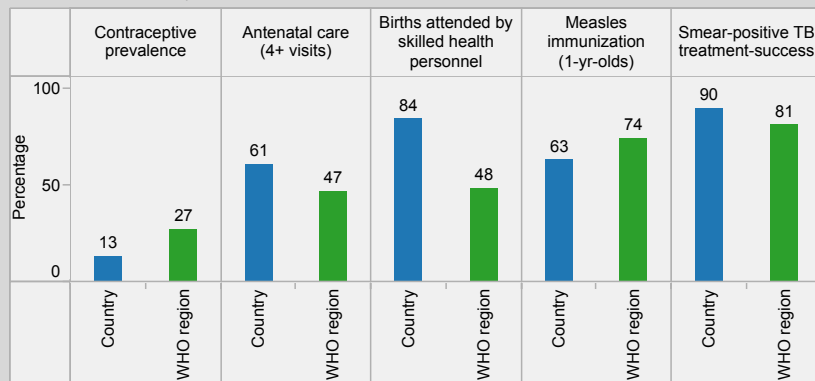


Country
WHO region

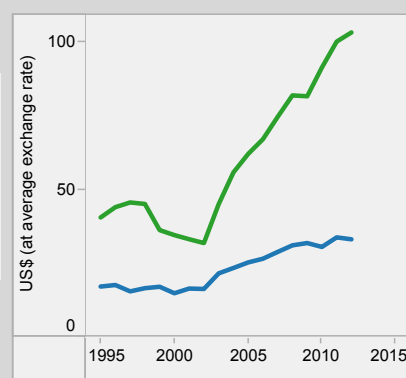
Source: Country statistics and global health estimates by WHO and UN partners
For more information visit the Global Health Observatory (<http://www.who.int/gho/en/>)
Last updated: January 2015

Utilisation of health services*

*Data refer to the latest year available from 2007.

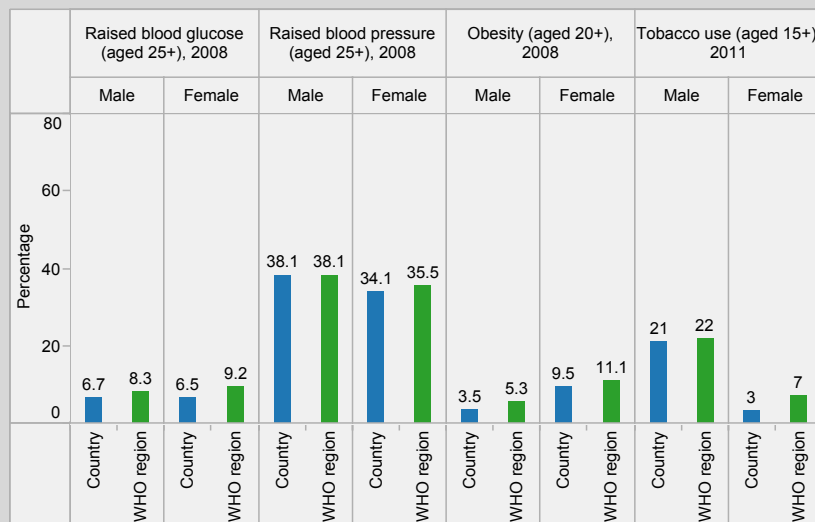


Per capita total expenditure on health

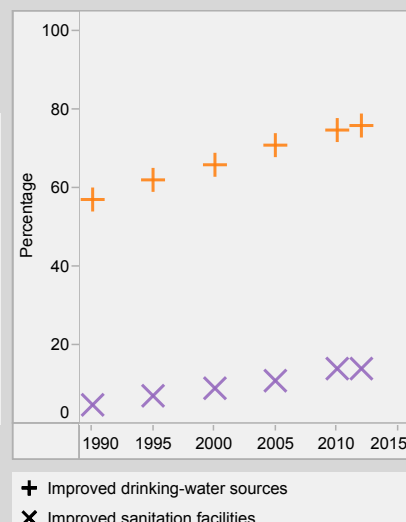


... Data not available or applicable.

Adult risk factors



Population using improved water and sanitation



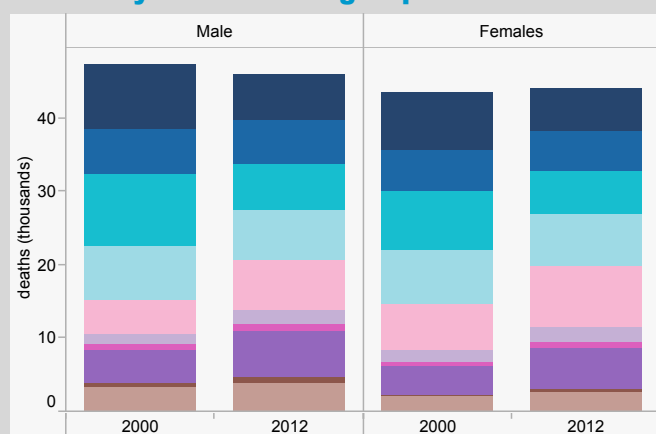
Top 10 causes of death

Lower respiratory infections was the leading cause of death, killing 11.5 thousand people in 2012

	No of deaths (000s) 2012	Crude death rate 2000-2012	Change in rank 2000-2012
Lower respiratory infections (12.8%)	11.5		▲
Malaria (8.9%)	8.0		▼
Stroke (6.6%)	6.0		▲
Diarrhoeal diseases (5.4%)	4.8		▼
Ischaemic heart disease (5.2%)	4.7		▲
Preterm birth complications (4.2%)	3.8		▼
Meningitis (3.5%)	3.1		▲
Birth asphyxia and birth trauma (3.5%)	3.1		▲
HIV/AIDS (3.4%)	3.1		▼
Protein-energy malnutrition (3%)	2.7		▲

Rank ■ decreased ■ increased

Deaths by broad cause group

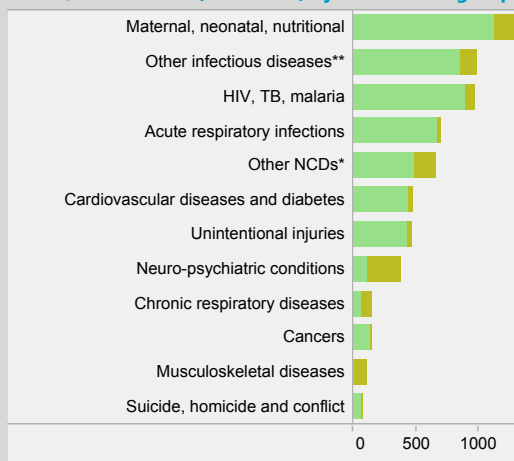


- Causes**
- HIV, TB, malaria
 - Acute respiratory infections
 - Other infectious diseases
 - Maternal, neonatal, nutritional
 - Cardiovascular diseases and diabetes
 - Cancers
 - Chronic respiratory diseases
 - Other NCDs
 - Suicide, homicide and conflict
 - Unintentional injuries

Burden of disease, 2012

Disability-adjusted life years (DALYs) are the sum of years of life lost due to premature mortality (YLL) and years of healthy life lost due to disability (YLD).

DALYs, YLL and YLD (thousands) by broad cause group



*Other noncommunicable diseases (NCDs) including non-malignant neoplasms; endocrine, blood and immune disorders; sense organ, digestive, genitourinary, and skin diseases; oral conditions; and congenital anomalies.

** Infectious diseases other than acute respiratory diseases, HIV, TB and malaria.

■ YLL ■ YLD

Probability of dying, 2012

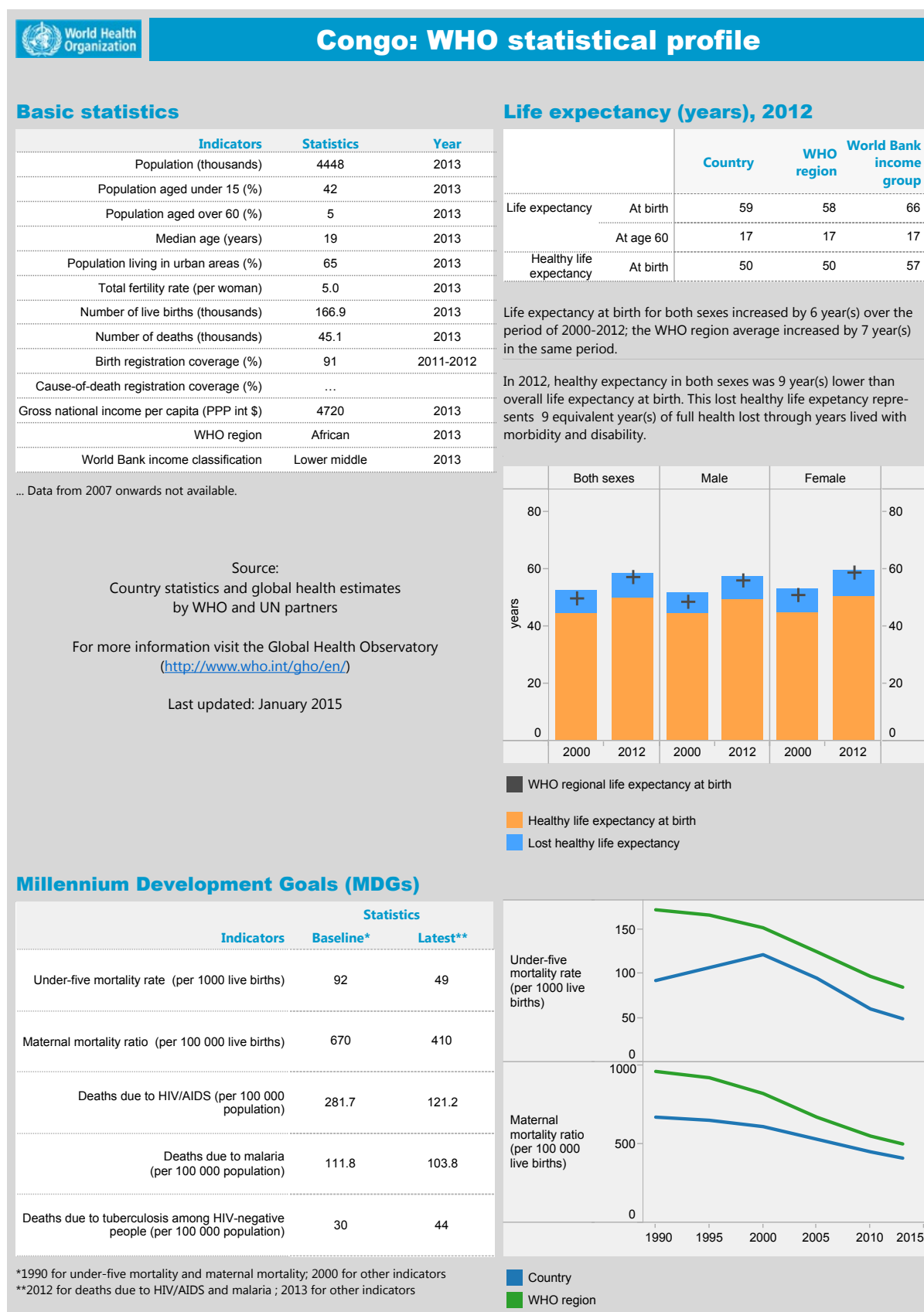
Probability of dying between relevant exact ages, for a person experiencing the 2012 age-specific mortality risks throughout their life.

Before age 15, all causes	Male	36%
	Female	31%
Before age 70, all causes	Male	77%
	Female	70%
Between ages 15 and 49, from maternal causes	Female	20%
Between ages 30 and 70, from 4 major noncommunicable diseases (NCDs)~	Both sexes	22%

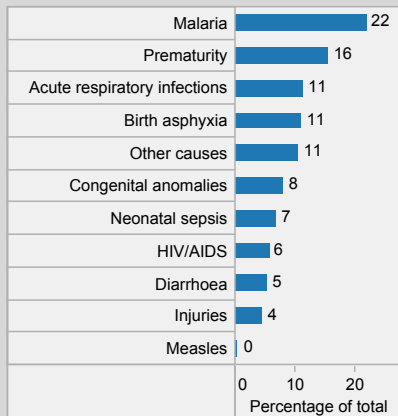
~Cancers, cardiovascular diseases, chronic respiratory diseases and diabetes

Source: Country statistics and global health estimates by WHO and UN partners
For more information visit the Global Health Observatory (http://who.int/gho/mortality_burden_disease/en/)
Last updated: January 2015

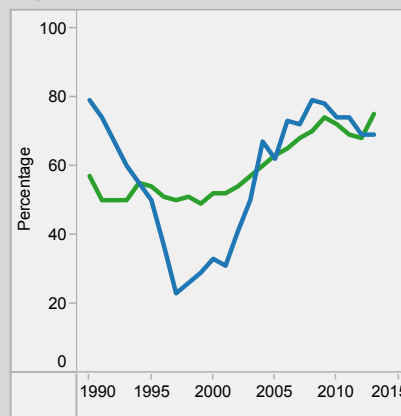
Annexe 9 : Profil de santé du Congo publié par l'OMS



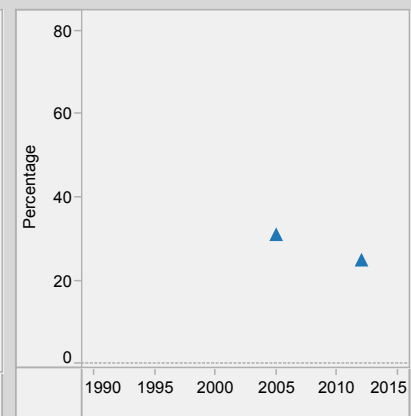
Distribution of causes of deaths in children under-5, 2013



DTP3 immunization among 1-year-olds



Children aged under-5 stunted

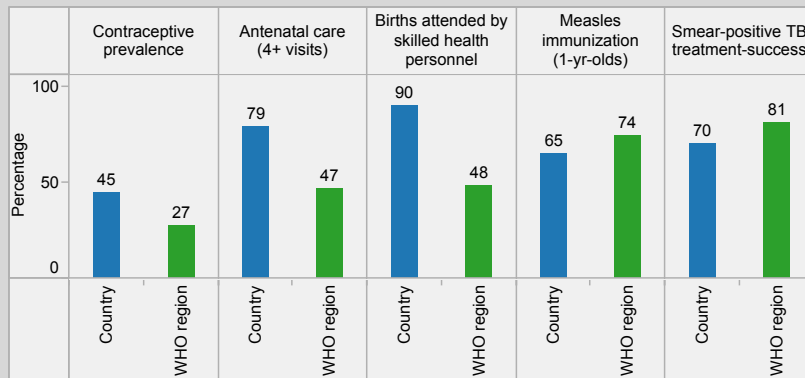


Country
WHO region

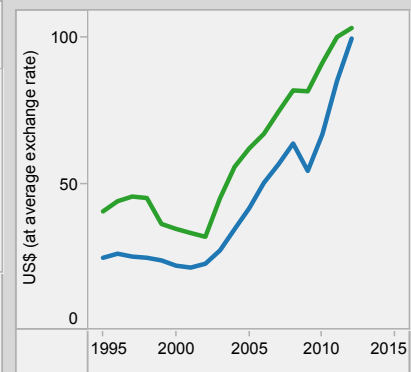
Source: Country statistics and global health estimates by WHO and UN partners
For more information visit the Global Health Observatory (<http://www.who.int/gho/en/>)
Last updated: January 2015

Utilisation of health services*

*Data refer to the latest year available from 2007.

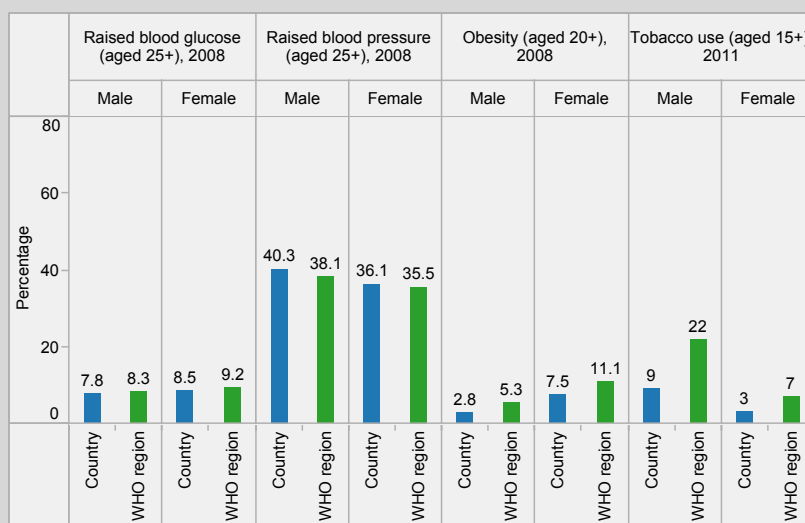


Per capita total expenditure on health

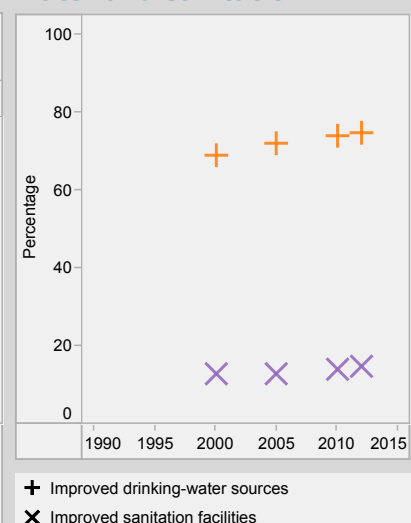


... Data not available or applicable.

Adult risk factors



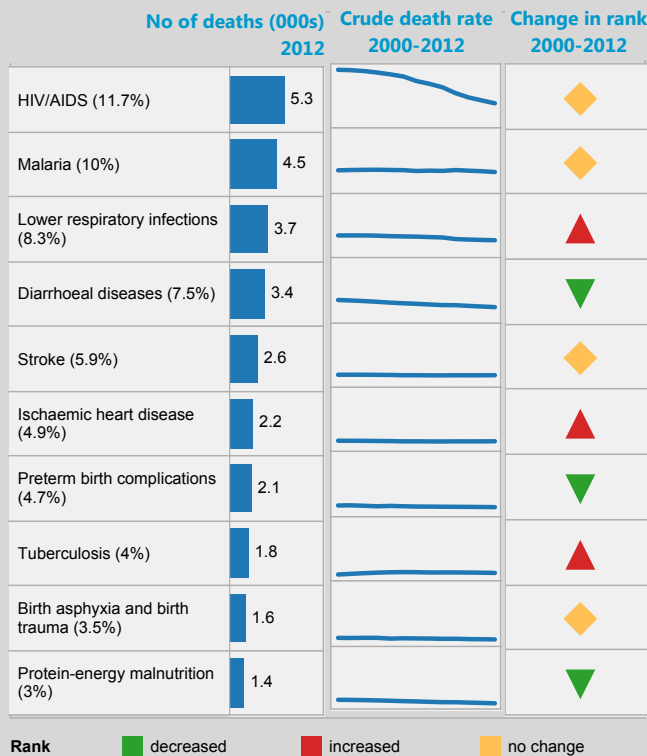
Population using improved water and sanitation



+ Improved drinking-water sources
X Improved sanitation facilities

Top 10 causes of death

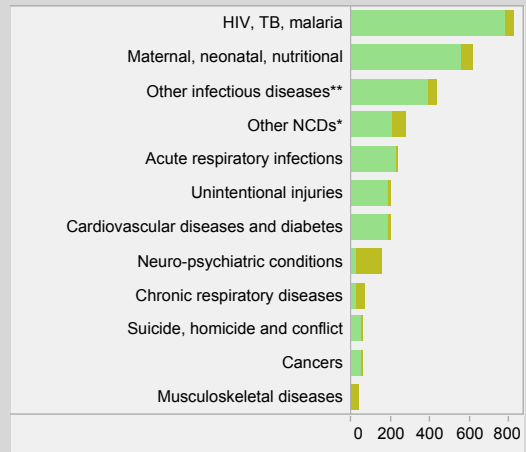
HIV/AIDS was the leading cause of death, killing 5.3 thousand people in 2012



Burden of disease, 2012

Disability-adjusted life years (DALYs) are the sum of years of life lost due to premature mortality (YLL) and years of healthy life lost due to disability (YLD).

DALYs, YLL and YLD (thousands) by broad cause group

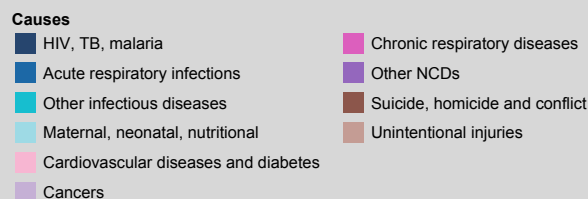
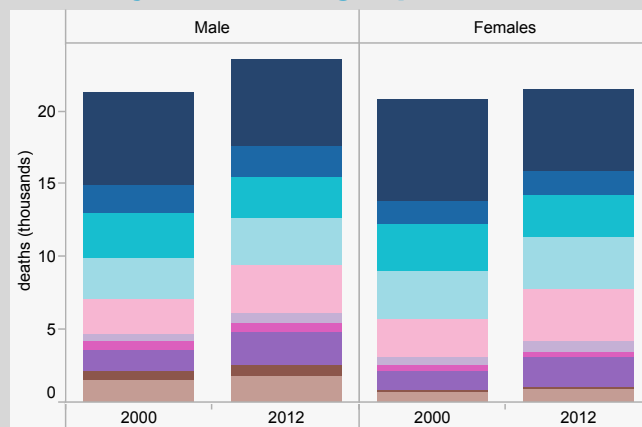


*Other noncommunicable diseases (NCDs) including non-malignant neoplasms; endocrine, blood and immune disorders; sense organ, digestive, genitourinary, and skin diseases; oral conditions; and congenital anomalies.

** Infectious diseases other than acute respiratory diseases, HIV, TB and malaria.

YLL YLD

Deaths by broad cause group



Probability of dying, 2012

Probability of dying between relevant exact ages, for a person experiencing the 2012 age-specific mortality risks throughout their life.

Before age 15, all causes	Male	34%
	Female	29%
Before age 70, all causes	Male	74%
	Female	68%
Between ages 15 and 49, from maternal causes	Female	24%
Between ages 30 and 70, from 4 major noncommunicable diseases (NCDs)~	Both sexes	20%

~Cancers, cardiovascular diseases, chronic respiratory diseases and diabetes

Source: Country statistics and global health estimates by WHO and UN partners
For more information visit the Global Health Observatory (http://who.int/gho/mortality_burden_disease/en/)
Last updated: January 2015

Annexe 10 : Questionnaire pour le recueil des données sur les conditions de stockage et d'approvisionnement des antiépileptiques

Questionnaire à faire remplir par l'investigateur de l'étude (investigateur B)

Date (JJ/MM/AAAA) /_:_/:_:_/	
Nom de l'investigateur	
PAYS :	
VILLE :	
Code : /_:_:_/ /_:_:_/ /_:_:_/	
STRUCTURE de VENTE des antiépileptiques (AEs):	
Pharmacie <input type="checkbox"/>	Drugs store <input type="checkbox"/>
Hôpital public <input type="checkbox"/>	Hôpital privé <input type="checkbox"/>
Dispensaire <input type="checkbox"/>	Grossiste <input type="checkbox"/>
Autre <input type="checkbox"/> :	

Refus de répondre au questionnaire
Pourquoi ? pas le temps ne veux pas
 autres :

A) STOCKAGE SUR LE LIEU INVESTIGUE

1a) Est-ce qu'il existe un stock d'AEs dans la structure ?

oui non NA NR

2a) Si oui à la question 1a), est-ce que les AEs stockés dans la structure sont dans un endroit visible par le patient ?

oui non NA NR

3a) Est-ce que les AEs sont stockés dans un autre bâtiment que dans la structure ?

oui non NA NR

4a) Si réponse oui à la question 3a), les AEs sont stockés dans :

- un local dédié oui non
- à l'extérieur du bâtiment oui non
- NA NR

5a) Quelque soit le lieu de stockage, est ce que les AEs sont exposés à :

- la lumière directe du soleil oui non
- au vent oui non
- à la pluie oui non
- la poussière oui non
- l'humidité (trace d'humidité, moisissure, fuite d'eau, etc.) oui non
- NA NR

Code /_:_:_/ /_:_:_/ /_:_:_/

Page 1 sur 3

6a) Est ce que dans le lieu où sont stockés les AEs, il y a un climatiseur ?

oui non NA NR

7a) Si oui, est-ce que la climatisation est allumée :

- en période d'ouverture de la structure oui non
- tout le temps oui non
- de temps en temps oui non
- jamais oui non
- NA NR

8a) Est-ce que la structure ne vend que des produits pharmaceutiques du type médicaments et/ou parapharmacie?

oui non NA NR

9a) Si non à la question 8a), préciser le type des autres articles vendus :

.....
.....
.....

10a) Est-ce que le vendeur possède un justificatif d'achat des AEs ?

oui non NA NR

11a) Si oui à la question 10a) est-ce que sur le justificatif d'achat, il y a :

- la date de réception oui non
- la quantité achetée oui non
- le fabricant oui non
- le prix oui non
- le numéro de lot oui non
- la date de péremption oui non
- NA NR

12a) Depuis combien de temps, en jours, les AEs sont-ils stockés dans la structure ?

- d'après le vendeur ?jours
- d'après la date de réception sur le justificatif d'achat (si elle existe)jours
- NA NR

13a) Quel est le délai de livraison moyen (en jours) des AEs à partir du moment où la commande a été faite ?

- d'après le vendeur ?jours
- d'après la date de commande (__ / __ / __)jours
- NA NR

Code / _ : _ : / _ : _ / _ : _ /

Page 2 sur 3

Annexe 11 : Autoquestionnaire sur les connaissances, attitudes et pratiques des professionnels de santé dispensant des médicaments, en Français

Questionnaire à faire remplir par les vendeurs d'AEs

Date (JJ/MM/AAAA) / __:__/__:__/__:__:__:/

PAYS :

VILLE :

Code : /__:__:__//__:__:__//__:__:__/ Partie réservée à l'enquêteur

Vous êtes :

- vendeur/dispensateur
- étudiant en pharmacie
- sage-femme
- pharmacien
- médecin
- autre :

A) L'EPILEPSIE

1a) Selon vous, l'épilepsie est une maladie (plusieurs réponses possibles) :

- contagieuse
- fréquente
- grave
- du système nerveux
- qui ne touche que les enfants
- chronique
- rare
- incurable
- mortelle
- qui ne touche que les adultes

2a) Selon vous, quelles sont les principales causes de l'épilepsie (plusieurs réponses possibles) :

- paludisme
- cysticercose
- alcoolisme
- génétique
- liée à la couleur de peau
- d'origine inconnue
- ne sait pas
- autres :
- traumatisme crânien
- virus du SIDA
- origine maléfique
- liée au sexe
- liée à la prise de drogue
- liée à l'âge

3a) Avez-vous déjà vu une crise d'épilepsie chez une personne ?

- oui
- non

4a) Selon vous, l'épilepsie peut se manifester sous forme de (plusieurs réponses possibles) :

- tremblements de tous le corps, de début soudain et d'une durée de quelques minutes
- secousses ou mouvements anormaux incontrôlables au niveau d'un membre, de début soudain et d'une durée de quelques minutes.
- absence(s) ou perte(s) de contact avec l'entourage sans tremblement.
- sensations corporelles étranges, d'hallucinations ou d'illusions visuelles, auditives ou olfactives.
- ne sait pas
- autres :

Code / __:__:__//__:__:__//__:__:__

Page 1 sur 3

B) QUALIFICATION DU VENDEUR

1b) Est-ce que le vendeur de l'AE est qualifié ?

- pharmacien préparateur non qualifié
 autres :
 NA NR

2b) si réponse différente de « pharmacien » a la question 1b), est-ce que le vendeur est sous la responsabilité d'un pharmacien ?

- oui non NA NR

3b) Est-ce que le vendeur a reçu une formation sur les médicaments, toute nature confondue ?

- oui non NA NR

4b) Si oui à la réponse 3b), détailler :

Commentaires :

***NA : Non Applicable** → la question ne peut pas s'appliquer à la structure de vente*

***NR : Non Renseignable** → le vendeur refuse de donner l'information*

Code / _ : _ : / _ : _ / _ : _ /

5a) Selon vous **quel est le (les) moyen(s) de traiter l'épilepsie ?** (*plusieurs réponses possibles*)

- les antiépileptiques
- faire des scarifications
- les traitements naturels :
 - à base de plantes médicinales,
 - à base d'animaux,
 - à base de minéraux,
- voir un sorcier
- les bains
- les amulettes
- prières et incantations
- autres :

B) LES ANTIEPILEPTIQUES

1b) Selon vous, **est-ce que on peut donner n'importe quel antiépileptique quelque soit la manifestation de l'épilepsie** (cf 4a) ?

- oui non

2b) Selon vous, **est-ce qu'il y a un ou des risque(s) d'associer un antiépileptique avec une contraception orale?**

- oui non

3b) si oui à la question 2b) **quel(s) est (sont) – il(s)?**

.....

4b) **Si vous n'avez pas d'antiépileptique, est-ce que vous proposez un autre médicament ?**

- oui non

5b) Si oui à la question 4b), **précisez le(s) médicament(s) proposé(s) ?**

.....
.....

6b) Selon vous, **les antiépileptiques** (*plusieurs réponses possibles*) :

- doivent être pris tous les jours
- ne doivent être pris que pendant les crises
- sont sans danger pour le fœtus

7b) Selon vous, **les antiépileptiques sont** (*plusieurs réponses possibles*) :

- très efficaces
- peu efficaces
- ne servent à rien

Code / _ : _ : _ / _ : _ / _ : _

Page 2 sur 3

8b) Pour chaque médicament antiépileptique ci-dessous, entourez les effets indésirables que l'on peut avoir avec :

Phénobarbital (exemple : Gardéнал®)

- toxicité pour le foie
- toxicité hématologique
- toxicité cutané
- prise de poids
- somnolence
- douleurs articulaire
- augmentation de la pilosité
- hypertrophie gingivale
- hyperactivité

Phénytoïe (exemple : DiHydan®)

- toxicité pour le foie
- toxicité hématologique
- toxicité cutané
- prise de poids
- somnolence
- douleurs articulaire
- augmentation de la pilosité
- hypertrophie gingivale
- hyperactivité

Valproate de Sodium (exemple : Dépakine®)

- toxicité pour le foie
- toxicité hématologique
- toxicité cutané
- prise de poids
- somnolence
- douleurs articulaire
- augmentation de la pilosité
- hypertrophie gingivale
- hyperactivité

Carbamazépine (exemple : Tégréтол®)

- toxicité pour le foie
- toxicité hématologique
- toxicité cutané
- prise de poids
- somnolence
- douleurs articulaire
- augmentation de la pilosité
- hypertrophie gingivale
- hyperactivité

Code / _ : _ : _ / _ : _ / _ : _

Page 3 sur 3

Questionnaire to be completed by employee and/or owner

Date (DD/MM/YYYY)	/_:_/:_:_/:_:_:_:_/
Country:.....	
Town:.....	
Code: /_:_:_:_/ /_:_:_:_/ /_:_:_:_/	<i>Section reserved for the investigator</i>

A) EPILEPSY

You are :

- pharmacist pharmaceutical technician GP nurse
 midwife dispenser other:.....

1a) In your opinion, **epilepsy is a disease which is** (*multiple responses allowed*):

- | | |
|--|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Contagious | <input type="checkbox"/> Chronic |
| <input type="checkbox"/> Common | <input type="checkbox"/> Uncommon |
| <input type="checkbox"/> Serious | <input type="checkbox"/> Untreatable |
| <input type="checkbox"/> Of the nervous system | <input type="checkbox"/> Deadly |
| <input type="checkbox"/> Which affects only children | |
| <input type="checkbox"/> Which affects only adults | |

2a) In your opinion, **which is (are) the main causes** (*multiple responses allowed*):

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Malaria | <input type="checkbox"/> Head trauma |
| <input type="checkbox"/> Cysticercosis | <input type="checkbox"/> AIDS virus |
| <input type="checkbox"/> Alcoholism | <input type="checkbox"/> Maleficent origin |
| <input type="checkbox"/> Genetic causes | <input type="checkbox"/> Sex-linked |
| <input type="checkbox"/> Related to skin colour | <input type="checkbox"/> Linked to recreational drug |
| <input type="checkbox"/> Unknown origin | <input type="checkbox"/> Age-related |
| <input type="checkbox"/> You don't know | |
| <input type="checkbox"/> Other: | |

3a) **Have you ever seen an epilepsy seizure?**

- Yes No

4a) In your opinion, **epilepsy can occur in the form of** (*multiple responses allowed*):

- Body tremors with sudden onset and with a duration of a few minutes
 Uncontrollable shaking or abnormal movements of one limb, sudden onset and with a duration of a few minutes
 Absence or loss of contact with the surroundings without tremor
 Strange body feelings, hallucinations or visual, auditory or olfactory illusions
 You don't know
 Other:.....

Code / _:_:_/ _:_:_/ _:_:_

5a) In your opinion **which is (are) the best way to treat epilepsy?** (*multiple responses allowed*):

- Antiepileptic drugs
- Make scarifications
- Natural treatments:
 - based on medicinal plants,*
 - animal-based,*
 - mineral-based,*
- Witchdoctor
- Baths
- Amulet
- Prayers and incantations
- Other:

.....
.....

B) ANTI-EPILEPTIC DRUGS

1b) In your opinion, **could we give any antiepileptic drugs regardless of the type of epilepsy** (cf 4a)?

- Yes No

2b) In your opinion, **does it exist one or more risks to combine antiepileptic drugs with oral contraception?**

- Yes No

3b) if Yes at the question 2b) **Which is (are) it (there)?**

.....
.....

4b) **If you don't have antiepileptic drugs, do you propose another medicines?**

- Yes No

5b) If Yes at the question 4b), **specify the drug you could propose:**

.....
.....

6b) In your opinion, **antiepileptic drugs** (*multiple responses allowed*):

- should be taken every days
- should be taken only during seizure
- are without any danger for a foetus

7b) In your opinion, **antiepileptic drugs are** (*multiple responses allowed*):

- very efficient
- not very efficient
- useless

Code / _: _: _/ _: _ / _: _

Page 2 of 3

8b) For each antiepileptic drugs below, circled one or more adverse effects that a patient could have due to this drug:

Phenobarbital

- Liver toxicity
- Hematologic toxicity
- Skin toxicity
- Weight gain
- Drowsiness
- Joint pain
- Excessive hair growth
- Gingival overgrowth
- Hyperactivity

Phenytoin (Epanutin®, Dilantin®, Phenytek®, etc.)

- Liver toxicity
- Hematologic toxicity
- Skin toxicity
- Weight gain
- Drowsiness
- Joint pain
- Excessive hair growth
- Gingival overgrowth
- Hyperactivity

Carbamazepine (Tegretol®, Neurotrol®, Epitol®, Equetro®, Carbatrol®, Carbazina®, etc.)

- Liver toxicity
- Hematologic toxicity
- Skin toxicity
- Weight gain
- Drowsiness
- Joint pain
- Excessive hair growth
- Gingival overgrowth
- Hyperactivity

Sodium valproate (example: Valproic acid, Encorate®, Epilim®, Stavzor®, Depakene®, etc.)

- Liver toxicity
- Hematologic toxicity
- Skin toxicity
- Weight gain
- Drowsiness
- Joint pain
- Excessive hair growth
- Gingival overgrowth
- Hyperactivity

Code / _: _: _/ _: _ / _: _

Page 3 of 3

Urutonde rwibibazo bigomba gusubizwa n'umukozi cyangwa nyirubwite

Itariki (DD/MM/YYYY) / _ : _ / _ : _ / _ : _ : _ /
Igihugu:
Umugi:
Code: / _ : _ : _ / / _ : _ / / _ : _ / iki gika kigenewe ushinzwe iperereza

A) IGICURI

Uri:

- Inzobere mu by'imiti Umufasha w'inzobere mu by'imiti Umuganga Umuforomo
 Umubyaza Dispenser Ikindi gishoboka:

1a) Mumyumvire yawe, **igicuri ni indwara** (ibisubizo byinshi biremewe):

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Yandura | <input type="checkbox"/> Karande |
| <input type="checkbox"/> Rusange | <input type="checkbox"/> Itari rusange |
| <input type="checkbox"/> Ikaze | <input type="checkbox"/> Itavurwa |
| <input type="checkbox"/> Ifata urwungano rw'imyakura (imitsi) | <input type="checkbox"/> Yica uyirwaye |
| <input type="checkbox"/> Yibasira abana gusa | |
| <input type="checkbox"/> Yibasira abantu bakuze gusa | |

2a) Mumyumvire yawe, **ni iki gitera indwara y'igicuri** (ibisubizo byinshi biremewe):

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Malariya | <input type="checkbox"/> Gukomeraka mu mutwe |
| <input type="checkbox"/> Cysticercosis | <input type="checkbox"/> Agakoko gatera SIDA |
| <input type="checkbox"/> Gusabikwa n'inzoga | <input type="checkbox"/> Imivumo |
| <input type="checkbox"/> Impamvu y'uruhererekane mu turemangingo mu muryango | <input type="checkbox"/> Igitsina cy'umuntu |
| <input type="checkbox"/> Bijyanye n'ibara ry'uruhu | <input type="checkbox"/> Ikoresha ry'ibiyobyabwenge |
| <input type="checkbox"/> Impamvu ntizwi | <input type="checkbox"/> Imyaka umuntu agezemo |
| <input type="checkbox"/> Ntacyo ubiziho | |
| <input type="checkbox"/> Ikindi gishoboka: | |

3a) **Mwigeze mubona umuntu wafashwe n'igicuri?**

- Yego Oya

4a) Mumyumvire yawe, **igicuri gishobora kwigaragaza ku buryo bukurikira** (ibisubizo byinshi biremewe):

- Ugutitira k'umubiri gutangira kuburyo butunguranye bikamara iminota mike
- Ugutigita gufata ukuguru cyangwa ukuboko kumwe umuntu atabasha guhagarika, bitangira kuburyo butunguranye bikamara iminota mike
- Kumera nk'udahari ugata ubwenge ariko ntutitire

Code / _ : _ / _ : _ / _ : _

Page 1 of 4

- Uguhinduka kw'umyumbire y'umubiri, kumva, kureba cyangwa guhumururwa n'ibintu bidahari
- Ntacyo ubiziho
- Ikindi gishoboka:

5a) Mumyumvire yawe, **n'ubuho buryo bwiza bwo kuvura igicuri** (ibisubizo byinshi biremewe):

- Imiti yo kuvura igicuri
- Imyotso
- Ubuvuzi bwa gihanga bushingiye:
 - ku miti ikomoka ku bimera,
 - imiti ikomoka ku nyamaswa,
 - imiti ikomoka kubitari ibinyabuzima,
- Umupfumu
- Kwiyuhagira
- Ingisha, igiheko cyangwa impigi.
- Amasengesho n'imihango ijyanye nayo (imitongerero...)
- Ikindi gishoboka:

.....

B) IMITI IVURA IGICURI

1b) Mumyumvire yawe, **wumva twatanga umuti w'igicuri tutitaye kubwoko bwacyo** (cf 4a)?

- Yego
- Oya

2b) Mumyumvire yawe, **wumva haba hari ingaruka mu gutanga imiti y'igicuri hamwe n'imiti y'iringaniza imbyaro?**

- Yes
- No

3b) Niba ari Yego ku kibazo 2b) **Izo ngaruka ni izihe?**

.....

4b) **Muramutse mudafite imiti ivura igicuri, hari indi wakwifashisha?**

- Yego
- Oya

5b) Niba ari Yego ku kibazo 4b), **tubwire umuti/imiti wakwifashisha:**

.....

6b) Mumyumvire yawe, **Imiti ivura igicuri** (ibisubizo byinshi biremewe):

- Igomba gufatwa buri munsi

Code / _ : _ / _ : _ / _ : _

Page 2 of 4

- Igomba gufatwa gusa iyo umurwayi yasubiwe nigicuri
- Nta ngaruka igira ku mwana uri munda

7b) Mumyumvire yawe, **Imiti ivura igicuri** (*ibisubizo byinshi biremewe*):

- Igira akamaro kanini
- Igira akamaro gake
- Ntacyo imaze

8b) **Kuri buri muti uvura igicuri, erekana ingaruka imwe cyangwa nyinshi umurwayi yagira mugihe awufata:**

Phenobarbital

- Kwangirika k'umwijima
- Kwangirika k'uturemangingo tw'amaraso
- Kwangirika kuruhu
- Kubyibuha
- Kugira isereri cyangwa gusinzira
- Kuribwa mu ngingo
- Kumera umusatsi mwinshi
- Kubyimba ishinya
- Kujajaba

Phenytoin (Epanutrin®, Dilantin®, Phenytek®...)

- Kwangirika k'umwijima
- Kwangirika k'uturemangingo tw'amaraso
- Kwangirika kuruhu
- Kubyibuha
- Kugira isereri cyangwa gusinzira
- Kuribwa mu ngingo
- Kumera umusatsi mwinshi
- Kubyimba ishinya
- Kujajaba

Carbamazepine (Tegretol®, Neurotrol®, Eptol®, Equetro®, Carbatrol®, Carbazina®...)

- Kwangirika k'umwijima
- Kwangirika k'uturemangingo tw'amaraso
- Kwangirika kuruhu
- Kubyibuha
- Kugira isereri cyangwa gusinzira
- Kuribwa mu ngingo
- Kumera umusatsi mwinshi
- Kubyimba ishinya
- Kujajaba

Code / _: _: _/ _: _/ _: _

Page 3 of 4

Annexe 14 : Autoquestionnaire sur les connaissances, attitudes et pratiques des professionnels de santé dispensant des médicaments, en Malgache

Fanadiadiana ho fenoin'ny Mpivarotra fanafody momba ny Androbe

Daty (Andro/ Volana/Taona) / : / : / : : : /

PAYS :.....
TANY :.....
VILLE :.....
RENIVOHITRA :.....

Famantarana: / : : // : // : / Voatokana ho an'ny Mpanadiady

iza ianao :

- Mpivarotra / Mpaninjarafanafody
- Mpianatra ho Farmasianina
- Mpampivelona
- Farmasianina
- Mpitsabo
- hafa :.....

A) NY ANDROBE

1a) Raha ny hevitrao, ny Androbe na Fanintona dia aretina (misy valiny maro) :

- mifindra
- matetika
- mafy, metyhitondranatakaitra
- eoamin'nyati-doha
- aretin'nyzaza
- mitaiza
- tsymateti-pitranga
- tsyazotsaboina
- mahafaty
- aretin'nyolon-dehibe

2a) Raha ny hevitrao, inona avy ny antony mahatonga ny Androbe na Fanintona (misy valiny maro):

- tazo moka
- voavary
- fisotroana toaka
- manaranaka
- mifandraika amin'ny volon-koditra
- tsy fanta-pototra
- tsy hay
- hafa
- dona amin'ny loha
- otrik 'aretina SIDA
- avy amin'ny fanahy ratsy
- mifandray amin'ny maha lahy na vavy
- azo amin'ny Fidorohana zava-mahadomelina
- mifandraika amin'ny taona

3a) Efa nahita olona mihetsika Androbe na Fanintona ve ianao

- Eny
- Tsia

Famantarana/ ____ : ____ : / : / ____ : ____

Pejy 1 amin'ny 4

4a) **Raha ny hevitrao**, ny Androbe na Fanintona dia mitranga toa izao (*misy valiny maro*):

- fihovitry ny vatana iray manontolo, tampoka mandritra ny minitra vitsy
- fihetsehana tampoka tsy voa fehy eo amin'ny ratsam-batana mandritra ny minitra vitsy
- absence(s) ou perte(s) de contact avec l'entourage sans tremblement.(midanaka tsy mahatsapa ny fisian'ny manodidina azy, tsy mifanintona).
- fandrenesana zavatra hafahafa eo amin'ny vatana, fahitana zavatra tsy misy na fihovam- bika na endrikana, haino na fanambolona amin'ny zavatra iray
- tsy hay
- hafa

5a) raha ny hevitrao, **inona avy ny fomba hitsaboana ny Androbe na Fanintona ?** (*misy valiny maro*):

- fanafody ny Androbe na Fanintona
- manisy ratra madinika ny vatana amin'ny zava-maranitra
- fitsaboana ara- boa-janahary :
 - azo avy amin'ny zava-maniry
 - azo avy amin'ny biby
 - azo avy amin'ny mineraly
- mizaha mpitaiza
- filomana
- mitondra na mihambozona ody
- mivavaka sy mihemboka
- hafa :.....

Famantarana/ ____ : ____ / : / ____ : ____

Pejy 2 amin'ny 4

B) Ny fanafody Androbe na Fanintona

1b) raha ny hevitrao, **azo atao ve no manome ny fanafody ny Androbe na Fanintona, na toa inona na toa inona fitrangan'aretina (cf 4a) ?**

Eny Tsia

2b) raha ny hevitrao, **mety misy fihantraika ny ve ny fampiarahana ny fanafody ny Androbe na Fanintona amin'ny fanafody fandrindram-piterahana hohanina am-bava?**

Eny Tsia

3b) raha eny ny ao amin'ny fanontaniana 2b) inona avy izy ireo ?

.....

4b) **raha tsy manana fanafody ny Androbe na Fanintona ianao, mety hampiasa fanafody hafa ve ianao ?**

Eny Tsia

5b) raha eny ny valim-panontaniana 4b, lazao inona ilay fanafody

.....
.....

6b) raha ny hevitrao **ny fanafody Androbe na Fanintona (misy valiny maro):**

- tsy maintsy hoanina isan'andro
- tsy tokony hoanina raha tsy manao Fanintona
- tsy misy fihatraikany eo amin'ny zaza ao ambohoka

7b) raha ny hevitrao **ireo ody Androbe na Fanintona (misy valiny maro):**

- tena mahaomby
- tsy dia mandaitra
- tsy misy ilaina azy

Famantarana/____ : ____ : / ____ : ____

Pejy 3 amin'ny 4

8b) amin'ireo fanafodin'ny Androbe na Fanintona ataovy ao anaty faritra boribory ireo izay fisehoan'aretina hafa rehefa mihinana ireo fanafody ireo :

Phénobarbital (ohatra : Gardéna®)

- manampoizina ny aty
- manampoizina ny rà
- manome areti-koditra
- mampitombo ny lanja
- mampatoritory
- mampisy fanaintainana eo amin'ny vanin-taolana
- mampitombo ny fitsirian'ny volo amin'ny vatana
- mampivonto ny akanjonify na ny hihy
- tsy mahatombona

Phénytoïne (ohatra : DiHydan®)

- manampoizina ny aty
- manampoizina ny rà
- manome areti-koditra
- mampitombo ny lanja
- mampatoritory
- mampisy fanaintainana eo amin'ny vanin-taolana
- mampitombo ny fitsirian'ny volo amin'ny vatana
- mampivonto ny akanjonify na ny hihy
- tsy mahatombona

Valproate de Sodium (ohatra : Dépakine®)

- manampoizina ny aty
- manampoizina ny rà
- manome areti-koditra
- mampitombo ny lanja
- mampatoritory
- mampisy fanaintainana eo amin'ny vanin-taolana
- mampitombo ny fitsirian'ny volo amin'ny vatana
- mampivonto ny akanjonify na ny hihy
- tsy mahatombona

Carbamazépine (ohatra : Tégréto®)

- manampoizina ny aty
- manampoizina ny rà
- manome areti-koditra
- mampitombo ny lanja
- mampatoritory
- mampisy fanaintainana eo amin'ny vanin-taolana
- mampitombo ny fitsirian'ny volo amin'ny vatana
- mampivonto ny akanjonify na ny hihy
- tsy mahatombona

Famantarana/____:____:/ : /____:____

Pejy 4 amin'ny 4

REPUBLIC OF RWANDA/REPUBLIQUE DU RWANDA



NATIONAL ETHICS COMMITTEE / COMITE NATIONAL D'ETHIQUE

Telephone: (250) 2 55 10 78 84

E-mail: info@rnecrwanda.org

Web site: www.rnecrwanda.org

Ministry of Health

P.O. Box. 84

Kigali, Rwanda.

FWA Assurance No. 00001973

IRB 00001497 of IORG0001100

February 15, 2018

No.62/RNEC/2018

Main investigators:

Dr. Jeremy Jost,

Dr. Voa Ratsimbazafy

Co- Investigator:

Dr .Fidèle Sebera

Rwanda, Kigali.

Your research project: **"Quality of Antiepileptic Drugs in Sub-Saharan Africa (QUAEDaf) - RWANDA"** has been evaluated by the Rwanda National Ethics committee.

Name	Institute	Yes	Involved in the decision	
			No (Reason)	
			Absent	Withdrawn from the proceeding
Dr.Jean-Baptiste MAZARATI	Biomedical Services (BIOS)	X		
Prof. Eugène RUTEMBESA	University of Rwanda	X		
Dr.Laetitia NYIRAZINYOYE	University of Rwanda	X		
Dr. Egide KAYITARE	University of Rwanda	X		
Sr.Domitilla MUKANTABANA	Kabgayi Nursing and Midwife school	X		
Dr. David K. TUMUSIIME	University of Rwanda	X		
Dr. Lisine TUYISENGE	Kigali Teaching Hospital	X		
Dr. Claude MUVUNYI	Biomedical Services (BIOS)		X	

After reviewing your protocol during the RNEC meeting of January 13, 2018 where quorum was met, and revisions made on the advice of the RNEC submitted on 13 February 2018, we **hereby provide approval for the above mentioned protocol.**

Please note that approval of the protocol and consent form is valid for **12 months**.
You are responsible for fulfilling the following requirements:

1. Changes, amendments, and addenda to the protocol or consent form must be submitted to the committee for review and approval, prior to activation of the changes.
2. Only approved consent forms are to be used in the enrollment of participants
3. All consent forms signed by subjects should be retained on file. The RNEC may conduct audits of all study records, and consent documentation may be part of such audits.
4. A continuing review application must be submitted to the RNEC in a timely fashion and before expiry of this approval.
5. Failure to submit a continuing review application will result in termination of the study.
6. Notify the Rwanda National Ethics committee once the study is finished.

Sincerely,



Date of Approval: February 15, 2018

Expiration date: February 14, 2019

Dr. Jean- Baptiste MAZARATI
Chairperson, Rwanda National Ethics Committee.

C.C.

- Hon. Minister of Health.

- The Permanent Secretary, Ministry of Health

P.O. Vice-Chair
Prof. Eugene Rutembesa
Eugene Rutembesa

REPOBLIKAN'I MADAGASIKARA
Fitiavana-Tanindrazana-Fandrosoana

Antananarivo, le 15 JUN 2015

Le Président du Comité d'Ethique
auprès du Ministère de la Santé

MINISTERE DE LA SANTE

COMITE D'ETHIQUE

à

Monsieur Jeremy Jost
Interne en Innovation Pharmaceutique et Recherche
Limoges France

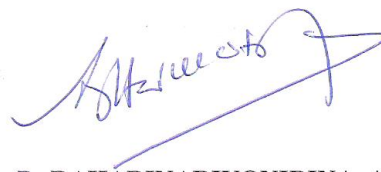
N° 69 MSANP/CE

OBJET : Protocole de recherche sur « **Qualité des antiépileptiques en zones tropicales et facteurs associés : étude sur 12 pays africains** »

Monsieur,

Les membres du Comité d'Ethique, lors de sa réunion du 10 Juin 2015, ont évalué le protocole de recherche sus-cité et n'a pas d'objection quant à l'exécution du travail.

Tout en souhaitant un plein succès à cette recherche, je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.



Pr RAHARINARIVONIRINA Alisaona

MINISTERE DE LA SANTE

MINISTERE DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE ET DE L'INNOVATION

COMITE D'ETHIQUE POUR
LA RECHERCHE EN SANTE

BURKINA FASO
Unité - Progrès - Justice

DELIBERATION N° 2016-01-010

1. TITRE DE LA RECHERCHE

« Qualité des antiépileptiques en zones tropicales et facteurs associées : étude sur 12 pays africains »

2. REFERENCE DU PROTOCOLE

Version n°4.2.1 du 09 juin 2015

3. DOCUMENTATION

Protocole de recherche
Reçu de paiement

4. REFERENCE DU DEMANDEUR

Institut d'épidémiologie neurologique et de neurologie tropicale

5. SITE DE LA RECHERCHE

Burkina Faso

6. DATE DE LA DELIBERATION

13 janvier 2016

7. ELEMENTS EXAMINES

- Conception scientifique et conduite de la recherche ;
- Soins et protection des participants à la recherche ;
- Protection de la confidentialité des données du participant à la recherche ;
- Processus de consentement éclairé ;
- Budget de la recherche ;
- CVs.

8. OBSERVATIONS

- revoir la suite donnée aux non conformités détectées. Prévoir une notification à l'autorité de réglementation pharmaceutique ;
- réadapter le questionnaire en fonction du profil/qualification des vendeurs ;
- prévoir un processus de consentement pour les enquêtés (fiche d'information et formulaire de recueil du consentement).

9. MEMBRES AYANT SIEGE

- Dr Séni KOUANDA ;
- Dr Djénèba SANON/OUEDRAOGO ;
- Dr Ragomzingba Frank Edgard ZONGO ;
- Pr Lincoln Théophile TAPSOBA ;
- Dr Ida SAWADOGO ;
- Dr Maminata TRAORE/COULIBALY ;
- Dr Germaine MINOUNGOU
- Mme Salimata KY/OUEDRAOGO ;
- Mr Mathias SAM.

10. AVIS DU COMITE

Favorable

11. RESERVES

12. RECOMMANDATIONS

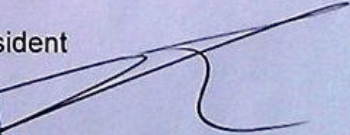
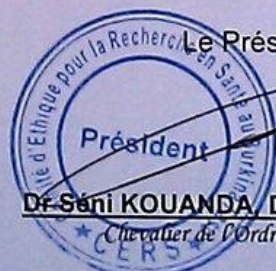
Prendre en compte les observations

Ouagadougou, le 13 janvier 2016

Le Rapporteur
Rapporteur
Dr R. Frank Edgard ZONGO



Le Président
Président
Dr Séni KOUANDA, Directeur de recherche
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques





RÉPUBLIQUE DU BÉNIN
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
INSTITUT DES SCIENCES BIOMÉDICALES APPLIQUÉES
I. S. B. A.

**Comité d'Éthique de la Recherche
CER-ISBA**

DECISION ETHIQUE FAVORABLE

N°98 du 18/11/16

LE PRESIDENT
A
Monsieur Dismand HOUINATO
et Collaborateurs

Monsieur,

Votre protocole de recherche intitulé « **Qualité des antiépileptiques en zones tropicales et facteurs associés : étude sur 12 pays africains** » a été évalué par le Comité d'Éthique de la Recherche de l'ISBA composé des membres suivants:

- Karim DRAMANE	- Roch HOUNGNIHIN
- Fatiou TOUKOUROU	- Marius KEDOTE
- Thérèse AGOSSOU	- Reine AZIFAN
- Christelle NDARAH	- Zabulon DJARRA
- Adolphe KPATCHAVI	- Théodora KANGNI EHOZOU
- Lucie AYI-FANOU	- Priscilla POSSY BERRY QUENUM

Sur la base de :

1. documents suivants soumis le 19 octobre 2016 :
 - protocole de recherche ;
 - avis scientifiques ;
 - budget de recherche ;
 - chronogramme détaillé ;
 - note d'information ;

1/2

01 B.P. Tél: 21 30 55 65 E-mail : isba@intnet.bj COTONOU (République du Bénin)
Site Web : www.isbabenin.com

- formulaire de consentement ;
- outils de collecte de données ;
- CVs du chercheur principal et des co-chercheurs ;

2. de vos réponses aux commentaires du comité sur votre dossier et de la nouvelle version du protocole de recherche, du formulaire de consentement, du formulaire de soumission et de la note d'information soumis le 15 novembre 2016 ;

le comité d'éthique de la recherche de l'ISBA a évalué les aspects scientifiques et éthiques conformément aux normes nationales en vigueur.

Par conséquent, le CER-ISBA vous accorde **sa décision favorable** pour la mise en œuvre de la recherche au Bénin.

Cette décision est valable pour une période d'un (01) an à compter de sa date de signature.

Par ailleurs, le CER-ISBA vous demande de :

- 1) L'informer de toute nouvelle information / modification, qui surviendrait à une date ultérieure à cette approbation-ci et qui impliquerait des changements dans le choix des sujets, dans la manière d'obtenir leur consentement, les risques encourus survenant dans le cadre du déroulement de cette recherche. Le CER-ISBA doit, en effet, dans ces cas, réévaluer et donner une nouvelle approbation avant l'entrée en vigueur desdites modifications ;
- 2) Utiliser les documents qu'il a validé (protocole, **note d'information et formulaire de consentement tamponnés par le CER-ISBA**, etc.) ;
- 3) Conserver dans vos dossiers, les versions originales des formulaires de consentement signés par les participants de recherche ou leurs témoins ;
- 4) Lui adresser **un rapport annuel** de la recherche.

Tout en vous souhaitant pleins succès pour la réalisation de votre recherche, le CER-ISBA vous remercie pour la confiance à lui accordée.

Cotonou, le 18 novembre 2016

Le Président



Prof. Karim DRAMANE



2/2



health
MPUMALANGA PROVINCE
REPUBLIC OF SOUTH AFRICA

No.3, Government Boulevard, Riverside Park, Ext. 2, Mbombela, 1200, Mpumalanga
Province
Private Bag X11285, Mbombela, 1200, Mpumalanga Province
Tel: +27 (13) 766 3428, Fax: +27 (13) 766 3458

Liliko Letemphilo

Departement van Gesondheid

UmlNyango WezeMaphilo

Source: Research-0137663768-8110797

Dr Ryan Wagner
MRC Wits University
C/O Tintswalo Hospital
1 Main Street
Acornhoek, 1360

Dear Dr Wagner

**APPLICATION FOR RESEARCH APPROVAL: QUALITY OF ANTIEPILEPTIC DRUGS
IN SUB-SAHARAN AFRICA**

The Provincial Health Research Committee has approved your research proposal in the latest format that you sent.

PHREC REF: MP_2016RP54_847

Kindly ensure that you provide us with the soft and hard copies of the report once your research project has been completed.

Kind regards


MR JERRY SIGUDLA
MPUMALANGA PHRC





R14/49 Dr Ryan Wagner et al

HUMAN RESEARCH ETHICS COMMITTEE (MEDICAL)

CLEARANCE CERTIFICATE NO. M160742

NAME: Dr Ryan Wagner et al
(Principal Investigator)
DEPARTMENT: Public Health
MRC/Wits Rural Public Health and Health Transitions
Research Unit (Agincourt)


PROJECT TITLE: Quality of Antiepileptic Drugs in Sub-Saharan
Africa (QUAEDAf)

DATE CONSIDERED: 29/07/2016

DECISION: Approved unconditionally

CONDITIONS:

SUPERVISOR:

APPROVED BY: 

Professor P Cleaton-Jones, Chairperson, HREC (Medical)

DATE OF APPROVAL: 19/09/2016

This clearance certificate is valid for 5 years from date of approval. Extension may be applied for.

DECLARATION OF INVESTIGATORS

To be completed in duplicate and **ONE COPY** returned to the Research Office Secretary in Room 10004, 10th floor, Senate House/3rd Floor, Phillip Tobias Building, Parktown, University of the Witwatersrand. I/we fully understand the conditions under which I am/we are authorized to carry out the above-mentioned research and I/we undertake to ensure compliance with these conditions. Should any departure be contemplated, from the research protocol as approved, I/we undertake to resubmit the application to the Committee. **I agree to submit a yearly progress report.** The date for annual re-certification will be one year after the date of convened meeting where the study was initially reviewed. In this case, the study was initially reviewed in July and will therefore be due in the month of July each year.

Principal Investigator Signature

Date

PLEASE QUOTE THE PROTOCOL NUMBER IN ALL ENQUIRIES



MRC/Wits Rural Public Health and Health Transitions Research Unit
School of Public Health, Education Campus, 27 St Andrew's Road, Parktown 2193, South Africa
Telephone: +27 11 717 2085 (Johannesburg) +27 13 795 5076 (Acornhoek) www.agincourt.co.za

UNIVERSITY OF THE WITWATERSRAND
STUDY TITLE: Quality of Anti-Epileptic Drugs in sub-Saharan Africa
SPONSOR: Sanofi Pharmaceuticals

PARTICIPANT INFORMATION SHEET FOR DRUG SUPPLIER'S QUESTIONNAIRE

Good Day,

I am Mr/Ms _____ from the MRC/Wits Agincourt Research Unit. We are interested in understanding the quality of anti-epileptic drugs (AEDs), drugs that can be used to help treat people with epilepsy in South Africa and other countries in Africa. Additionally, we are interested in where people can get the drugs and what drugs are available.

As part of this research, we are interested in understanding more about your opinions and understanding of epilepsy and anti-epileptic drugs. If you agree to participate in today's interview, we would like to ask you a very short questionnaire that should take no more than 30 minutes.

We want you to understand that if you agree to do this interview it means:

- a) This interview is completely voluntary, you do NOT have to do this, you can stop at any time, and you can refuse to answer any question. Even if you decide to be in the study now, you may change your mind and stop at any time.
- b) During the interview, we will not ask you any questions that may be used to identify you. In other words, the interview will be anonymous. The data that is collected will be kept in locked cabinets and on password-protected computers with limited access. Information you give us will be kept confidential. We will share your information with other researchers. If you choose to participate, your signed informed consent will be kept separate from your questionnaire and as a result, your responses will not be able to be linked with your identity.
- c) The risks of this study are not any more than those you experience every day.
- d) Doing this interview may not help you individually, but may help people with epilepsy living in different countries in Africa. It is hoped that this research can assist in improving access to quality AEDs in sub-Saharan Africa, including South Africa.
- e) You may ask questions about this research study at any time and can expect truthful answers. You can ask the interviewer or contact Ryan Wagner (for English speakers) at 013-795-5076 or Bernard Silaule (for Shangaan speakers) at 013-708-1420.
- f) If you have questions about your rights as a research participant, or wish to get information, ask questions or discuss any concerns about this study with someone other than the researcher(s), please contact the Human Research Ethics Committee (Medical) of the University of the Witwatersrand at 011-717-2301 or 011-717-1234. Please ask to speak to Professor Peter Cleaton-Jones, the Chair of the Committee. When you call or write, please provide as much

information as possible, including the name of the researcher, and the IRB number at the bottom of this form.

g) By signing this document, you are giving consent to be in the study. You will be given a copy of this form for you to keep and one copy will be kept with the study files. Be sure that questions you have about the study have been answered and that you understand what you are being asked to do. You may contact the researcher if you think of a question later.

UNIVERSITY OF THE WITWATERSRAND
STUDY TITLE: Quality of Anti-Epileptic Drugs in sub-Saharan Africa
SPONSOR: Sanofi Pharmaceuticals

PARTICIPANT CONSENT SHEET FOR DRUG SUPPLIER'S QUESTIONNAIRE

I have read or have had read to me the participant information sheet for this study and have asked all the questions I have at this time.

I understand that the study will involve asking me about my opinions and understanding of epilepsy and medication used to treat epilepsy. All the details and purposes of this study have been explained to me. I understand that I have the right to refuse to participate in the study.

I further understand that:

1. I can withdraw from the study at any time voluntarily and that no adverse consequences will follow on withdrawal from the study.
2. I have the right not to answer any or all questions posed in the interviews and not to participate in any or all of the procedures / assessments.
3. The University of the Witwatersrand Human Research Ethics Committee has approved the study protocol and procedures.
4. All results will be treated with the strictest confidentiality.
5. Only group results, and not my individual results, will be published in scientific journals and in the media.
6. The study scientific team are committed to treating participants with respect and privacy through interviews conducted in private.

I voluntarily agree to participate in this research study.

PARTICIPANT

Printed Name	Signature / Mark or Thumbprint	Date and Time
--------------	--------------------------------	---------------

RESEARCH ASSISTANT

Printed Name	Signature	Date and Time
--------------	-----------	---------------

WITNESS (if participant confirms consent with mark or thumbprint)

Printed Name	Signature	Date and Time
--------------	-----------	---------------

Individual – QuAEDAf Study
Version 1.0; 6 July 2016

Wits HREC#

Page 3 of 3

Annexe 21 : Bandes caractéristiques de spectre ATR-FTIR de carbamazépine en comparaisons de différentes formes cristallines

Forme III	Forme I	Forme II	Forme dihydrate	Forme IV	Interprétation
3466 cm ⁻¹ (7,13) 3464 cm ⁻¹ (30) 3462 cm ⁻¹ (5) 3460 cm ⁻¹ (28) 3455 cm ⁻¹ (26)	3490 cm ⁻¹ (28) 3485 cm ⁻¹ (5,7) 3484 cm ⁻¹ (30)	3485 cm ⁻¹ (7) 3473 cm ⁻¹ (30)	Bande large dû à la présence de molécule H ₂ O (26)	3474 cm ⁻¹ (7,13) 3472 cm ⁻¹ (5)	Élongation de N-H (13) Liaison hydrogen intermoléculaire (26)
3161 cm ⁻¹ (7)	3193 et 3151 cm ⁻¹ (7)	3149 avec épaule à 3182 cm ⁻¹ (7)		3182 et 3149 cm ⁻¹ (7)	
3070, 3021 et 2966 cm ⁻¹ (7)	3051, 3023 et 2926 cm ⁻¹ (7)	3050 et 3024 avec épaule à 3063 cm ⁻¹ (7)		3074, 3052, 3031 et 2971 cm ⁻¹ (7)	
2963,9 cm ⁻¹ (20)		2992.1, 2959.0, et 2926.2 cm ⁻¹ (20)			
-		2874.4 et 2825.2 cm ⁻¹ (20)			
1680 cm ⁻¹ (28) 1677 cm ⁻¹ (5,7) 1676 cm ⁻¹ (30) 1675 cm ⁻¹ (26)	1700 cm ⁻¹ (28) 1688 cm ⁻¹ (7) 1674 cm ⁻¹ (30) 1683 cm ⁻¹ (5)	1690 cm ⁻¹ (7) 1673 cm ⁻¹ (30)	1675 cm ⁻¹ (26) (moins intense dû à la présence de molécule H ₂ O)	1674 cm ⁻¹ (7) 1667 cm ⁻¹ (5)	Élongation de C=O (26) Déformation de N-H (5)
1605 et 1593 cm ⁻¹ (30)	1603 et 1592 cm ⁻¹ (30)	1591 cm ⁻¹ (30)			Bande de C-C Élongation de C=O Déformation de N-H
1386 cm ⁻¹ (7,13) 1383 cm ⁻¹ (30) 1379 cm ⁻¹ (5)	1397 cm ⁻¹ (30) 1396 cm ⁻¹ (7) 1392 cm ⁻¹ (5)	1395 cm ⁻¹ (7) 1393 cm ⁻¹ (30)		1394 cm ⁻¹ (13) 1389 cm ⁻¹ (5) 1394 avec épaule à 1418 cm ⁻¹ (7)	Élongation de C-NH ₂ (13) Déformation de N-H, C-N (5)
1271 cm ⁻¹ moins intense que 1245 cm ⁻¹ (30)	1270 cm ⁻¹ même intense que 1251 cm ⁻¹ (30)	1271 cm ⁻¹ moins intense que 1249 cm ⁻¹ (30)			Vibration de C-N (30)
-				1220 cm ⁻¹ (13)	
-	954 cm ⁻¹ (30) (forte)	954 cm ⁻¹ (30) (faible)			
870 cm ⁻¹ (5) 869 cm ⁻¹ (30)	876 cm ⁻¹ (30)	873 cm ⁻¹ (30)		874 cm ⁻¹ (5)	
850 cm ⁻¹ (30) (faible)	853 cm ⁻¹ (30) (forte)	853 cm ⁻¹ (30)			
765 cm ⁻¹ (13) (singlet)	875 cm ⁻¹ (5) (singlet)			773–765 cm ⁻¹ (13) (doublet)	Déformation H de cycle aromatique (13)

(2) Behme and Brook, 1991 ; (5) Czernicki and Baranska 2013 ; (7) Grezesiak et al., 2003 ; (13) Kipouros et al., 2005 ; (14) Kobayashi et al., 2000 ; (20) Lowes et al., 1987 ; (21) McGregor et al., 2004 ; (24) Ono et al., 2002 ; (26) Otsuka et al., 1999 ; (28) Pöhlmann et al., 1975 ; (30) Rustichelli et al., 2000.

Annexe 22 : Thermogrammes de DSC de différentes formes cristallines de carbamazépine

Forme I	Balayage	Description du thermogramme	Phénomène	Réf.
Chauffage de dihydrate à 140 °C ⁽²⁴⁾ Chauffage de la forme III à 140 °C / 4h ⁽²⁾ Chauffage de la forme III à 165 °C / 2h ⁽²¹⁾ Chauffage de la forme III à 170 °C / 1h ⁽³⁰⁾ Chauffage de la forme III à 170 °C / 2h ⁽¹⁴⁾	10 °C / min ^(2,14,21,24,30) 40 °C / min ⁽²⁴⁾	À environ 191 °C : pic forte endothermique	Fusion de la forme I	(2,14,21,24,30)
Chauffage de la forme III à 150 °C / 3h	20 °C / min	À environ 193 °C : pic forte endothermique	Fusion de la forme I	(7)
Forme II	Balayage	Description du thermogramme	Phénomène	Réf.
Chauffage de dihydrate à 60 °C	10 °C / min	À environ 191 °C : pic forte endothermique		(24)
	40 °C / min	À environ 185 °C : pic faible endothermique	Transition de la forme II à la forme I	
		À environ 191 °C : pic forte endothermique	Fusion de la forme I	
Cristallisation dans solution de cyclohexane	10 °C / min	À environ 176-193 °C : pic endothermique		(20)
	30 °C / min	À environ 182-199 °C : pic endothermique		
Cristallisation dans solution éthanolique (refroidissement)	20 °C / min	À environ 140-160 °C : pic large exothermique	Transition de la forme II à la forme I	(7)
		À environ 192 °C : pic forte endothermique	Fusion de la forme I	
Cristallisation dans solution éthanolique (refroidissement)	40 °C / min	À environ 80 °C : pic exothermique	Présence d'amorphe pendant DSC scanning	(30)
		À environ 185 °C : pic faible endothermique	Transition de la forme II à la forme I	
		À environ 191 °C : pic forte endothermique	Fusion de la forme I	

(2) Behme and Brook, 1991 ; (7) Grezesiak et al., 2003 ; (14) Kobayashi et al., 2000 ; (20) Lowes et al., 1987 ; (21) McGregor et al., 2004 ; (24) Ono et al., 2002 ; (30) Rustichelli et al., 2000.

Forme III	Balayage	Description du thermogramme	Phénomène	Réf.
	2 °C / min ⁽²⁾ 5 °C / min ⁽³⁰⁾	À environ 150-170 °C : pic large endothermique À environ 191 °C : pic forte endothermique	Transition de la forme III à la forme I Fusion de la forme I	(2,30)
	10 °C / min ^(2,14,15,19,21,30) 20 °C / min ⁽⁷⁾ 40 °C / min ⁽³⁰⁾	À environ 174 °C : pic endothermique Pic exothermique suivi pic endothermique à 174 °C À environ 191 °C : pic forte endothermique	Fusion de la forme III Cristallisation de la forme I Fusion de la forme I	
	250 °C / min	À environ 180 °C : pic endothermique	Fusion de la forme III	
				(21)
	Forme IV	Balayage	Description du thermogramme	Phénomène
Évaporation de solution méthanolique à température ambiante avec présence de HPC	5 °C / min	À environ 183 °C : pic large endothermique	Fusion de la forme IV et cristallisation partielle de la forme I	(7)
		À environ 191 °C : pic faible endothermique	Fusion de la forme I	
	20 °C / min	À environ 187 °C : pic large endothermique	Fusion de la forme IV et cristallisation partielle de la forme I	
		À environ 191 °C : pic faible endothermique	Fusion de la forme I	
Dihydrate	Balayage	Description du thermogramme	Phénomène	Réf.
Recristallisation dans solution de 50% d'eau-éthanol ^(14,15,19,24)	10 °C / min	À environ 70 °C : pic large endothermique	Déshydratation	(14,15,19,24)
Suspension de la forme III dans de l'eau distillée et séchage ⁽¹⁴⁾		À environ 191 °C : pic forte endothermique	Fusion de la forme I	(14)
Hydratation de la forme III	10 °C / min	À environ 70 °C: large pic endothermique	Déshydratation	(27)
		À environ 174 °C : pic endothermique	Fusion de la forme III	
		Pic exothermique suivi pic endothermique à 174 °C	Recristallisation de la forme I	
		À environ 191 °C : pic forte endothermique	Fusion de la forme I	

(2) Behme and Brook, 1991 ; (7) Grezesiak et al., 2003 ; (14) Kobayashi et al., 2000 ; (15) Krahn and Mielck, 1987 ; (19) Liu et al., 2013 ; (20) Lowes et al., 1987 ; (21) McGregor et al., 2004 ; (24) Ono et al., 2002 ; (27) Pinto et al., 2014 ; (30) Rustichelli et al., 2000.



Contents lists available at www.sciencedirect.com

Epilepsy Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/epilepsyres



Review article, Basic Research

How to reduce the treatment gap for people with epilepsy in resource-limited settings by innovative galenic formulations: A review of the current situation, overview of potential techniques, interests and limits



Jeremy Jost^{a,b,c,*}, Pierre-Marie Preux^{a,b,c}, Michel Druet-Cabanac^{a,b,c},
Voa Ratsimbazafy^{a,b,c}

^a University of Limoges, School of Medicine and Pharmacy, Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, CNRS FR 3503 GEIST, Limoges, France

^b INSERM UMR s1094, Tropical Neuroepidemiology, Limoges, France

^c CHU, Pole of Public Health, Limoges, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 February 2015
Received in revised form 24 August 2015
Accepted 25 October 2015
Available online 27 October 2015

Keywords:

Epilepsy
Sustained release
Phenobarbital
Sodium valproate
Carbamazepine
Phenytoin

ABSTRACT

Epilepsy is a chronic neurological disease affecting more than 69 million people worldwide, nearly 90% of them in low and middle-income countries (LMICs). In those countries, only four major antiepileptic drugs are commonly used: phenobarbital, carbamazepine, sodium valproate and phenytoin. There are also problems with the accessibility, availability and quality of drugs. The main objective was to review the literature concerning “long” sustained-release formulations of AEDs that have the potential to reduce the number of administrations and help overcome problems of compliance, accessibility and the treatment gap. The main endpoint was a releasing of the active ingredient over more than 24 h. We also assessed the feasibility and acceptability in resource-limited settings. Two drugs were found in unconventional release formulations: carbamazepine and sodium valproate; but they were not “long” sustained release because they required administration once a day. Several techniques were available, including: esterification, transdermal devices, liposomes and polymeric devices preformed or formed *in situ*. *In situ* methods for the preparation of injectable biodegradable microparticles or implants for controlled delivery seemed best suited to the objective. Furthermore, they appear to fulfil the requirements of feasibility and cost. Sodium valproate appeared as well to be a relevant candidate for a “long” sustained release formulation that would improve access to medicines for people with epilepsy in resource-limited settings. .

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

Contents

Introduction.....	50
The treatment gap improvement assumption in developing countries	50
Sustained release formulation features, routes of administration and influencing factors linked to resource-limited settings peculiarities	51
Objectives	51
Primary objective	51
Secondary objective	51
Methods.....	51
Epilepsy and therapeutics.....	51
AEDs and drug formulations	51

* Corresponding author at: UMR 1094-IENT Faculté de Pharmacie 2 rue du Docteur Marcland 87025 Limoges cedex. Tel.: +33 0 6 24 24 67 14.
E-mail addresses: jostjeremy@gmail.com (J. Jost), pierre-marie.preux@unilim.fr (P.-M. Preux), michel.druet-cabanac@unilim.fr (M. Druet-Cabanac),
voa.ratsimbazafy@yahoo.fr (V. Ratsimbazafy).

Results	52
Primary objective	52
Current treatment for oral administration	52
Other routes of administration	53
Secondary objectives	53
Esterification	53
Liposome	54
Transdermal devices	54
Polymeric systems	54
Summary of the different features of sustained models available	55
Discussion	55
At the current time	58
Drug delivery systems, what choice?	58
Which molecule represents the best candidate?	59
Conclusion	59
Conflicts of interest	59
Acknowledgments	59
References	59

Introduction

Epilepsy is a huge health problem that accounts for more than 0.5% of the global burden of disease (Ngugi et al., 2010). It affects more than 69 million people worldwide, of whom about 90% live in resource-limited settings which belong to low- and middle-income countries (LMICs) according to the World Bank income classification (Newton and Garcia, 2012; Ngugi et al., 2010). These data concern lifetime epilepsy (LTE). People with active epilepsy (AE), those who may require a treatment, were estimated to 32.7 million with 83% in developing countries. Rural areas in those regions are deeply impacted with 73% of LTE and 63% of AE. Furthermore, the populations of these countries face some issues which are either absent or less important in high-income countries. These include difficulties related to accessibility, affordability, availability and poor quality of antiepileptic drugs (Cameron et al., 2012; Laroche et al., 2005; Mac et al., 2008), the first three being clearly the most important barriers to the efficient care of epilepsy. In this study, we raised the question of how to reduce the problem of accessibility and thereby improve medication adherence. Broadly, urban areas are usually supplied with sufficient quantities of AEDs and with a choice of suitable molecules recommended by the WHO model list of essential medicines to treat epilepsy (valproic acid, carbamazepine, phenytoin and phenobarbital). Most often, those medications are only available in LMICs mainly due to their affordable cost (Cameron et al., 2012).

However, semi-urban and rural areas are less well supplied and with proportionately fewer health facilities and specialists. The proportion of people with epilepsy (PWE) who require a treatment but do not receive it (called treatment gap) is very high. A recent meta-analysis have shown a treatment gap of over 75% in low income countries (LICs) and over 50% in most lower middle- and upper middle-income countries, with higher figures in rural areas (rate ratio, RR: 2.01; 95% confidence interval, CI: 1.40–2.89) (Meyer et al., 2010). Consequently, treating epilepsy remains more complicated in rural than in urban areas. This represents a high burden in resource-limited settings and some of the factors involved are a poor drug supply and long travel times to reach healthcare facilities (Mbuba et al., 2008). Furthermore, although phenobarbital is a first-line AED and registered on the WHO essential medicines list, it remains a controlled substance. This feature complicates its use (importation, manufacturing, distribution, etc.) and strengthens the treatment gap in countries where it is broadly used (Bhalla et al., 2015).

The treatment gap improvement assumption in developing countries

For almost 70% of PWE, seizures are sufficiently controlled by AEDs. However, this disease is a chronic affection and those drugs cannot definitely cure it. PWE will need to continue taking medications for several years. Adherence to a treatment is even more important for a chronic disease that requires a long-term therapy and a specific drug concentration to be efficient. A report published by the WHO in 2003 has shown that several barriers could compromise adherence: social and economic factors, healthcare system, characteristics of the disease, disease therapies and patient-related factors. Reducing the frequency of doses (French, 1994) and providing a regular, uninterrupted supply of medicines in developing countries (Desai et al., 1998) have been pointed to be relevant interventions to improve adherence to AEDs.

Improving access to care of people with epilepsy in LMICs can be done at several levels. The hypothesis of this paper is directly based on an optimization of existing therapeutics targeted on barriers mentioned above: decreasing the number of administrations of a drug by using long sustained release forms may improve adherence and contribute to reduce the accessibility issue. This new formulation could also contribute to minimize the impact of an irregular drug intake with often long therapeutic windows that can dramatically disturb the steady-state condition, leading to a potential therapeutic failure. The purpose of this innovative therapeutic is mainly focused on barriers for the treatment of non-communicable diseases found in resource-poor settings. A sustained release form could have a direct and/or indirect positive influence on several factors that affect adherence: socio-economic related factors (e.g., long distance from treatment settings (Elechi, 1991)); health system-related factors (e.g., irregular or poor drug supply (Elechi, 1991)); condition-related factors (e.g., forgetfulness (Garnett, 2000); memory deficits (Hargrave and Remler, 1996)). In addition, a “long” sustained release form could be relevant to minimize the oversight of taking the drug.

This assumption not only concern the improvement for PWE in LMICs but also all patients with a chronic disease and although our researches are focused on developing countries, the usefulness of such forms could not be limited to these parts of the world. Moreover, this improvement is conceivable for new molecules such as third or fourth generation AEDs but the cost of new formulated drugs would be even more expensive considering the cost of active ingredients except for those that have generics. To complete, a study carried out in 2009 in 40 developing countries has shown that generic medicines for chronic conditions were significantly

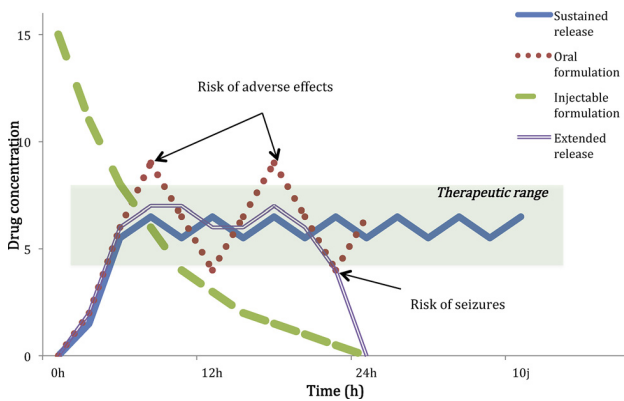


Fig. 1. Advantages of sustained release form.

less available than medicine for acute conditions and AEDs were part of the most concerned (Cameron et al., 2011). Considering the features of the target population that might be deeply impacted by such formulation, we have focused our research objectives only on first line AEDs prescribed in the developing world.

Sustained release formulation features, routes of administration and influencing factors linked to resource-limited settings peculiarities

The drug delivery system is a very important part of any strategy to cure or manage a disease. Sustained release minimizes the number of drug administrations and therefore reduces the number of units required. This concept is illustrated in Fig. 1.

The therapeutic efficacy of a drug is closely linked to its pharmacological activity but also depends on the path of the drug from the site of administration to the target site. This effectiveness can be modulated during the distribution phase especially by the delivery mode. Indeed, the delivery system needs to ensure the stability and optimum bioavailability of the active molecule (Kumar et al., 2012) especially under tropical conditions.

Concerning the appropriate route of administration for a sustained release formulation, several options could be assessed. The enteral pathway (delivered through the gastrointestinal tract) could not offer the opportunity to release a drug for several days or weeks. The parenteral and transdermal routes have this particularity and could be designed for this purpose. Releasing directly in the central nervous system (epidural, intracerebral and intracerebroventricular) may have some interest for epilepsy management but clearly not for a large scale utilization and even more in resource-limited settings.

The sustained release mode is particularly interesting for epilepsy, as it allows for minimization of blood fluctuations and then pharmacokinetic fluctuations. The best practices to manage epilepsy require among other things therapeutic drug monitoring (TDM) in order to adapt correctly an anticonvulsant treatment. However, this practice is strongly linked to available health resources. In developed countries, the health system and resources could reach the gold standard in the management of almost all diseases, but in resource-limited settings the situation is dramatically different and health priorities could not be compared. Unfortunately, TDM is far to be the top priority in the management of epilepsy in LMICs.

To be efficient in developing countries, the release of active ingredient must be stable for at least two weeks or a month. This hypothesis is based on the observation that patients in rural areas travel only occasionally to major cities for numerous reasons (cost and scarcity of transport, difficult access roads, etc.). Therefore, treatment coverage effective over two weeks or one month in a

single administration would reduce poor adherence due to the distance barrier.

A real difficulty in this approach is that AEDs have a narrow therapeutic/toxic range. Any new formulation must release drug reliably over time, even in tropical conditions. Moreover, a formulation to be used in LMICs should have a favorable cost/effectiveness ratio. Another advantage of sustained release formulations is minimization of the administered quantity, potentially reducing the daily-cost treatment. Consequently, the manufacturing methods and the excipients must be determined keeping cost in mind.

To try to find the most appropriate formulation for this purpose, a literature review of a sustained release galenic forms formulation was achieved, correlating the specificities of each form with specificities of epilepsy treatment.

Objectives

Primary objective

The primary objective was to collect all the available data concerning sustained release antiepileptic drug formulations that currently exist. The main endpoint was a releasing of the active ingredient for more than one day.

Secondary objective

The secondary objective was to identify all the methods used to develop this type of medication for the treatment of epilepsy, particularly regarding the peculiarities of developing countries (acceptability of this new approach to manage epilepsy, cost, stability under tropical conditions, etc.).

Methods

The examination of the literature was performed from November 2012 to January 2013 without time or language restriction. The following online databases were examined: Medline/PubMed, ScienceDirect (Elsevier), Google Scholar and the "Système Universitaire de Documentation" (Sudoc) catalogue, a French collective catalogue created by higher educational and research libraries. The review was conducted in three stages.

In step one, we searched for an association of several keywords. In Medline, these keywords were combined together by the Boolean operators OR and AND. All the keywords belonged to the Medical Subject Headings (MeSH) thesaurus. The literature search was adapted for the other databases. Two groups of keyword association were made, as detailed below:

Epilepsy and therapeutics

The combinations were the descriptors "drug delivery system", "extended release form" and "sustained release preparation", combined with one of the following words: "epilepsy", "antiepileptic drugs", "phenobarbital", "valproic acid", "phenytoin" and "carbamazepine". The descriptor "extended release form" does not appear in the MeSH thesaurus. We adopted it because it was sometimes used.

AEDs and drug formulations

We combined the following drugs "phenobarbital", "valproic acid", "phenytoin" and "carbamazepine" with "epilepsy" and "antiepileptic drugs", as well as sustained release formulations delivering active ingredient over several days: "transdermal

Table 1
Descriptors and qualifiers.

Descriptors (MeSh terms)	Qualifiers, 2013
Epilepsy	"therapy", "drug therapy"
Antiepileptic drugs	"administration and dosage", "organization and administration", "pharmacokinetics", "therapeutic use"
Sustained release preparation	"administration and dosage", "organization and administration", "pharmacokinetics", "therapeutic use"
Drug delivery system	"administration and dosage", "organization and administration", "pharmacokinetics", "therapeutic use"
Phenobarbital	"administration and dosage", "organization and administration", "pharmacokinetics", "therapeutic use"
Phenytoin	"administration and dosage", "organization and administration", "pharmacokinetics", "therapeutic use"
Valproic acid	"administration and dosage", "organization and administration", "pharmacokinetics", "therapeutic use"
Carbamazepine	"administration and dosage", "organization and administration", "pharmacokinetics", "therapeutic use"
Esterification	"methods", "drug effects"
Transdermal patches	"organization and administration", "therapeutic use", "utilization"
Liposomes	"administration and dosage", "organization and administration", "pharmacokinetics", "therapeutic use"
Microspheres	"methods", "pharmacology", "therapeutic use"
Drug implant	"administration and dosage", "organization and administration", "pharmacokinetics", "therapeutic use"

patches", "esterification", "liposomes", "microspheres" and "drug implant".

In the search engine PubMed, the qualifiers were associated with MeSh terms (Table 1).

In the second step, we excluded publications not relevant to our objective by scanning available abstracts and/or titles. Finally, in the third step, we selected only those articles dealing with systemic release of an active ingredient over a period longer than 24 h. We excluded costly and technically demanding means of local administration such as brain delivery.

Results

Primary objective

A total of 54 combinations of keywords were derived, as summarized in Table 2, which also shows the number of results per combination and selection step (steps 1, 2 and 3).

The literature review identified 227 publications with the different keyword combinations. The different databases revealed many duplicate studies, which were excluded to leave 150 citations. Among these, only 14.6% (22) dealt with the four major antiepileptic drugs (phenobarbital, carbamazepine, phenytoin and sodium valproate). The other generations of antiepileptics, such as the second generation, ethosuximide (Hsiao et al., 2012), the third generation, gabapentine (Gabapentin Extended-Release—Depomed, 2007), oxcarbazepine (Steinhoff and Wendling, 2009), felbamate (Lian et al., 2000) and the fourth generation, levetiracetam (Peltola et al., 2009; Stockis et al., 2010; Ulloa et al., 2009), lamotrigine (Biton et al., 2013; Błaszczyk and Czuczwar, 2010; Naritoku et al., 2007) and zonisamide (Uthman et al., 2004), were not included in our results. Finally, none of the studies, which have been published, were included in the literature review according to the main endpoint that was a releasing of the active molecule over one day.

A flowchart summary of the literature search is shown in Fig. 2.

Current treatment for oral administration

At present, the only sustained release formulation contains both sodium valproate (Bialer, 2007; Chakraborty et al., 2009; Genton, 2005; Kernitsky et al., 2005; Leppik and Hovinga, 2013;

Table 2
Keyword combination results in number of references (step by step).

	Antiepileptic drug			Epilepsy			Phenobarbital			Carbamazepine			Valproic acid			Phenytoin			Total			
	Step 1	Step 2	Step 3	Step 1	Step 2	Step 3	Step 1	Step 2	Step 3	Step 1	Step 2	Step 3	Step 1	Step 2	Step 3	Step 1	Step 2	Step 3	Step 1	Step 2	Step 3	
Sustained release form	4	0	0	10	0	0	1	1	0	14	1	0	21	0	0	3	2	0	53			
Extended release form	5	0	0	20	4	0	15	1	0	15	1	0	23	1	0	2	0	0	65			
Drug delivery system	1	0	0	2	0	0													3			
Esterification																						
Liposomes	2	1	0	2	0	0				2	1	0	3	0	0	1	0	0	10	2	0	
Transdermal device																						
Microspheres	2	1	0	1	0	0				11	8	0	1	0	0	1	0	0	18	10	0	
Drug implant										42	11	0	48	1	0	7	2	0	150	22	0	
Total	14	2	0	35	4	0	42	11	0	42	11	0	48	1	0	7	2	0	150	22	0	

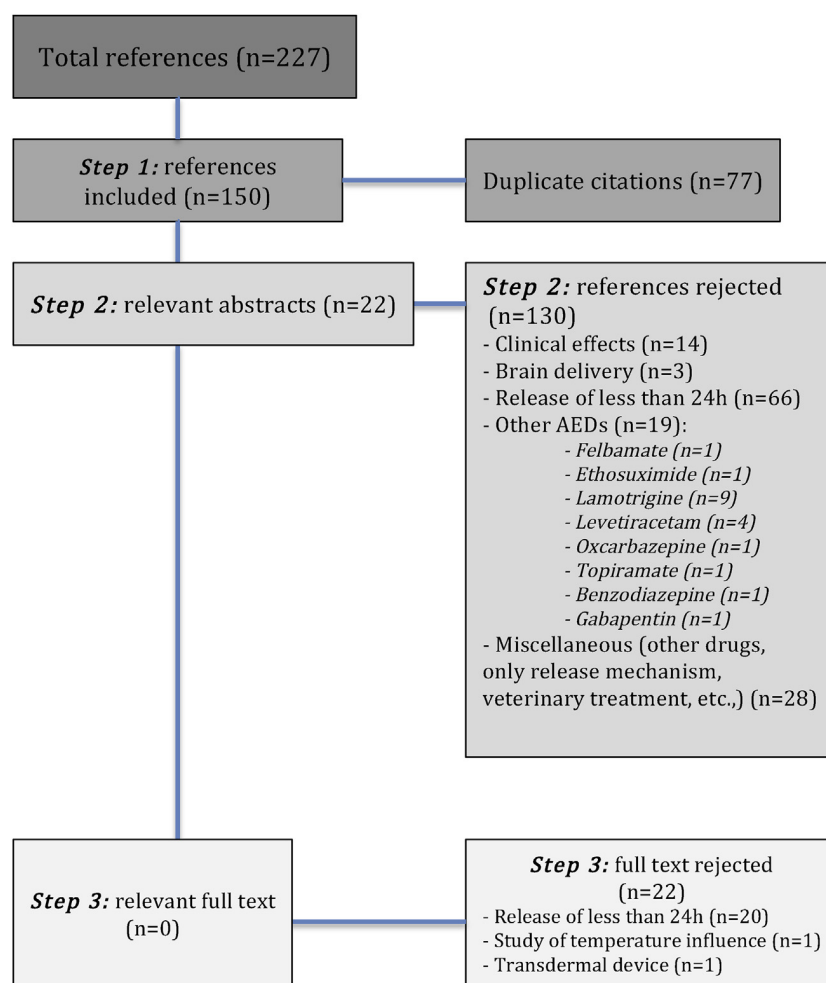


Fig. 2. Flow chart of the literature search.

Longo, 2005; Verrotti et al., 2007) and carbamazepine (Barakat and Radwan, 2006; Barakat et al., 2009; Bialer, 2007; El-Mallakh et al., 2010; Ficker et al., 2005; Ginsberg, 2006; Mirza et al., 1998; Protass, 2006; Weisler, 2005). It is an extended release formulation with duration of release of less than 24 h.

Studies describing treatments for veterinary use, and those dealing only with processes and manufacturing methods for sustained formulations were not included. Similarly, clinical assessments of sustained release formulations (e.g., carbamazepine and sodium valproate) were not included because they were galenically designed for daily release only.

Other routes of administration

Some studies showed that release over one week was possible (Guerin et al., 2004; Stein et al., 2000), but they dealt only with brain delivery (Guerin et al., 2004; Halliday et al., 2012; Kou et al., 1997; Stein et al., 2000; Tamargo et al., 2002). Brain delivery has been studied several times, particularly with phenytoin and levetiracetam and allows for release over a number of days. However, these methods were not included in our study, and were exclusion criteria in the literature review.

Publications that reported development of first generation AEDs are identified by molecule and by type of formulation in Table 3. Although they concerned the AEDs found in LMICs, these studies did not reach the main criterion of releasing over a period longer than one day.

Secondary objectives

We have identified several methods used to develop this type of medication and that could be adapted to the treatment of epilepsy.

Several existing and approved formulations potentially offered release over a period of more than 24 h, more precisely over several weeks to months. Among those identified were esterification, transdermal devices, liposomal forms and polymeric forms. The latter could be divided into two groups: preformed polymers in which the polymer and the molecule are combined before administration (Halliday et al., 2012; Moneghini et al., 2000; Pepic et al., 2013), and *in situ* polymers where the formation of the matrix containing the active molecule is in the body at the time of injection (Ahmed et al., 2012; Hatefi and Amsden, 2002; Jain et al., 2000; Kranz and Bodmeier, 2007; Leong and Langer, 1988; Packhaeuser et al., 2004; Perez-Marrero and Tyler, 2004; Rungsevijitprapa and Bodmeier, 2009; Uhrich et al., 1999).

Esterification

An ester bond is the condensation of a free hydroxyl group (OH) with a carboxylic acid group (COOH) of a saturated fatty-acid; resultant compound is then dissolved in natural oil. Once injected, the product is slowly hydrolyzed with a releasing of the active molecule on one side and the fatty-acid group on the other side. Only phenobarbital has a free hydroxyl group that could be used for this. Sodium valproate and phenytoin also have a hydroxyl group. However it is functionalized in the carboxylic acid group and could not

Table 3
Results of phase 3 of the literature review.

	Molecule	Formulation	Release duration (h)
al-Helw et al. (1998)	PB	Microsphere	≤24
Barakat et al. (2009)	CBZ	Microsphere	≤24
Barakat and Yassin (2006)	CBZ	Liposphere	≤24
Barakat and Radwan (2006)	CBZ	Microsphere	≤24
Bialer (2007)	VPA/CBZ	NA	≤24
Bialer et al. (2007)	VPA	NA	≤24
el-Helw and el-Said (1988)	PB	Beads	≤24
Filipović-Grcić et al. (2003)	CBZ	Microsphere	≤24
Fisher and Ho (2002)	VPA/CBZ/PHY/PB	NA	≤24
Galal et al. (2004)	CBZ	Microsphere	≤24
Genton (2005)	VPA	Microsphere	≤24
Gosselin et al. (2003)	CBZ	Microsphere	≤24
Jalil and Nixon (1990)	PB	NA	≤24
Jalsenjak et al. (1976)	PB	Microsphere	≤24
Karakasa et al. (1994)	PHY	Microsphere	≤24
Moneghini et al. (2000)	CBZ	Microsphere	≤24
Passerini et al. (2002)	CBZ	Microsphere	≤24
Pepic et al. (2013)	CBZ	Microsphere	≤24
Perucca (2009)	CBZ	NA	≤24
Rajkumar and Bhise (2010)	CBZ	Microsphere	≤24
Senjkovic and Jalsenjak (1981)	PB	Microsphere	≤24
Sommerville (2006)	VPA/CBZ/PHY	NA	≤24
Traue and Kala (1984)	PB	Microsphere	≤24
Uno et al. (1984)	PB	Microsphere	≤24
Voellmy et al. (1977)	PB	Microsphere	≤24
Wheless and Venkataraman (1999)	CBZ	NA	≤24

NA: not applicable; CBZ: carbamazepine; PB: phenobarbital; VPA: valproic acid; PHY: phenytoin.

be involved in an esterification reaction. Assessment of the stability, toxicity and safety must be performed after the esterification reaction. Due to the length of the aliphatic chain of the linked fatty acid, the overall system will have more or less a lipophilic tropism. Thus, administration can be more painful than a form with a higher hydrophilic tropism (Spanarello and La Ferla, 2014). This aspect could influence the compliance and must be taken into account for the acceptability of such a form.

The esterification method is reported for no AED other than phenytoin, and in only one study (Scriba and Lambert, 1999) involving the prodrug phenytoin, 3-hydroxymethylphenytoin. Generally, this method is used in neurology for delivery of antipsychotics such as fluphenazine enanthate and decanoate, haloperidol decanoate, clopenthixol decanoate and flupenthixol decanoate (Jann et al., 1985).

Liposome

A liposome is an artificial particle formed by phospholipid molecules, consisting of a double layer similar to a natural biological membrane, enclosing an aqueous core containing the active molecule. It is possible to vectorize the liposome by incorporating in the amphiphilic bilayer, a protein (e.g., monoclonal antibody) that can recognize a specific receptor expressed in the desired therapeutic action site. The primary purpose of a liposome is not to increase the duration of the presence of an active molecule in the blood stream, although it is possible to consider it (Allen and Cullis, 2013). These methods are rather designed to deliver higher doses of active ingredients while minimizing side effects as is the case with liposomal amphotericin to minimize its nephrotoxicity or liposomal doxorubicin for cardiac toxicity. Liposomes have a relatively poor stability over time. Most of the existing liposomal drugs are either stored under refrigeration or reconstituted extemporaneously with specific conditions.

No anticonvulsant drug was linked with a liposomal technique. This method is commonly used for anti-cancer, anti-fungal and antibiotic drugs, the delivery of gene medicines, and of anaesthetics and anti-inflammatory agents (Allen and Cullis, 2013).

Transdermal devices

This method allows maintaining effective and stable plasma levels of active ingredients over time. Their use is simple and can significantly decrease the number of administration. The transcutaneous route is useful for avoiding the hepatic first-pass metabolism and thus the doses administered per unit of time should be reduced compared to oral route, which tends to theoretically decrease the occurrence of adverse effects. Moreover, in case of intolerance, the device can easily be removed to stop the release of the active ingredient.

The main disadvantages of these devices are related to the fact that the releasing rate of the active ingredient depends on many factors such as the skin condition and its thickness, hairiness, sweating, etc. Developing countries are mostly situated in tropical and subtropical areas where the rate of sunshine, temperature and humidity are very high. A repeated and intense exposure to these variables leads to a risk of degradation of the molecule (photodegradation and/or thermodegradation). We can mention other sophisticated devices but as a result more expensive, such as iontophoresis and electroporation belong to transdermal device forms, but in this study we have decided to only mention them in this section in order to be exhaustive, but we have decided to not discuss their usefulness for the treatment gap in LMICs mainly due to the fact that they are too expensive, highly complicated to use and with a low interest for AEDs administration in a sustained manner.

Subcutaneous and transdermal devices were used for end-life palliative care, for example, delivering phenobarbital and midazolam. At present, this method is employed for analgesics (e.g., fentanyl), nicotine withdrawal, etc.

Polymeric systems

Polymeric formulations came closest to meet the main endpoint and satisfying the primary objective. They are used in many medical fields. Several existing formulations used polymeric matrices to release the active ingredient over periods ranging from two weeks to several months (Table 5).

Table 4
Comparisons between several sustained release formulations.

Galenic form	Duration of release	Routes of administration	Cost	Qualification for administration	Qualification for preparation	Main drawbacks
Esterification	0.5–1 month	oral/IM/IV/SC	High	No	No	Inapplicable to all molecules, efficacy assessment needed
Transdermal device	Few days	Cutaneous	Low to moderate	No	No	Stigmatisation, environmental influences
Liposomes	Few days	IV	High	No	yes	Low reproducibility, not stable
Polymeric system						
Pre-formed						
Implant not biodegradable	1 month–3 years	IM/SC	Moderate	Yes	No	Pain, delivery devices
Implant biodegradable	1–3 months	IM/SC	Moderate	Yes	No	Pain, delivery devices
Microsphere	0.5–4 months	IM/SC	Moderate	No	No	batch-to-batch variability
In situ formed						
Implants	0.25 to 6 months	IM/SC	Low	No	No	“burst” effect
Microsphere	0.5 to 4 months	IM/SC	Low to moderate	No	No	“burst” effect

Many polymer systems have been developed for parenteral administration, including preformed or *in situ* formed biodegradable or non-biodegradable devices (implants and microparticles). *In situ* forming devices are based on a drug-containing polymer semi-solid or solution, which after administration into the body via a syringe undergo chemical or physical change to form a unit implant for the controlled drug delivery. This could be compared as a drug reservoir releasing the molecules continuously at a determined rate. They can be delivered as a solution, which forms a monolithic system in the body (*in situ* forming implants) or a multiparticulate system (*in situ* forming microparticles). These matrices allow constant release over long periods. However, several considerations must be taken into account: technical demands, manufacturing methods that can be deleterious to the molecules and the cost.

Preformed implants are administered by subcutaneous or intramuscular injection involving minor surgery or using a trocar. Implantation requires trained personnel and aseptic conditions. In addition, non-bioassimilable forms must be explanted after release of the active ingredient (Bochot et al., 2011; Mommers et al., 2012). Furthermore, a number of adverse effects such as migration of the implant may cause paresthesia or intense local inflammatory reactions. Concerning preformed microparticles, they are dispersed into a solvent before the administration, generally with a high viscosity, that could be painful and where manufacturing remains difficult and poorly reproducible.

In situ forming devices (microparticles or implant) have the advantage that administration does not require surgery or even special delivery devices—a simple needle is sufficient in most cases (Patel, 2010). They offer several advantages in comparison to preformed polymeric controlled delivery devices such as less invasive and painful, improving the patient compliance. Then, their production is easier and thus lowers the investment and manufacturing cost (Packhaeuser et al., 2004). Another important factor of these formulations that could be a limit in the management of epilepsy is the *burst* effect. It represents a concentration peak of the drug released during the time needed for generation of the solid matrix. This peak may be unhelpful in epilepsy management but could be controllable by optimizing the polymer formulation. This technic has been used for example, for controlled delivery of hormones such as gonadotropin, leuporelide (Perez-Marrero and Tyler, 2004) and other small molecules such as diclofenac, and theophylline. One interesting advantage of this technology is the low manufacturing cost due to the absence of expensive polymers (Matschke et al., 2002).

Summary of the different features of sustained models available

These formulations features are summarized and compared in Table 4.

The average costs of these potential new formulations are hardly evaluable although being a cornerstone for their usefulness in LMICs. The Table 5 below described several (not exhaustive) brand medicines with a marketing authorization in France that used these technics for the delivery mode. Only few molecules have equivalence between an immediate release and a long sustained release form for the same indication that allow a relevant cost comparison. More than 60% among these cases allow a minimization concerning the daily cost ranging from –13% (aripiprazole in schizophrenia management) to –83% (etonogestrel for contraception). Two antipsychotics used for schizophrenia have an unfavorable daily cost (+55% to +81%) compared to its equivalent immediate release formulation. In this typical case, this reformulation has been designed to improve the therapeutic compliance for poor-controlled patients with psychiatric disorders, without precisely aiming at a price control. The contraceptive therapy with the vaginal ring has also a higher daily cost (+34%), but this result needs to be balanced by the considerable number of drugs available on the market and the free price-setting that disturb the cost comparison with the sustained release form. Furthermore, transdermal devices remain interesting to improve adherence but as example for hormone replacement therapy it has no interest in an economical point of view.

Discussion

Sustained release formulations have been used for some time to enhance therapeutic response. Indeed, adherence could be improved by a monthly or weekly dose rather than a daily dose. Moreover, they allow to achieve much more stable and consistent plasma levels of active ingredient compared to immediate release forms. This reduction in variation of plasma concentration is important in the management of epilepsy. In the situation of a fully adherent patient suffering from a chronic disease, the background treatment leads to a steady state condition. With a constant and defined dose which is regularly administered, the plasma level depends only on the volume of distribution of the AED. This pharmacokinetic variable is a fictive compartment where the drug has to distribute, to be at the same concentration than in blood. The apparent volume of distribution (expressed in L/kg) is respectively 0.5–1.0 for Phenobarbital, 0.5–0.8 for phenytoin, 0.8 for carbamazepine and 0.15 for sodium valproate (Vajda and Eadie, 2014).

Table 5
Description of several sustained release formulations available in France, and a daily-cost evaluation comparing immediate and sustained release forms.

Active molecule	Sustained-release formulation					Immediate release formulation					% extra-cost of the SR form		
	Example of brand-name medication of sustained release	Indications ^c	Route of administration	Matrix of the SR	Dosing frequency for sustained release form	Smallest dosage (mg)	Cost ^b (\$US)	Smallest frequency of the maintenance SR dose (lowest dose available) ^f	Daily cost of the SR form (\$US)	SR and IR forms for the same indication? ^d		Lowest maintenance IR dose (mg) ^e	Cost ^b of the smallest dosage of the IR form (corrected for dosing in mg) (\$US)
Parenteral administration													
<i>Esterification, formulated, oil-based injections</i>													
Flupenthixol decanoate	Fluanxol depot [®]	Schizophrenia	IM	Natural oil	Every 2–3 weeks	20	1.8	20 mg/15 days	0.1	NA			
Haloperidol decanoate	Haldol decanoate [®]	Schizophrenia	IM	Natural oil	Once a month	50	3.6	100 mg/30 days	0.1	Yes	5	0.03 (1)	0.2
Testosterone enanthate	Androtardyl [®]	Hormone therapy	IM	Natural oil	Every 2–4 weeks	250	10.1	250 mg/15 days	0.7	No			
Zuclopenthixol decanoate	Clopixol depot [®]	Schizophrenia	IM	Natural oil	Once a month	200	7.5	200 mg/30 days	0.3	Yes	20	0.15 (10)	0.3
<i>Injectable drug suspensions</i>													
Aripiprazole	Abilify maintena [®]	Schizophrenia	IM	Mannitol/Carmellose	Once a month	300	292.7	300 mg/30 days	9.8	Yes	15	3.74 (5)	11.2
Medroxyprogesterone	Depo-Provera [®]	Hormone therapy	SC	Macrogol 4000/Polysorbate 80	Every 3 months	150	2.9	150 mg/90 days	0.03	No			
Methylprednisolone	Depo-Medrol [®]	Steroid therapy	IM	Macrogol 4000	Every year	80	15.5	80 mg/365 days	0.04	Yes	5	0.09 (5)	0.09
Olanzapine	Zyphadera [®]	Schizophrenia	IM	Mannitol/Polysorbate 80	Every 2–4 weeks	300	218.8	300 mg/30 days	7.3	Yes	10	1.64 (5)	3.3
Paliperidone	Xeplion [®]	Schizophrenia	IM	Macrogol 4000/Polysorbate 20	Once a month	25	108.3	25 mg/30 days	3.6	No			
Microspheres													
Lamotrigine	Somatuline [®]	Acromegaly	IM	Polymeric PLGA	Every 2 weeks	30	716.7	30 mg/15 days	47.9	No			
Leuproreline	Enantone [®]	Prostate cancer	IM	Polymeric PLGA	Every 1–3 months	3.75	137.1	3.75 mg/30 days	4.6	No			
Octreotide	Sandostatine [®]	Acromegaly	IM	Polymeric PLGA	Once a month	10	1226.8	10 mg/30 days	40.9	No			
Risperidone	Risperdal consta [®]	Schizophrenia	IM	Polymeric PLGA	Every 2 weeks	25	110.7	25 mg/15 days	7.4	Yes	4	0.34 (1)	1.35
Triptorelin	Decapeptyl [®]	Prostate cancer	IM	Polymeric PLGA	Every 1–6 months	3	134.3	3 mg/30 days	4.5	Yes	0.1	6.00 (0.1)	6.00
In situ forming implants													
Leuprorelinde	Eligard [®]	Prostate cancer	SC	Polymeric PLGA/N-methyl-2-pyrrolidone	Every 1–6 months	7.5	132.8	7.5 mg/30 days	4.4	No			

Table 5 (Continued)

Active molecule	Example of brand-name medication of sustained release	Indications ^c	Route of administration	Matrix of the SR	Dosing frequency for sustained release form	Brand-name medication example features			Immediate release formulation				
						Smallest dosage (mg)	Cost ^b (\$US)	Smallest frequency of the SR dose (lowest maintenance dose available) ^c	SR and IR forms for the same indication ^d	Lowest maintenance IR dose (mg) ^c	Cost ^b of the smallest dosage of the IR form (corrected) (corresponding dosage in mg) (\$US)	Daily cost of the IR form (\$US)	% extra-cost of the SR form
Preformed implants													
Biodegradable and bioassimilable													
Busereline	Bigonist [®]	Prostate cancer	SC	Polymeric PLGA	Every 2 months	6.3	307.9	6.3 mg/30 days	No				
Goserelin	Zoladex [®]	Prostate cancer	SC	Polymeric PLGA	Once a month	3.6	132.7	3.6 mg/30 days	No				
Ablation needed													
Etonogestrel	Nexplanon [®]	Hormone therapy	SC	Polymeric ethylen/vinyle acetate	Every 3 years	68	116.9	68 mg/3 years	Yes	0.075	0.62 (0.075) (a)	0.62	-83%
Other routes of administration for systemic effect													
Transdermal devices													
Estradiol	Dermestri [®]	Hormone replacement therapy	Transdermal	Patch	Every 4 days	0.025	0.9	0.025 mg/3 days	Yes	1 mg	0.07 (1) (b)	0.07	+68%
Fentanyl	Durogesic [®]	Pain killer	Transdermal	Patch	Every 72 hours	0.012	2.9	0.012 mg/3 days	NA				
Scopolamine	Scopoderm [®]	Motion sickness	Transdermal	Patch	Every 72 hours	1.5	7.4	1.5 mg/3 days	NA				
Preformed implants													
Biodegradable and bioassimilable													
Dexamethasone	Ozurdex [®]	Ophthalmology	Intravitreal	Polymeric PLGA	NA	0.7	1162.4	NA	NA				
Ablation needed													
Etonogestrel Ethinylestradiol	Nuvaring [®]	Hormone therapy	Vaginal	Polymeric ethylen/vinyle acetate	Once a month	11.7 2.7	15.2	11.7 mg/30 days	Yes	0.15	0.33 (0.15/0.02) (c)	0.33	+34%

NA: not applicable; IM: intramuscular; SC: subcutaneous; SR: sustained release; PLGA: poly(lactic-co-glycolic acid).
 (a) The price of the immediate release was the average price of oral combined contraceptive therapy (Cerazette[®]) composed of desogestrel (desogestrel is converted to its active agent, etonogestrel), at time of writing.
 (b) The price of the immediate release was the average price of oral hormone replacement therapy (Oromone[®]) composed of estradiol, at time of writing.
 (c) The price of the immediate release was the average price of oral combined contraceptive therapy (Desobel[®]) composed of ethinylestradiol – desogestrel (desogestrel is converted to its active agent, etonogestrel), at time of writing.
^a Available in Europe.
^b Cost of one unit of dose specified of the brand-name medication proposed as example, from <http://base-donnees-publicque.medicaments.gouv.fr/> at time of writing, exchange rate: 1€ = 1.11742 \$US, unless otherwise noted.
^c According to marketing authorization in France, prescribing information, from <http://base-donnees-publicque.medicaments.gouv.fr/> at time of writing.
^d The immediate release formulation is the brand name-medication corresponding to the equivalent brand name-medication of the sustained release from the same pharmaceutical company.

This volume is constituted by different tissues including brain tissue. Lipophilic drugs are likely bound to body tissue composed with lipids where they can exert their action if the patient does not express any protein able to expel the drug out, leading to a pharmacoresistance. The parameter representing tropism for the brain is the lipophilic/hydrophilic profile of the active ingredient. To determine the solubility feature of a compound, the partition coefficient ($\log P$ octanol–water) is commonly used. It represents the ratio of concentrations of an un-ionized compound in two phases of immiscible solvents (water and *n*-octanol) at equilibrium. For the four major antiepileptic drugs found in LMICs, values of $\log P$ are 1.41 for phenobarbital, 2.15 for phenytoin, 2.77 for carbamazepine and 2.80 for sodium valproate (Loiseau et al., 1984). A negative value of $\log P$ means a hydrophilic feature and for a positive value, the higher the value is, the more the molecule is lipophilic. So those antiepileptic drugs tend to have a lipophilic tropism. The distribution of the drug into tissues is mandatory in the registration of a new drug. However, in this case, the lipophilic/hydrophilic ratio will not be impacted, as well as the volume of distribution, the steady-state condition, the bound/unbound ratio and the half-life of the active ingredient. The pharmacokinetic variable which will be modified will be the time needed to reach the steady-state condition.

The relevance of an optimal drug monitoring for patients suffering from epilepsy is closely linked to a good adherence. In developing countries, even more in rural areas where this treatment gap could be over 90%, fluctuations in drug pharmacokinetics are sharper and could lead to a therapeutic failure that enhance mistrust on conventional medicines. Furthermore, in optimal conditions, the time needed to reach the steady-state condition is relatively long for those drugs; ranging from 12 to 24 days for phenobarbital; 2 to 4 days for carbamazepine, 5 to 17 days for phenytoin, 2 to 4 days for sodium valproate (Patsalos et al., 2008). This feature enhanced the difficulties to perform a TDM (at the current time) when a drug supply could not be assumed continuously and shortage could exceed several days, or months.

All of these practices are expensive and in resource-limited settings TDM is almost never realized and even less a care priority. On the other hand, drug-resistance does not represent an objective that such drug formulation has to solve or improve. It aims to modulate the distribution stage of the drug by improving technical features of the drug delivery system but not the pharmacological mechanism of the drug.

In a different perspective the risk of missed doses could be a drawback caused by this kind of formulation; indeed, it is easier to remember a drug taken daily than an injection once a month or even less often. This information is even more important in LMICs where traditional practices are important and negative beliefs concerning “occidental therapy” remain firmly rooted. Many constraints are inherent to developing countries, and when developing such a new formulation applicable there, it is essential to take account of this factor.

Furthermore, the costs of manufacturing, distribution and storage of the final form must be as low as possible. The daily cost of treatment is one of the most limiting factors when developing drugs in LMICs. The associated factors such as importation expenses if the production technology is not available in the country concerned, and storage costs if volume of the final device is important, must not be forgotten.

At the current time

We conducted an extensive review of the literature on sustained release formulations of antiepileptic drugs. At present, the only available medications are sodium valproate and carbamazepine. However, these galenic forms are designed for a daily delivery and allowed a drug release over 24 h but no longer.

Some studies have shown that releasing AEDs over one week is possible, but only with brain delivery. Brain implantation of a bio-erodable polymer such as poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) (PLGA) allows a steady release of active ingredient directly into the brain, avoiding the Blood Brain Barrier issue. It is one of the best ways to treat epilepsy effectively, enhance adherence, and reduce blood concentration fluctuations. It also allows administration of a higher dose of antiepileptic drug with fewer systemic side effects. However, it requires neurosurgical capability and stringent aseptic conditions. These requirements are relatively easily reached in high-income countries, but conditions are much less favorable in resource-limited settings and it is unthinkable to develop this method for an optimal use in such conditions.

There are several alternatives to these technical methods, and the literature review highlighted several study pathways for the development of a new sustained release drug formulation for epilepsy management.

Drug delivery systems, what choice?

An attractive site for drug delivery is the easily accessible skin. Furthermore, the $\log P$ values for these AEDs are compliant for the transdermal drug delivery, which need to be between 1.0 and 4.0 but the accuracy of the release rate is unacceptable for drugs with a narrow therapeutic range (Chandrashekar and Shobha, 2008). Another important fact is that external applications, such as patches, could strengthen the stigma of this disease. Indeed, they are visible and are therefore less usable unless the administration site could be discreet and normally covered by clothing. Stigmatisation is an important issue in LMICs where epilepsy is not well known and poorly understood. For example, in Madagascar epilepsy is compared as the manifestation of evil and strong religious beliefs that surround epilepsy. Consequently PWE are deeply rejected and exposed to dangerous practices (Ratsimbazafy et al., 2012). Methods that could minimize this factor, such as invisible bioadhesive devices, could be effective and accepted, with an interesting and favorable economic potential (Padula et al., 2007). However, external formulations do not reduce inter-individual variability. Skin conditions, sweating and exposure to the sun are all problems for reproducible release that led to reject this pharmaceutical form for epilepsy treatment. In addition, according to the Food and Drug Administration rules for transdermal reformulated drug products, the delayed hypersensitivity potential, photo-irritation, local toxicity for repeat dose and photoco-carcinogenic potential for chronically and sun-exposed skin should be evaluated. The tropical conditions with often high luminous and thermal intensity may exclude also this idea.

Esterification has never been studied in this context and requires chemical formulations. Similarly efficacy, distribution into tissues and adverse effects may be modified by esterification and re-evaluation of efficacy will be mandatory and consequently increased the cost investment, which will be reflected directly on the final product cost. Another limiting factor is that esterification requires a free hydroxyl group on the molecule, which is only found on phenobarbitone molecule.

Liposomes approach has several drawbacks as well as being an expensive technology. This formulation is relatively unstable over the time and has many issues concerning the sterilization phase and variability in the drug entrapment (often very low). Thus, liposomes are exposed to rapid clearance by macrophages and other cells, which lead to a too short presence in the blood to maintain adequate blood levels. Finally, these particles (for now) need to be administered by intravenous, less practical and more problematic (infectious issues, phlebitis, embolism, infiltration and extravasation, etc.) than muscular or subcutaneous injections.

Polymeric systems appear to better meet the different objectives. Solid implants are the first developed and have release profiles stable over time. Due to their non-biodegradable feature and their size, they require surgical implantation that remains a barrier to treat epilepsy in LMICs. Microparticles represent an alternative due to the fact that they can be injected by conventional needles and syringes. However, these manufacturing are still complex and the reproducibility is hard to reach, leading to a potential batch-to-batch variability unacceptable for epilepsy management.

In situ biodegradable devices (implants and microparticles) are the galenic forms that satisfy the most required criteria. They allow release of active ingredient for long periods ranging from a few weeks to several months. Furthermore, their implementation is relatively straightforward and inexpensive compared to other systems. Some of these technologies have recently shown interesting results. For example, *in situ* gel forming systems (i.e., Atrigel®) technology is designed to provide drug release in a sustained manner. This system serves many advantages including compatibility with a broad range of pharmaceutical compounds (lipophilic, hydrophilic, high and low molecular weight compounds, etc.), biodegradability and biocompatibility. Inventors report that operating expenses for its production are marginal, thus lowering investment and manufacturing costs (Dunn et al., 1990; Karan et al., 2010). Furthermore, in clinical practice, leuporelidel depot formulation that used this technology has proved its relevance. A non-interventional prospective study on 1273 patients reported an easy to use and a very good tolerability at the injection site for 92% of patients (Tunn, 2011). The parenteral route of administration could be a barrier especially for injection pain but Patel exposed that this *in situ* gel forming systems is pain-free for subcutaneous injection (Patel, 2010).

Which molecule represents the best candidate?

At first sight, phenobarbital could be interesting, especially as it is the first-line AED in developing countries. However, it occupies this position thanks to a good efficacy and tolerability, the coverage of a broad spectrum of epilepsy and its advantageous cost. Thus, it is difficult to believe that a sustained release formulation could further reduce the average daily cost. However, it remains attractive as a means of improving drug adherence.

The molecule that seems more appropriate for such a formulation could be sodium valproate, which has the largest spectrum of activity for epilepsy (including absences that be worsened by carbamazepine, phenytoin and phenobarbital). The main barrier to prescription of this AED is mainly its price. A cost-efficacy study will be needed, but we hypothesize that a sodium valproate sustained release formulation using polymeric system could reduce the average annual cost by decreasing the number of drug administrations.

The major drawbacks are the hepatotoxicity of the molecule and its marked teratogenicity. In developing countries, the percentage of women of childbearing age is very high, thus excluding a large part of the target population. Regarding hepatotoxicity, LMICs (among others) have serious problems due to various hepatitis viruses and very high rates of alcoholism. These factors limit prescription of this molecule to this population. A sustained-release form with parenteral administration would ameliorate some of these drawbacks. Injectable formulations could reduce doses by increasing bioavailability and stability over time, which tends to reduce systemic side effects. Parenteral administration can also shunt first pass hepatic metabolism, leading to fewer adverse effects by reducing plasma fluctuations, thereby minimizing hepatotoxicity.

Carbamazepine and phenytoin are also prescribed in developing countries but on a smaller scale and with heterogeneity of the availability among countries. In addition, these molecules are not effective in absences or myoclonic seizures, and may even make

them worse. Price is also a determining factor. Sodium valproate appears to be the most expensive molecule on the market in developing countries and even more that generic formulations of this AED are less widespread than the three others. Thus, the justification of a sustained release form becomes meaningful if it allows for minimization of cost.

Generally, AEDs have narrow therapeutic ranges that explain the need to performed TDM. Newer AEDs such as third and fourth generation have better and more predictable pharmacokinetics than older AEDs and usually show lower risk of interactions leading to toxicity as well as large therapeutic indexes. The cost of such medicines remains one of the main barriers. From an economical point of view, a sustained formulation remains more interesting for newer AED by decreasing their daily cost. However, we do not think that this new formulation will minimize sufficiently the daily cost of newer AEDs to be used in resource-poor countries and even more in a rural population in these areas.

Conclusion

AEDs have narrow therapeutic/toxic range. This notion involves being attentive with the utmost consideration regarding the control of the variability in the release rates from sustained release formulation.

Taking into account the specific requirements in LMICs, the most promising approach seems to be polymeric systems. Among these, microparticles systems and biodegradable implants could be the forms corresponding to the largest number of criteria imposed. Indeed, these systems allow release of active ingredients over long periods ranging from a few weeks to several months. Their implementation is relatively simple and inexpensive compared to other systems such as liposomes. Concerning the choice of the molecule, all AEDs used in LMICs are potential candidates. However, the one currently available in the developing world and having the greatest potential is sodium valproate. This hypothetical idea could be a significant step forward in the treatment of epilepsy particularly in LMICs. Such form will not intend to supplant the current forms that have proved their efficacy, but rather a new additional therapeutic weapon that could improve access to treatment in LMICs. However, many studies will be necessary for the manufacture and the clinical evaluation of such a new form. Furthermore, clinical studies should demonstrate their efficacy, safety and utility for PWE. The cost minimisation is one of the objectives that this formulation should reach but not only. A blind randomized controlled trial will be the only evidence that can prove the efficacy of such new form. Before that, a galenic conception phase will be necessary and this paper has described several hypothetical ways to develop it. Adherence improvement could be deeply enhanced by this galenic technology whatever the geographical localization. Finally, the use of new AEDs could be feasible and thinkable by such formulation if the cost minimization is reached.

Conflicts of interest

We have no conflict of interest.

Acknowledgments

None.

References

- Ahmed, T.A., Ibrahim, H.M., Ibrahim, F., et al., 2012. Development of biodegradable *in situ* implant and microparticle injectable formulations for sustained delivery of haloperidol. *J Pharm Sci.* 101 (10), 3753–3762.

- al-Helw, A.A., Al-Angary, A.A., Mahrous, G.M., al-Dardari, M.M., 1998. Preparation and evaluation of sustained release cross-linked chitosan microspheres containing phenobarbitone. *J. Microencapsul.* 15, 373–382.
- Allen, T.M., Cullis, P.R., 2013. Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 65, 36–48.
- Barakat, N.S., Elanazi, F.K., Almurshedi, A.S., 2009. The influence of various amphiphilic excipients on the physicochemical properties of carbamazepine-loaded microparticles. *J. Microencapsul.* 26, 251–262.
- Barakat, N.S., Yassin, A.E., 2006. In vitro characterization of carbamazepine-loaded precifac lipospheres. *Drug Deliv.* 13, 95–104.
- Barakat, N.S., Radwan, M.A., 2006. In vitro performance of carbamazepine loaded to various molecular weights of poly (D, L-lactide-co-glycolide). *Drug Deliv.* 13, 9–18.
- Bhalla, D., Aziz, H., Bergen, D., Birbeck, G.L., Carpio, A., Cavalheiro, E., Chivorakoun, P., Helen Cross, J., Houinato, D., Newton, C.R., Odermatt, P., Ravat, S., Schmutzhard, E., Preux, P.-M., 2015. Undue regulatory control on phenobarbital—an important yet overlooked reason for the epilepsy treatment gap. *Epilepsia* 56, 659–662.
- Bialer, M., 2007. Extended-release formulations for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 21, 765–774.
- Bialer, M., Johannessen, S.I., Kupferberg, H.J., Levy, R.H., Perucca, E., Tomson, T., 2007. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII). *Epilepsy Res.* 73 (1), 1–52.
- Biton, V., Shneker, B.F., Naritoku, D., et al., 2013. Long-term tolerability and safety of lamotrigine extended-release: pooled analysis of three clinical trials. *Clin. Drug Investig.* 33 (5), 359–364.
- Błaszczak, B., Czuczwar, S.J., 2010. Efficacy, safety, and potential of extended-release lamotrigine in the treatment of epileptic patients. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 6, 145–150.
- Bochot, A., Chambin, O., Pillon, F., 2011. Nouvel arsenal galénique pour la voie parentérale. *Actual. Pharm.* 50, 12–14.
- Cameron, A., Roubos, I., Ewen, M., Mantel-Teeuwisse, A.K., Leufkens, H.G., Laing, R.O., 2011. Differences in the availability of medicines for chronic and acute conditions in the public and private sectors of developing countries. *Bull. World Health Organ.* 89 (6), 412–421.
- Cameron, A., Bansal, A., Dua, T., et al., 2012. Mapping the availability, price, and affordability of antiepileptic drugs in 46 countries. *Epilepsia* 53 (6), 962–969.
- Chandrashekar, N.S., Shobha, Rani R.H., 2008. Physicochemical and pharmacokinetic parameters in drug selection and loading for transdermal drug delivery. *Indian J. Pharm. Sci.* 70 (1), 94–96.
- Chakraborty, S., Pandit, J.K., Srinatha, A., 2009. Development of extended release divalproex sodium tablets containing hydrophobic and hydrophilic matrix. *Curr. Drug Deliv.* 6, 291–296.
- Desai, P., Padma, M.V., Jain, S., Maheshwari, M.C., 1998. Knowledge, attitudes and practice of epilepsy: experience at a comprehensive rural health services project. *Seizure* 7 (2), 133–138.
- Dunn RL, English JP, Cowsar DR, Vanderbilt DP, inventors; Atrix Laboratories, Inc., 2007. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII). *Epilepsy Res.* 73 (1), 1–52.
- Elechi, C.A., 1991. Default and non-compliance among adult epileptics in Zaria, Nigeria. The need to restructure continued care. *Trop. Geogr. Med.* 43 (1–2), 242–245.
- el-Helw Ael, R., el-Said, Y., 1988. Preparation and characterization of agar beadscontaining phenobarbitone sodium. *J. Microencapsul.* 5 (2), 159–163.
- El-Mallakh, R.S., Salem, M.R., Chopra, A., et al., 2010. A blinded, randomized comparison of immediate-release and extended-release carbamazepine capsules in manic and depressed bipolar subjects. *Ann Clin. Psychiatr. Off. J. Am. Acad. Clin. Psychiatr.* 22 (1), 3–8.
- Fisher, R.S., Ho, J., 2002. Potential new methods for antiepileptic drug delivery. *CNS Drugs* 16 (9), 579–593.
- Ficker, D.M., Privitera, M., Krauss, G., et al., 2005. Improved tolerability and efficacy in epilepsy patients with extended-release carbamazepine. *Neurology* 65 (4), 593–595.
- Filipović-Grcić, J., Perissutti, B., Moneghini, M., Voinovich, D., Martinac, A., Jalsenjak, I., 2003. Spray-dried carbamazepine-loaded chitosan and HPMC microspheres: preparation and characterisation. *J. Pharm. Pharmacol.* 55 (7), 921–931.
- Vajda, F.J., Eadie, M.J., 2014. The clinical pharmacology of traditional antiepileptic drugs. *Epileptic Disord.* 16 (4), 395–408.
- French, J., 1994. The long-term therapeutic management of epilepsy. *Ann. Intern. Med.* 120 (5), 411–422.
- Gabapentin Extended-Release—Depomed, 2007. Gabapentin ER, Gabapentin Gastric Retention, Gabapentin GR. *Drugs R&D* 8, 317–320.
- Galal, S., El Massik, M.A., Abdallah, O.Y., Daabis, N.A., 2004. Study of in-vitro release characteristics of carbamazepine extended release semisolid matrix filled capsules based on Gelucires. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 30 (8), 817–829.
- Garnett, W.R., 2000. Antiepileptic drug treatment: outcomes and adherence. *Pharmacotherapy* 20 (8 (Pt 2)), 191S–199S.
- Genton, P., 2005. Progress in pharmaceutical development presentation with improved pharmacokinetics: a new formulation for valproate. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 182, 26–32.
- Ginsberg, L.D., 2006. Carbamazepine extended-release capsules: a retrospective review of its use in children and adolescents. *Ann. Clin. Psychiatr. Off. J. Am. Acad. Clin. Psychiatr.* 18 (Suppl. 1), S3–S7.
- Gosselin, P., Lacasse, F.X., Preda, M., Thibert, R., Clas, S.D., McMullen, J.N., 2003. Physicochemical evaluation of carbamazepine microparticles produced by the rapid expansion of supercritical solutions and by spray-drying. *Pharm. Dev. Technol.* 8 (1), 11–20.
- Guerin, C., Olivi, A., Weingart, J.D., et al., 2004. Recent advances in brain tumor therapy: local intracerebral drug delivery by polymers. *Investig. New Drugs* 22 (1), 27–37.
- Halliday, A.J., Moulton, S.E., Wallace, G.G., et al., 2012. Novel methods of antiepileptic drug delivery—polymer-based implants. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64 (10), 953–964.
- Hargrave, R., Remler, M.P., 1996. Noncompliance. *J. Natl. Med. Assoc.* 88 (1), 7–11.
- Hatefi, A., Amsden, B., 2002. Biodegradable injectable in situ forming drug delivery systems. *J. Control. Release* 80, 9–28.
- Hsiao, M.-H., Larsson, M., Larsson, A., et al., 2012. Design and characterization of a novel amphiphilic chitosan nanocapsule-based thermo-gelling biogel with sustained in vivo release of the hydrophilic anti-epilepsy drug ethosuximide. *J. Control. Release* 161 (3), 942–948.
- Jain, R.A., Rhodes, C.T., Raikar, A.M., et al., 2000. Controlled release of drugs from injectable in situ formed biodegradable PLGA microspheres: effect of various formulation variables. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50 (2), 257–262.
- Jalil, R., Nixon, J.R., 1990. Microencapsulation using poly(DL-lactic acid). IV: Effect of storage on the microcapsule characteristics. *J. Microencapsul.* 7 (3), 375–383.
- Jalsenjak, I., Nicolaidou, C.F., Nixon, J.R., 1976. The in vitro dissolution of phenobarbitone sodium from ethyl cellulose microcapsules. *J. Pharm. Pharmacol.* 28 (12), 912–914.
- Jann, M.W., Ereshesky, L., Saklad, S.R., 1985. Clinical pharmacokinetics of the depot antipsychotics. *Clin. Pharmacokinet.* 10, 315–333.
- Karakasa, I., Yagi, N., Shibata, M., Kenmotsu, H., Sekikawa, H., Takada, M., 1994. Sustained release of phenytoin following the oral administration of phenytoin sodium/ethylcellulose microcapsules in human subjects and rabbits. *Biol. Pharm. Bull.* 17 (3), 432–436.
- Kernitsky, L., O'Hara, K.A., Jiang, P., et al., 2005. Extended-release divalproex in child and adolescent outpatients with epilepsy. *Epilepsia* 46 (3), 440–443.
- Kou, J.H., Emmett, C., Shen, P., et al., 1997. Bioerosion and biocompatibility of poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) implants in brain. *J. Control. Release* 43 (2–3), 123–130.
- Karan, M., Inderbir, S., Manju, N., Sandeep, A., 2010. Atrigel: a potential parenteral controlled drug delivery system. *Der Pharm. Sin.* 1 (1), 74–81.
- Kranz, H., Bodmeier, R., 2007. A novel in situ forming drug delivery system for controlled parenteral drug delivery. *Int. J. Pharm.* 332, 107–114.
- Kumar, K.P.S., Bhowmik, D., Srivastava, S., Paswan, S., Dutta, A.S., 2012. Sustained release drug delivery system potential. *Pharma Innov.* 1 (2), 48–60.
- Laroche, M.-L., Traore, H., Merle, L., et al., 2005. Quality of phenobarbital solid-dosage forms in the urban community of Nouakchott (Mauritania). *Epilepsia* 46 (8), 1293–1296.
- Leong, K.W., Langer, R., 1988. Polymeric controlled drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1, 199–233.
- Leppik, I.E., Hovinga, C.A., 2013. Extended-release antiepileptic drugs: a comparison of pharmacokinetic parameters relative to original immediate-release formulations. *Epilepsia* 54, 28–35.
- Lian, H., Steiner, S.S., Sofia, R.D., et al., 2000. A self-complementary, self-assembling microsphere system: application for intravenous delivery of the antiepileptic and neuroprotectant compound felbamate. *J. Pharm. Sci.* 89 (7), 867–875.
- Loiseau, P., Larousse, C., Bourin, M., 1984. Antiepileptiques. *Sem Hop Paris* 60, 2741–2764.
- Longo, L.P., 2005. Extended-release divalproex sodium for patients with side effects from delayed-release divalproex sodium. *Am. J. Psychiatr.* 162, 1548–1549.
- Mac, T.L., Gaulier, J.-M., Le, V.T., et al., 2008. Quality of antiepileptic drugs in Vietnam. *Epilepsy Res.* 80 (1), 77–82.
- Matschke, C., Isele, U., van Hoogevest, P., Fahr, A., 2002. Sustained-release injectables formed in situ and their potential use for veterinary products. *J. Control. Release* 85 (1–3), 1–15.
- Mbuba, C.K., Ngugi, A.K., Newton, C.R., Carter, J.A., 2008. The epilepsy treatment gap in developing countries: a systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies. *Epilepsia* 49 (9), 1491–1503.
- Meyer, A.-C., Dua, T., Ma, J., Saxena, S., Birbeck, G., 2010. Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bull. World Health Organ.* 88, 260–266.
- Mirza, W.U., Rak, I.W., Thadani, V.M., et al., 1998. Six-month evaluation of Carbatrol (extended-release carbamazepine) in complex partial seizures. *Neurology* 51 (6), 1727–1729.
- Mommers, E., Blum, G.-F., Gent, T.G., et al., 2012. Nexplanon, a radiopaque etonogestrel implant in combination with a next-generation applicator: 3-year results of a noncomparative multicenter trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 207 (5), 388.e1–6.
- Moneghini, M., Voinovich, D., Princivalle, F., et al., 2000. Formulation and evaluation of vinylpyrrolidone/vinylacetate copolymer microspheres with carbamazepine. *Pharm. Dev. Technol.* 5 (3), 347–353.
- Naritoku, D.K., Warnock, C.R., Messenheimer, J.A., et al., 2007. Lamotrigine extended-release as adjunctive therapy for partial seizures. *Neurology* 69 (16), 1610–1618.
- Newton, C.R., Garcia, H.H., 2012. Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet* 380, 1193–1201.
- Ngugi, A.K., Bottomley, C., Kleinschmidt, I., et al., 2010. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia* 51 (5), 883–890.
- Packhaeuser, C., Schnieders, J., Oster, C., et al., 2004. In situ forming parenteral drug delivery systems: an overview. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58 (2), 445–455.

- Padula, C., Nicoli, S., Aversa, V., et al., 2007. Bioadhesive film for dermal and transdermal drug delivery. *Eur. J. Dermatol. EJD.* 17 (4), 309–312.
- Passerini, N., Perissutti, B., Moneghini, M., Voinovich, D., Albertini, B., Cavallari, C., Rodriguez, L., 2002. Characterization of carbamazepine-Gelucire 50/13 microparticles prepared by a spray-congealing process using ultrasounds. *J. Pharm. Sci.* 91 (3), 699–707.
- Patsalos, P.N., Berry, D.J., Bourgeois, B.F., et al., 2008. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 49 (7), 1239–1276.
- Patel, D.B., 2010. A review on atrigel drug delivery system. *J. Glob. Pharma Technol.* 2 (2). (<http://www.jgpt.co.in/jgpt/index.php/jgptjournal/article/view/129>). (accessed 01.02.10).
- Peltola, J., Coetzee, C., Jiménez, F., et al., 2009. Once-daily extended-release levetiracetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 50 (3), 406–414.
- Pepic, D., Nikolic, M.S., Grujic, S., et al., 2013. Release behaviour of carbamazepine-loaded poly(ϵ -caprolactone)/poly(ethylene oxide) microspheres. *J. Microencapsul.* 30 (2), 151–160.
- Perez-Marrero, R., Tyler, R.C., 2004. A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 5, 447–457.
- Perucca, E., 2009. Extended-release formulations of antiepileptic drugs: rationale and comparative value. *Epilepsy Curr.* 9 (6), 153–157.
- Protass, L.M., 2006. Improved tolerability and efficacy in epilepsy patients with extended-release carbamazepine. *Neurology* 66, 957, author reply 957.
- Rajkumar, M., Bhise, S., 2010. Carbamazepine-loaded porous microspheres for short-term sustained drug delivery. *J. Young Pharm.* 2 (1), 7–14.
- Ratsimbazafy, V., Rakotovo, T., Marin, B., et al., 2012. The dangers of inadequate understanding of epilepsy in Madagascar. *Lancet Neurol.* 11 (9), 748–749.
- Rungsevijitprapa, W., Bodmeier, R., 2009. Injectability of biodegradable in situ forming microparticle systems (ISM). *Eur. J. Pharm. Sci.* 36, 524–531.
- Scriba, G.K., Lambert, D.M., 1999. Synthesis and anticonvulsant activity of *N*-benzyloxycarbonyl-amino acid prodrugs of phenytoin. *J. Pharm. Pharmacol.* 51, 549–553.
- Senjkovic, R., Jalsenjak, I., 1981. Apparent diffusion coefficient of sodium phenobarbitone in ethylcellulose microcapsules: effects of capsule size. *J. Pharm. Pharmacol.* 33 (5), 279–282.
- Sommerville, K.W., 2006. Bioequivalence in development of antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 68 (1), 82–85.
- Spanarello, S., La Ferla, T., 2014. The pharmacokinetics of long-acting antipsychotic medications. *Curr. Clin. Pharmacol.* 9 (3), 310–317.
- Stein, A.G., Eder, H.G., Blum, D.E., et al., 2000. An automated drug delivery system for focal epilepsy. *Epilepsy Res.* 39 (2), 103–114.
- Steinhoff, B.J., Wendling, A.-S., 2009. Short-term impact of the switch from immediate-release to extended-release oxcarbazepine in epilepsy patients on high dosages. *Epilepsy Res.* 87, 256–259.
- Stockis, A., Sargentini-Maier, M.L., Otoul, C., et al., 2010. Assessment of levetiracetam bioavailability from targeted sites in the human intestine using remotely activated capsules and gamma scintigraphy: Open-label, single-dose, randomized, four-way crossover study in healthy male volunteers. *Clin. Ther.* 32 (10), 1813–1821.
- Tamargo, R.J., Rossell, L.A., Kossoff, E.H., et al., 2002. The intracerebral administration of phenytoin using controlled-release polymers reduces experimental seizures in rats. *Epilepsy Res.* 48 (3), 145–155.
- Traue, J., Kala, H., 1984. [Use of polyacrylate dispersions for spray coating phenobarbital. 1: Production and in vitro study of microcapsules]. *Pharmazie.* 39 (4), 233–237.
- Tunn, U.W., 2011. A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1273 patients. *BMC Urol.* 29, 11–15.
- Uhrich, K.E., Cannizzaro, S.M., Langer, R.S., et al., 1999. Polymeric systems for controlled drug release. *Chem. Rev.* 99 (11), 3181–3198.
- Ulloa, C.M., Towfigh, A., Safdieh, J., 2009. Review of levetiracetam, with a focus on the extended release formulation, as adjuvant therapy in controlling partial-onset seizures. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 5, 467–476.
- Uno, K., Arakawa, M., Kondo, T., Dombrow, M., 1984. Permeability of ethylcellulosemicrocapsules towards phenobarbital. *J. Microencapsul.* 1 (4), 335–341.
- Uthman, B.M., Miller, G.S., Montouris, G., et al., 2004. Safety of 25- and 50-mg capsules in the initiation of zonisamide therapy in patients with epilepsy: an uncontrolled, open-label study. *Curr. Med. Res. Opin.* 20 (6), 837–842.
- Verrotti, A., Salladini, C., Di Marco, G., et al., 2007. Extended-release formulations in epilepsy. *J. Child Neurol.* 22 (4), 419–426.
- Voellmy, C., Speiser, P., Soliva, M., 1977. Microencapsulation of phenobarbital by spray polycondensation. *J. Pharm. Sci.* 66 (5), 631–634.
- Weisler, R.H., 2005. Extended-release carbamazepine capsules: a view point. *CNS Drugs* 19, 717–718.
- Wheless, J.W., Venkataraman, V., 1999. New formulations of drugs in epilepsy. *Expert. Opin. Pharmacother.* 1 (1), 49–60.

Annexe 24 : Grant de la Fondation Pierre-Fabre et résumé du protocole pour le projet Quality of Antiepileptic Drugs in south-east Asia



Madame Claire CORBEL
Directrice du Pôle Recherche
Université de Limoges
Hôtel de l'Université
33 Rue François Mitterrand
87032 LIMOGES Cedex 1

Lavaur, le 13 décembre 2016

Madame la Directrice

Suite à nos échanges, j'ai plaisir à vous confirmer que le projet QUAEDAs, présenté par le Pr. Preux et le Dr. Jost lors de la séance du Conseil d'Administration de la Fondation Pierre Fabre du 1^{er} décembre 2016 a été validé.

Ce projet se déroulera sur les 3 années civiles 2017-2018-2019, pour un budget global de 174 358,80€ selon budget détaillé joint en annexe.

Je vous prie de croire, Madame la Directrice, à l'expression de mes sincères salutations.


Béatrice GARRETTE
Directrice Générale



FONDATION RECONNUE D'UTILITE PUBLIQUE
Siège social : 15 rue Théron Périé – 81100 CASTRES
Siège administratif : Domaine d'En Doyse – Route de St Sulpice – 81500 LAVAUUR – Tél. 05 63 83 12 90
@ : contact@fondationpierrefabre.org – www.fondationpierrefabre.org

Main proposal: Epidemiology of the quality of antiepileptic drugs south-east Asia
Acronym: QUAEDAs (Quality of Antiepileptic Drugs in Asia)

Overview

Epilepsy is a chronic neurological disease affecting more than 70 million people worldwide, with nearly 80% in low and middle-income countries (LMICs) (Ngugi et al., 2010). Primary healthcare is extremely limited in LMICs, where only a small proportion of major antiepileptic drugs (AEDs) are commonly used: phenobarbital, carbamazepine, sodium valproate, phenytoin, diazepam and clonazepam (Newton and Garcia, 2012). Furthermore, problems of accessibility, availability and poor quality of drugs persist, with few studies on these subjects in LMICs.

1. Aims of the QUAEDAs programme
 - To measure the quality of AEDs, according to mandatory criteria described in their monograph, in South East Asia (SEA) through various delivery structures of the supply chain, considering official and illegal one.
 - To map the quality of AEDs in the study area (urban and rural), stratified by drug delivery structures.
 - To determine if the quality of the primary and the secondary packaging, the storage and climate conditions, can be linked to the quality of AEDs.
 - To determine the quality of information on the leaflet,
 - To investigate the level of qualification and knowledge concerning epilepsy and AEDs of the supply chain workers who are in direct contact with patients with epilepsy.
 - To investigate the availability and cost of AEDs in the study area (urban and rural), stratified by type of delivery structures.

2. Study design

This study is a cross-sectional survey which will conduct between 2017 and 2020 in SEA

3. **Study area:**

This study will be focused on 4 countries: Cambodia, Lao, Thailand, Vietnam

4. **Population involved in study:**

Pharmacist or doctor or nurse or seller who is in direct contact with patients with epilepsy in the official supply chain, and seller in the illicit system.

- **The official supply chain** has 2 sectors: Public sectors (Health centers, District Hospitals, Provincial Hospitals, Regional Hospitals, Central Hospitals), and Private sectors (Private Hospital, Clinics, Pharmacies (I, II, III)).
- **The illicit system** (e.g. kiosks, street sellers, street market, grocery shops) will be systematically investigated in each setting.

5. Sample eligibility criteria

- 5.1. Inclusion criteria

Only oral pharmaceutical forms such as pills, tablets, capsules will be included.

AEDs found in SEA included in the study are sodium valproate, phenobarbital, phenytoin and carbamazepine (prolonged or conventional release form) in all doses available.

Every AED sample will be collected with the primary and/or secondary packaging when present. If the AED sample will be sold as a bulk medicine, the sampling is done as well.

To assess the illicit market, the primary and secondary packaging is not a mandatory inclusion criterion due to the fact that often medicines sold on the illicit market do not have any packaging.

5.2. Exclusion criteria

AEDs in liquid form, oral solution, or injectable form will not be included in this study. Furthermore, every plant or herbal, sold as a treatment for epilepsy will not be collected.

6. Sample size and selection of the delivery structures

6.1. *For delivery structure in each country*

- **In the urban area:** the sampling will be made in four pharmacies, at least 4 hospitals (2 public hospitals and 2 private hospitals), 2 Clinics, 2 district hospitals, and 2 Health centers.
- **In rural area:** all of the delivery structures (Health centers, District Hospitals, Provincial Hospitals, Clinics, Pharmacies (I, II, III)) presented in the study area at the time of assessment has been included in the sampling.
- **The illicit sector,** it was impossible to predict a sample size. In fact, due to its illegal context this sector is not well known, rapidly transitioning and difficult to investigate.

6.2. *For sample of AEDs in each country*

Number of sample is at least 40 samples to 80 samples that mean 10-20 samples per molecule.

Each unit of a sample is from the same batch. This meant that the same product (same name, same active ingredient, same dosage, same batch number and produced by the same manufacturer) but if in case of 2 sample has the same batch but they are collected in two different sites will be represented two different samples.

For a comprehensive analysis of a batch of a drug it is recommended to collect 100 units (tablets, capsules, etc.) or at least 20 units.

7. Sampling method

7.1. *Specificity for the official market*

For each delivery structures, the sampling phase will be completed in two stages by two different investigators (identified as *Investigator A* and *Investigator B*). Stage one will be performed before stage two.

a) *Stage one: Sampling of AEDs*

The objective of the first stage is to collect samples of AEDs. In this stage the seller/owner is not aware that the purchase of the sample is for a research study. The Investigator (A) will purchase the AEDs as a patient with two prescriptions for two different virtual patients.

- The first prescription will contain 2 molecules: Phenobarbital and Sodium Valproate
- Second prescription will contain: Carbamazepine and phenytoin

These prescriptions will be issued by a local neurologist/physician who is aware of the study. In order to maximize the chances of collecting complete sample boxes of AEDs, time duration will not be mentioned on the prescription, but the number of boxes that must be

delivered will be mentioned.

The AEDs will be prescribed using international non-proprietary name (INN) and never in brand name.

b) *Stage two*

In the second stage will be collected by investigator (B) using 2 difference types of questionnaires:

- Questionnaire type 1 is the questionnaire of storage fill by the investigator of the study and by interviewing the seller and/or owner of the delivery structure.
- Questionnaire type 2 (Self-administered) is the questionnaire on knowledge and qualification of every employee (owner included if he/she was present). This questionnaire will be administrated to each employee in the delivery structure who may have contact with patients. This questionnaire will be completed anonymously. Each participant will complete the questionnaire individually and only if they consent to participate.

At this stage, the seller/owner of the structure will be aware that this data collection is done for a research study, unlike stage one.

7.2. Specificity for the illicit market

For the illicit market (kiosks, street sellers, street market, grocery shops), the purchase of AEDs will be done by the investigator (A), as he/she is a patient but without a prescription (as is usually does in this sector). The investigator (A) will ask the seller if "*he/she has something to treat epilepsy such as carbamazepine, sodium valproate, phenytoin, phenobarbital or whatever he has to treat this disease.*"

For this kind of delivery structure, only stage one will be performed. If the seller has several AEDs to treat epilepsy, the investigator (A) will purchase one box of each molecule (but only sodium valproate, carbamazepine, phenobarbital and / or phenytoin) without consideration of the dosage. If the street seller has sufficient stock of AEDs, an entire box will be collected.

If the AEDs of the street seller is in "bulk" or refill formulation, the investigator (A) will purchase a quantity of 100 tablets per molecule if it is possible; if this quantity is not reachable, a minimum of 20 units will be purchased by molecule.

8. Endpoints

5. 1. Endpoint of the quality objective:

a) Drugs analysis

The categorisation of the results of the quality is summarized in **Figure 1**.

5.2. Endpoints of secondary objectives

a) **Packaging:** To assess the quality of the drug identification will use criteria listed in the WHO Technical Report Series. No. 902. 2002. In Appendix 9 « Guidelines on packaging for pharmaceutical products » (WHO, 2002).

b) *Leaflet:* The quality of information on the leaflet will be assessed following mandatory criteria listed on the WHO Technical Report Series. No. 902. 2002. Appendix 2 – « Guidance on Package Leaflet. Summary of Product Characteristics and Labelling » Table 1.

For each AED sampled, the data recorded concerning the primary and secondary

packaging and the leaflet will be listed in **Table 2**.

c) Storage and climatic conditions

The data on storage conditions will be collected in each delivery structure through a **questionnaire type 1**

d) Qualification and knowledge of the seller

This objective will be assessed through **questionnaires type 2**.

e) Availability and cost of AEDs

The availability will be quantified by the percentage, during the sampling phase of delivery structure (stratified by type) in the study area that has AEDs available.

The annual financial cost of treatment (calculated by the cost of one defined daily dose of each AED during 365.25 day) for the patient will be quantified by the percentage of the growth national income per capita, adjusted by the purchasing power parity (expressed in current international \$).

9. Quality assessment

9.1. Choice of the Pharmacopeia

There are several pharmacopeias available and relevant for the quality control of medicines.

- The European Pharmacopeia will be used for specifications and descriptions of conventional tests of quality control of pharmaceutical form
- At an international level, International Pharmacopeia (IP) is published and revised by WHO.
- Two other pharmacopeias are defined as references: USP (US Pharmacopeia), American pharmacopeia and BP (British Pharmacopeia) UK pharmacopeia.

9.2. Degradation products/impurities screening

In our programme, for each AED analysed, a screening of the impurities will be performed by HPLC-DAD. Then, when an unknown impurity has been detected, an identification procedure will be performed, as usual in organic chemistry workflows (Durand et al., 2010). High resolution mass spectrometry with a liquid chromatography/quadrupole orbitrap mass spectrometer (LC/MS), tandem mass spectrometry (MS/MS) and/or one / two dimensional nuclear magnetic resonance (NMR) will be used for that.

10. Consortium partners:

- Institute of Neurological Epidemiology and Tropical Neurology, Faculty of Medicine, University of Limoges, Limoges, France
- Faculty of Pharmacy, University of Paris Descartes, Paris, France

11. Funder

- PIERRE FABRE Fondation, 15, rue Théron Périé - 81100 CASTRES,

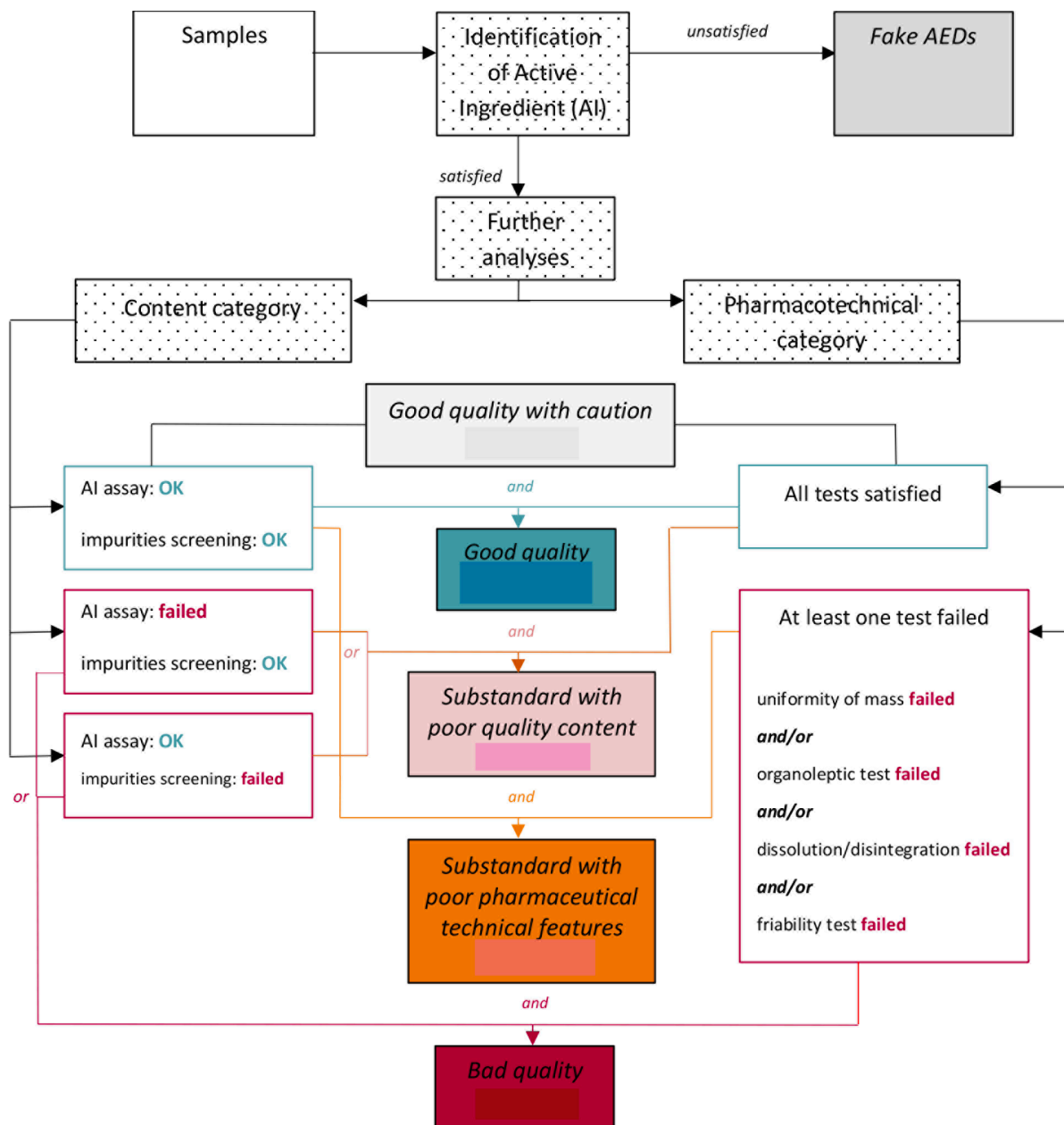


Table 1: The quality of information on the leaflet

Category	Description
Therapeutic use	what the drug is and what it is used for, pharmacotherapeutic group, therapeutic indications
Side effects	descriptions of side effects
Instructions for proper use	how to take the drug, method and route of administration, dosage, frequency of administration, duration treatment, what to do if you overdose [symptoms in case of overdose and actions to be taken], what to do if you forget to take the drug [actions to be taken when one or more doses have been missed], what to do if you stop using the drug [indication of the risk of withdrawal effects]
Pregnancy	use by pregnant or breast-feeding women
Storage	expiry date, storage conditions features (temperature, humidity, sunlight exposure)
Contraindications	
Warnings and precautions	interactions with other medicinal products, interactions with food and drink, effects on the ability to drive or to use machines, excipients warnings.
Content features	full statement of the active substance(s) and excipient(s), what the drug looks like and contents of the pack [pharmaceutical form, nature and contents of container in weight, volume or units of dosage]
Administrative features	marketing Authorization Holder and Manufacturer (name and address of the marketing authorization holder and of the manufacturing authorization holder responsible for batch release, if different, this leaflet was last approved in (MM/YYYY)).

Table 2: the data recorded concerning the primary and secondary packaging and the leaflet

Drug identification (secondary packaging)	Drug identification (primary packaging)	Leaflet
Brand name	Brand name	Brand name
INN*	INN*	INN*
Strength	Strength	Strength
AI quantity ** and list of excipients	Expiry date	AI quantity ** and list of excipients
Manufacturer name	Batch number	Manufacturer name
Number of drug unit	Marketing authorization holder	Number of drug unit
Manufacturing date		Manufacturing date
Expiry date		Expiry date
Batch number		Batch number
Administration route		Administration route
Special storage conditions		Special storage conditions
Pharmaceutical form and contents		Marketing authorization holder
Manufacture country		Leaflet language
Marketing authorization holder		Side effects warning
List of those excipients known to have a recognized action or effect		List of those excipients known to have a recognized action or effect
		Method of administration
		Pregnancy information
		Method of administration
		What the drug is used for
		Contraindications, warnings and precautions.

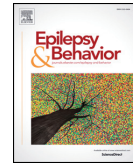
- * *INN: International Non-Proprietary name*
- ** *AI: Active ingredient*



Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yebeh



Letter to the Editor

Reply to "Therapeutic management of people with epilepsy in low- and middle-income countries"

To the Editor

We thank Job and Wiwanitkit [1] for their interest in our paper [2]. Indeed, we proposed, at the end of this review, to standardize the evaluation practices of management programs because our review showed that the methodology was very variable and impaired the comparisons. This will consist in using valid designs of evaluation, similar indicators, etc., in order to adequately compare the studies and the programs in their outcomes and to combine the different studies in meta-analyses.

In fact, we did not propose to standardize the management itself, and we agree with Job and Wiwanitkit that this could be a big problem in practice and has to be concordant with social conditions. However, as researchers in public health, we have to try to fix general guidelines that could improve conditions of people with epilepsy in all deprived settings. The standardization of the evaluation would help in this purpose.

References

- [1] Job B, Wiwanitkit V. Therapeutic management of people with epilepsy in low- and middle-income countries. *Epilepsy Behav* 2018, (in press).
- [2] Jost J, Moyano LM, Auditeau E, Boumediene F, Ratsimbazafy V, Preux PM. Interventional programs to improve therapeutic management of people with epilepsy in low- and middle-income countries. *Epilepsy Behav* 2018;80: 337–45 [pii:S1525-5050(17)30618-2].

Jeremy Jost*
Pierre-Marie Preux
INSERM, Univ. Limoges, CHU Limoges, UMR_S 1094, Tropical
Neuroepidemiology, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology,
Limoges, France
* Corresponding author.
E-mail address: jeremy.jost@unilim.fr (J. Jost).

13 February 2018
Available online xxx

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.02.012>
1525-5050/© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

Please cite this article as: Jost J, Preux P-M, Reply to "Therapeutic management of people with epilepsy in low- and middle-income countries", *Epilepsy Behav* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.02.012>

Abstracts

p0271

QUALITY OF CARBAMAZEPINE IN RESOURCE-LIMITED SETTINGS: ANCILLARY RESULTS FROM THE QUAEDAF (QUALITY OF ANTIPILEPTIC DRUGS IN SUB-SAHARAN AFRICA) STUDY

J. Jost*, T.T. Nguyen[†], V. Ratsimbazafy*, E. Auditeau*, A. Raharivelo*[‡], C.R. Newton[§], H. Dufat[†], P.-M. Preux*
 *INSERM, University Limoges, CHU Limoges, UMR_S 1094, Tropical Neuroepidemiology, Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, Limoges, France, Limoges, France,
[†]Faculty of Pharmacy of Paris, Paris Descartes University, France, Department of Pharmacognosy - UMR/CNRS 8638, Paris, France, [‡]Hospital Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo, Madagascar, Antananarivo, Madagascar,
[§]KEMRI-Wellcome Trust Programme - Center for Geographical Medicine ^{Coast} Kenya Medical Research Institute, Kilifi, Kenya

Purpose: Epilepsy is a common disorder affecting 70 million people worldwide, with 90% in resource-limited countries. In these countries, few standard antiepileptic drugs (AEDs) are used and concerned with quality issues. Often, the attention is focused on assay of active ingredient (AI). However, other pharmaceutical parameters are important, such as the dissolution profile that could be influenced by environmental factors. The main objective was to assess the stability of AEDs under stressed conditions.

Methods: This study has been performed on 8 solid formulations of carbamazepine. Eight were gathered on the field in Madagascar (4 manufactured in China, 1 in India) and three manufactured in Europe were purchased directly from the manufacturer. The samples were exposed during three months to: i) 45°C + 75.0% of relative humidity (RH) and ii) 45°C + 99.9% RH. Assay of AI (by liquid chromatography and UV detection), dissolution and chemical stability measured by attenuated total reflection-Fourier transform infrared spectroscopy and differential scanning calorimetry were performed at T0 (baseline), one (T1) and three months (T3).

Results: The assay of AI were successful for all the samples within the three months. No chemical degradation of the AI has been observed between T0 and T3. The dissolution profile was unsatisfactory for all samples from India and China, with a final proportion of dissolution ranging under 73.3% to 3.2% (Norms: 75–100%). At T0, all samples showed the presence of the anhydrous polymorphic form III of carbamazepine. At T1 and T3, a dihydrate polymorphic form has been observed in sample from China and India.

Conclusion: The modification of dissolution behaviors was due to the polymorphism of the carbamazepine. These results have shown that an inhomogeneity of manufacturing process could lead to inefficient product unable to release the AI, but further analyses will have to be performed to strengthen our conclusion.

p0272

A SCREENING QUESTIONNAIRE FOR CONVULSIVE SEIZURES: A THREE-STAGE FIELD-VALIDATION IN RURAL BOLIVIA

L. Giuliano*, C.E. Cicero*, E.B. Crespo Gómez[†], S. Padilla[‡], V. Sofía*, A. Nicoletti*
 *University of Catania, Department 'G.F. Ingrassia', Section of Neurosciences, Catania, Italy, [†]Hospital Universitario Hernández Vera, Santa Cruz, Bolivia, [‡]Center of Anthropological Researches of the Teko Guarani, Gutierrez, Bolivia

Purpose: Epilepsy is one of the most common neurological diseases in Latin American Countries (LAC) and epilepsy associated with convulsive seizures is the most frequent type. Therefore, the detection of convulsive seizures is a priority, but a validated Spanish-language screening tool to detect convulsive seizures is not available. We performed a field

validation to evaluate the accuracy of a Spanish-language questionnaire to detect convulsive seizures in rural Bolivia using a three-stage design. The questionnaire was also administered face-to-face, using a two-stage design, to evaluate the difference in accuracy.

Method: The study was carried out in the rural communities of the Gran Chaco region. The questionnaire consists of a single screening question directed toward the householders and a confirmatory section administered face-to-face to the index case. Positive subjects underwent a neurological examination to detect false positive and true positive subjects. To estimate the proportion of false negative, a random sample of about 20% of the screened negative underwent a neurological evaluation.

Results: 792 householders have been interviewed representing a population of 3,562 subjects (52.2% men; mean age 24.5 ± 19.7 years). We found a sensitivity of 76.3% (95% CI 59.8 - 88.6) with a specificity of 99.6% (95% CI 99.4 - 99.8). The two-stage design showed only a slightly higher sensitivity respect to the three-stage design.

Conclusion: Our screening tool shows a good accuracy and can be easily used by trained health workers to quickly screen the population of the rural communities of LAC through the householders using a three-stage design.

p0274

HISTORY OF SURGERY FOR TEMPORAL LOBE EPILEPSYA.A. Asadi-Pooya*[†]

*Thomas Jefferson University, Neurology, Philadelphia, PA, United States, [†]Shiraz Neurosciences Research Center, Shiraz, Iran, Islamic Republic of

Purpose: The current work reviews the historical advancement from trepanation for the treatment of epilepsy in ancient times to stereotactic laser thermo-ablation for the treatment of drug-resistant TLE in the modern world.

Method: This is a literature review.

Results: Evidence of trepanation (making a burr hole in the skull) was found in the excavated prehistoric human remains from Neolithic times, and cave paintings suggest that ancient people believed this procedure would cure epilepsy, migraines, and mental disorders; though, no firm evidence has been discovered to support any medical explanation for trepanation. Evidence for temporal lobe epilepsy (TLE) goes back thousands of years to the pharaohs of ancient Egypt's eighteenth dynasty. The collaborative work of a team led by Penfield and Jasper in 1930s helped to define the significant role of neurophysiological studies in epilepsy surgery. As a result, the importance of removing the mesial temporal structures in patients with TLE became established. The first series of temporal lobectomies for the treatment of epilepsy were reported by Penfield and Flanigin (1950). They selected their patients for surgery based on the seizure pattern, EEG and pneumographic and roentgenologic evidence. Their practice was curative for 53% of their patients, and an additional 25% of their patients experienced a worthwhile (≥50%) improvement in seizure frequency. Subsequently, Bailey and Gibbs (1951) promoted identifying TLE (formerly called "psychomotor epilepsy") by EEG and treating it by temporal lobe resective surgery.

Conclusion: As neuroscience related technologies have progressed, our understanding of the underlying causes and pathophysiology of epilepsies has advanced tremendously. In addition, with the help of these ancillary technologies we may now offer surgery as a therapeutic option to more patients who are suffering from drug-resistant epilepsy. However, the progress in technologies has not been matched by the degree of improvement in surgery outcome in these patients.

(SD 6.9)]. ADD had been diagnosed in 98 subjects (26.1%) of which 75 (77%) were prescribed medication for this diagnosis. Incidence of ADD did not vary between epilepsy etiologies (genetic – 29.8%, structural-metabolic – 25.3%, unknown – 24.6%), but tended to be more common in generalized vs. focal modes of onset (31.6% vs 23.3%, $p = 0.07$).

Risk factors for the diagnosis of ADD included mild intellectual disability ($p < 0.001$), younger age at seizure onset ($p = 0.003$), history of status epilepticus ($p = 0.015$), male sex ($p = 0.017$) and lack of neonatal seizures ($p = 0.04$).

The presence of comorbid ADD did not adversely impact long-term epilepsy outcome, with similar rates of seizure freedom (72.3% without and 78.7% with ADD) and intractability (10.8% without and 8.1% with ADD) at final follow-up.

Conclusion: Comorbid ADD is present in over one quarter of children with epilepsy, but does not adversely impact long-term epilepsy outcome.

doi:10.1016/j.jns.2015.08.152

69

WFN15-0344

Epilepsy 2

Sudden unexpected death in epilepsy: improving our discussions with patients

H. Angus-Leppan, S. Keddie, T. Parker, S. Toescu, A. Nash, O. Adewunmi, R. Liu. *Clinical Neurosciences, Royal Free London NHS Foundation Trust, London, United Kingdom*

Background: There is disparity between clinical practice and guidelines on discussing Sudden death in epilepsy (SUDEP) with patients.

Objective: To examine how patients are currently informed about SUDEP compared to other risks in epilepsy, the impact of such discussion on health seeking behaviour, and patients' views on the timing, content and delivery of such discussion.

Patients and methods: 50/74 patients (mean age 37 years, 26 men) attending epilepsy clinics at a London teaching hospital over six months consented to participate in this cross-sectional questionnaire. Patients identified as at risk of suffering negative emotional or physical consequences of SUDEP discussions were excluded.

Results: 98% of patients were aware of medication adherence, 84% of factors influencing seizure frequency, 78% of driving regulations, 50% of SUDEP and 38% of status epilepticus. Preferences for timing of SUDEP discussions were divided between those wanting information at diagnosis (42%) and after three clinic appointments (36%), to avoid information overload and excessive worry on first consultation. Emotional responses (38% negative), rather than behavioural changes to self-management, resulted from SUDEP discussions.

Conclusions: Less than half of patients knew about SUDEP and status epilepticus. 38% of patients perceived negative consequences from SUDEP discussion. There was no evidence of resultant improved self-management. Discussion of SUDEP was unhelpful to a significant minority. It would be better placed in the context of reducing potential complications of epilepsy, with education and proactive emphasis on the benefits of optimal health care and self-management.

doi:10.1016/j.jns.2015.08.153

70

WFN15-0603

Epilepsy 2

Do neurologists around the world agree when diagnosing epilepsy? - Results of a multinational epinet study

P. Bergin^a, W. D'Souza^b, E. Beghi^c, M. Tripathi^d, M. Richardson^e, L. Sadleir^f, E. Bianchi^g. ^aNeurology Department, Auckland City Hospital,

Auckland, New Zealand; ^bDepartment of Medicine, St Vincent's Hospital, Melbourne, Australia; ^cCapo Laboratorio Malattie Neurologiche, Mario Negri Institute, Milan, Italy; ^dDepartment of Neurology, All India Institute of Medical Sciences, Delhi, India; ^eDepartment of Clinical Neuroscience, King's College Institute of Psychiatry, London, United Kingdom; ^fSchool of Medicine and Health Sciences, University of Otago, Wellington, New Zealand; ^gPharmacology Research, IRCCS - Mario Negri Institute, Milan, Italy

Background: It is not known whether doctors make diagnoses of epilepsy in a similar way.

Objective: To determine variability in epilepsy diagnoses when neurologists are presented with identical case scenarios.

Material and methods: Epileptologists and neurologists with an interest in epilepsy were invited to assess 32 case scenarios describing 6 children and 26 adults with paroxysmal events. For each patient, participants were asked: how likely it was the patient had epilepsy (epilepsy, uncertain, not-epilepsy); if epilepsy, to classify the patients' seizures using the ILAE 2010 classification; and to determine the etiology (structural/metabolic; genetic; or unknown).

Responses were recorded in the EpiNet database.

The 'gold standard' diagnosis was determined by the EpiNet steering committee. 21 patients had epileptic seizures, 9 had non-epileptic events, and the diagnosis was uncertain in 2 cases.

In 24 cases, clinical information was presented in Step 1, and neuroimaging and EEG studies were provided in Step 2. I have obtained Institutional Review Board (IRB) approval, as necessary.

Results: 201 participants from 35 countries completed the 32 cases. Full data was available from 191 investigators for the 24 cases with 2 steps. Kappa values for step 1 were: diagnosis of epilepsy = 0.55; seizure type(s) = 0.36; etiology = 0.36.

Kappa values increased at Step 2 for diagnosis of epilepsy (0.68), seizure type (0.48) and etiology (0.44).

Conclusion: Agreement between neurologists from 35 countries for the diagnosis of epilepsy was moderate when based on history alone. In contrast, agreement on seizure type and etiology was poor. Agreement improved when results of investigations were included.

doi:10.1016/j.jns.2015.08.154

71

WFN15-0614

Epilepsy 2

Quality of antiepileptic drugs in Africa: Results from a pilot study (Quaeda) in Kenya and Gabon

J. Jost^a, G. Sivadier^b, A. Ba^b, E. Ngoungou^c, S. Kariuki^d, V. Ratsimbazafy^a, P.M. Preux^a, C.R. Newton^d. ^aINSERM U1094 Tropical Neuroepidemiology, Univ. Limoges UMR_S 1094 Tropical Neuroepidemiology Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology CNRS FR 3503 GEIST, Limoges, France; ^bCHMP, Centrale Humanitaire Medico-Pharmaceutique WHO Prequalified quality control laboratory 4 voie militaire des Gravanches, Clermont-Ferrand, France; ^cUnit of Neuroepidemiology and Tropical Infectious Diseases, Department of Epidemiology Biostatistics University of Health Sciences, Libreville, Gabon; ^dKEMRI-Wellcome Trust Programme, Centre for Geographical Medicine (Coast) Kenya Medical Research Institute, Kilifi, Kenya

Background: Epilepsy is a common neurological disorder affecting about 70 million people worldwide, with 80% in resource-limited countries. The primary healthcare in these countries is extremely under-resourced, few standard antiepileptic drugs (AEDs) are commonly used and there are concerns about the quality of these AEDs.

Objective: We aimed to assess the quality of AEDs gathered from delivery structures, where patients could buy these drugs, in rural and urban areas in Kenya and Gabon.

Methods: It was a cross-sectional study assessing AEDs gathered from public, private and illegal circuits. Analyses were carried out in France following Pharmacopeia recommendations. Several tests (active ingredients assay, related substances screening, mass uniformity, dissolution, disintegration and friability) were conducted to assess the quality of the AED. A further screening with mass spectrometry and nuclear magnetic resonance was performed for fake AEDs and/or those found containing unknown compounds.

Results: In both countries, 61 boxes of AEDs were gathered (5% of diazepam, 25% of carbamazepine, 33% of phenobarbital, 10% of phenytoin and 28% of sodium valproate). Of the 61 boxes, 72% (44) have been completely analysed. Of these 44 boxes analysed, 95% met the required quality standards and 5% were fake-drugs. In particular, one batch of phenobarbital and one of phenytoin from illicit market in Kenya did not have active ingredients, but unknown compound (unidentified as yet).

Conclusion: A small proportion of poor quality AEDs was found in these African countries. Illicit circuit appeared to be the most involved, this might be due to poor storage conditions.

doi:10.1016/j.jns.2015.08.156

72

WFN15-0991

Epilepsy 2

Clinical recognition and differential semiology during video-egg in patients with temporal lobe epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures

N. Lombardi. Centro de Epilepsia, Ramos Mejia Hospital, CABA, Argentina

Introduction: There is an important delay to reach psychogenic nonepileptic seizures (PNES) diagnosis, between 7–11 years, probably related to a difficult access to VIDEO-EEG. The aim of this study was to detect specific clinical signs in PNES and in Temporal Lobe Epilepsy (TLE) patients recorded during VEEG, which will allow the clinician to accelerate the access to VIDEO-EEG for diagnosis confirmation in PNES patients.

Methods: VEEG records were reviewed and classified according to: aura, lack of responsiveness, hypermotor, automatisms and motionless. Psychiatric evaluation (Structured Clinical Interview for DSM-IV I and II) was determined. For statistical analysis student test and chi square were determined using SPSS.

Results: 21 patients with PNES (age: 35 ± 11 years) and 21 with TLE (age: 34 ± 13 years) were included. Seizure's duration was of $1,44 \pm 0,5$ minutes in TLE and of $6,7 \pm 8,8$ minutes in PNES ($p < 0.05$). Absences of Lack of responsiveness and hypermotor seizures were more frequent in PNES ($p < 0.05$) and automatisms were more frequent in TLE ($p < 0.05$). Age of seizure onset was lower in TLE ($p < 0.05$) and females prevailed in PNES group ($p < 0.05$). Aura and motionless was similar in both groups. Inside the psychiatric evaluation the PNES group presented a higher frequency of depression ($p < 0.05$) and personality disorders ($p < 0.05$).

Conclusion: In this study semiology characteristics that may orientate to the differential diagnosis between PNES and TLE were found. Clinical semiology may help to speed up the access to VEEG and the instauration of correct mental health treatment.

doi:10.1016/j.jns.2015.08.156

73

WFN15-1026

Epilepsy 2

Slow wave sleep is detrimental for memory consolidation in transient epileptic amnesia

K. Atherton^a, A. Lazar^b, K. Wulff^a, K. Nobre^c, A. Zeman^d, C. Butler^a.
^aNuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; ^bDepartment of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom; ^cDepartment of Experimental Psychology, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; ^dDepartment of Neurology, University of Exeter, Exeter, United Kingdom

Background: Epilepsy is associated with accelerated long-term forgetting (ALF), a form of memory impairment characterised by rapid forgetting of new information despite normal learning and initial retention. ALF is particularly common in transient epileptic amnesia (TEA).

ALF is thought to represent a specific problem with memory consolidation. In healthy adults, slow wave sleep (SWS) plays an important role in memory consolidation: the more SWS a period of sleep contains, the greater the benefit to memory. We hypothesised that this relationship between SWS and memory is abnormal in patients with epilepsy.

Objective: To examine the relationship between SWS and ALF.

Patients and methods: TEA patients ($n = 10$) and healthy controls ($n = 11$) learned 30 word-pairs in the morning or evening. Recall was tested after 30 minutes, 12 hours (of wakefulness or sleep) and 1 week. Polysomnography was performed in the sleep condition. Institutional Review Board (IRB) approval was granted.

Results: Patients forgot the word pairs more rapidly than controls. Both groups showed a benefit of sleep for memory retention. As expected, this benefit was positively correlated with SWS (%) in controls ($r = 0.589$, $p = 0.044$). In contrast, patients showed a negative correlation between SWS and the benefit of sleep for memory retention over twelve hours (-0.756 , $p = 0.011$), which was significantly different from controls ($Z = 2.50$, $p < 0.05$). No epileptiform activity was observed in patients' EEG traces.

Conclusion: Whereas SWS is beneficial for memory consolidation in healthy individuals, it is detrimental in TEA. This effect may be due to aberrant interaction between memory traces and slow oscillations.

doi:10.1016/j.jns.2015.08.157

studies to elucidate the mechanisms underlying hypersynchronous activity in absence seizures may highlight novel drug targets for absence epilepsy treatment.

doi:10.1016/j.jns.2013.07.125

Abstract – WCN 2013

No: 1956

Topic: 1 – Epilepsy

Neural autoantibodies and immunotherapy-responsive epilepsy: A prospective study

R. Iorio^a, G. Assenza^b, G. Della Marca^a, G. Colicchio^a, M. Tombini^b, V. Damato^a, A. Benvenga^b, A. Evoli^a, D. Plantone^a, A. Marti^a, C. Vollono^a, G. Frisullo^a, A.P. Batocchi^a. ^aCatholic University, Roma, Italy; ^bCampus Bio-Medico University, Roma, Italy

Background: Autoantibodies specific for neural antigens have been described in association with several encephalopathies which have seizures as a prominent feature. In these cases seizures are poorly controlled with conventional anti-epileptic drugs (AED). In contrast, a good response is often achieved with immunotherapies.

Objectives: To evaluate the frequency of autoantibodies specific to neural antigens in patients with epilepsy and their response to the immunotherapy.

Materials and methods: Two groups of patients were included in the study: 29 patients with epilepsy and other neurological symptoms and/or autoimmune diseases (group 1) and 30 patients with AED-resistant epilepsy (group 2). Forty-two age and sex-matched healthy subjects (HS) were included as controls. Patients' Serum and CSF, when available, were evaluated for the presence of neural autoantibodies by immunohistochemistry on frozen sections of mouse brain and by cell-based assays. GAD65-IgGs were tested by RIA.

Results: Neural-specific autoantibodies were detected in 11/59 patients (19%) but not in healthy controls. In particular, neural-specific IgGs were detected in two patients from group 1 (2/29, 7%) (anti-GAD65, 1; antibody specific for an unclassified intracellular antigen [AUIA], 1) and in nine patients from group 2 (9/29, 31%) (anti-LGI1, 2; anti-GAD65, 1; AUIA, 4; antibody specific for an unclassified synaptic antigen, 2). In four patients from group 2, immunotherapy resulted in >50% seizure reduction at three months.

Conclusions: A significant percentage of patients with AED-resistant epilepsy harbor neural-specific autoantibodies and may respond to immunotherapy.

doi:10.1016/j.jns.2013.07.126

Abstract – WCN 2013

No: 1948

Topic: 1 – Epilepsy

Sustained release forms: Application to antiepileptic drugs in developing countries

J. Jost^{a,b}, P.-M. Preux^{a,b}, M. Druet-Cabanac^{a,b}, V. Ratsimbazafy^{a,b}. ^aINSERM UMR 1094, Tropical Neuroepidemiology, Limoges, France; ^bUniv Limoges, School of Medicine, Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, CNRS FR 3503 GEIST, Limoges, France

Background: Epilepsy is a chronic neurological disease affecting more than 70 million people worldwide, among them nearly 90% in developing countries (DCs). There, primary healthcare is extremely limited, only four major antiepileptic drugs (AEDs) are used: phenobarbital, carbamazepine, sodium valproate and phenytoin. Furthermore, there is also a problem of accessibility, availability and quality of drugs.

Objective: The main hypothesis of the study was based on the fact that a “long” sustained release form that would reduce the number of drug’s administrations would allow overcoming the problems of compliance and accessibility.

Methods: A literature review of sustained release forms applicable to an AED was performed and the primary endpoint was duration of active ingredient release longer than 24 h. We also assessed the feasibility and acceptability in DCs.

Results: Two AEDs were found not to be of conventional release: carbamazepine and sodium valproate. But they are not of sustained release. Several techniques were available including: esterification, transdermal devices, liposomes and polymeric devices preformed or *in situ* formed. *In situ* methods for the preparation of injectable biodegradable microparticles or implants for the controlled delivery seemed best suited to our objective. Furthermore, they seem to fulfill the requirements of feasibility and cost. Sodium valproate appeared to be the most suitable molecule by reducing its cost and its hepatotoxicity with a “long” sustained release form.

Conclusion: This new approach to the treatment of epilepsy would solve many problems in the DCs. However, preclinical and clinical studies are required to obtain an approval.

doi:10.1016/j.jns.2013.07.127

Abstract – WCN 2013

No: 1961

Topic: 1 – Epilepsy

Preventive and treatment aspects of the post-traumatic epilepsy

N. Kufterina^a, I. Grygorova^a, O. Gichko^b. ^aNeurology, Kharkiv, Ukraine; ^bKharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Background: Posttraumatic epilepsy is one of the serious consequences of traumatic brain injury (TBI). To achieve the timely prevention and control of paroxysms therapeutic measures should be directed to the correct selection of major antiepileptic drugs and dose titration to the initial therapy.

Objective: To study the effectiveness of antiepileptic drugs in prevention and treatment of post-traumatic epilepsy.

Material and methods: We examined 48 patients with different periods of TBI who were treated at the Emergency Unit Hospital. All patients were divided into 3 groups:

- I with acute TBI (18),
- II with intermediate period of TBI (15),
- III with distant period of TBI (15).

The control group was 15 almost healthy individuals. Were used clinical, neurological, instrumental, laboratory, and statistical methods.

Results: The patients of the first group received antiepileptic drugs with preventive aim after an epileptic seizure in anamnesis. The best results were obtained with lamotrigine ($p < 0.05$). Posttraumatic epilepsy patients in groups II and III revealed the following manifestations: generalized seizures (65.3%), focal seizures (24.2%), combined paroxysms (11.5%), paroxysmal activity on EEG with a predominance of polyphasic complexes (69.4%), spike-waves (63.1%), and sharp waves (78.3%). In these groups of patients was the most efficient use of combination therapy of valproate and lamotrigine ($p < 0.05$).

Conclusions: Thus, our findings demonstrate the effectiveness of lamotrigine for the prevention of post-traumatic epilepsy. And high efficiency combined therapy using valproate and lamotrigine in the treatment of post-traumatic epilepsy.

doi:10.1016/j.jns.2013.07.128

Conférences invitées

Jost J, Ratsimbazafy V, Preux P-M*. Assessing interventional project to improve access to care of people with epilepsy in LMICs: When, What and How? **31st International Epilepsy Congress** (2015), Istanbul (Turquie)

Jost J*, Ratsimbazafy V, Preux P-M. Initiatives to improve access to care of people with epilepsy in LMICs: a review of the literature. **Interactive Meeting Promoting Access to Care and Treatment in Epilepsy** (2015), Varetz (France)

Preux P-M*, **Jost J**. Evaluating the quality of anti-epileptic drugs in 12 sub-Saharan African countries. Symposium Sanofi "Joining forces for better access to epilepsy care". **3rd African Epilepsy Congress** (2017), Dakar (Sénégal)

Jost J*. Evaluating the quality of anti-epileptic drugs in 12 sub-Saharan African countries. **Interactive Meeting Promoting Access to Care and Treatment in Epilepsy - Monitoring and Evaluation for a Better Impact on Public Health** (2017), Paris (France)

Jost J*. Quality of AntiEpileptic drugs in sub-Saharan Africa. **Epilepsy in south-east Asia: NeuroEpidemiological approach symposium** (2017), Phnom Penh (Cambodia)

* orateur

Communications orales

Jost J*, Sivadier G, Ba A, Ngoungou E, Kariuki S, Ratsimbazafy V, Preux P-M, Newton CR. Quality of antiepileptic drugs in Africa: Results from a pilot study (Quaeda) in Kenya and Gabon. **XXII World Congress of Neurology**, World Federation of Neurology, Santiago (Chili) (2015) - *Publiée dans le Journal of the Neurological Sciences*. 2015;357:e27–e29. DOI:10.1016/j.jns.2015.08.155

(Annexe 27)

* orateur

Communications affichées

Jost J, Preux P-M, Druet-Cabanac M, Ratsimbazafy V. Sustained release forms: Application to antiepileptic drugs in developing countries. **XXI World Congress of Neurology**, World Federation of Neurology, Vienne (Autriche) (2013) - *Publiée dans le Journal of the Neurological Sciences 10/2013; 333:e34. DOI:10.1016/j.jns.2013.07.127*

(Annexe 28)

Jost J, Nguyen TT, Ratsimbazafy V, Auditeau E, Raharivelo A, Newton CR, Dufat H, Preux P-M. Quality of carbamazepine in resource-limited settings: ancillary results from the QUAEDAF (Quality of Antiepileptic Drugs in sub-Saharan Africa) study. **32nd International Epilepsy Congress (IEC)**, Barcelona, 2017. - *Publiée dans Epilepsia 58(Suppl. 5):S5–S199, 2017. doi: 10.1111/epi.13944*

(Annexe 26)

○ **Prix du meilleur abstract du congrès**

Jost J, Preux P-M, Druet-Cabanac M, Ratsimbazafy V. Optimisation thérapeutique de l'épilepsie dans les pays en développement : intérêt des formes à libération prolongée. **16^{ème} Journées Françaises de l'Epilepsie** (2013), Lille (France)

Jost J, Raharivelo A, Ratsimbazafy V, Newton CR, Preux P-M. Prise en charge thérapeutique de l'épilepsie à Madagascar : disparités et similitudes entre zones rurales et zones urbaines. **2^{ème} Journée de Recherche Tours-Poitiers-Limoges** (2016), Limoges (France)

Jost J, Raharivelo A, Ratsimbazafy V, Newton CR, Preux P-M. Disponibilité et coût des antiépileptiques à Madagascar. **2^{ème} Journée de Recherche Tours-Poitiers-Limoges** (2016), Limoges (France)

Autres travaux et contribution

Encadrements d'étudiants

- **Yattussia Mafilaza** – Qualité des antiépileptiques à Madagascar. Travaux pour l'obtention du Master 2 Recherche NeuroEpidémiologie et Parasitologie Tropicales, Université de Limoges. (*taux d'encadrement : 100%*)
- **Nguyen Thu Trang** - Evaluation du profil de stabilité de comprimé de carbamazépine en conditions de stress. Travaux pour l'obtention du Master 2 Mékong Pharma - Spécialité "Assurance Qualité et Contrôle Qualité des produits de santé", Université Paris Descartes. (*taux d'encadrement : 50%*)
- **Nguyen Thuy Linh** - Evaluation du profil de stabilité de comprimé de valproate de sodium en conditions de stress. Travaux pour l'obtention du Master 2 Mékong Pharma - Spécialité "Assurance Qualité et Contrôle Qualité des produits de santé", Université Paris Descartes. (*taux d'encadrement : 50%*)
- **Kurujiyishuri Janvier** – Evaluation de la disponibilité, du coût et de l'accessibilité financière des antiépileptiques au Rwanda. Travaux pour l'obtention du Master 2 Recherche NeuroEpidémiologie et Parasitologie Tropicales, Université de Limoges. (*taux d'encadrement : 100%*)
- **Loussoukou Borel** - Épidémiologie de la qualité et de la disponibilité des antiépileptiques au Congo. Travaux pour l'obtention du Master 2 pharmacologie et toxicologie à la faculté des sciences de la santé à l'Université Marien Ngouabi de Brazzaville. (*taux d'encadrement : 25%*)
- **Sébastien Labarde** – Qualité des antiépileptiques au Kenya et au Gabon. Mémoire soutenu le 05 septembre 2013 pour l'obtention du Master 1 Sciences de la vie et de la Santé, Université de Limoges. (*taux d'encadrement : 50%*)
- **Kethy Fagnon** – Épidémiologie de la qualité et de la disponibilité des antiépileptiques au Bénin. Travaux pour la soutenance du diplôme d'Etat de Docteur en Médecine, Faculté de Médecine, Université d'Abomey-Calavi (**en cours**) (*taux d'encadrement : 50%*)

Autres publications

- Auditeau E, Moyano LM, Bourdy G, Nizard M, **Jost J**, Ratsimbazafy V, Preux P-M, Boumediene F. Herbal medicine uses to treat people with epilepsy: a survey in rural communities of northern Peru. **J Ethnopharmacol.** 2018 Jan 6. pii:S0378-8741(17)34216-2. DOI: 10.1016/j.jep.2018.01.003. [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 29317303. **Impact Factor 2017 : 3,115**
- **Jost J**, Preux P-M. Reply to "Therapeutic management of people with epilepsy in low- and middle- income countries". **Epilepsy and Behavior.** 2018 Jun;83:243. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.02.012. Epub 2018 Mar 22. PubMed PMID: 29576432. **Impact Factor 2017 : 2,600**

- Nizard M, Luna J, Auditeau E, **Jost J**, Cruz M, Ratsimbazafy V, Preux Pierre-Marie. Access to antiepileptic drugs: cost, availability and affordability in Ecuador. *Neuroepidemiology* (Impact Factor : 2,784) – **En cours de soumission**
- Auditeau E, Moyano LM, Bourdy G, Nizard M, **Jost J**, Ratsimbazafy V, Preux P-M, Boumediene F. Herbal medicine for epilepsy in tropical areas: a systematic literature review. *J Ethnopharmacol* (Impact Factor : 3,115) - **En cours de soumission**
- Kurujyishuri J, Ratsimbazafy V, Auditeau E, Luna JM, Raharivelo A, Millogo A, Teuwen D, Sibera F, Newton CR, Preux P-M, **Jost J**. Knowledge, attitudes and practices concerning epilepsy of professional health-workers who dispensed medications: a cross-sectional study in Rwanda, Burundi, Burkina-Faso, and Madagascar. *Epilepsy and Behavior* (Impact Factor : 2,631) - **En cours de rédaction**

Abstract

In sub-Saharan Africa, epilepsy remains a neglected public health issue. In addition to a lack of trained healthcare resources, including staff and infrastructure, the high epilepsy treatment gap has been a source of concern. Only a few major first-line antiepileptic drugs are readily available and the quality of these drugs could pose further issues. Currently, there are a few data available to address the question of the quality of antiepileptic drugs in low- and middle-income countries. Two studies have shown the proportion of poor-quality drugs to range from 13.7% for phenobarbital in Mauritania to 65.0% for phenytoin, carbamazepine, and sodium valproate in Vietnam.

The aim of this study was to assess the determinants of the treatment gap of people living with epilepsy in low- and middle-income countries. Research objectives were to identify and describe intervention programmes aimed at improving drug management, to extract social determinants of the treatment gap, to evaluate the quality of antiepileptic drugs available in sub-Saharan Africa and to measure the availability, cost and affordability of antiepileptic drugs in sub-Saharan Africa.

The study design for intervention and social determinants assessment was a systematic literature review. For quality, availability, cost and affordability issues a multicentre cross-sectional study has been carried out in 9 sub-Saharan Africa countries with an identical data and sample collection protocol. In each country, urban and rural areas have been systematically investigated in the same manner, exploring both the official supply chain and the illicit system in each setting. All the structures where a patient could buy or obtain antiepileptic drugs have been investigated.

Community-based care and allied health staff were success factors in resource limited settings. Adherence to treatment has been pointed out to be a corner stone of people living with epilepsy drug management, poorly and slightly controlled. Therapeutic patient education was a promising dimension to be developed. Overall 32.3% of the tablets were of poor quality, but no statistical difference was observed across the sites. Carbamazepine (38.7% [95% Confidence Interval (95%CI)]: 21.8 – 57.8) and phenytoin 83.3% (95% CI 35.8 – 99.5) had the highest proportion of substandard quality, mainly due to dissolution failure. Sodium valproate was the antiepileptic drug with the poorest quality (32.1%; 95% CI 15.8 – 42.3). Phenobarbital (94.1%; 95% CI 80.3 – 99.2) had better quality. Prevalence of substandard quality increased in samples supplied from a public structure (Odds Ratio (OR), 9.9; 95% CI 1.2-84.1; $p < .04$) as well as those manufactured in China (OR, 119.8; CI 8.7-1651.9; $p < .001$). The prevalence of antiepileptic drugs with bad quality increased when improperly stored (OR, 5.4; 95% CI 1.2-24.1; $p < .03$). PB and generic formulations remained the most affordable antiepileptic drugs but the least available mainly in the private sector, the supply chain with the largest distribution network in countries.

The role of pharmacist and other allied staffs should be enhanced. No counterfeiting has been observed for antiepileptic drugs in this study. However, inadequate storage conditions, including the lack of temperature and humidity control, are likely to lead to ineffective and maybe dangerous antiepileptic drugs, even when good quality antiepileptic drugs are initially imported. Unpacking practice, common and potentially dangerous, must be supervised and secured. Local production of antiepileptic drugs has several positive aspects for decreasing treatment gap by enhancing geographical, financial accessibility and quality of drugs. WHO prequalification program has produced great improvement in diseases management in developing countries. Inclusion of antiepileptic drugs in this program may be highly profitable for people living with epilepsy.

Key words: Epilepsy, Antiepileptic drugs, Treatment gap, drug quality, accessibility, affordability, Africa

