



Université Libanaise

École Doctorale
Sciences et Technologies



Université
de Limoges

THESE de doctorat en Cotutelle

Pour obtenir le grade de Docteur délivré par

L'Université Libanaise

L'Ecole Doctorale des Sciences et Technologie

Spécialité : Recherches Cliniques

Présentée et soutenue publiquement par

MROUEH Lara

Le 09 Décembre 2019

Facteurs de risque et prise en charge de l'épilepsie au Liban :

Enquête auprès de la population Libanaise à Beyrouth

Directeurs de thèse : Pr. Al-HAJJE Amal, Dr. RATSIMBAZAFY Voa

Co-encadrement de la thèse : Pr. SALAMEH Pascale, Dr. JOST Jeremy

Membres du Jury

M. Najib Kissani , Professeur de Neurologie, CHU Mohamed Marrakech IV, Maroc	Rapporteur
Mme. Mary Deeb , Professeur d'Épidémiologie et de Santé des Populations, École de médecine Gilbert et Rose-Marie Chagoury, Université Américaine Libanaise	Rapporteur
M. Athanase Millogo , Professeur de Neurologie, CHU Sourou Sanou, Burkina Faso	Examineur
Mme. Sahar Farhat , Neurologue, Épileptologue, Chercheuse, Université Américaine de Beyrouth	Examineur
M. Farid Boumédiène , Docteur en géo-épidémiologie, Université de Limoges	Examineur
Mme. Amal Al-Hajje , Professeur de Pharmacie Clinique, Université Libanaise	Directeur
Mme. Voa Ratsimbazafy , Pharmacien des Hôpitaux, HDR, Université de Limoges	Directeur
Mme. Pascale Salameh , Professeur d'Épidémiologie, Université Libanaise	Co-directeur
M. Jeremy Jost , Professeur associé de Pharmacie Clinique, Université de Limoges	Co-directeur



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 : Santé Publique / Épidémiologie

Présentée et soutenue par

Lara Mroueh

Le 09 Décembre 2019

Facteurs de risque et prise en charge de l'épilepsie au Liban :

Enquête auprès de la population Libanaise à Beyrouth

Thèse dirigée par Pr. Amal AL-HAJJE, Dr. Voa RATSIMBAZAFY, Pr. Pascale

SALAMEH et Dr. Jeremy JOST

JURY :

Président du jury

M. Najib KISSANI, Professeur de Neurologie, Hôpital Universitaire Mohamed Marrakech IV, Maroc

Rapporteurs

M. Najib KISSANI, Professeur de Neurologie, Hôpital Universitaire Mohamed Marrakech IV, Maroc

Mme. Mary DEEB, Professor d'Épidémiologie et de Santé des Populations, École de médecine Gilbert et Rose-Marie Chagoury, Université Américaine Libanaise

Examineurs

M. Athanase MILLOGO, Professeur de Neurologie, CHU Souro Sanou, Burkina Faso

Mme. Sahar FARHAT, Neurologue, Épileptologue, Chercheuse, Université Américaine de Beyrouth

M. Farid BOUMEDIENE, Docteur en géo-épidémiologie, Université de Limoges

Directeurs

Mme. Amal AL-HAJJE, Professeur de Pharmacie Clinique, Université Libanaise

Mme. Voa RATSIMBAZAFY, Pharmacien des Hôpitaux, HDR, Université de Limoges

Co-directeurs

Mme. Pascale SALAMEH, Professeur d'Épidémiologie, Université Libanaise

M. Jeremy JOST, Professeur associé de Pharmacie Clinique, Université de Limoges

À l'Université Libanaise et l'Université de Limoges,
À tous ceux et celles, qui m'ont encadré et soutenu
durant toute ces années d'études,
À ma famille, qui a su croire en moi,
Et m'ont supporté tout au long de ce trajet ...

Rien n'est jamais perdu tant qu'il reste quelque chose à trouver
Pierre Dac

Remerciements

Au début, je tiens à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la patience et la force d'accomplir ce travail.

En second lieu, je voudrais offrir mes chaleureux et sincères remerciements à mes directeurs de thèse:

Au Professeur **Amal Al-Hajje**, pour votre supervision éclairée, pour votre temps de relire et corriger, pour votre suivi, votre disponibilité, votre orientation, votre patience, pour vos conseils qui ont alimenté ma réflexion, et pour la confiance que vous m'avez accordée tout le long du travail.

Au Docteur **Voa Ratsimbazafy**, de m'avoir encadré, orienté et conseillé, de trouver les solutions pour avancer, pour vos encouragements et votre souplesse d'esprit.

Au Professeur **Pascale Salameh**, d'avoir accepté de co-diriger ce travail, pour votre disponibilité, votre aimabilité, pour vos encouragements et vos conseils précieux.

Au Docteur **Jeremy Jost**, pour le temps que vous m'avez consacré à co-diriger, pour vos conseils avisés, pour votre précieuse aide à la relecture et à la correction de la mémoire.

Je tiens également à remercier les membres du jury :

Au Professeur **Najib Kissani**, d'avoir accepté d'être parmi les membres du Jury et d'être le rapporteur de mon travail. Votre expérience et votre jugement sont une source de réflexion.

Merci pour l'attention que vous avez accordé à mon travail

Au Professeur **Mary Deeb**, d'avoir accepté de juger ce travail et d'être le rapporteur de mon travail. Vos efforts dans le domaine de la recherche nous servent d'exemple.

Au Professeur **Athanase Millogo**, pour l'intérêt que vous avez porté à ma recherche en acceptant d'examiner mon travail et de l'enrichir par vos propositions.

Au Docteur **Sahar Farhat**, merci d'être parmi les membres du Jury de Thèse. C'est un grand honneur d'avoir accepté de relire le manuscrit.

Au Docteur **Farid Boumédiène**, pour votre collaboration, pour l'aide que vous m'avez fourni, et les connaissances que vous m'avez transmis, pour votre disponibilité toujours malgré vos multiples occupations. Votre enthousiasme et votre passion à aider tous les doctorants méritent d'être soulignés.

Le premier et le dernier remerciement du fond du cœur, pour le Professeur **Pierre-Marie Preux**, pour la chance que vous m'avez donné pour travailler avec un équipe formidable, pour votre précieuse collaboration, votre sympathie et votre soutien tout le long de la thèse. Veuillez trouver le témoignage de mon profond respect.

Au Professeur **Michel Dumas**, qui a accueilli tous les doctorants au sein de l'Institut d'Épidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale.

Aux collègues, à toutes mes rencontres à Limoges, à toute personne qui m'a partagé ses connaissances et ses expériences et a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet.

Merci à tous les doctorants, Andrea, Marion, Antoine, Sedera, Noudy, Angeladine, aux Docteurs Émilie, Amal, Inès, Jaime, à vos conseils et à tous les précieux moments que nous avons partagé.

A Pascale et Elisabeth, pour l'aide et les facilités que vous m'avez offertes avec toute gentillesse.

Au Centre Islamique de l'Orientation et de l'Enseignement Supérieur, pour l'aide économique et la bourse que vous m'avez attribué pour pouvoir continuer mon chemin scientifique.

Merci à tous les patients et les professionnels de santé. Merci de m'avoir fait confiance et d'avoir répondu à toutes les questions. Grâce à vous tous, la recherche avance.

Mes remerciements à mes parents, qui ont été toujours là pour moi, à votre soutien inconditionnel, à mes amis et à leurs encouragements tout au long de ma démarche.

Les mots sont très faibles pour exprimer tout ce que nous voulons dire, et ce travail reste le témoignage de ma reconnaissance.

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/>



Table des matières

Remerciements	4
Droits d'auteurs	6
Table des matières	7
Liste des abréviations	10
Table des illustrations	12
Table des tableaux	13
Introduction	14
Chapitre I. Épilepsie	17
I.1. Généralités sur l'épilepsie	17
I.1.1. Définitions	17
I.1.2. Étiologies.....	18
I.1.3. Physiopathologie	19
I.1.4. Diagnostic	22
I.1.5. Classification des crises épileptiques.....	23
I.1.5.1. Crises épileptiques généralisées.....	24
I.1.5.2. Crises épileptiques partielles ou focales.....	25
I.2. Épidémiologie	26
I.2.1. Au niveau mondial.....	26
I.2.2. Au niveau du monde arabe.....	27
I.3. Spécificités du monde arabe	29
Chapitre II. Cadre d'étude et objectifs de la thèse	33
II.1. Cadre d'étude	33
II.2. Système de soins de santé	34
II.2.1. Types des agences de financement	35
II.2.2. Accès aux soins	37
II.2.2.1. Secteur hospitalier	37
II.2.2.2. Soins ambulatoires.....	38
II.2.2.3. Médicaments.....	39
II.2.3. Système de soins aux réfugiés	40
II.3. Problématique et objectifs de la thèse.....	40
II.4. Aspects méthodologiques	41
Chapitre III. Facteurs associés à l'épilepsie : Étude cas-témoins.....	44
III.1. Contexte	44
III.1.1. Facteurs périnataux et néonataux	44
III.1.2. Histoire familiale et consanguinité	45
III.1.3. Infections au niveau du système nerveux central.....	46
III.1.4. Traumatismes crâniens	48
III.1.5. Tumeurs cérébrales.....	49
III.1.6. Accident vasculaire cérébral.....	51
III.1.7. Autres facteurs	51
III.2. Étude 1 : Objectif	54
III.3. Méthode.....	54
III.3.1. Type de l'étude.....	54

III.3.2. Calcul de la taille de l'échantillon	54
III.3.3. Échantillonnage	55
III.3.4. Population de l'étude	56
III.3.4.1. Cas	56
III.3.4.1.1. Définition	56
III.3.4.1.2. Critères d'inclusion	56
III.3.4.1.3. Critères de non inclusion	57
III.3.4.2. Témoins	57
III.3.4.2.1. Définition	57
III.3.4.2.2. Critères d'inclusion	57
III.3.4.2.3. Critères de non inclusion	57
III.3.5. Collecte des données	57
III.3.6. Traduction et validation du questionnaire	60
III.3.7. Analyses statistiques	61
III.4. Résultats et Discussion : <i>"Article 1: Factors associated with epilepsy: A case control study with Lebanese people"</i>	62
Conclusion générale	87
Chapitre IV. Prise en charge médicamenteuse de l'épilepsie au Liban	89
IV.1. Adéquation du traitement antiépileptique	91
IV.1.1. Contexte	91
IV.1.1.1. Molécules thérapeutiques et mécanismes d'action	91
IV.1.1.2. Choix de la molécule en fonction du type d'épilepsie	93
IV.1.1.3. Effets indésirables et interactions médicamenteuses	97
IV.1.1.4. Adéquation du traitement et problèmes liés aux médicaments	99
IV.1.2. Étude 2 : Objectifs	100
IV.1.3. Méthode	100
IV.1.3.1. Type de l'étude	100
IV.1.3.2. Calcul de la taille de l'échantillon	101
IV.1.3.3. Population de l'étude	101
IV.1.3.4. Collecte des données	101
IV.1.3.5. Évaluation de l'adéquation du traitement	102
IV.1.3.6. Analyses statistiques	104
IV.1.4. Résultats et Discussion : <i>"Article 2: Management of epilepsy in Lebanon: Medication reviews and drug-related problems"</i>	105
Conclusion générale	128
IV.2. Attitudes face à la prise de médicaments	130
IV.2.1. Contexte	130
IV.2.1.1. Mauvaises attitudes et conséquences thérapeutiques	130
IV.2.1.2. Évaluation des attitudes face à la prise de médicaments	131
IV.2.1.3. Facteurs affectant les attitudes face au traitement	132
IV.2.2. Étude 3 : Objectifs	133
IV.2.3. Méthode	133
IV.2.3.1. Type de l'étude	133
IV.2.3.2. Calcul de la taille de l'échantillon	133
IV.2.3.3. Population de l'étude	134
IV.2.3.4. Collecte des données	134
IV.2.3.5. Échelle d'évaluation des attitudes	134
IV.2.3.6. Analyses statistiques	135

IV.2.4. Résultats et discussion : “Article 3 : <i>Self-reported attitudes about medication in Lebanese people with epilepsy</i> ”	137
Conclusion générale.....	146
Chapitre V. Aspects psychosociaux : Qualité de vie et stigma.....	148
V.1. Contexte	148
V.1.1. Qualité de vie	148
V.1.2. Échelles de mesure de la qualité de vie	150
V.1.3. Stigmatisation	151
V.2. Étude 4 : Objectifs	153
V.3. Méthode	153
V.3.1. Type de l'étude	153
V.3.2. Calcul de la taille de l'échantillon.....	153
V.3.3. Population de l'étude.....	153
V.3.4. Collecte des données.....	154
V.3.5. Échelles de mesure.....	154
V.3.5.1. Qualité de vie.....	154
V.3.5.2. Stigma	155
V.3.6. Analyses statistiques.....	155
V.4. Résultats et Discussion : “Article 4: <i>Quality of life and Stigma in Lebanese People with Epilepsy</i> ”	157
Conclusion générale	183
Chapitre VI. Discussion générale	185
VI.1. Synthèse des principaux résultats	185
VI.2. Forces et limites	195
VI.3. Recommandations.....	199
Conclusions et perspectives	203
Références bibliographiques	207
Annexe 1. Avis du comité d'éthique au Liban.....	227
Annexe 2. Consentement écrit en arabe	228
Annexe 3. Questionnaire en français	230
Annexe 4. Questionnaire traduit en arabe.....	237
Annexe 5. Antiépileptiques disponibles au Liban en 2019.....	243
Annexe 6. Posologies des molécules disponibles dans les PED selon mhGAP	244
Annexe 7. Modalités d'utilisation des molécules disponibles dans les PED selon mhGAP	245
Annexe 8. Effets indésirables et contre-indications des antiépileptiques de la première génération.....	246
Annexe 9. Effets indésirables et contre-indications des antiépileptiques des générations suivantes	247
Annexe 10. Interactions médicamenteuses des antiépileptiques de la première génération	248
Annexe 11. Interactions médicamenteuses des antiépileptiques des générations suivantes	249
Annexe 12. Classification des DRP.....	250

Liste des abréviations

AE : antiépileptique

AMPA : acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique

AVC : accident vasculaire cérébral

BMI : Body Mass Index

BZD: benzodiazepines

CNSS : Caisse nationale de sécurité sociale

COOP : Coopérative des fonctionnaires du secteur public

CYP : cytochrome

DRP: Drug-Related Problems

EEG : électroencéphalographique

GABA : acide gamma-aminobutyrique

HSV : virus herpès simplex

IBE : Bureau Mondial de l'Épilepsie

IENT : Institut d'Épidémiologie neurologique et de Neurologie Tropicale

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : imagerie par résonance magnétique

LICE : Ligue Internationale Contre l'Épilepsie

MhGAP : Mental Health Gap Action Programm

MMAS-4 : Morisky Medication Adherence Scale 4-items

MSP : ministère de la Santé Publique

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

OML : Ordre des Médecins du Liban

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONG : organisations non gouvernementales

PCNE : Pharmaceutical Care Network Europe

PED : pays en développement

PK: pharmacocinétique

QOLIE : Quality of Life in Epilepsy

QV : qualité de vie

RC : Rapport de Côtes

SF-36: 36-Item Short Form Survey

SNC : système nerveux central

TLR : Toll-Like receptor

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Table des illustrations

Figure 1 : Physiopathologie des crises épileptiques	21
Figure 2 : Zone d'étude	33

Table des tableaux

Tableau 1 : Répartition de la population dans les zones urbaines Libanaises	34
Tableau 2: Répartition de la population Libanaise selon les différents types des agences de financement.....	35
Tableau 3: Comparaison au niveau des centres de santé primaire entre les années 2002 et 2010	39
Tableau 4: Recommandations du NICE sur le choix des AE en fonction des types d'épilepsie	96

Introduction

L'épilepsie est une maladie neurologique non transmissible, caractérisée par une prédisposition durable à générer des crises et qui présente des conséquences sociales, psychologiques, cognitives et neurobiologiques (Fisher et al., 2005).

Au niveau mondial, près de 70 millions de sujets épileptiques existent, dont 85% vivent dans les pays en développement (PED) (Ngugi et al., 2010). Plus spécifiquement, près de 724 500 personnes épileptiques sont présents dans le monde arabe (WHO, 2010).

Des perceptions et des croyances erronées concernant l'origine de cette pathologie sont toujours présentes mais diffèrent en fonction des cultures des populations. Selon la littérature, de multiples facteurs de risque sont responsables de l'apparition de l'épilepsie : facteurs périnataux / néonataux, consanguinité parentale, infections du système nerveux central (SNC), traumatismes crâniens, accident vasculaire cérébral (AVC), tumeur cérébrale. Il y a des milliers d'années, l'épilepsie était traitée avec différentes variétés de plantes (Schachter, 2009). Le bromure de potassium était le premier composé découvert en 1857 (Shorvon, 2009). Avec le temps, le traitement antiépileptique (AE) s'était amélioré avec la présence de différents médicaments disponibles sur le marché. À nos jours, près de 27 molécules thérapeutiques existent. Néanmoins, un manque d'adéquation du traitement prescrit de la part du neurologue avec des attitudes erronées face au traitement de la part de la personne épileptique, peuvent compromettre l'efficacité du traitement et par la suite le contrôle de l'épilepsie.

D'autre part, les conséquences psychosociales de l'épilepsie (anxiété, dépression, stigma) influencent négativement sur la qualité de vie (QV) des personnes épileptiques et peuvent à leur tour affecter la prise en charge ainsi que le contrôle de l'épilepsie.

L'évaluation de ces différents paramètres est rare dans le monde arabe où peu de données épidémiologiques sont présentes ; et presque absentes au Liban. De nouvelles recherches sur l'épilepsie dans un nouveau territoire permettent d'améliorer les connaissances sur les

déterminants de l'épilepsie, la prise en charge, les attitudes des personnes épileptiques et leur QV au Liban.

Cette thèse a comme objectif d'améliorer les connaissances sur ce problème de santé publique du point de vue médical et psychologique.

Le premier chapitre renferme les généralités sur l'épilepsie et l'épidémiologie au niveau du monde, et plus spécifiquement dans le monde arabe.

Le deuxième chapitre est consacré sur le cadre de l'étude et le système de santé au Liban.

Après exposition de la problématique du travail et des différents objectifs de la thèse, le troisième, quatrième et cinquième chapitre portent sur les études réalisées au Liban :

- L'étude 1 a recherché les facteurs associés à l'épilepsie,
- L'étude 2 a évalué l'adéquation du traitement AE,
- L'étude 3 a évalué les attitudes face au traitement AE,
- L'étude 4 a évalué la QV et le stigma des personnes épileptiques.

Le sixième chapitre s'intéresse à discuter le travail réalisé, et finalement, une conclusion générale propose des perspectives pour la santé publique.

Chapitre I. **Épilepsie**

Chapitre I. Épilepsie

I.1. Généralités sur l'épilepsie

I.1.1. Définitions

L'épilepsie est une maladie neurologique non transmissible caractérisée par plusieurs types de crises, plusieurs syndromes et différentes étiologies. Elle a été définie comme « un trouble du cerveau caractérisé par une prédisposition persistante à générer des crises épileptiques avec des conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales » (Fisher et al., 2005).

La Ligue Internationale Contre l'Épilepsie (LICE) en 1993 a défini l'épilepsie comme : « la survenue d'au moins deux crises non provoquées dans un intervalle de temps de plus de 24 heures » (LICE, 1993). En 2014, et en se basant sur une proposition donnée en 2005 par Fischer (Fisher et al., 2005), la LICE a aussi formulé une nouvelle définition clinique pratique de l'épilepsie : maladie cérébrale définie par au moins un des trois critères suivants (Fisher et al., 2014) :

- 1- « Survenue d'au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures ;
- 2- Survenue d'une crise non provoquée (ou réflexe) avec une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60%) observée après deux crises non provoquées ;
- 3- Diagnostic d'un syndrome épileptique », même si le risque de crises ultérieures est faible, comme le cas de l'épilepsie rolandique ou épilepsie bénigne à pointes centrotemporales.

Le premier critère reste la définition la plus utilisée dans les études épidémiologiques. La définition traditionnelle considère que l'épilepsie, une fois diagnostiquée, reste toujours présente. Malgré que la nouvelle définition soit plus complexe en raison de la difficulté à savoir et calculer le risque de récurrence, mais elle a ajouté une nouvelle notion sur la possibilité de la résolution de l'épilepsie. L'épilepsie est considérée alors résolue chez :

- les personnes qui ne présentent pas de crises au cours des 10 dernières années avec un arrêt de prise des AE depuis au moins 5 ans,
- les personnes ayant un syndrome épileptique âge-dépendant et qui ont dépassé cet âge.

I.1.2. Étiologies

Trois types d'étiologies sont présents :

- Symptomatique (Structurelle-métabolique) : ce type est relié à une épilepsie ayant une cause acquise associée à des anomalies anatomiques ou pathologiques et / ou à des caractéristiques cliniques indiquant une pathologie sous-jacente. Les troubles congénitaux associés à des modifications pathologiques cérébrales sont aussi inclus dans cette catégorie d'étiologie (Shorvon, 2011).

Les crises sont causées soit par des lésions vasculaires, traumatiques ou tumorales (Berg et al., 2010), soit par des infections bactériennes ou virales du cerveau tels que les méningites ou les encéphalites, ou parasitaires tels que le paludisme cérébral (Ngoungou et al., 2006; Ngoungou & Preux, 2008), la toxocarose (Quattrocchi et al., 2012) ou la neurocysticercose (Nicoletti et al., 2002) surtout dans les régions tropicales.

- Idiopathique (Génétique) : ce type est relié à une épilepsie d'origine génétique avec une absence d'anomalie neuroanatomique ou neuropathologique grave en se basant sur des examens génétiques. Dans ce cas, il y a une absence d'une cause sous-jacente et une possible prédisposition héréditaire génétique reste possible (Shorvon, 2011).
- Cryptogénique (Inconnue) : Dans ce cas l'étiologie est inconnue et non identifiée (Shorvon, 2011) ; cette catégorie renferme les crises épileptiques non classifiées dans les deux autres étiologies (Berg et al., 2010).

Dans les pays ayant un revenu faible ou moyen, les examens génétiques ne peuvent pas être toujours réalisés vu leur coût élevé, ce qui empêche de s'assurer de la présence d'une

cause génétique sous-jacente. Le regroupement des étiologies idiopathiques et cryptogéniques en un seul groupe renfermant les épilepsies de cause inconnue ou difficile à classer, est une solution adaptée quand les examens génétiques sont difficiles à établir.

La nouvelle classification proposée en 2017 (Scheffer et al., 2017), intègre de nouvelles étiologies divisées en six groupes en fonction des conséquences thérapeutiques :

- Étiologie structurelle se repose sur le principe selon lequel une anomalie structurelle est associée à l'épilepsie comme des anomalies visibles sur la neuroimagerie causées par un AVC, des traumatismes, des infections, des malformations congénitales ou,
- Étiologie génétique liée à des mutations génétiques où les gènes responsables pourraient être inconnus ; cette étiologie pourrait être basée uniquement sur les antécédents familiaux d'un trouble autosomique dominant,
- Étiologie infectieuse qui résulte d'une infection connue dans lesquelles les crises convulsives sont les symptômes principaux de la maladie,
- Étiologie métabolique résulte directement d'un trouble métabolique connu avec des modifications chimiques comme le cas d'une porphyrie, urémie, amino-acidopathie. L'identification de ces causes métaboliques est importante en raison des implications pour des thérapies spécifiques et la prévention contre la déficience intellectuelle,
- Étiologie immunitaire résulte d'un trouble immunitaire qui peut se manifester par une inflammation du SNC auto-immune,
- Étiologie inconnue dont la cause est inconnue et qui n'appartient à aucun sous-groupe présenté.

I.1.3. Physiopathologie

Les crises épileptiques sont le résultat d'évènements paroxystiques au niveau du cortex cérébral dus à une hyperexcitabilité synaptique et cellulaire. Une crise épileptique apparaît lors d'un déséquilibre soudain entre les systèmes excitateurs et inhibiteurs au niveau des neurones corticaux. Le début commence à partir de la matière grise de la zone corticale ou

sous-corticale (Hirtz et al., 2007). Des altérations des fonctions synaptiques et des propriétés intrinsèques des neurones sont des mécanismes communs sous-jacents à l'hyperexcitabilité. Un déséquilibre entre les systèmes de neurotransmetteurs excitateur (le glutamate) et inhibiteur (l'acide gamma-aminobutyrique ; GABA) peut conduire à une hyperexcitabilité (Boison et al., 2013), mais les systèmes de neurotransmetteurs catécholaminergiques et les peptides opioïdes jouent également un rôle dans l'épileptogenèse (Engelborghs, D'Hooge & De Deyn, 2000).

Ainsi les deux principaux neurotransmetteurs impliqués dans le mécanisme de l'épileptogenèse sont le glutamate et le GABA (Feldman, Meyer & Quenzer, 1997; Cifelli et al., 2013) :

- Le GABA joue un rôle inhibiteur. Trois récepteurs ionotropes sont présents : GABA-A, GABA-B, GABA-C,
- Le glutamate joue un rôle excitateur en activant les récepteurs ionotropes : AMPA (acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique), NMDA (N-méthyl-D-aspartate), et les kaïnates.

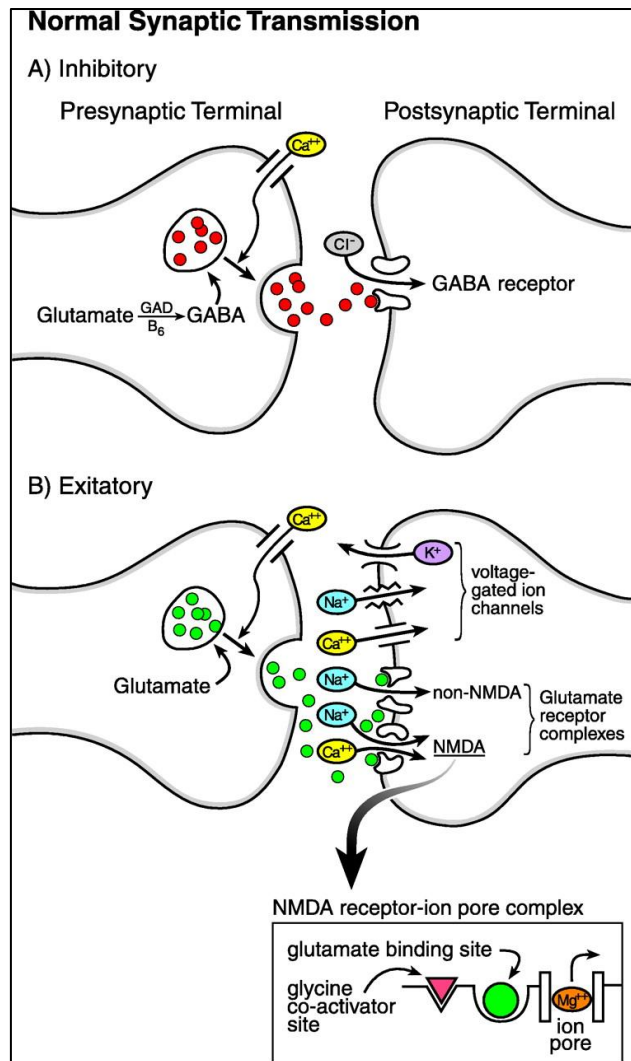


Figure 1 : Physiopathologie des crises épileptiques

Au cours d'une crise, le flux sanguin cérébral augmente afin d'absorber du dioxyde de carbone et former le substrat de l'activité métabolique des neurones. Au fur et à mesure que la crise se prolonge, le cerveau souffre davantage d'une ischémie entraînant une destruction des neurones et des lésions cérébrales.

Un mécanisme hypothétique de certaines formes d'épilepsie héréditaire est basé sur la mutation des gènes codant pour les protéines des canaux sodiques. Ces canaux sodiques défectueux restent ouverts longtemps et provoquent l'hyperexcitabilité des neurones. Il en résulte que le glutamate (neurotransmetteur excitateur) peut être libéré en grande quantité, se lie aux neurones glutamatergiques voisins, et déclenche une libération excessive de

calcium (Ca^{2+}) dans les cellules post-synaptiques. Cet ion peut être une neurotoxine pour les cellules touchées (Meisler & Kearney, 2005).

Des preuves expérimentales suggèrent une implication majeure de l'inflammation dans l'épileptogénèse, où l'épilepsie provoque la libération de cytokines pro-inflammatoires activant ainsi le système immunitaire. Ces phénomènes sont associés à une susceptibilité du cerveau à des crises ainsi qu'à la mort neuronale (Xu, Miller & Koh, 2013). La mort des cellules neuronales est impliquée aussi dans le développement des crises épileptiques et l'épileptogénèse déclenche des événements apoptotiques (Henshall & Engel, 2013).

Les hormones peuvent jouer aussi un rôle, mais l'impact des hormones sur l'épileptogénèse est encore sous-exploré. Des études complémentaires sont nécessaires pour donner des preuves sur le potentiel des hormones dans l'épileptogénèse (Reddy, 2013).

Toutefois une partie de la physiopathologie de l'épileptogénèse reste inconnue, et plusieurs hypothèses sont établies sans preuves jusqu'à ce jour.

I.1.4. Diagnostic

Le diagnostic est avant tout clinique et reste difficile à établir. Le gold standard précise que le diagnostic est posé par un neurologue sur la base d'un examen neurologique (NICE, 2018). La décision clinique repose sur la description de la crise et les différents symptômes survenus (NICE, 2018). Néanmoins, dans les pays à revenus faible ou intermédiaire, la présence des neurologues n'est pas élevée et non accessible à toute la population, ce qui oblige que le diagnostic soit imposé par des médecins généralistes, des infirmiers et des agents de santé communautaire formés par des neurologues (Idro et al., 2010; WHO, 2004). Ce diagnostic peut être suivi par des examens complémentaires afin d'éliminer des diagnostics différentiels et rechercher des facteurs étiologiques :

- Un bilan biologique sanguin (électrolytes plasmatiques, glucose) afin d'identifier les causes potentielles (NICE, 2018).
- Un bilan électroencéphalographique (EEG) qui permet de décrire l'activité électrique du cerveau. Un EEG ne devrait être pratiqué que pour appuyer le diagnostic

d'épilepsie chez une personne dont les antécédents cliniques montrent que la crise est probablement d'origine épileptique (NICE, 2018). Il peut être utilisé pour aider à déterminer le type de crise et le syndrome épileptique. A noter qu'un EEG pourrait donner des résultats faussement positifs (NICE, 2018). En cas d'anormalité de l'EEG, une imagerie cérébrale pourrait être demandée.

- Les neuro-imageries comprenant des radiographies du crâne ou des imageries par résonnance magnétique (IRM) ne servent pas à établir le diagnostic de l'épilepsie, mais peuvent informer les neurologues sur d'autres pathologies présentes. Elles sont utilisées pour identifier les anomalies structurelles responsables de certaines épilepsies (NICE, 2018). Elles ne peuvent pas être demandées pour chaque patient, vu leur absence dans certains pays et leur coût élevé dans d'autres pays.
- Un bilan sérologique afin de détecter la présence d'une infection (Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), Syphilis, Toxoplasmose, Cysticercose, Bilharziose, etc.)
- Recherche d'infections bactérienne, virale ou parasitaire siégeant au niveau neurologique (méningite, encéphalite, paludisme cérébral).

Néanmoins, les outils utilisés pour rechercher les causes de l'épilepsie dans les pays à revenu faible et intermédiaire sont limités. Le suivi par vidéo-EEG à long terme n'est disponible que dans 21,7% des pays à faible revenu, contre 77,1% dans les pays ayant un revenu élevé. L'IRM n'est présente que dans 20,6% dans des pays à revenu faible comme les pays africains (Global Campaign against Epilepsy, International Bureau of Epilepsy & International League against Epilepsy, 2005). Ces examens complémentaires coûteux sont difficiles à réaliser et parfois indisponibles surtout dans les pays à revenu faible et moyen.

I.1.5. Classification des crises épileptiques

Historiquement, la classification est largement fondée sur des observations précises et des opinions d'experts, publiées initialement en 1960 et officiellement mises à jour en 1981 pour les crises (E. Dreifuss, Bancaud & Henriksen, 1981) et en 1989 pour les épilepsies (ILAE,

1989). Cette classification établie en 1989, a été révisée par la LICE en 2005 (Fisher et al., 2005), en 2014 (Fisher et al., 2014) et en 2017 (Scheffer et al., 2017; Fisher et al., 2017). Le but de ces classifications est d'établir un langage commun lors de la description de l'épilepsie dans les différentes recherches épidémiologiques. La nouvelle classification ne représente pas un changement fondamental, mais elle a élargi la dimension clinique pour une flexibilité dans la dénomination des crises.

La révision en 2005 a permis d'établir les définitions d'une crise épileptique et d'une épilepsie. Une crise épileptique est une manifestation transitoire de symptômes et/ou de signes liés à une activité neuronale anormale excessive ou synchrone dans le cerveau. La survenue d'au moins deux crises non provoquées espacées de plus de 24 heures reste la définition de l'épilepsie la plus utilisée dans les recherches épidémiologiques. Les révisions de 2014 et 2017 ont introduit un nouveau concept qui précise qu'une épilepsie peut être considérée comme résolue.

Une épilepsie est considérée active en cas de présence de crises dans les 5 années précédant la consultation (ILAE, 1993).

La classification d'une crise peut se limiter à une crise partielle, généralisée ou apparente inconnue. Ce dernier groupe renferme les crises difficiles à classer. Les crises partielles touchent 60 à 70% des personnes épileptiques, alors que les crises généralisées touchent 30 à 40% (ILAE, 1989; Shneker & Fountain, 2003).

Un état de mal épileptique (*Status epilepticus*) est défini selon la LICE, comme : « un état caractérisé par une crise épileptique persistante ou se répétant à des intervalles suffisamment courts pour créer une condition épileptique fixe et durable ». Cet état constitue une urgence médicale et nécessite une prise en charge rapide (Riviello et al., 2013).

I.1.5.1. Crises épileptiques généralisées

Les crises généralisées sont définies comme des crises dans lesquelles les changements cliniques et de l'EEG indiquent une implication initiale des deux hémisphères. Ces crises sont elles-mêmes subdivisées en plusieurs sous-groupes, en fonction, essentiellement, des

manifestations cliniques observées lors de la crise (E. Dreifuss, Bancaud & Henriksen, 1981; Fisher et al., 2017):

- Crises tonico-cloniques ou Grand mal qui entraîne dans un premier temps la chute du malade avec une augmentation du tonus musculaire (phase tonique) associée à une respiration bloquée ainsi que des manifestations végétatives intenses. Dans un deuxième temps, des contractions musculaires généralisées (phase clonique) apparaissent dont la fréquence commence à diminuer progressivement pour aboutir à une période de coma post-ictique, hypotonique au cours duquel la personne reprend normalement ses mouvements respiratoires. Elle reprend sa conscience progressivement en 5 à 10 minutes, elle ne souvient plus de la crise, mais ressent une fatigue profonde, des courbatures ainsi que des maux de tête très importants.
- Absence ou petit mal qui se caractérise par une perte de contact de la personne avec son entourage due à une altération brève de sa conscience;
- Crises toniques qui se caractérisent par une augmentation du tonus musculaire avec des contractions durables déterminant une rigidité musculaire ;
- Crises cloniques qui se manifestent par une présentation alternative des phases de contractions et de relâchements musculaires ;
- Crises myocloniques qui s'accompagnent de contractions musculaires brusques, qu'elles soient bilatérales ou localisées ;
- Crises atoniques qui se caractérisent par une baisse du tonus postural.

I.1.5.2. Crises épileptiques partielles ou focales

Les crises partielles sont définies comme des crises où les variations cliniques et de l'EEG indiquent l'activation initiale d'un système de neurones dans une partie de l'hémisphère cérébrale. Ce type de crises présente dans la majorité des cas une étiologie symptomatique (structurelle-métabolique) due à une tumeur, un traumatisme ou un AVC. Ces crises sont divisées en trois groupes (Shneker & Fountain, 2003):

- Crises partielles (focales) simples qui se caractérisent par une courte durée et n'entraînent pas d'altération de la conscience ;
- Crises partielles (focales) complexes qui s'accompagnent par une altération partielle de la conscience ;
- Crises partielles (focales) secondairement généralisées qui se manifestent au début dans une zone du cerveau et par la suite à tout le cerveau.

En se basant sur la dernière classification de la LICE en 2017, de nouveaux termes ont été introduits dans la classification et les crises ont été décrites selon des symptômes moteurs (contraction tonique avec des secousses cloniques sur une partie d'un membre), sensitifs (fourmillements et picotements), sensoriels (hallucinations), végétatifs (mydriase, pâleur, troubles digestifs / respiratoires / cardiaques) et psychiques (sensations d'irréalité) (Scheffer et al., 2017; Fisher et al., 2017).

Dans ce travail de recherche, l'ensemble des diagnostics et des classifications des crises épileptiques ont été réalisés et classifiés par des neurologues.

I.2. Épidémiologie

I.2.1. Au niveau mondial

L'épilepsie est parmi les troubles neurologiques chroniques les plus courants dans le monde (Engel J Jr., 2002). Au niveau mondial, près de 70 millions de personnes souffrent d'épilepsie, dont 80% vivent dans des PED (Ngugi et al., 2010), et plus de 75% d'entre eux ne sont pas pris en charge d'une manière adéquate (Meyer et al., 2012).

L'épilepsie fait partie des trois troubles neurologiques les plus fréquemment rencontrés dans les pays de la région méditerranéenne orientale (89,5%) avec la migraine (73.7%) et les maladies cérébrovasculaires (47,4%) (WHO, 2004).

La prévalence de l'épilepsie se situe entre 5,6 et 7,0 pour 1000 personnes selon des études réalisées en Europe (Forsgren et al., 2005) et au Royaume-Uni (Gaitatzis et al., 2004). Elle constitue la deuxième pathologie neurologique en France, après la maladie d'Alzheimer,

avec près de 600 000 patients (Fondation Française pour la Recherche sur l'Epilepsie). Selon une méta-analyse réalisée en 2014, la prévalence globale en Afrique Sub-Saharienne est de 9,4/1000 (Ba-Diop et al., 2014). Elle est plus faible en Amérique du Nord (8,0 pour 1000 personnes) (Hesdorffer et al., 2013). En Asie, la prévalence (6,0/1000 personnes) est identique à celle trouvée en Europe et en Amérique du Nord (<8,0/1000 personnes) (Forsgren et al., 2005; Tran et al., 2006; Theodore et al., 2006).

L'incidence en Europe est estimée de 25 à 82/100 000 personnes/année (Forsgren et al., 2005), et aux États-Unis elle est de 44/100 000 personnes/année (Hauser, Annegers & Kurland, 1993). En Afrique sub-saharienne, l'incidence annuelle atteint 81,7/100 000 dans certains pays africains (Ngugi et al., 2011).

L'incidence de l'épilepsie dans les pays développés est d'environ 50 pour 100 000 (avec une étendue allant de 40 à 70 pour 100 000 par an) (Sander JW., 2003), tandis que dans les PED, elle est plus élevée allant de 100 à 190 pour 100 000 par an (Sander & Shorvon, 1996). Bien que de nombreux facteurs puissent contribuer à cette différence, il a été démontré que les personnes vivant dans un milieu socio-économique faible présentent un plus grand risque de développer une épilepsie (Heaney, Bell & Sander, 2008).

Selon une méta-analyse publiée en 2002, le taux d'incidence moyen de l'épilepsie et des crises non provoquées variait de 47,4 et 56,0 pour 100 000 respectivement (Kotsopoulos et al., 2002). Les PED présentaient une incidence moyenne plus élevée (68,7/100 000) que celle des pays industrialisés (43,4/100 000).

Le déficit thérapeutique pour l'épilepsie active, défini par le pourcentage des personnes épileptiques qui nécessitent un traitement mais ne le reçoivent pas, dépasse 75% dans la plupart des pays à faible revenu et 50% dans ceux à revenu moyen. Au contraire, ce déficit est inférieur à 10% dans les pays à revenu élevé (Meyer et al., 2010).

I.2.2. Au niveau du monde arabe

Le monde arabe s'étend sur une vaste zone géographique, qui s'étend sur deux continents : l'Afrique et l'Asie. La population arabe estimée d'environ 315 millions partage la même

langue avec des origines culturelles similaires. Les arabes dont la majorité d'entre eux sont musulmans, présentent aussi un mélange ethnique, des coutumes traditionnelles et des pratiques religieuses variées (Tadmouri et al., 2009; Benamer & Grosset, 2009).

Au cours des dernières décennies, le niveau de vie, l'éducation et les services de santé se sont considérablement améliorés dans la plupart des pays arabes. Une augmentation de la sensibilisation à la santé, devrait augmenter le taux de diagnostic de nombreux troubles, y compris l'épilepsie.

Une première revue systématique dans cinq pays arabes réalisée en 2009 (Qatar, Soudan, Libye, Tunisie, Arabie Saoudite) a montré que 724 500 personnes atteintes d'épilepsie y vivent (Benamer & Grosset, 2009). La prévalence se situe entre 0,9/1000 au Soudan et 6,5/1000 en Arabie Saoudite, avec une médiane de 2,3/1000 (Benamer & Grosset, 2009). Ce chiffre est plus bas qu'en Afrique subsaharienne (9,4/1000) (Ba-Diop et al., 2014), et qu'en Amérique latine (17,8/1000) (Burneo, Tellez-Zenteno & Wiebe, 2005). Cette différence pourrait s'expliquer par le nombre faible de sujets inclus, la variabilité dans la définition de l'épilepsie entre les cinq pays et les différences méthodologiques, notamment au niveau des critères d'inclusion (ILAE, 1993; Fisher et al., 2005), ou encore par la variabilité de la nature de l'épilepsie et/ou de la population étudiées (Yemadje et al., 2011), et des facteurs de risque de chaque pays (Newton & Garcia, 2012). Ces variations rendent difficile les comparaisons entre les études. Ainsi, la confirmation des cas épileptiques est un point majeur à maîtriser dans les études épidémiologiques, en particulier dans les PED, en raison des difficultés de l'établissement du diagnostic clinique.

Une seule étude s'est intéressée à l'incidence de l'épilepsie dans le monde arabe, rapportant un chiffre de 174 pour 100 000 personnes/année en 2001 au Qatar en milieu hospitalier (Al Rajeh et al., 2001). Ce chiffre est beaucoup plus élevé que celui rapporté en Europe (25-82/100 000 personnes/année) (Forsgren et al., 2005) et aux États-Unis (44/100 000 personnes/année) (Hauser, Annegers & Kurland, 1993).

Une deuxième revue systématique réalisée en 2016, a montré que dix des 22 pays arabes ne disposent pas de données épidémiologiques sur l'épilepsie: Bahrain, Comoros, Djibouti, Jordanie, Koweït, Liban, Mauritanie, Oman, Qatar, Yémen (Bhalla et al., 2016). Ce manque de données empêche la bonne réalisation d'interventions de santé publique ou la mise en place des formations et des programmes de santé éducatifs portant sur l'épilepsie.

La médiane de la prévalence de l'épilepsie trouvée dans cette nouvelle revue à partir de 12 études dans les pays arabes chez les adultes était de 7,5/1000. Par contre, elle était de 7,8/1000 après inclusion des populations pédiatriques. La prévalence obtenue dans cette revue systématique réalisée en 2016, est supérieure à celle trouvée en 2009. Cette différence peut être due à un gain de puissance dans la nouvelle revue systématique qui a regroupé un nombre d'études plus élevé (Bhalla et al., 2016).

En Égypte, la fréquence des épilepsies généralisées variait entre 62,0% et 93,8% et celle des épilepsies partielles variait entre 6,3% et 58,7% (Bhalla et al., 2016) ; ces données étaient seulement disponibles dans plusieurs études réalisées en Égypte. Le déficit thérapeutique variait de 20,0% à Soudan à 84,5% en Égypte (Bhalla et al., 2016).

L'incidence mesurée dans trois pays variait entre 10,4 pour 100 000 personnes/année en Palestine et 190,0 pour 100 000 personnes/année en Algérie. La médiane de 9 incidences trouvées est estimée à 56,0 pour 100 000 personnes/année (95% CI 13,7-147,9) (Bhalla et al., 2016). La grande étendue de l'intervalle de confiance montre un manque de puissance et de fiabilité de cette mesure. Ceci va dans le sens de la nécessité de réaliser des études avec des méthodes validées et un nombre calculé de sujets nécessaires afin de fournir de nouvelles connaissances sur l'épilepsie, et plus spécifiquement dans des zones non investiguées jusqu'alors comme le Liban. En effet, ce pays arabe ne présente aucune donnée épidémiologique sur l'épilepsie à ce jour.

I.3. Spécificités du monde arabe

Le monde arabe, de l'Afrique du Nord au Moyen-Orient n'a pas encore su développer un système de soins adapté à la prise en charge de l'épilepsie, y compris dans ses pays riches.

Ces pays présentent de fortes disparités au niveau du nombre de neurologues : de 1 neurologue pour 35 000 habitants au Liban, dans les pays du Golf, en Algérie et en Tunisie, à moins d'un neurologue pour 2 millions habitants au Yémen, en Mauritanie et en Somalie. La majorité des neurologues exercent dans les capitales et les plus grandes villes. Plus globalement, les épiléptologues ne sont présents que dans 55,6% des pays à faible revenu, alors que dans certaines régions de l'Afrique et de la méditerranée orientale, l'opportunité de cette formation n'est disponible que dans 3 à 7% des pays (Dua et al., 2006).

La population arabe souffre d'une fréquence élevée des facteurs de risque évitables : souffrances néonatales (séquelles des anoxies et des hypoxies), infections du SNC (tuberculose), traumatismes crâniens (Kissani, 2012). Les épilepsies héréditaires génétiques sont aussi très présentes en raison du jeune âge de la population et d'un taux de consanguinité élevée dans ces pays (Kissani, 2012).

Le faible nombre d'initiatives d'actions de sensibilisation et d'éducation sur la santé dans la société, auprès des patients et de leur entourage pour notamment savoir réagir face à une crise d'épilepsie, caractérise également ces pays où le stigma sévit (Kissani, 2012).

Dans le monde arabe, le système de santé est classé selon 4 groupes (Kissani, 2012) :

- Pays riches et bien équipés : Arabie Saoudite, Émirats Arabes Unis, Qatar, Kuweit et Liban ;
- Pays moins riches mais assez bien équipés : Tunisie, Jordanie, Algérie, Oman, Maroc, Égypte et Iraq ;
- Pays riches ou moyennement riches mais mal équipés : Soudan et Lybie ;
- Pays pauvres et très mal équipés : Mauritanie, Somalie, Djibouti et Syrie.

Dans les deux premiers groupes, des centres bien équipés sont présents et les nouvelles molécules AE sont disponibles. Les pratiques traditionnelles sont répandues dans certains pays, comme au Maroc où deux-tiers des personnes épileptiques suivies par un neurologue, ont déjà consulté des tradipraticiens avant la consultation médicale (Kissani, 2012).

Cependant, les recherches épidémiologiques portant sur l'épilepsie sont encore en faible nombre.

Notons toutefois que le Liban est parmi les pays arabes affiliés à la LICE chargés des activités scientifiques en relation avec l'épilepsie, et au Bureau International de l'Épilepsie (IBE) chargé des activités sociales liées à l'épilepsie.

Chapitre II.

Cadre d'étude et objectifs de la thèse

Chapitre II. Cadre d'étude et objectifs de la thèse

II.1. Cadre d'étude

Le Liban est un pays du Moyen-Orient, de 10 452 km² de superficie qui est à l'interface de trois continents : l'Asie, l'Europe et l'Afrique. Il est divisé en 8 gouvernorats et 25 districts (Fig.1). Beyrouth est la capitale du Liban, un des 8 gouvernorats, et non divisée en districts. Le nombre d'habitants est estimé à 6 629 166 habitants, dont 85% vivent en zone urbaine, auxquels s'ajoutent près de 1,9 million de réfugiés Palestiniens et Syriens (PopulationData.net). Une agglomération urbaine s'est étendue avec le temps, dépassant le périmètre du centre-ville, formant ainsi Beyrouth et ses banlieues (*Bayrou t wa dawahiha*). La capitale Beyrouth forme un gouvernorat (*mouhafaza*) et le Mont-Liban qui renferme les banlieues de Beyrouth forme un autre gouvernorat.

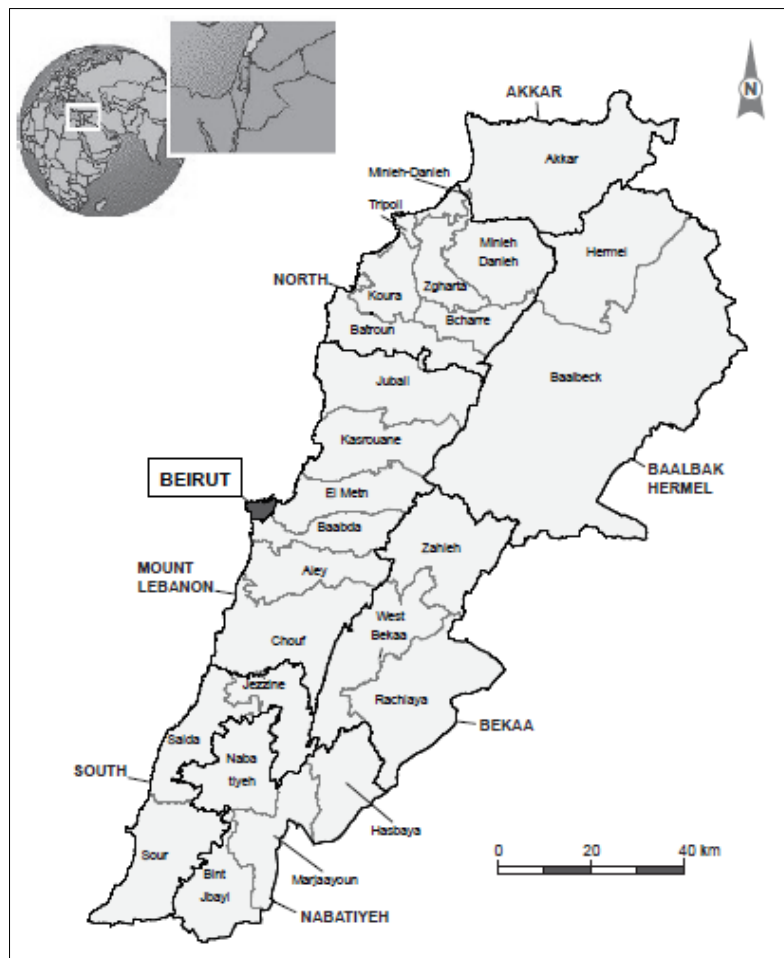


Figure 2 : Zone d'étude

La définition d'une zone urbaine peut varier, mais le plus souvent elle est définie comme une ville ou un village habité par 1000 habitants au moins, ou bien en fonction de la densité (population/surface géographique) (Canada, 2013). Au Liban, en 1960, la population urbaine était de 42%, alors qu'en 2017, près de 90% de la population Libanaise se trouve au niveau des zones urbaines (Liban, Statistiques). Le tableau 1 montre la répartition de la population dans les zones urbaines Libanaises (PopulationData.net). Beyrouth et ses banlieues constituent la région urbaine habitée par le plus grand nombre d'habitants.

Tableau 1 : Répartition de la population dans les zones urbaines Libanaises

Aire Urbaine	Population (habitants)
Beyrouth	2 916 776
Sidon	849 918
Zahlé	201 776
Tyr	174 606
Baalbek	104 863
Nabatieh	104 098

II.2. Système de soins de santé

Le système de santé au Liban présente comme les autres pays une association de la liberté privée avec les interventions publiques. Il se caractérise par un système de financement multiple regroupant les privés, les publics et les semi-publics. Le système de soins regroupe les soins hospitaliers et ambulatoires privés et publics, le secteur pharmaceutique et les ressources financières. Ce système dominé par le secteur privé, est basé sur la collaboration de plusieurs agences où l'État peut intervenir dans les structures: le ministère de la Santé Publique (MSP), les organisations non gouvernementales (ONG) et la caisse nationale de sécurité sociale (CNSS) (Recueil national des statistiques sanitaires au Liban, 2012).

Les conséquences des guerres menées au Liban ont été néfastes sur le système de santé. Malgré ceci, plusieurs pays frontaliers ont aidé afin d'améliorer les infrastructures hospitalières et la qualité de la médecine privée. Ceci a permis de faire du Liban, un modèle

de référence dans le Moyen Orient (Recueil national des statistiques sanitaires au Liban, 2012). A noter que le coût d'accès aux soins dans certaines structures privées est parmi les plus élevés des pays du Moyen Orient.

Le système de santé renferme plusieurs types des installations médicales avec des systèmes de soins indépendants : hôpitaux universitaires, hôpitaux publics, dispensaires/centres de santé primaires, hôpitaux et cabinets privés. Les centres primaires présentent un secteur spécifique où les soins dispensés sont à faible coût et parfois gratuits.

La majorité de ces institutions est centralisée au niveau de la zone urbaine de Beyrouth et des banlieues.

II.2.1. Types des agences de financement

Plusieurs types d'agences sont présents et se diffèrent par les bénéficiaires, les services offerts et le pourcentage de remboursement. Le tableau 2 montre la répartition de la population Libanaise au niveau des différents types d'agences de financement (Smelinfo, 2014).

Tableau 2: Répartition de la population Libanaise selon les différents types des agences de financement

Agence de financement	Répartition de la population
Ministère de la Santé Publique (MSP)	44%
Caisse nationale de sécurité sociale (CNSS)	30%
Coopérative des fonctionnaires du secteur public (COOP)	7.5%
Secteurs non civils	11%
Assurances privées	7.5%

Parmi les agences de financement répartis sur le territoire Libanais (Smelinfo, 2014):

- Le MSP s'occupe du financement des soins des personnes ne bénéficiant d'aucune couverture médicale. Ses services couvrent les frais d'hospitalisation à 85% dans les hôpitaux privés et 95% dans les hôpitaux publics, ainsi que les frais de certains médicaments coûteux. Les consultations médicales ne sont pas remboursables.

- La CNSS dépend du ministère du travail. Parmi ses services offerts : allocations familiales (pour l'épouse et pour chaque enfant), indemnités de fin de service, indemnités pour maladie et maternité (90% pour l'hospitalisation et 80% pour les consultations et les médicaments). Les bénéficiaires de cette caisse sont: salariés du secteur privé, salariés et retraités des institutions publiques et des offices autonomes non soumis au régime des fonctionnaires, enseignants des écoles privées, propriétaires et chauffeurs de taxis, employeurs et employés des boulangeries, vendeurs de journaux, étudiants universitaires, médecins (uniquement indemnités maladies-maternité et médicaments).

En se basant sur des textes officiels : tous les salariés Libanais menant leurs activités sur le territoire Libanais doivent bénéficier des services de la sécurité sociale. Désormais, la CNSS n'est pas capable de rembourser systématiquement tous les assurés Libanais à cause d'un budget insuffisant.

- La COOP est sous l'autorité de la présidence du Conseil des ministres. Les employés du secteur public qui sont soumis au régime des fonctionnaires sont les bénéficiaires des services offerts : indemnités pour hospitalisation et consultations pour les employés et leur famille mais avec différents pourcentages de remboursement.
- Les secteurs non-civils sont spécifiques à l'armée, aux forces de sécurité intérieure, à la sûreté générale, à la sûreté de l'État, et à la police douanière. Les frais d'hospitalisation et les consultations sont couverts à 100% pour les soldats et leur famille.
- Les assurances privées dépendent du Ministère de l'économie et du commerce. Elle peut offrir une couverture totale ou complémentaire aux autres types de couvertures sociales. La couverture dépend des contrats et comporte : l'hospitalisation, les soins ambulatoires et/ou les médicaments. Certaines exclusions peuvent être liées aux pathologies et à l'âge.

Malgré la présence de plusieurs types d'agences de financement au Liban, mais une partie de la population Libanaise, surtout celle n'ayant pas d'emploi reste encore sans couverture

sociale, où le MSP ne peut intervenir qu'en cas d'hospitalisations ; les médicaments et les consultations restent sur la charge des patients.

II.2.2. Accès aux soins

En 2010, le nombre des médecins inscrits à l'Ordre des Médecins du Liban (OML) était de 11782 et 70% d'entre eux sont des spécialistes (Recueil national des statistiques sanitaires au Liban, 2012). Au Liban, le rapport médecin/habitants est considéré élevé avec un rapport de 35 médecins pour 10 000 habitants (République Libanaise, IDAL), mais réparti d'une façon inégale sur le territoire avec une concentration élevée au niveau de Beyrouth (Ducruet, 2009). Dans ce milieu urbain, les médecins sont présents dans leurs cabinets privés, les cabinets externes des hôpitaux et les cabinets des centres de santé primaire.

A part des cabinets privés des médecins, les infrastructures du système de santé sont divisées en deux secteurs indépendants : l'un pour le secteur hospitalier et l'autre pour les soins ambulatoires des centres de santé primaires. Les structures de santé hospitalières et non hospitalières les plus importantes sont concentrées au niveau de la région de Beyrouth et ses banlieues (Recueil national des statistiques sanitaires au Liban, 2012). Parmi les hôpitaux ayant des contrats avec le Ministère de la santé (privés et publics) : 74 se trouvent au niveau de Beyrouth et du Mont-Liban par rapport à 19 au Sud et 27 au Bekaa. Parmi les centres de santé primaire : 41 sont localisés au niveau de Beyrouth et du Mont-Liban, par rapport à 21 au Sud et 24 au Bekaa (Recueil national des statistiques sanitaires au Liban, 2012).

II.2.2.1. Secteur hospitalier

Ce secteur est composé de près de 164 hôpitaux publics et privés répartis sur tout le territoire Libanais (Recueil national des statistiques sanitaires au Liban, 2012).

Les hôpitaux publics offrent des soins médicaux gratuits, étant gérés par le MSP, mais ils ne sont pas bien équipés à cause de leur budget limité. Le secteur privé est plus développé et bien équipé. Les équipements de technologie présents au Liban sont de hauts niveaux

comparables à celles des pays à revenu élevé (Recueil national des statistiques sanitaires au Liban, 2012).

Un déséquilibre entre le secteur public et privé est présent où 30 hôpitaux sont publics et 138 hôpitaux, privés. Les établissements publics sont accessibles à toute la population. L'État n'intervient pas seulement pour les frais d'hospitalisation des patients qui ne se bénéficient pas des agences de financement, mais aussi pour le traitement coûteux des personnes atteintes de pathologies chroniques ou graves (Recueil national des statistiques sanitaires au Liban, 2012).

II.2.2.2. Soins ambulatoires

En plus des structures hospitalières et des cabinets privés, il existe des centres primaires de santé et des dispensaires présents au niveau communautaire au Liban. Ces centres permettent de proposer les soins de santé à toute la population, spécifiquement les personnes à faible revenu. Les services offerts visent à assurer les besoins médicaux, les diagnostics, les traitements et les examens médicaux. La qualité et la diversité de ces services offerts dépendent de la localisation des centres, où certains d'entre eux présentent un nombre limité de ces services.

Les dispensaires qui avaient des capacités humaines et des services limités se sont développés en centres de santé primaires ayant des services dans des programmes de prévention, de santé reproductive et des soins prénataux. Ces centres présentent aussi un réseau logistique pour l'achat et la distribution des médicaments. La majorité de ces centres (près de 90%) sont gérés par des ONG et le reste appartient au MSP ou au Ministère des Affaires sociales ou aux municipalités (Recueil national des statistiques sanitaires au Liban, 2012). En plus, ces structures de santé primaire permettent l'accès à des consultations avec des spécialistes à des bas tarifs (5000 à 15000 Livres Libanaises, soit de 4 à 10 euros) (Première Urgence Internationale, 2017). Des médecins généralistes et spécialistes acceptent parfois de faire des consultations gratuites et de fournir des médicaments

gratuitement. L'amélioration des services offerts par les structures primaires du secteur public a permis l'accès aux soins pour les pauvres.

Le tableau 3 montre une multiplication par 4 entre 2002 et 2010 pour les visites aux centres de santé primaire, l'achat des médicaments et le nombre des médicaments pour des maladies chroniques (Recueil national des statistiques sanitaires au Liban, 2012). Malgré cette évolution, le nombre de Libanais visitant ces centres ne dépasse pas 20% de la population.

Tableau 3: Comparaison au niveau des centres de santé primaire entre les années 2002 et 2010

	En 2002	En 2010
Nombre de visites	211 375	1 063 690
Achat des médicaments	269 414	746 296
Nombre des médicaments chroniques	152 190	458 455

Les Libanais, bénéficiant ou non des couvertures de santé, ont la liberté de choisir le système privé ou public. Les médecins du secteur privé ont une liberté totale de prescrire et de fixer le tarif de la consultation.

II.2.2.3. Médicaments

La production locale des médicaments au Liban ne dépasse pas les 10% des médicaments présents dans le marché Libanais. Tous les médicaments avant d'être vendus, doivent être enregistrés au MSP. Dans les pharmacies au Liban, la majorité des médicaments peut être achetée et renouvelée sans une prescription médicale, à l'exception des narcotiques anxiolytiques qui sont vendus uniquement sur ordonnance. Plus spécifiquement, parmi les antiépileptiques : le phénobarbital, le clonazépam, le diazépam et le midazolam nécessitent la présence et le renouvellement de l'ordonnance à chaque achat. Un suivi régulier et un système de contrôle entre le nombre de boîtes achetées/stockées et vendues de ces médicaments sont effectués régulièrement par l'État (MOPH, 1998).

II.2.3. Système de soins aux réfugiés

Plusieurs associations jouent un rôle pour assurer les soins des populations non libanaises notamment les réfugiés. Pour les Palestiniens, les services de l'UNRWA englobent l'enseignement, les soins de santé primaires, la protection sociale, l'amélioration des infrastructures des camps, et les départements d'urgence lors des conflits d'armé. L'UNRWA s'occupe de près de 500 000 réfugiés palestiniens. Elle fournit ces services de santé selon les normes de l'OMS, en ayant comme objectif primordial d'assurer une vie saine et longue aux réfugiés en prévenant et contrôlant les maladies. Des cliniques mobiles de médecine générale et spécialisée sont présentes (Recueil national des statistiques sanitaires au Liban, 2012).

Plus d'un million de réfugiés syriens sont présents aussi au Liban (Awada, 2019). Des centres de santé primaire sont disponibles pour eux en leur fournissant des consultations subventionnées, des médicaments et des tests de laboratoire gratuits ainsi que des sessions de prévention (Amel Association International, 2017).

Le réseau des ONG locales et nationales au Liban offre plusieurs services dans le secteur de la santé. Le réseau des soins de santé primaire du Ministère de la Santé Publique libanais renferme 67% des centres de santé affiliés à des ONG. Parmi ces ONG, *Amel Association International* a offert près d'un million de services de santé depuis le début de la crise syrienne et l'afflux des réfugiés syriens au Liban. Ces organisations jouent alors un rôle important contre ces crises humanitaires au Liban (Prati, 2016).

II.3. Problématique et objectifs de la thèse

Très peu d'études ont été publiées au sujet de l'épilepsie dans les pays arabes (Al Rajeh et al., 2001; Bhalla et al., 2016; Benamer & Grosset, 2009; El-Tallawy et al., 2013), et le peu qui existe présente des biais méthodologiques importants, d'où la nécessité de réaliser d'autres études avec des méthodes plus valides et fiables sur un nombre de sujets suffisants. De même, il existe un intérêt plus spécifique de réaliser des études dans des zones encore non investiguées jusqu'alors, comme au Liban. L'amélioration des

connaissances sur l'épidémiologie de l'épilepsie au Liban permettra d'identifier les barrières de prise en charge, de décrire les aspects psychosociaux propres à cette maladie et de proposer de nouvelles initiatives.

Pour répondre à cette problématique, l'objectif général de cette thèse est d'améliorer les connaissances sur les déterminants de l'épilepsie, la prise en charge médicamenteuse et la QV des personnes vivant avec l'épilepsie au Liban.

Les objectifs spécifiques sont:

- Identifier les facteurs associés à l'épilepsie dans la population Libanaise (*Étude 1*)
- Décrire la prise en charge médicamenteuse des personnes vivant avec l'épilepsie au Liban:
 - ✓ Évaluer le choix des molécules prescrites avec les recommandations internationales et, identifier et décrire les problèmes liés aux médicaments AE (*Drug-Related Problems : DRP*) ainsi que les facteurs associés (*Étude 2*)
 - ✓ Évaluer les attitudes face au traitement AE et identifier les facteurs associés aux mauvaises attitudes et au mauvais contrôle de l'épilepsie (*Étude 3*)
- Évaluer la QV et le stigma des personnes épileptiques et identifier les facteurs associés à ces deux paramètres (*Étude 4*).

II.4. Aspects méthodologiques

La première étude est basée sur une étude de type cas-témoins pour identifier les facteurs associés à l'épilepsie dans la population Libanaise. Les cas étaient les personnes épileptiques recrutées dans les cabinets de neurologues, et les témoins étaient les personnes non épileptiques recrutées dans les cabinets de médecins généralistes. Un entretien a été réalisé avec chaque sujet (cas et témoin) à l'aide d'un questionnaire standardisé et validé de l'Institut d'Épidémiologie neurologique et de Neurologie Tropicale (IENT) « questionnaire d'investigation de l'épilepsie dans les pays tropicaux » (Preux, 2000), sur les données démographiques, l'histoire médicale, les antécédents néonataux, familiaux et neurologiques. Cette étude a permis d'identifier les facteurs associés à l'épilepsie dans la

population Libanaise, afin de réfléchir aux moyens préventifs et réduire les facteurs modifiables.

Sur le plan de recherche, le fait d'identifier les facteurs associés à l'épilepsie constitue un intérêt scientifique, social et de santé publique, afin de pouvoir diminuer l'incidence de la maladie selon des plans interventionnels dans le futur. Mais, une fois l'épilepsie installée, l'évaluation du choix des molécules prescrites avec les recommandations internationales et, l'identification des problèmes liés aux médicaments AE constituent une clé essentielle pour contrôler cette maladie et augmenter l'efficacité du traitement.

La deuxième étude s'est déroulée en se basant sur une étude transversale où les données recrutées ont permis d'évaluer le traitement prescrit par le neurologue. Une deuxième section du questionnaire utilisé ci-dessus est remplie avec les mêmes personnes épileptiques recrutées pour la première étude en évaluant d'une part l'adéquation des molécules prescrites avec les recommandations internationales et les problèmes liés aux médicaments AE dans une deuxième étude ; et d'autre part les attitudes des personnes épileptiques face à leur traitement et les facteurs associés aux mauvaises attitudes ainsi qu'au mauvais contrôle de l'épilepsie dans une troisième étude.

La quatrième étude est basée sur une étude transversale auprès des mêmes personnes épileptiques recrutées pour la première étude. La section dédiée du questionnaire est remplie avec les personnes épileptiques afin d'évaluer la QV et le stigma et d'identifier les facteurs associés à ces deux paramètres.

Dans cette thèse, trois facteurs clés de l'état de l'épilepsie au Liban sont ainsi abordés : L'identification des facteurs de risque, l'évaluation de l'adéquation du traitement AE et celle des aspects psychosociaux devraient permettre, à terme, de dégager les premières initiatives pertinentes sur l'épilepsie à mettre en œuvre au Liban.

L'approbation éthique de cette étude a été obtenue auprès du Comité d'éthique de l'Hôpital Psychiatrique de la Croix (HPC 021/2018) (Annexe 1).

Chapitre III.
Facteurs associés à
l'épilepsie :
Étude cas-témoins
(Étude 1)

Chapitre III. Facteurs associés à l'épilepsie : Étude cas-témoins

Les facteurs de risque de l'épilepsie détectés dans la littérature au niveau des pays développés et dans les PED, ainsi que ceux spécifiques au niveau du monde arabe sont présentés dans ce chapitre. Par la suite, les résultats de notre étude réalisée avec des patients épileptiques Libanais, dès Janvier 2018 au Janvier 2019, avec pour objectif d'identifier les facteurs associés à l'épilepsie sont présentés.

III.1. Contexte

Les facteurs de risque de l'épilepsie sont multiples dans les pays développés et les PED. Des différences significatives se trouvent au niveau de l'incidence et de la prévalence entre ces pays notamment en raison de la présence de facteurs de risque différents (Bhalla et al., 2011). Les infections au niveau du SNC et les facteurs périnataux sont principalement retrouvés dans les PED (Ogunrin, Adeyekun & Adudu, 2013; Osakwe, Otte & Alo, 2014), alors que les AVC sont prédominants dans les pays à revenu élevé (Pi et al., 2014; Guekht et al., 2010). Au niveau du monde arabe, la consanguinité et l'histoire familiale d'épilepsie sont les principaux facteurs associés à la survenue de cette maladie (Chentouf et al., 2015; Babtain et al., 2015; Khan et al., 2012).

Une étude systématique a montré une incidence élevée de l'épilepsie dans deux tranches d'âge : 10-30 ans et plus de 60 ans. En effet, l'incidence suit une distribution bimodale avec un pic plus élevé chez les enfants (Kotsopoulos et al., 2002).

III.1.1. Facteurs périnataux et néonataux

Les premiers mois de la vie des nouveaux-nés sont généralement la période au cours de laquelle le risque d'apparition de troubles épileptiques non provoqués existe, avec la possibilité d'apparition des crises fébriles. Les manifestations épileptiques au cours de cette période sont essentiellement dues à des anoxies cérébrales, des hypoxies, des asphyxies,

des traumatismes, des troubles métaboliques ou des événements vasculaires cérébraux (Clancy, 2006).

Dans la plupart des pays tropicaux, la fin de grossesse et l'accouchement constituent une période critique avec souvent un manque de soins périnataux (Dassi Tchoupa Revegue et al., 2018). Dans ces régions, l'accouchement compliqué et la naissance prématurée augmentent le risque de survenue de l'épilepsie (Dassi Tchoupa Revegue et al., 2018); la prématurité l'augmente de 5 fois (Bhalla et al., 2012). Le cerveau lors d'un accouchement prématuré présente une susceptibilité particulière au niveau de la substance blanche, alors que lors d'une naissance à terme, le cerveau présente une fragilité de la matière grise avec un risque accru des lésions cérébrales et des crises épileptiques (Jensen, 2006).

L'accouchement par césarienne ainsi que l'utilisation d'instruments d'extractions obstétricaux augmente le risque de lésions cérébrales et d'apparition d'épilepsie (Ehrenstein et al., 2007). Des modèles animaux ont montré que les transporteurs de chlorure (NKCC1) dans un cerveau immature peuvent favoriser l'excitabilité neuronale par modulation de l'effet activateur du GABA, ce qui aboutit à une dépolarisation dans le cerveau immature (Dzhala et al., 2005).

III.1.2. Histoire familiale et consanguinité

Les taux de consanguinité sont élevés au niveau des pays du Moyen-Orient, et surtout dans les pays arabes tels que le Qatar, l'Algérie, le Yémen et les Émirats Arabes Unis (Tadmouri et al., 2009). Le mariage consanguin est une coutume et une habitude traditionnelle dans ces pays, où le pourcentage des mariages consanguins est estimé entre 20 et 50% (Bittles, 2008), et plus spécifiquement au Liban ce chiffre est de 35% (Barbour & Salameh, 2009). À noter que la consanguinité est peu étudiée au niveau des pays à revenu élevé, vu le faible pourcentage de mariage consanguin (<1%) (Port & Bittles, 2001).

Les mariages consanguins augmentent le risque des maladies récessives dues à l'expression des mutations génétiques récessives autosomiques d'un membre commun de la

famille. Des mariages consanguins étaient associés à des malformations congénitales et une mortalité périnatale (Hamamy et al., 2011).

De rares types d'épilepsie ainsi que l'épilepsie idiopathique ont comme origine des mutations au niveau des gènes. Des études ont montré que le taux d'épilepsie est plus élevé chez les jumeaux monozygotes par rapport aux dizygotes (Johnson et al., 2001). Ce risque est multiplié par cinq en cas de présence d'un antécédent familial d'épilepsie (Lopes-Cendes, 2008).

Certains mécanismes génétiques impliqués dans l'apparition de l'épilepsie peuvent aboutir à des anomalies dans le développement, la mort des neurones, et des modifications des canaux ioniques entraînant une excitabilité neuronale provenant de l'effet d'un seul gène ou de l'influence de plusieurs gènes (Gourfinkel-An, 2009). L'épilepsie est surtout causée par des troubles chromosomiques : Le Syndrome d'Angelman caractérisé par des anomalies au niveau de la région du chromosome 15q11-q13, est associé à une incidence de 90% d'apparition d'épilepsie (Galván-Manso et al., 2005). Le syndrome du chromosome 20 en anneau est associé à une épilepsie pharmacorésistante (Sorge & Sorge, 2010). L'épilepsie peut se manifester soit tôt dans la vie durant les trois premières années de la vie, soit au cours de la troisième décennie.

III.1.3. Infections au niveau du système nerveux central

Les infections parasitaires (paludisme cérébral, neurocysticercose, onchocercose, trypanosomose, schistosomose, toxocarose, toxoplasmose, paragonimose), bactériennes (méningite) et virales (encéphalite causée par la rougeole, VIH) sont parmi les causes les plus communes de l'épilepsie dans les PED (Berg et al., 2010; Preux et al., 2010).

Le paludisme cérébral a été associé à l'apparition d'une épilepsie séquellaire dans plusieurs études au Kenya, au Mali et au Gabon (McKnight et al., 2005), où des lésions ischémiques vasculaires résultant de la séquestration des érythrocytes parasitaires peuvent apparaître. Des neurotoxines (tel que l'acide quinolinique) (Idro et al., 2010) et des auto-anticorps dirigés contre les canaux calciques voltage-dépendants peuvent avoir aussi un rôle épileptogène

car ils se trouvent en forte concentration chez les patients atteints d'un paludisme sévère (Lang et al., 2005).

Les infections parasitaires par *Onchocerca volvulus*, *Taenia solium* et *Toxoplasma gondii* augmentent le risque d'apparition de l'épilepsie surtout dans des régions endémiques comme en Afrique sub-Saharienne (Kaiser et al., 2011; Pion et al., 2009). L'onchocercose provoque une augmentation des cytokines telles que l'interleukine IL-1b qui inhibe la fonction du récepteur GABA-A (Wang et al., 2000) et augmente la concentration intracellulaire en calcium (Wang et al., 1999) qui à son tour augmente l'excitation neuronale.

La toxoplasmose gondii est l'une des infections parasitaires cérébrales répandues qui pourrait potentiellement entraîner une épilepsie. Des niveaux élevés d'IgG à *Toxoplasma gondii* ont été rapportés aux États-Unis (20%), en France (80%) et en Turquie (36%). Le taux de séropositivité était supérieur chez les épileptiques par rapport aux sains (Yazar et al., 2003). Une méta-analyse de trois études cas-témoins a montré une forte association entre la prévalence élevée de Toxoplasmose et le risque d'apparition d'épilepsie (Palmer, 2007). La rupture de certains kystes pouvant entraîner une inflammation conduirait à la formation d'un tissu cicatriciel, un facteur potentiellement épileptogène (da Silva & Langoni, 2009).

Dans des zones endémiques telles qu'au Pérou, la neurocysticercose est associée à l'épilepsie dans 30 à 50% cas, où la transmission de *Taenia Solium* est fréquente (Bern et al., 1999). L'association entre la séroprévalence élevée et la survenue de l'épilepsie a été mise en évidence dans plusieurs pays en Amérique Latine (10 à 23%), en Asie (20 à 47%) (Bern et al., 1999), ainsi qu'en Afrique (Quet et al., 2010). Le risque épileptique est plus élevé durant la période de formation des kystes actifs et lors de dégénérescence formant des kystes colloïdaux dans les lobes temporaux et frontaux (Carpio & Hauser, 2002). Durant cette infection, plusieurs facteurs peuvent être impliqués tels que l'apparition d'un œdème et une inflammation.

Dans les pays arabes où la religion dominante est la religion islamique, interdisant l'élevage et la consommation de porc, la neurocysticercose est considérée comme inexistante (Bhalla et al., 2016). Cependant, la littérature suggère que la prévalence de la neurocysticercose

dans le monde arabe a augmenté au cours de ces dernières années (Del Brutto OH., 2013) . Ceci vient du fait que certains pays arabes accueillent une population migratoire d'Asie du Sud-Est, où la neurocysticercose est un phénomène courant (Singh et al., 2010).

Les méningites sont une autre cause de crises non provoquées (Shorvon, 2010). Une augmentation de la concentration en cytokines proinflammatoires en réponse à l'activation des agents du système immunitaire à cause d'une endotoxémie, et une activation des récepteurs de reconnaissance de structure de l'hôte Toll-Like receptor (TLR-4) responsables de l'initiation des réactions inflammatoires sont des mécanismes expliquant l'apparition d'épilepsie après une méningite (Maroso et al., 2010).

Des abcès cérébraux bactériens liés à des traumatismes crâniens ou à des complications de la chirurgie cérébrale sont responsables de l'apparition d'une épilepsie trois ans suivant l'abcès (Chuang et al., 2010). Les bactéries à Grams négatifs, les streptocoques, les staphylocoques, et les agents anaérobies sont les espèces les plus impliqués (Chuang et al., 2010).

La tuberculose peut constituer un facteur de risque non négligeable d'apparition d'une épilepsie surtout dans les zones endémiques (Bhalla et al., 2011).

Concernant les encéphalites virales, le virus herpès simplex (HSV) de type 1 est l'agent causal le plus courant et le plus associé à l'épilepsie (Karatas et al., 2008). L'apparition de l'épilepsie pourrait être due à l'action nécrosante causée par l'infection à HSV-1. En plus, des examens au niveau des tissus cérébraux révèlent une inflammation des lobes temporaux et une identification de l'antigène du HSV chez un certain nombre de patients (Yamada et al., 2003). En général, le risque d'apparition d'une crise non provoquée, pas nécessairement récurrente après une encéphalite virale est multiplié par 16 (Annegers et al., 1988).

III.1.4. Traumatismes crâniens

Les épilepsies structurelle-métaboliques sont en relation avec une anomalie structurelle ou métabolique du cerveau, secondaires à des troubles métaboliques ou suite à des lésions

cérébrales (Preux & Dumas, 2008), tels que les traumatismes crâniens. Ces derniers sont fréquents et l'un des facteurs de risque les plus importants de l'épilepsie (Pi et al., 2014; Guekht et al., 2010).

En Amérique du Nord, un traumatisme crânien est responsable de l'épilepsie chez 6% de la population (Hauser, Annegers & Kurland, 1993). D'une manière générale, 20% des épilepsies symptomatiques sont dues aux traumatismes crâniens (Lowenstein, 2009). Par manque de sécurité notamment sur les routes et voies publiques, le risque de traumatisme crânien est susceptible d'être augmenté dans de nombreuses régions de l'Asie (Hyder et al., 2007). Ces traumatismes sont fréquents surtout chez la population adulte en région méditerranéenne où ils constituent 20% des causes dans la population âgée de 20 ans (Al Rajeh et al., 2001).

Le risque du développement de l'épilepsie dépend du degré de la lésion cérébrale et si elle est associée à une perte de la conscience, une amnésie ou une confusion. Ce risque augmente de 7 fois si la lésion cérébrale est structurale accompagnée par une hémorragie intracrânienne (Christensen et al., 2009). Le risque épileptique après des lésions cérébrales dues à des conflits armés est estimé à 50% même après 10 années (Lowenstein, 2009).

Après une lésion cérébrale, plusieurs mécanismes peuvent intervenir tels qu'un œdème, une ischémie, une accumulation du glutamate, un dépôt de fer à partir du sang extravasé (Agrawal et al., 2006).

III.1.5. Tumeurs cérébrales

Les tumeurs cérébrales, bénignes ou malignes, sont parmi les facteurs impliqués dans l'apparition d'une épilepsie où elles constituent 10 à 15% des épilepsies de l'adulte (Cambier et al., 2012). Près de 4% des personnes épileptiques présentent une tumeur cérébrale (van Breemen, Wilms & Vecht, 2007). Dans cette population, le risque épileptique est plus élevé chez l'adulte que chez l'enfant (van Breemen, Wilms & Vecht, 2007).

Selon d'autres sources (Vecht & van Breemen, 2006; Michelucci, 2006), 30 à 70% des patients ayant des tumeurs cérébrales présentent une épilepsie, dépendant du type de la

tumeur, de son grade, et de sa localisation (Liigant et al., 2001). Les mécanismes pouvant expliquer ce risque chez l'adulte incluent les lésions hémorragiques, les métastases multiples et les tumeurs primitives ; alors que chez l'enfant, ceci comprend les gangliogliomes, les astrocytomes de bas grade, les tumeurs neuroépithéliales dysembryoplasiques et les oligodendrogliomes (Mangano & Schneider SJ, 2002).

Les tumeurs de grade I (les gangliogliomes et les astrocytomes pilocytiques), classifiées selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), observées chez 70% des personnes recrutées dans une étude en Allemagne, pouvaient être le facteur prédictif d'épilepsie le plus significatif chez les patients atteints d'une tumeur primitive du cerveau et d'épilepsie pharmacorésistante (Luyken et al., 2003). Le risque de la survenue d'épilepsie est plus élevé lorsque la tumeur est située dans le cortex temporal (Sperling & Ko, 2006). La prévalence de l'épilepsie variait de 22 à 37% chez les patients ayant un haut grade et de 50 à 90% chez les patients ayant des tumeurs primitives de bas grade (Lote et al., 1998). Ces tumeurs de bas grade sont plus susceptibles d'être associées à l'épilepsie car leur lente progression peut laisser plus de temps au développement de l'épileptogénèse, alors que les tumeurs de haut grade (glioblastomes, par exemple) sont malignes, se développent rapidement et détruisent probablement les neurones proches au lieu de les stimuler (Vecht & van Breemen, 2006).

Les mécanismes sous-jacents sont mal compris, mais certaines altérations pouvant intervenir ont été proposées : altération de la barrière hémato-encéphalique (Ivens et al., 2007), modifications enzymatiques de la lactate déshydrogénase et de la phosphodiesterase aboutissant à un déséquilibre métabolique (Rajneesh & Binder, 2009), altération des connexions cellulaires entraînant une prédisposition à une hyperexcitabilité (Shamji, Fric-Shamji & Benoit, 2009). En outre, les tumeurs cérébrales primitives ont un métabolisme élevé ce qui aboutit à une hypoxie et une acidose jouant un rôle dans l'épileptogénèse. De plus, les patients ayant des tumeurs cérébrales présentent un œdème cérébral ayant un rôle dans l'excitation neuronale (Rajneesh & Binder, 2009). L'altération au niveau des neurotransmetteurs constitue une autre théorie pour l'apparition de l'épilepsie, où une concentration élevée des récepteurs au glutamate et au NMDA aboutit à une hyperexcitation

neuronale (Maas et al., 2001), ainsi qu'une activité accrue du GABA entraîne une dépolarisation des neurones (Kang et al., 2003).

III.1.6. Accident vasculaire cérébral

L'AVC est un facteur majeur d'épilepsie surtout chez les personnes âgées (Ryvlin, Montavont & Nighoghossian, 2006). Les troubles cérébrovasculaires sont plus fréquents avec l'âge ; l'association américaine des AVC (*American Stroke Association*) en 2016, a rapporté qu'environ une personne sur six atteintes d'AVC (15,3%) souffre de convulsions dans environ 3,4 ans suivant l'atteinte cérébrale (Merkler Alexander E et al., 2016). Les maladies cérébrovasculaires et les AVC sont des facteurs de risque importants de développement d'une épilepsie (Brodie, Elder & Kwan, 2009) et le risque est multiplié par 20 la première année après un AVC (Brodie, Elder & Kwan, 2009). L'AVC entraîne une augmentation de 23 fois des crises tardives et une augmentation de 17 fois du taux d'incidence de l'épilepsie après sa phase aiguë (So et al., 1996) .

Les mécanismes épileptogènes probables pourraient être dus à une libération des neurotransmetteurs résultant de la mort neuronale et des lésions neuronales, une dégradation des phospholipides membranaires et une libération des acides gras libres favorisant des crises convulsives. Lors des AVC hémorragiques, une ischémie avec une lésion cérébrale peuvent déclencher une crise (Kelly, 2002).

III.1.7. Autres facteurs

La migraine avec aura peut entraîner un risque accru, presque de huit fois, d'apparition de l'épilepsie (Ahuja & Mohanta, 1982).

Les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer sont de plus en plus étudiées comme facteurs associés à l'épilepsie. La démence chez les âgés, et en particulier celle du type Alzheimer peut constituer aussi un facteur de risque (Ludvigsson et al., 2006). Parmi les personnes atteintes d'Alzheimer, 9 à 64% sont encore épileptiques (Ahuja & Mohanta, 1982). En plus, la maladie d'Alzheimer peut augmenter de 6 fois le risque de

survenue d'une crise épileptique (Hesdorffer et al., 1996). Des études rétrospectives ont suggéré que le risque épileptique est plus élevé de 10 fois chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Bernardi et al., 2010).

Les crises épileptiques peuvent être un des symptômes chez 10% des sujets atteints de sclérose en plaques (Catenox et al., 2011). Une fréquence plus élevée des lésions démyélinisantes sont présentes au niveau du cortex en présence d'épilepsie (Truyen et al., 1996). L'atrophie frontale peut jouer également un rôle dans l'épileptogénèse (Moreau et al., 1998).

Une étude rétrospective a pu montrer que l'apparition d'épilepsie est associée aux effets indésirables de certains types de médicaments antipsychotiques (chlorpromazine, halopéridol, clozapine), antidépresseurs tricycliques et anticholinestérasiques (Kumlien & Lundberg, 2010).

Les réponses auto-immunes et l'inflammation sont de plus en plus reconnues comme jouant un rôle dans la génération et la propagation des crises. Une gamme d'autoanticorps sur les canaux ioniques impliqués dans l'excitation et l'inhibition neuronales, y compris les canaux potassiques et calciques (McKnight et al., 2005), le NMDA (Niehusmann et al., 2009) et les récepteurs GABA_B (Lancaster et al., 2010) ont été identifiés chez des patients avec des crises d'étiologie inconnue. D'autres mécanismes cellulaires émergents responsables des crises et de l'épileptogénèse comprennent le stress oxydatif mitochondrial (Waldbaum & Patel, 2010) et le couplage électrique par des jonctions dans les neurones ou les cellules gliales (Voss et al., 2009). Ces processus représentent de nouvelles cibles pour le développement de médicaments dans le futur.

D'autres facteurs sont considérés comme déclencheur des crises d'épilepsie : le contexte fébrile (Pedespan, 2006), le manque de sommeil (Shneker & Fountain, 2003), l'émotion, le stress, le sevrage alcoolique (Samokhvalov et al., 2010), la toxicomanie et la consommation de stupéfiants (surtout les opioïdes : cocaïne, héroïne ou amphétamines) (Mattoo et al., 2009; Hantson, 2004), la dénutrition ou les carences alimentaires (Crepin et al., 2009), l'arrêt brutal du traitement AE, l'inobservance médicamenteuse (Zeber, Copeland & Pugh, 2010),

les menstruations, les stimulations lumineuses (réflexion du soleil sur l'eau, télévision, lumière stroboscopique) ainsi que les troubles métaboliques (troubles glycémiques, hyponatrémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, hypoxie) (Crepin et al., 2009; Beghi et al., 2010). Bien que la toxicomanie soit interdite par la religion dans la majorité des pays arabes, elle atteint des proportions alarmantes dans certains de ces pays, en particulier en Égypte et en Arabie Saoudite (AlMarri & Oei, 2009), où la prévalence de l'épilepsie est également élevée (12,4/1000 et 10,2/1000 respectivement) (Bhalla et al., 2016).

Parmi les facteurs présentés dans la littérature, plusieurs d'entre eux sont fréquents au Liban, ce qui permet de prévoir leur risque d'association avec l'épilepsie dans les résultats attendus. Les lésions cérébrales traumatiques les plus rencontrées au Liban sont divisées en deux catégories : la première est liée aux guerres et aux effets terroristes, la deuxième est en relation avec les chutes, les accidents de la route, la violence et le sport. Selon une revue systématique, il était difficile d'estimer l'incidence des traumatismes crâniens au Liban, pourtant l'équipe de recherche a pu estimer que 682 Libanais présentaient des lésions cérébrales traumatiques (Abou-Abbass et al., 2016). C'est très rare qu'une journée passe sans rencontrer des personnes sans traumatismes crâniens.

En raison des traditions et des coutumes, le mariage consanguin est fréquent au Liban où une étude a estimé que le pourcentage est de 35,5% (Barbour & Salameh, 2009) ; cette consanguinité est responsable de l'apparition de plusieurs maladies et l'épilepsie pourrait en être une. La consanguinité est répandue dans la population libanaise dialysée (Barbari et al., 2003). Une étude à Qatar a montré que dans une population présentant un taux de consanguinité élevé, la prévalence des maladies courantes chez l'adulte telles que le cancer, les troubles mentaux, les maladies cardiaques, les troubles gastro-intestinaux, l'hypertension et le déficit auditif était considérablement accrue (Bener, Hussain & Teebi, 2007).

Étant donné que la consommation du porc est très limitée au Liban, plusieurs parasites responsables de l'apparition de l'épilepsie dans plusieurs pays endémiques (Bern et al., 1999; Quet et al., 2010), seraient absents dans le territoire Libanais.

L'AVC, la deuxième cause de mortalité au Liban après les maladies cardiaques (Lahoud et al., 2016), est aussi l'un des facteurs associés à l'épilepsie dans la littérature.

Notre étude qui a pu montrer l'association significative de plusieurs facteurs avec l'épilepsie, sera présentée par la suite.

III.2. Étude 1 : Objectif

La première étude de nos travaux avait comme objectif principal d'identifier les facteurs associés à l'épilepsie dans la population Libanaise.

III.3. Méthode

III.3.1. Type de l'étude

Il s'agissait d'une étude épidémiologique de type cas-témoins. Les cas étaient des personnes épileptiques recrutées dans les cabinets des neurologues libanais (privées, externes des hôpitaux, des centres médicaux) et les témoins étaient des personnes non épileptiques recrutées dans les cabinets des médecins généralistes présents dans les mêmes centres de soins que ceux des cas.

La définition des cas et des témoins est détaillée dans la partie « Population de l'étude ».

III.3.2. Calcul de la taille de l'échantillon

La taille minimale de l'échantillon nécessaire pour l'étude a été calculée à l'aide du logiciel Epi Info version 7.1 avec un risque d'erreur alpha fixé à 5% et une puissance de 80%.

En se basant sur des études réalisées sur la prévalence des tumeurs cérébrales et la consanguinité en population Libanaise (Barbour & Salameh, 2009; Shamseddine et al., 2014), la probabilité de l'exposition attendue des résidents Libanais dans cette étude a été estimée à 5% en se référant à la prévalence détectée la plus basse.

En se basant sur des études réalisées dans le monde arabe sur certains facteurs associés à l'épilepsie tels que l'histoire familiale et la consanguinité, le rapport de côtes (RC) variait de

0.53 à 4.03 (Chentouf et al., 2015; Khan et al., 2012). Ainsi, le RC a été fixé à 2 dans ce calcul de taille d'échantillon.

Un ratio de deux témoins pour un cas a été recruté. La taille minimale de l'échantillon nécessaire pour montrer une double augmentation du risque de l'épilepsie a été estimée à 1212 sujets répartis en 404 cas et 808 témoins.

III.3.3. Échantillonnage

La liste des neurologues a été obtenue auprès de l'OML. Les zones à visiter ont été sélectionnées en se basant sur les adresses et les numéros téléphoniques des cabinets des neurologues de Beyrouth et ses banlieues.

Les neurologues de chaque zone ont été contactés. Ceux qui ont répondu et accepté de visiter leurs cabinets ont été sélectionnés. Pour les cabinets publics (externes des hôpitaux et ceux des centres médicaux), l'accord du neurologue et celui du comité de l'hôpital et du centre médical ont été nécessaires.

Parmi 50 neurologues que nous avons réussi à les contacter, 20 n'étaient pas sélectionnés pour notre étude pour plusieurs raisons : certains ont refusé de participer, d'autres étaient spécialisés en neurologie pédiatrique, et certains ont accepté mais l'enquêteur n'a rencontré aucune personne épileptique durant toute la période de visite au cabinet. Les 30 neurologues qui ont accepté étaient présents dans : 25 cabinets privés, 9 cabinets externes de 4 hôpitaux, 3 cabinets publics de 2 centres médicaux.

Les témoins ont été recrutés à partir des cabinets des médecins généralistes qui se trouvaient dans les mêmes centres de soins visités pour recruter les personnes épileptiques. Ce choix vient du fait que le recrutement des témoins à partir des cabinets des neurologues pourrait augmenter l'estimation des antécédents neurologiques, alors que certains de ces antécédents sont considérés des facteurs de risque de l'épilepsie. Ainsi pour diminuer ce risque de surestimation, le choix des témoins non épileptiques était fait à partir des cabinets des médecins généralistes indépendamment des antécédents neurologiques.

Un même enquêteur visitait ces cabinets du Lundi au Vendredi : de 9 AM à 12 PM et de 3 PM à 6 PM ainsi que le Samedi : de 9 AM à 12 PM, durant 12 mois (Dès le 15 Janvier 2018 jusqu'au 15 Janvier 2019).

A chaque visite, tous les patients présents dans les cabinets, au moment de la visite de l'enquêteur, ont été recrutés.

La vérification des critères d'inclusion a été effectuée à l'arrivée de chaque patient, suivie par une analyse de son dossier médical pour s'assurer du diagnostic d'épilepsie confirmé par un neurologue.

III.3.4. Population de l'étude

La population de l'étude a été choisie en fonction des critères d'inclusion spécifiques. Ces critères ont été évalués avant le recrutement des sujets dans l'étude.

Chaque patient diagnostiqué comme « Épileptique » par le neurologue et ayant accepté de participer à l'étude en donnant son consentement écrit (Annexe 2) a été inclus dans cette étude.

III.3.4.1. Cas

III.3.4.1.1. Définition

Ce sont les personnes épileptiques recrutées à partir des cabinets des neurologues ayant présenté des crises épileptiques non provoquées selon la définition de la LICE : deux crises non provoquées survenues à plus de 24 heures d'intervalle (Fisher et al., 2014). Le diagnostic était confirmé par le neurologue sur le dossier de chaque patient inclus.

III.3.4.1.2. Critères d'inclusion

Les personnes épileptiques ayant :

- Un âge égal ou supérieur à 18 ans
- La nationalité Libanaise
- Donné leur consentement écrit de participation à l'étude

III.3.4.1.3. Critères de non inclusion

Les personnes non incluses étaient celles :

- Utilisant des antiépileptiques pour d'autres indications (douleurs neuropathiques)
- Ayant une déficience intellectuelle ou un retard mental
- Les femmes enceintes.

III.3.4.2. Témoins

III.3.4.2.1. Définition

Ce sont les personnes indemnes d'épilepsie et n'ayant pas présenté de crises épileptiques non provoquées selon la définition de la LICE (Fisher et al., 2014). Les témoins sont admis dans les cabinets des médecins généralistes des mêmes centres de soins des cas.

III.3.4.2.2. Critères d'inclusion

Les personnes non épileptiques ayant :

- Un âge égal ou supérieur à 18 ans
- La nationalité Libanaise
- Donné leur consentement écrit

III.3.4.2.3. Critères de non inclusion

Les personnes non épileptiques :

- Ayant une déficience intellectuelle ou un retard mental
- Les femmes enceintes.

III.3.5. Collecte des données

Un entretien direct en face à face avec l'enquêteur (Lara Mroueh) a eu lieu avec chaque cas et chaque témoin inclus dans l'étude pour une durée de 20 minutes. Cet entretien a été conduit à l'aide d'un questionnaire (Annexe 3) traduit en arabe (Annexe 4) et rempli par l'enquêteur lui-même durant la présence du patient dans la salle d'attente.

Le questionnaire a été rempli par le même enquêteur afin d'éviter les biais. Les questions ont été demandées avec la même manière et le même ton d'une manière objective en arabe à tous les patients pour faciliter la compréhension directe.

Toutes les informations ont été recueillies, d'une façon directe grâce au questionnaire administré au patient. Les informations concernant l'histoire de l'épilepsie, son étiologie, les traitements et les antécédents médicaux ont été extraites à partir du dossier médical du patient.

L'information des patients et la confidentialité des données ont été respectées tout au long de l'étude.

Le questionnaire utilisé est basé en partie sur le questionnaire standardisé et validé de l'IENT (Preux, 2000). C'est un questionnaire obtenu après une collaboration entre l'IENT, l'Association pan-africaine des sciences neurologiques et la LICE. La forme finale du questionnaire pour cette étude (Étude 1) renfermait 4 sections dont 2 identiques à celles du questionnaire de l'IENT (données démographiques, antécédents néonataux/ familiaux/ neurologiques) avec 2 parties ajoutées concernant le plan médical et le mode de vie du patient. Une réponse « ne sait pas » était présente pour les personnes qui ne se rappelaient pas de leur naissance, de la grossesse et de l'accouchement de leur mère. Le questionnaire renfermait :

- Données sociodémographiques du patient : ville, pays, âge, date et lieu de naissance, sexe, statut marital, durée de séjour dans la région de l'enquête, profession, habitat. Le poids et la taille pour la classification de l'indice de masse corporelle (IMC) ou *Body Mass Index (BMI)* (sous-poids, normal, surpoids, obésité), le niveau d'éducation, le nombre de personnes travaillant dans la famille avec le salaire mensuel de chaque personne, la présence d'assurance médicale et son type sont des questions ajoutées à la partie utilisée du questionnaire de l'IENT;
- Antécédents : antécédents familiaux d'épilepsie, affections neurologiques, antécédents néonataux et toxiques (Preux, 2000):

- ✓ Les liens de consanguinité et les antécédents familiaux étaient recherchés au sein de la même famille
- ✓ La fratrie a été définie par tous les frères et sœurs nés de la même mère que le patient interrogé. Les antécédents recherchés concernent le déroulement de la grossesse de la mère du sujet interrogé, son accouchement, la naissance du sujet, son allaitement, son développement psychomoteur, ses affections infantiles, les séquelles neurologiques liées à ces affections et leur délai d'apparition
- ✓ Une grossesse a été considérée anormale si la mère a eu des contractions précoces avec un risque d'accouchement prématuré, des hémorragies, des poussées d'hypertension artérielle
- ✓ Un accouchement long en cas où il a dépassé 12 heures lorsque la mère était primipare, et 6 heures si elle était multipare
- ✓ Un enfant a été considéré comme prématuré si la mère a accouché avant la 35^{ème} semaine d'aménorrhée
- ✓ Le développement psychomoteur a été apprécié en fonction de l'âge aux différentes acquisitions : position assise, marche, et langage normaux en fonction de l'âge

Les infections neurologiques étaient diagnostiquées par les neurologues et précisées dans le dossier de chaque patient :

- ✓ Une rougeole a été considérée comme sévère en cas des complications pulmonaires ou neurologiques
- ✓ Une encéphalite devait être associée à une fièvre et des troubles de la conscience
- ✓ Une encéphalopathie se présentait en cas des troubles neurologiques et de la conscience
- ✓ Une méningite se caractérisait par un syndrome méningé associé à de la fièvre
- ✓ Un coma prolongé était un coma de plus de 24 heures
- ✓ Une consommation d'alcool a été considérée excessive en cas d'ingestion quotidiennement de plus de 40 cl par les hommes et plus de 30 cl par les femmes

- ✓ La toxicomanie de tout sujet utilisant de façon périodique des produits illicites, substances chimiques naturelles ou synthétiques, entraînant une dépendance physique et/ou psychique
- ✓ Les contacts répétés avec des chats et chiens en cas de leur présence chez le sujet à domicile ;

- Plan médical : cette partie renferme tous les antécédents médicaux et médicamenteux du patient (maladies cardiovasculaires, respiratoires, digestives, diabète, dysthyroïdie, psychose, dépression / anxiété, migraine, ostéoporose, autres) ;

- Mode de vie : consommation du tabac/narguilé (nombre de cigarettes, narguilé, depuis quand), activité physique (nombre de fois/semaine et durée de chaque séance ; une activité physique régulière définie selon l’OMS comme une pratique d’au moins 150 minutes par semaine d’une activité d’intensité modérée qui demande un effort moyen comme la marche d’un pas vif, la danse, le jardinage, le ménage, le soulèvement et le déplacement de lourdes charges) (WHO, 2018).

III.3.6. Traduction et validation du questionnaire

Le questionnaire utilisé pour cette étude a été traduit en arabe, la langue maternelle et officielle du peuple libanais, selon la méthode approuvée par l’OMS (WHO, 2007). Le but de ce processus est d’obtenir des versions équivalentes malgré la différence entre les pays et les cultures.

Une première étape a consisté à traduire indépendamment le questionnaire en arabe par deux traducteurs, travaillant dans le domaine de santé publique et ayant l’arabe comme langue maternelle. En second lieu, une comparaison a été effectuée pour détecter s’il y a une inadéquation entre les deux versions traduites en arabe. Par la suite, une traduction inverse a été réalisée par un troisième traducteur indépendant bilingue qui ne connaît pas la version originale. Cette version a été comparée avec la version originale, et aucune différence pertinente n’a été détectée.

Une étude pilote a été réalisée sur un groupe de personnes (n=20) non incluses dans l'échantillon final de l'étude afin de révéler les difficultés dans la compréhension des questions par les patients. D'après les réponses obtenues, le questionnaire a été modifié afin d'inclure les réponses les plus courantes ou modifier certaines questions.

III.3.7. Analyses statistiques

Après la collecte des données, les réponses aux questionnaires ont été codées et collectées dans la base de données du logiciel SPSS version 20 pour analyser.

Une analyse descriptive est réalisée en utilisant les indices de positions pour les variables qualitatives (fréquence et pourcentage), et pour les variables quantitatives (moyenne et écart-type).

Pour l'analyse comparative, le test de Student a été utilisé pour la comparaison entre les moyennes pour des variables dichotomiques, tandis que les tests de chi-2 et Fisher exact ont été utilisés pour la comparaison des variables qualitatives dichotomiques ou nominales. Le test Fisher exact a été utilisé dans le cas où des fréquences inférieures à 5 étaient présentes.

Le test d'ANOVA a été utilisé pour la comparaison entre les moyennes des variables ordinales ou nominales et le test de Corrélacion de Pearson a été choisi pour les variables continues.

A la suite des résultats de l'analyse univariée, une régression logistique pas à pas descendante a été réalisée afin d'identifier les variables prédictives de l'épilepsie après ajustement de toutes les variables de confusion et en utilisant la variable « Épilepsie : Oui/Non » comme variable dépendante.

Une valeur de $p \leq 0,05$ est considérée comme statistiquement significative dans toute l'étude. Chaque variable avec $p < 0,2$ dans l'analyse univariée est introduite dans l'analyse multivariée. La significativité statistique des résultats est déterminée selon un intervalle de confiance à 95%.

III.4. Résultats et Discussion : “Article 1: Factors associated with epilepsy: A case control study with Lebanese people”

Cette étude fait l’objet d’une publication. L’article est rédigé en anglais, il est en cours de modification avant d’être soumis.

Abstract

Background: Few data is available on the burden and risk factors of epilepsy in Lebanon. The identification of these factors is a crucial step to prevent the disease and reduce its occurrence. The aim of this study was to identify the factors associated with epilepsy among Lebanese population.

Method: A case-control study was conducted among people attending private and hospital clinics in Beirut, Lebanon within a period of 12 months. Cases were people with epilepsy recruited from the neurologists’ clinics. Lebanese PWE aged ≥ 18 years old, and consenting to participate were included in this study. However, people with mental retardation, and pregnant women were not included. Data was collected using a standardized questionnaire, first in patients’ medical records followed by an interview with the patient.

Results: Four hundred four cases and eight hundred eight controls were enrolled in this study. Logistic regression showed that brain tumors, stroke, family history of epilepsy, meningitis, and head trauma were strongest risk factors for epilepsy. Measles, cesarean section delivery, residence in rural region, excessive consumption of alcohol, consanguinity between parents, and depression were also among factors associated with epilepsy.

Conclusions: Brain tumors, stroke and meningitis must be treated immediately and managed effectively to reduce the risk of complications. Development of prevention strategies is also necessary to decrease the risk of head trauma and central nervous system infections.

Keywords: Epilepsy; Lebanon; Prevention; Risk Factors.

1. INTRODUCTION

Epilepsy is a neurological disease which affects about 70 million people worldwide [1]. Most people with epilepsy (PWE) lives in developing countries [1], and approximately 724 500 PWE are found in Arab world [2].

Two thirds of epilepsy etiologies are unknown [3]. However, several case-control studies in different countries identified multiple risk factors of epilepsy [4,5]. Central nervous system (CNS) infections and perinatal factors were higher in developing countries [6,7], while head trauma and stroke were associated with epilepsy in high-income regions [8,9]. In Arab world, consanguinity and family history of epilepsy were the major factors related to epilepsy [10–12]. Perinatal factors presented also a significant role in the occurrence of epilepsy. In tropical countries, birth at home, premature birth and complicated delivery were identified as risk factors for epilepsy [13].

Other factors can play a role in occurrence of epilepsy. A meta-analysis showed a strong association between the quantity of alcohol drunked and unprovoked seizures [14]. A current smoking status was associated with a threefold of seizure, however, past smoking increased risk of epilepsy [15]. Use of opioids increase also risk of seizures [16]. In turn, infected raw meat of pork was responsible for the occurrence of epilepsy in many countries of sub-Saharan Africa, South-East Asia and Latin America [17].

Identifying risk factors of epilepsy is a crucial step to understand this disease, prevent modifiable factors by interventional strategies, and then reduce its occurrence.

Few studies have evaluated multiple factors associated with epilepsy in Arab countries [10,11,18], but no data is available to date about these factors in the Lebanese population.

Thus, research is needed to evaluate association between multiple factors and epilepsy. The aim of this case-control study was to identify the factors associated with epilepsy among Lebanese population.

2. METHOD

2.1. Study design

A case-control study was conducted in an urban area: Greater Beirut in Lebanon (Beirut city and its suburbs). Cases were PWE recruited from the neurologists' clinics (25 private, 4 tertiary care hospitals, and 2 medical centers). Controls were people without epilepsy recruited from general practitioners' clinics, in the same departments of neurologists' clinics. All clinics were visited by the investigator over 12 months from January 15th, 2018 to January 15th, 2019. These clinics are visited by patients from different Lebanese geographical locations.

2.2. Study population

2.2.1. Sample size

Sample size was calculated using Epi info 7 software with a type I error of 5% and a study power of 80%. Based on studies done in Lebanese population about the prevalence of brain tumors and consanguinity [19,20], the exposure probability of Lebanese residents in our study was estimated at 5% referring to the lowest prevalence reported. The adjusted odds ratio (OR) for factors evaluated in Arab countries varied from 0.53 to 4.03 [10,18], so the OR was estimated to be equal to 2. Then, the minimal sample size necessary to show a twofold increase in risk of epilepsy consisted of 1211 subjects divided into cases and controls with a ratio 1:2.

2.2.2. Cases

Cases recruited from the neurologists' clinics were diagnosed as PWE by a neurologist, based on the definition of the International League Against Epilepsy (ILAE): two unprovoked seizures occurring more than 24 hours apart [21].

Lebanese PWE aged ≥ 18 years old, with medical records, and consenting to participate were included in this study. However, people with mental retardation, and pregnant women were not included.

2.2.3. Controls

Controls did not have personal history of epilepsy and were recruited from general practitioners' clinics in the same period and same departments of neurologists' clinics.

Lebanese people without epilepsy, aged ≥ 18 years old, presenting medical records and consenting were included in this study. However, people who had mental retardation and pregnant women were not included.

2.3. Study process

All patients present in the clinics at the time of the investigator's visit were recruited. For each patient, a verification of the inclusion criteria was carried out, with an analysis of his medical records to identify the diagnosis.

Written consent was obtained, followed by 15 minutes' interview with each patient. This interview was conducted using a standardized questionnaire [22], in Arabic language, completed by the interviewer by asking the questions in an objective manner. Medical records were reviewed to extract data concerning medical history, infections, and treatment. Patient information and confidentiality of data was assured throughout the study.

2.4. Data collection and variable definitions

Data was collected using the standardized questionnaire for investigation of epilepsy in tropical countries [22], and some questions concerning lifestyle were added. This questionnaire was translated into Arabic by two independent translators; this translation was followed by a back translation done by another bilingual translator. The two versions were

compared and no relevant differences were detected. The Arabic version was tested with 20 patients not included in the final sample to ensure their comprehension.

The questionnaire contains six sections including:

- Socio-demographic characteristics: Gender, age, weight, height, region of residence, habitat, education level, marital status, occupation, health coverage, and number of workers per family.
- Lifestyle characteristics: tobacco (number of cigarettes/day, number of narghuileh/week, duration of smoking), alcohol drinking (excessive consumption defined by the daily ingestion of >300 ml of pure alcohol by women and > 400 ml by men [22]), regular physical activity (at least 150 minutes of moderate-intensity exercise throughout the week [23]), consumption of raw meat at least once per month (beef, pork, fish or others), use of narcotics (cocaine, heroin, opioid painkillers), and contacts with cats/dogs (in daily life or in house).
- Family history of epilepsy (in first/second degree relatives), family history of other neurological disorders, consanguineous parents (union between two persons who are related as second cousins or closer [24]), twin pregnancy, and birth order by the same mother.
- Pregnancy history for mother's subject: abnormal (if the mother had hemorrhages, high blood pressure, early contractions, a threat of premature delivery [22]), drugs during pregnancy.
- Peri/neonatal factors: birth place, long term birth (if it exceeds 12 hours in case of primigravida, and 6 hours in case of multigravida [22]), cesarean delivery, under epidural/ or general anesthesia, premature (if the mother gave birth before the 35th week of amenorrhea[22]), using vacuum or forceps in delivery, type of breast feeding (artificial, natural or mixed).
- Past medical history and comorbidities: psychomotor development (according to the age to the different acquisitions: sitting position, walking, language, growth retardation, difficulty of

speech [22]); CNS infections such as severe measles (presence of neurological or pulmonary complications), encephalitis, and meningitis; head trauma (associated with amnesia, unconsciousness or surgical intervention); coma was considered prolonged if exceeds 24 hours; stroke; cardiovascular and metabolic diseases; other neurological and psychological conditions (migraine, depression, anxiety, psychosis); cerebral tumor.

2.5. Data analysis

Data were analyzed using SPSS software Version 20. Descriptive analysis was done using frequencies and percentages for qualitative variables, and means and Standard deviations for quantitative variables. For comparative analysis, independent t-tests were used for quantitative variables to compare means between cases and controls, while chi-2 and Fisher exact tests were used for comparison of qualitative variables for cases *vs.* controls. Following the results of the univariate analysis, backward logistic regression was carried out to identify predictors of epilepsy in a Lebanese urban area after adjusting for all known/ potential confounding variables and using the variable "epilepsy: yes/no" as a dependent variable.

Each variable with p-value < 0.2 in the univariate analysis was introduced in the multivariate model. The statistical significance of the results was determined according to 95% confidence intervals. A p-value ≤ 0.05 was considered statistically significant throughout the study.

3. RESULTS

3.1. Comparison of socio-demographic and lifestyle characteristics for cases *vs.* controls

A total of 1212 participants that met the inclusion criteria were enrolled as 404 cases and 808 controls for this study. About socio-demographic characteristics, 51.2% of cases were male *vs.* 26.7% of controls (P<0.001). Majority of cases (41.8%) had overweight compared to

33.4% of controls ($P = 0.030$). Compared to controls, PWE were less married (46.3% vs. 68.4%; $P < 0.001$), and less educated (22.0% vs. 35.9%; $P < 0.001$) (Table 1).

Table 1: Distribution of epilepsy cases and their controls by socio-demographic characteristics

Variables	Cases N=404 (%)	Controls N=808 (%)	p-value
Gender			
Male	207 (51.2)	216 (26.7)	<0.001
Female	197 (48.8)	592 (73.3)	
Body Mass Index (BMI) ^a (kg/m²)			
Underweight (<18.5)	11 (2.7)	30 (3.7)	0.030
Normal (≥18.5)	147 (36.4)	349 (43.2)	
Overweight (≥25)	169 (41.8)	270 (33.4)	
Obese (≥30)	77 (19.1)	159 (19.7)	
Region of residence			
Beirut	182 (45)	366 (45.3)	0.001
Bekaa	43 (10.6)	45 (10.6)	
Mount Lebanon	111 (27.5)	289 (35.8)	
South	52 (12.9)	89 (11)	
North	7 (1.7)	13 (1.6)	
Out Lebanon	9 (2.2)	6 (0.7)	
Habitat			
Urban	319 (79.0)	702 (86.9)	<0.001
Rural	85 (21.0)	106 (13.1)	
Education level			
Illiterate	104 (25.7)	126 (15.6)	<0.001
Primary	92 (22.8)	124 (15.3)	
Intermediate	63 (15.6)	148 (18.3)	
Secondary	56 (13.9)	120 (14.9)	
University	89 (22.0)	290 (35.9)	
Marital status			
Married	187 (46.3)	553 (68.4)	<0.001
Single	161 (39.9)	208 (25.7)	
Divorced	31 (7.7)	19 (2.4)	
Widowed	25 (6.2)	28 (3.5)	
Occupation			
Unemployed	240 (59.4)	507 (62.7)	0.500
Employed/ Self-employed	158 (39.1)	291 (36.0)	
Shepherd/ Farmer	6 (1.5)	10 (1.2)	
Medical Insurance			
Yes	242 (59.9)	483 (59.8)	0.970
No	162 (40.1)	325 (40.2)	
Age (Mean ± SD)	38.4 ± 15.7	42.3 ± 16.0	<0.001
Number of workers/ family (Mean ± SD)	1.3 ± 1.0	1.6 ± 1.0	<0.001

^a World Health Organization (WHO). Global Database on Body Mass Index

Concerning lifestyle, 18.8% of cases drank alcohol while only 9.5% among controls did (P<0.001). Cigarette smoking was higher among cases (39.9%) than controls (34.3%) (P=0.006). Regular physical activity was exercised by 8.9% of controls vs. 3.7% of cases (P=0.001) (Table 2).

3.2. Family history and medical history of cases compared to controls

One fourth of cases (25.7%) had family history of epilepsy compared to 11.9% of controls ($P<0.001$). Consanguinity between parents was present in 27.5% of cases *vs.* 21.9% of controls ($P=0.030$) (Table 2).

Severe measles affected 20% of cases compared to 15.7% of controls ($P=0.040$), however meningitis was detected in only 5% of cases *vs.* 1.5% of controls ($P<0.001$). Causes of hospitalization were: head trauma in 29.5% of cases *vs.* 15.7% of controls ($P<0.001$), stroke in 11.9% of cases *vs.* 3.6% of controls ($P<0.001$), and cerebral tumor in 4.2% of cases *vs.* 1.7% of controls ($P=0.010$). Other neurological disorders such as depression/anxiety ($P=0.020$), and psychosis/schizophrenia ($P<0.001$) were higher in cases than controls (Table 2).

Table 2: Distribution of epilepsy cases and their controls by lifestyle characteristics, family history, medical history and comorbidities

Variables		Cases N=404 (%)	Controls N=808 (%)	p-value
Lifestyle characteristics				
Alcohol drinking	Yes	76 (18.8)	77 (9.5)	<0.001
Use of narcotics	Yes	12 (3.0)	8 (1.0)	0.010
Contacts with cats/dogs	Yes	66 (16.3)	106 (13.1)	0.100
Cigarette smoking	Yes	161 (39.9)	277 (34.3)	0.006
	No	238 (58.9)	496 (61.4)	
	Ex-smoker	5 (1.2)	35 (4.3)	
Narghuileh smoking	Yes	87 (21.5)	184 (22.8)	0.800
	No	311 (77.0)	609 (75.4)	
	Ex-smoker	6 (1.5)	15 (1.9)	
Consumption of raw meat	Yes	233 (57.7)	399 (49.4)	0.006
Regular physical activity	Yes	15 (3.7)	72 (8.9)	0.001
Family history				
Family history of epilepsy	Yes	104 (25.7)	96 (11.9)	<0.001
Family neurologist's antecedent	Yes	80 (19.8)	220 (27.2)	0.005
Twin pregnancy	Yes	17 (4.2)	26 (3.2)	0.400
Consanguineous parents	Yes	111 (27.5)	177 (21.9)	0.030
Birth Order (Mean ± SD)		2.7 ± 1.8	2.7 ± 2.0	0.900
Medical history and comorbidities				
Severe measles	Yes	81 (20.0)	127 (15.7)	0.040
Encephalitis	Yes	9 (2.2)	7 (0.9)	0.050
Meningitis	Yes	20 (5.0)	12 (1.5)	<0.001
Traumatic brain injury	Yes	119 (29.5)	127 (15.7)	<0.001
Stroke	Yes	48 (11.9)	29 (3.6)	<0.001
Migraine	Yes	26 (6.4)	95 (11.8)	0.004
Depression/ Anxiety	Yes	94 (23.3)	143 (17.7)	0.020
Brain tumor	Yes	17 (4.2)	14 (1.7)	0.010

3.3. Differences of peri/neonatal factors between cases and controls

Abnormal mother's pregnancy was found in 8.7% of cases *vs.* 4.8% of controls (P=0.030). Among cases mothers, 16.8% had cesarean delivery compared to 9.7% of controls mothers (P<0.001), and then, premature birth was found in 10.4% of cases *vs.* 4.5% of controls (P<0.001) (Table 3).

Table 3: Perinatal and neonatal factors in epilepsy cases and their controls

Variables	Cases N=404 (%)	Controls N=808 (%)	p-value
Normal pregnancy of mother's			
Yes	359 (88.9)	752 (93.1)	0.030
No	35 (8.7)	39 (4.8)	
Do not know	10 (2.5)	17 (2.1)	
Drugs during pregnancy of mother's			
Yes	12 (3.0)	26 (3.2)	0.030
No	340 (84.2)	717 (88.7)	
Do not know	52 (12.9)	65 (8.0)	
Birth place			
Home	166 (41.1)	325 (40.2)	0.300
Health Care Center	14 (3.5)	39 (4.8)	
Dispensary	9 (22.0)	32 (4.0)	
Hospital	215 (53.2)	412 (51.0)	
Long-term birth			
Yes	123 (30.4)	207 (25.6)	0.200
No	247 (61.1)	529 (65.5)	
Do not know	34 (8.4)	72 (8.9)	
Cesarean delivery			
Yes	68 (16.8)	78 (9.7)	<0.001
No	308 (76.2)	690 (85.4)	
Do not know	28 (6.9)	40 (5.0)	
Under epidural/ general anesthesia			
Yes	25 (6.2)	42 (5.2)	0.800
No	334 (82.7)	674 (83.4)	
Do not know	45 (11.1)	92 (11.4)	
Using vaccum			
Yes	17 (4.2)	25 (3.1)	0.400
No	287 (71.0)	599 (74.1)	
Do not know	100 (24.8)	184 (22.8)	
Premature birth			
Yes	42 (10.4)	36 (4.5)	<0.001
No	345 (85.4)	733 (90.7)	
Do not know	17 (4.2)	39 (4.8)	
Cry immediatly after birth			
Yes	321 (33.1)	648 (66.9)	0.600
No	23 (39.0)	36 (61.0)	
Do not know	60 (32.6)	124 (67.4)	
Breast feeding			
Maternal	284 (70.3)	638 (79.0)	0.005
Artificial	53 (13.1)	87 (10.8)	
Mixed	64 (15.8)	79 (9.8)	
Do not know	3 (0.7)	4 (0.5)	
Psychomotor development			
Normal	337 (83.4)	747 (92.5)	<0.001
Abnormal	62 (15.3)	43 (5.3)	
Do not know	5 (1.2)	18 (2.2)	

3.4. Predictive factors of epilepsy

Brain tumors (OR=4.80; 95%CI:1.90,11.70), stroke (OR=4.40; 95%CI:2.40,8.10), family history of epilepsy (OR=3.70; 95%CI :2.50,5.50), meningitis (OR=2.70; 95%CI:1.10,6.60), and head trauma (OR=2.30; 95%CI:1.60,3.20) were identified as strongest risk factors for epilepsy. Measles (OR=2.00; 95%CI:1.30,3.00), cesarean delivery (OR=2.00; 95%CI:1.30,3.10), excessive alcohol drinking (OR=1.90; 95%CI:1.20,2.90), consanguineous parents (OR=1.60; 95%CI:1.10,2.30), and depression (OR=1.51; 95%CI:1.05,2.19) were also identified as factors associated with epilepsy (Table 4).

On the contrary, high level of education (OR=0.20; 95%CI:0.10,0.40), regular physical activity (OR=0.40; 95%CI:0.20,0.90), being female (OR=0.40; 95%CI:0.30,0.60), high number of workers per family (OR=0.80; 95%CI:0.70,0.90), and older age (OR=0.96; 95%CI:0.95,0.97) were protective factors for epilepsy (Table 4).

Table 4. Factors associated with epilepsy

Multivariate regression analysis				
Variables		Adjusted OR^a	95% CI^b	p-value
Protective factors				
Age		0.96	0.95, 0.97	<0.001
Gender (<i>Reference: Male</i>)		0.40	0.30, 0.60	<0.001
Education level	<i>Reference: Illiterate</i>			
	Primary	0.80	0.50, 1.30	0.400
	Intermediate	0.40	0.20, 0.60	<0.001
	Secondary	0.40	0.20, 0.70	0.001
	University	0.20	0.10, 0.40	<0.001
Number of workers/ family		0.80	0.70, 0.90	0.007
Regular physical activity		0.40	0.20, 0.90	0.020
Family history of other neurological disorders		0.60	0.40, 0.80	0.004
Factors associated with epilepsy				
BMI	<i>Reference: Normal</i>			
	Underweight	0.60	0.20, 1.60	0.300
	Overweight	1.70	1.20, 2.40	0.005
	Obese	1.50	0.90, 2.30	0.070
Marital status	<i>Reference: Married</i>			
	Single	2.10	1.50, 3.20	<0.001
	Divorced	5.70	2.70, 12.10	<0.001
	Widowed	5.90	3.00, 11.80	<0.001
Habitat (<i>Reference: Urban</i>)		2.00	1.30, 2.90	<0.001
Excessive alcohol drinking		1.90	1.20, 2.90	0.004
Consumption of raw meat		1.60	1.20, 2.20	0.002
Depression/ Anxiety		1.51	1.05, 2.19	0.030
Risk factors (occured before epilepsy onset)				
Cesarean delivery		2.00	1.30, 3.10	0.002
Family history of epilepsy		3.70	2.50, 5.50	<0.001
Consanguineous parents		1.60	1.10, 2.30	0.008
Meningitis		2.70	1.10, 6.60	0.030
Traumatic brain injury		2.30	1.60, 3.20	<0.001
Stroke		4.40	2.40, 8.10	<0.001
Brain tumor		4.80	1.90, 11.70	0.001
Measles		2.00	1.30, 3.00	0.001

^aOR:Odds Ratio; ^bCI: Confidence Interval

Dependent variable: "Epilepsy: Yes/No".

Hosmer–Lemeshow test p-value=0.9/ Overall predicted percentage = 78.6%.

Variables excluded from the model following this order:

Normal pregnancy of mother's, Contacts with cats/dogs, Premature birth, Migraine, Consumption of narcotics

4. DISCUSSION

4.1. Socio-demographic and lifestyle characteristics associated with epilepsy

Older age, being female, high level of education, regular physical activity, and high number of workers per family were protective factors for epilepsy.

In our study, increased age was a protective factor, similar to a study from developed countries, which age was inversely associated with risk of epilepsy [25]. A higher risk in younger age was probably due to a high risk of neonatal factors, trauma and CNS infections [26].

Female were less likely to have epilepsy, same to other epidemiological studies [27,28]. Steroid hormones can play a role in epilepsy since they influence activity of the brain. Progesterone and its metabolites express anticonvulsant effect by enhancing GABA activity [29].

Regular physical activity can decrease damage of neuronal cells [30]. A cohort study showed that fitness at an early age was a protective factor for epilepsy onset, probably by development of reserves in neural tissues [31]. Increased number of workers per family increases the monthly income, and then increases the socioeconomic level of this family. PWE had a low monthly income and poorer life conditions [32]. Low income, rural residence, and non-marriage were associated with epilepsy conform with other studies [33,34].

Only 12.6% of our population drank alcohol excessively; it was found as a factor leading to increased risk of epilepsy. As other studies, alcohol was found to be one of the five important risk factors of disease burden [35]. A dose-response association was detected between alcohol drinking and epilepsy occurrence [14]. Low frequency of alcohol drinkers in our study can be explained by religions restrictions in some Lebanese regions.

Raw beef meat consumed by 52.1% of our population was a factor associated with epilepsy. In case of uncooked and infected beef meat, humans can get infected by *Taenia saginata* or

Taenia asiatica, that don't present impact on human health [36]. Due to absence of effect in CNS, this association can be related indirectly to poor hygiene habits for consumers, probably because of poverty or lack of social support.

4.2. Factors increasing risk of epilepsy

Brain tumors, stroke, and family history were identified as strongly factors associated with epilepsy. Risk of epilepsy was present in 30 to 100% of people diagnosed with brain tumors, related to the type and localization of tumor [37,38]. This may be due to a genetic etiology, neuronal lesions, hypoxia, disruption of blood brain barrier, and change in GABA concentration [37,39–41].

Stroke was an additional factor increasing risk of epilepsy [42]. A meta-analysis showed that epilepsy was a significant clinical factor occurring after stroke [31], and especially in older people [38,44]. Different mechanisms might probably be responsible of early seizure: disruption of blood-brain barrier, increased release of neurotransmitters, and ion channels dysfunctions [45,46]; however chronic inflammation, neurodegeneration, apoptosis, neuronal loss, and altered synaptic plasticity are factors that can increase the risk of late onset seizures [47].

In multiple countries [4,5,10,18,48,49], family history was also associated with epilepsy. Genetic factors can play a role in development of epilepsy [50]. However, other factors can also play a role in the same family, where members shared same socioeconomic level, poverty or infections [32].

Infections of CNS (meningitis and measles) and head trauma were also factors associated with epilepsy in our study. In developing countries, CNS infections are considered as a factor increasing the risk of epilepsy [51,52]. An association was found between occurrence of seizures and bacterial meningitis [53–56]. Inflammation in CNS, local lesions, cerebral

edema, increased intracranial pressure and decreased in cerebral perfusion were mechanisms responsible for the onset of seizures after meningitis [54,57]. Oppositely to other studies done in endemic areas [58], neurocysticercosis does not occur in Arab countries [48], and more specifically in Lebanon, probably due to a low consumption of pork related to restrictions in Muslim religions. Measles can be complicated and leading to neurological damage or inducing encephalitis [60]. In turn, seizures can be developed depending on the location of lesions in brain [61].

In our study, falls (36.6%), violence (24%), traffic accidents (18.7%), explosive blasts, war conflicts, and terrorist attacks (14.6%) were major events causing head trauma in Lebanese population. Previous studies [4,10,62] have shown that head trauma is a risk factor for epilepsy. Falls, violent attacks, traffic accidents due to dangerous roads, old vehicles, absence of protective casks/seat belt, poorly training or alcoholic drivers are the major causes for head trauma worldwide [63].

In other studies, peri/neonatal factors (preeclampsia, preterm/cesarean deliveries, hypoxia during delivery, low birthweight) were identified as risk factors for epilepsy [64,65]. However, in our study cesarean delivery was the only one among neonatal risk factors for epilepsy. A low quality in neonatal care in some hospitals, and use of instruments in cesarean delivery can lead to cerebral lesions in neonates.

An association between consanguineous parents and risk of epilepsy was poorly evaluated in developed countries, due to the low level of consanguinity (0.63% in Argentina [66], 0.23% in Australia [67]). While, consanguineous marriage is a socially acceptable practice and a common habit in Middle East regions [18]. More specifically, it was higher in Arab populations (20-50%), due to religion and cultural factors [68]. In Lebanon, overall consanguinity was estimated around 35% [19]. In our study, 24% of participants had history of consanguinity in first degree, compatible with average rate (20-30%) in Arab countries

[69]. Many studies confirmed that parental consanguinity was a factor associated with epilepsy [10,11,18]. A previous Lebanese study showed that the consanguinity rate was 4% in people with febrile seizures, and 19% in PWE [70]. Complications related to consanguineous marriage are due to autosomal recessive genes inherited from a common family member [69,71,72].

4.3. Factors associated with epilepsy

Depression was associated with epilepsy in our study. It was the most frequent mood disorder in PWE who are more likely to develop depression [73,74]. Some areas in the brain are responsible of seizures and affect also a mood leading to depression [75,76]. Severity of epilepsy, and side effects of antiepileptic drugs may contribute to changes in mood or may increase the risk of suicide [77]. Furthermore, depression is highly present in Lebanon due to a stress, political and socio-economic situation. However, an inverse association was found between epilepsy and depression [78], because the high rate of incidence and prevalence for depression before and after epilepsy onset [79]. Depressive patients were at higher risk to develop epilepsy than non-depressives [75]. In a case-control study, history of depression was a risk factor to epilepsy onset [80]. In depressive people, noradrenergic and serotonergic activity decrease, and then, risk and severity of seizures will be higher [81].

Overweight was also associated with epilepsy. Previous studies showed that PWE were more likely to be obese [82]; this can be explain by their physical inactivity, due to fear of having seizures during exercise [83]. However, the reverse relationship has not been evaluated in other studies.

4.4. Strengths, limitations and perspectives

Few studies to date have evaluated factors associated with epilepsy in Arab world [10,11,18].

This is the first epidemiological study that identified multiple factors in Lebanese PWE.

To be more representative of community-based population, and to reduce selection bias, a high number of patients were recruited in this study from more than twenty-five clinics in different health structures (private and public, hospitals and medical centers). The presence of neurologists in all types of these clinics allow to all Lebanese people from different regions to consult. This may diversify socioeconomic status and characteristics of our sample, and allow to be close to a community population. However, patients not attending clinics were not represented in our study. The questionnaire included a number of questions that had some difficulties to obtain data about birth history and neonatal factors for older people. Recall bias may be more presented in self-reported variables for controls; while cases were more motivated to remember these details. To limit information bias, medical history and comorbidities were extracted from medical records. Controls were not recruited from neurologists' clinics as cases, due to the risk of overestimation of neurological disorders considered as risk factors for epilepsy. A multivariate analysis was done to adjust variables to possible confounding factors. Taking into consideration multiple factors in logistic regression limits the risk of confounding bias.

5. CONCLUSIONS

Our study highlighted multiple factors associated with epilepsy. Stroke is among non-modifiable factors and must be treated efficiently to reduce risk of complications. Other factors were considered as co-morbid disorders in PWE such as depression and overweight and should be managed by specialists. PWE should be encouraged to practice physical activity to improve their mental health. However, prevention strategies can be implemented

for the modifiable factors such as peri/neonatal factors, head trauma, and CNS infections. Improving quality of perinatal care will reduce neonatal brain damage. Drivers should wear seat belts in cars, casks when driving motorcycles, enforcement of regulations are necessary to reduce risk of head trauma. Prevention of CNS infections requires vaccination programs, and an early diagnosis followed by an effective antibiotic treatment. Genetic counseling for couples is necessary to expose consequences of consanguineous marriage.

Prospective studies will be needed to implement interventions on modifiable risk factors, and to evaluate the effect of reducing these factors on epilepsy occurrence.

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. World Health Organization, Regional Office for the Eastern Mediterranean. *Epilepsy in the WHO Eastern Mediterranean region: bridging the gap*. Cairo, Egypt: World Health Organization, Regional Office for the Eastern Mediterranean; 2010.
3. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*. 2003 Apr;16(2):165–70.
4. Edwards T, Scott AG, Munyoki G, Odera VM, Chengo E, Bauni E, et al. Active convulsive epilepsy in a rural district of Kenya: a study of prevalence and possible risk factors. *Lancet Neurol*. 2008 Jan;7(1):50–6.
5. Matuja WB, Kilonzo G, Mbena P, Mwango'mbola RL, Wong P, Goodfellow P, et al. Risk factors for epilepsy in a rural area in Tanzania. A community-based case-control study. *Neuroepidemiology*. 2001 Oct;20(4):242–7.
6. Ogunrin OA, Adeyekun A, Adudu P. Etiologies of epilepsy and health-seeking itinerary of patients with epilepsy in a resource poor setting: Analysis of 342 Nigerian Africans. *Seizure*. 2013 Sep;22(7):572–6.
7. Osakwe C, Otte WM, Alo C. Epilepsy prevalence, potential causes and social beliefs in Ebonyi State and Benue State, Nigeria. *Epilepsy Res*. 2014 Feb;108(2):316–26.
8. Pi X, Zhou L, Cui L, Liu A, Zhang J, Ma Y, et al. Prevalence and clinical characteristics of active epilepsy in southern Han Chinese. *Seizure*. 2014 Sep;23(8):636–40.
9. Guekht A, Hauser WA, Milchakova L, Churillin Y, Shpak A, Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res*. 2010 Dec;92(2–3):209–18.
10. Chentouf A, Talhi R, Dahdouh A, Benbihi L, Benilha S, Oubaiche ML, et al. Consanguinity and epilepsy in Oran, Algeria: A case-control study. *Epilepsy Res*. 2015 Mar;111:10–7.
11. Babbain F, Al-Shahrani A, Assiri K, Al-Kahaili A, Velmurugan M, . Is parental consanguinity a risk factor for epilepsy? A cases-control study assessing epilepsy risks in southern Saudi Arabia. 2015;13(1):7.
12. Khan H, Mohamed A, Zulfiquar K, Sohail A, Shaikh RB, Sharbatti SA, et al. Consanguinity, family history and risk of epilepsy: A case control study. *Gulf Med J*. 2012;1(1):32–6.
13. Dassi Tchoupa Revegue MH, Marin B, Ibinga E, Boumediene F, Preux P-M, Ngoungou EB. Meta-analysis of perinatal factors associated with epilepsy in tropical countries. *Epilepsy Res*. 2018;146:54–62.
14. Samokhvalov AV, Irving H, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol consumption, unprovoked seizures, and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2010 Jul;51(7):1177–84.
15. Johnson AL, McLeish AC, Shear PK, Sheth A, Privitera M. The role of cigarette smoking in epilepsy severity and epilepsy-related quality of life. *Epilepsy Behav*. 2019 Apr 1;93:38–42.
16. Mattoo SK, Singh SM, Bhardwaj R, Kumar S, Basu D, Kulhara P. Prevalence and correlates of epileptic seizure in substance-abusing subjects. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Aug;63(4):580–2.
17. WHO | Epilepsy due to pork tapeworm: a serious public health problem in the United Republic of Tanzania [Internet]. WHO. [cited 2019 Apr 2]. Available from: http://www.who.int/neglected_diseases/news/Epilepsy_due_to_pork_tapeworm_Tanzania/en/
18. Khan H, Mohamed A, Zulfiquar K, Sohail A, Shaikh RB, Sharbatti SA, et al. Consanguinity, family history and risk of epilepsy: A case control study. :5.

19. Barbour B, Salameh P. Consanguinity in Lebanon: prevalence, distribution and determinants. *J Biosoc Sci.* 2009 Jul;41(4):505–17.
20. Shamseddine A, Saleh A, Charafeddine M, Seoud M, Mukherji D, Temraz S, et al. Cancer trends in Lebanon: a review of incidence rates for the period of 2003–2008 and projections until 2018. *Popul Health Metr.* 2014 Mar 4;12:4.
21. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014 Apr;55(4):475–82.
22. Preux PM. Questionnaire in a study of epilepsy in tropical countries. *Bull Soc Pathol Exot* 1990. 2000 Nov;93(4):276–8.
23. Physical activity [Internet]. [cited 2019 May 16]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
24. Bittles A. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Clin Genet.* 2001 Aug;60(2):89–98.
25. Dworetzky BA, Bromfield EB, Townsend MK, Kang JH. A prospective study of smoking, caffeine, and alcohol as risk factors for seizures or epilepsy in young adult women: Data from the Nurses' Health Study II. *Epilepsia.* 2010 Feb;51(2):198–205.
26. Newton CR, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet Lond Engl.* 2012 Sep 29;380(9848):1193–201.
27. Chen C-C, Chen L-S, Yen M-F, Chen H-H, Liou H-H. Geographic variation in the age- and gender-specific prevalence and incidence of epilepsy: analysis of Taiwanese National Health Insurance-based data. *Epilepsia.* 2012 Feb;53(2):283–90.
28. Christensen J, Kjeldsen MJ, Andersen H, Friis ML, Sidenius P. Gender differences in epilepsy. *Epilepsia.* 2005 Jun;46(6):956–60.
29. Velišková J, DeSantis KA. Sex and Hormonal influences on Seizures and Epilepsy. *Horm Behav.* 2013 Feb;63(2):267–77.
30. Arida RM, de Almeida A-CG, Cavalheiro EA, Scorza FA. Experimental and clinical findings from physical exercise as complementary therapy for epilepsy. *Epilepsy Behav EB.* 2013 Mar;26(3):273–8.
31. Nyberg J, Aberg MAI, Torén K, Nilsson M, Ben-Menachem E, Kuhn HG. Cardiovascular fitness and later risk of epilepsy: a Swedish population-based cohort study. *Neurology.* 2013 Sep 17;81(12):1051–7.
32. 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.
33. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res.* 2009 Jul;85(1):31–45.
34. Benn EKT, Hauser WA, Shih T, Leary L, Bagiella E, Dayan P, et al. Estimating the incidence of first unprovoked seizure and newly diagnosed epilepsy in the low-income urban community of Northern Manhattan, New York City. *Epilepsia.* 2008 Aug;49(8):1431–9.
35. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJL, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet Lond Engl.* 2002 Nov 2;360(9343):1347–60.
36. Taeniasis/Cysticercosis [Internet]. [cited 2019 Mar 18]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/taeniasis-cysticercosis>
37. van Breemen MSM, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol.* 2007 May;6(5):421–30.
38. Assis TMR, Bacellar A, Costa G, Nascimento OJM. Mortality predictors of epilepsy and epileptic seizures among hospitalized elderly. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015 Jun;73(6):510–5.
39. Rudà R, Trevisan E, Soffietti R. Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol.* 2010 Nov;22(6):611–20.

40. Shamji MF, Fric-Shamji EC, Benoit BG. Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral changes. *Neurosurg Rev.* 2009 Jul;32(3):275–84; discussion 284-286.
41. You G, Sha Z, Jiang T. The pathogenesis of tumor-related epilepsy and its implications for clinical treatment. *Seizure.* 2012 Apr;21(3):153–9.
42. Menon B, Shorvon SD. Ischaemic stroke in adults and epilepsy. *Epilepsy Res.* 2009 Nov;87(1):1–11.
43. Zou S, Wu X, Zhu B, Yu J, Yang B, Shi J. The pooled incidence of post-stroke seizure in 102 008 patients. *Top Stroke Rehabil.* 2015 Dec;22(6):460–7.
44. Stefan H, May TW, Pfäfflin M, Brandt C, Füratsch N, Schmitz B, et al. Epilepsy in the elderly: comparing clinical characteristics with younger patients. *Acta Neurol Scand.* 2014 May;129(5):283–93.
45. Reddy DS, Bhimani A, Kuruba R, Park MJ, Sohrabji F. Prospects of Modeling Post-Stroke Epileptogenesis. *J Neurosci Res.* 2017 Apr;95(4):1000–16.
46. Myint PK, Staufenberg EFA, Sabanathan K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. *Postgrad Med J.* 2006 Sep;82(971):568–72.
47. Tanaka T, Ihara M. Post-stroke epilepsy. *Neurochem Int.* 2017 Jul;107:219–28.
48. Ngougou EB, Koko J, Druet-Cabanac M, Assengone-Zeh-Nguema Y, Launay MN, Engohang E, et al. Cerebral malaria and sequelar epilepsy: first matched case-control study in Gabon. *Epilepsia.* 2006 Dec;47(12):2147–53.
49. Cansu A, Serdaroglu A, Yüksel D, Doğan V, Ozkan S, Hirfanoğlu T, et al. Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls. *Seizure.* 2007 Jun;16(4):338–44.
50. Marini C, King MA, Archer JS, Newton MR, Berkovic SF. Idiopathic generalised epilepsy of adult onset: clinical syndromes and genetics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Feb;74(2):192–6.
51. Preux P-M, Druet-Cabanac M. Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol.* 2005 Jan;4(1):21–31.
52. 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.
53. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EFM. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med.* 2006 Jan 5;354(1):44–53.
54. Zoons E, Weisfelt M, de Gans J, Spanjaard L, Koelman JHTM, Reitsma JB, et al. Seizures in adults with bacterial meningitis. *Neurology.* 2008 May 27;70(Issue 22, Part 2):2109–15.
55. Kastenbauer S, Pfister H-W. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain J Neurol.* 2003 May;126(Pt 5):1015–25.
56. Lu C-H, Huang C-R, Chang W-N, Chang C-J, Cheng B-C, Lee P-Y, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults: the epidemiology, timing of appropriate antimicrobial therapy, and prognostic factors. *Clin Neurol Neurosurg.* 2002 Sep;104(4):352–8.
57. Lu C-H, Huang C-R, Chang W-N, Chang C-J, Cheng B-C, Lee P-Y, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults: the epidemiology, timing of appropriate antimicrobial therapy, and prognostic factors. *Clin Neurol Neurosurg.* 2002 Sep;104(4):352–8.
58. Nitiéma P, Carabin H, Hounton S, Praet N, Cowan LD, Ganaba R, et al. Prevalence case-control study of epilepsy in three Burkina Faso villages. *Acta Neurol Scand.* 2012 Oct;126(4):270–8.
59. Del Brutto OH. Neurocysticercosis on the Arabian Peninsula, 2003–2011. *Emerg Infect Dis.* 2013 Jan;19(1):172–4.

60. Fisher DL, Defres S, Solomon T. Measles-induced encephalitis. *QJM*. 2015 Mar;108(3):177–82.
61. Misra UK, Tan CT, Kalita J. Viral encephalitis and epilepsy. *Epilepsia*. 2008 Aug;49 Suppl 6:13–8.
62. Ogunrin OA, Obiabo OY, Obehigie E. Risk factors for epilepsy in Nigerians - a cross-sectional case-control study. *Acta Neurol Scand*. 2014 Feb;129(2):109–13.
63. Jamison DT, Feachem RG, Makgoba MW, Bos ER, Baingana FK, Hofman KJ, et al., editors. *Disease and Mortality in Sub-Saharan Africa* [Internet]. 2nd ed. Washington (DC): World Bank; 2006 [cited 2019 Mar 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2279/>
64. Kanno S, Unnikrishnan JP, Santhosh Kumar T, Sankara Sarma P, Radhakrishnan K. Risk factors for epilepsy: a population-based case-control study in Kerala, southern India. *Epilepsy Behav*. 2009 Sep;16(1):58–63.
65. Burton KJ, Rogathe J, Whittaker R, Mankad K, Hunter E, Burton MJ, et al. Epilepsy in Tanzanian children: association with perinatal events and other risk factors. *Epilepsia*. 2012 Apr;53(4):752–60.
66. Castilla EE, Gomez MA, Lopez-Camelo JS, Paz JE. Frequency of first-cousin marriages from civil marriage certificates in Argentina. *Hum Biol*. 1991 Apr;63(2):203–10.
67. Port K, Bittles AH. A Population-Based Estimate of the Prevalence of Consanguineous Marriage in Western Australia. *Community Genet*. 2001;4(2):97–101.
68. Bittles AH. A community genetics perspective on consanguineous marriage. *Community Genet*. 2008;11(6):324–30.
69. Tadmouri GO, Nair P, Obeid T, Al Ali MT, Al Khaja N, Hamamy HA. Consanguinity and reproductive health among Arabs. *Reprod Health*. 2009 Oct 8;6:17.
70. Choueiri RN, Fayad MN, Farah A, Mikati MA. Classification of epilepsy syndromes and role of genetic factors. *Pediatr Neurol*. 2001 Jan;24(1):37–43.
71. Hamamy H, Antonarakis SE, Cavalli-Sforza LL, Temtamy S, Romeo G, Kate LPT, et al. Consanguineous marriages, pearls and perils: Geneva International Consanguinity Workshop Report. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2011 Sep;13(9):841–7.
72. Bittles AH, Black ML. The impact of consanguinity on neonatal and infant health. *Early Hum Dev*. 2010 Nov;86(11):737–41.
73. Alsaadi T, El Hammasi K, Shahrour TM, Shakra M, Turkawi L, Almaskari B, et al. Prevalence of depression and anxiety among patients with epilepsy attending the epilepsy clinic at Sheikh Khalifa Medical City, UAE: A cross-sectional study. *Epilepsy Behav*. 2015 Nov;52(Pt A):194–9.
74. Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013 Feb 5;80(6):590–9.
75. Kanner AM. Depression in Epilepsy: A Neurobiologic Perspective. *Epilepsy Curr*. 2005 Jan;5(1):21–7.
74. Hopkins E. Depression and epilepsy: A bidirectional relationship and perspective on current thinking with future recommendations. 2012. 40 p.
75. Kanner AM. Depression in Epilepsy: A Neurobiologic Perspective. *Epilepsy Curr*. 2005 Jan;5(1):21–7.
76. Mayberg HS. Frontal lobe dysfunction in secondary depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6(4):428–42.
77. Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf*. 2007;30(7):555–67.
78. Hopkins E. Depression and epilepsy: A bidirectional relationship and perspective on current thinking with future recommendations. 2012. 40 p.

79. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol*. 2012 Aug;72(2):184–91.
80. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol*. 2000 Feb;47(2):246–9.
81. Jobe PC, Dailey JW, Wernicke JF. A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders. *Crit Rev Neurobiol*. 1999;13(4):317–56.
82. Janousek J, Barber A, Goldman L, Klein P. Obesity in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2013 Sep;28(3):391–4.
83. Dubow JS, Kelly JP. Epilepsy in sports and recreation. *Sports Med Auckl NZ*. 2003;33(7):499–516.

Conclusion générale

L'identification des facteurs associés à l'épilepsie dans le contexte Libanais a permis de les classer en quatre catégories :

- Les facteurs protecteurs : activité physique régulière d'intensité modérée, niveau d'éducation élevé, grand nombre de travailleurs par famille augmentant ainsi le revenu mensuel ;
- Les facteurs associés à l'épilepsie : dépression et surpoids ;
- Les facteurs de risque difficiles à être éviter tels que les AVC et les tumeurs cérébraux ;
- Ceux qui pourraient être évités en adoptant des comportements préventifs sont les suivants: infections du système nerveux central (méningite, rougeole), traumatismes crâniens, accouchement par césarienne, consanguinité parentale.

Ces facteurs montrent la nécessité des programmes de vaccination et un diagnostic précoce des infections du SNC suivi d'un traitement antibiotique efficace, l'importance d'appliquer les réglementations de conduite (appliquer les limites de vitesse, le port de la ceinture, du casque, fixer les limites d'alcoolémie), la nécessité d'améliorer la qualité des soins périnataux et de sensibiliser sur les effets et les conséquences du mariage consanguin.

Ces connaissances permettent aux neurologues d'effectuer des diagnostics précis à l'aide d'un interrogatoire détaillé renfermant tous les facteurs d'intérêt déjà cités. Ceci permet de réfléchir aux plans interventionnels dans le futur. Ce travail sera complété par une partie permettant de préciser le profil de risque le plus important qui amène à mettre en place la première initiative pour améliorer la situation au Liban.

Mais une fois l'épilepsie confirmée, une prise en charge adéquate devrait être adoptée par le neurologue et par le patient lui-même. Cette partie sera abordée et évaluée dans le chapitre suivant.

Chapitre IV.

Prise en charge médicamenteuse de l'épilepsie au Liban

Chapitre IV. Prise en charge médicamenteuse de l'épilepsie au Liban

Les régions à faible revenu et à revenu élevé diffèrent en termes de capacité de diagnostic et d'accès aux traitements (Katchanov & Gretchen, 2012). Dans la plupart des pays à revenu faible ou intermédiaire, le déficit thérapeutique est très important, environ 80 à 90% des personnes épileptiques ont des difficultés pour avoir accès à leur traitement AE (Mbuba et al., 2008). Ce déficit thérapeutique ou « *treatment gap* » peut être attribué à des systèmes de soins inefficaces et inégalement répartis, aux coûts du traitement peu accessibles, et à l'indisponibilité de certains AE (Mbuba et al., 2008; Radhakrishnan, 2009). L'utilisation à long terme des AE peut comporter des effets indésirables, des interactions médicamenteuses plus difficilement gérables dans les PED et y constitue un véritable fardeau économique (Arroyo & de la Morena, 2001).

Ce chapitre est divisé en deux parties :

- Après un rappel du contexte sur la prise en charge médicamenteuse de l'épilepsie et du traitement AE (molécules thérapeutiques, mécanismes d'action, choix en fonction du type d'épilepsie, effets indésirables et interactions médicamenteuses), notre étude épidémiologique réalisée (*Étude 2*) est présentée dans la première partie. Son objectif principal était d'évaluer le choix des molécules prescrites avec les recommandations internationales et son objectif secondaire, d'identifier et décrire les problèmes liés aux médicaments AE (DRP) ainsi que les facteurs associés.
- La deuxième partie rappelle les attitudes des personnes épileptiques face à leur traitement AE dans les pays développés, les PED ainsi que dans le monde arabe. Les résultats de notre étude réalisée au Liban sont ensuite présentés (*Étude 3*). Son objectif principal était d'évaluer les attitudes des patients face au traitement AE. Son objectif secondaire était d'identifier les facteurs associés aux mauvaises attitudes et au mauvais contrôle de l'épilepsie.

Étude 2 :
Adéquation du traitement
antiépileptique

IV.1. Adéquation du traitement antiépileptique

IV.1.1. Contexte

Les recommandations de l’OMS ont été publiées sur la prise en charge de l’épilepsie dans les PED aux ressources limitées : *Mental Health Gap Action Programme* (mhGAP) (WHO & mhGAP, 2016). C’est un programme d’action ayant comme but de renforcer les services de lutte contre les troubles mentaux, neurologiques et liés à la toxicomanie dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Ce programme affirme qu’avec des soins appropriés, des dizaines de millions de personnes pourraient être correctement traités de la dépression, de la schizophrénie et de l’épilepsie et que le taux de suicide diminuerait. Plus spécifiquement dans le cas de l’épilepsie, selon ce guide, un traitement par un seul AE doit être débuté, avec une dose faible suivie par une augmentation progressive jusqu’à la plus faible dose qui permet un contrôle des crises (WHO & mhGAP, 2016).

Les directives du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) englobent des recommandations sur le diagnostic, le traitement pharmacologique et la prise en charge des crises épileptiques chez les enfants, les adolescents et les adultes en soins primaires et secondaires (NICE, 2018). Ces directives indiquent que l’objectif du traitement est d’atteindre un contrôle complet avec la plus petite dose efficace et la mieux tolérée tout en limitant les effets indésirables. La majorité des crises d’une personne épileptique pourraient être contrôlées (soit arrêtées, soit significativement réduites) par des AE (NICE, 2018).

IV.1.1.1. Molécules thérapeutiques et mécanismes d’action

Depuis longtemps, une des approches thérapeutiques pour l’épilepsie consistait en l’utilisation de plantes, pratiques encore observées dans certaines populations (Schachter, 2009; Auditeau et al., 2019). Le bromure de potassium était le premier composé chimique découvert en 1857 (Shorvon, 2009).

De nos jours, de nombreux AE sont présents avec de multiples mécanismes. Schématiquement, les principaux mécanismes d’action des AE sont :

- Le renforcement de la transmission synaptique GABAergique

- L'atténuation de la transmission synaptique glutamatergique
- L'atténuation de l'excitabilité neuronale en bloquant des canaux ioniques.

Les molécules AE agissent par différents mécanismes (Lasoń et al., 2011):

- Blocage des canaux sodiques : la phénytoïne, la carbamazépine, l'eslicarbazépine, l'oxcarbazépine, la lamotrigine, le topiramate, le valproate de sodium, le zonisamide, le lacosamide, le rufinamide
- Blocage des canaux calciques : le topiramate, le zonisamide, l'éthosuximide
- Action agoniste sur le récepteur GABA-A : le topiramate, le phénobarbital, les benzodiazépines (BZD)
- Inhibition de la libération du glutamate/ aspartate : la lamotrigine
- Actions sur les récepteurs au glutamate : le topiramate (antagonisme des récepteurs de type kaïnate), le perampanel (fixation sur l'AMPA)
- Inhibition de la dégradation du GABA : la vigabatrine
- Inhibition de la recapture synaptique du GABA : la tiagabine
- Blocage du récepteur NMDA : le felbamate
- Liaison à la protéine SV2A des vésicules synaptiques : le levetiracetam
- Liaison à la sous-unité $\alpha 2\delta$ des canaux calciques: la prégabaline, la gabapentine.

Certaines molécules présentent des mécanismes multiples tels que le topiramate et le zonisamide; ce qui pourrait expliquer leur large spectre d'efficacité.

Le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, le valproate de sodium sont les molécules de première génération les plus couramment utilisées dans la plupart des pays en développement et certaines BZD (diazépam, clonazépam) (WHO & mhGAP, 2016). Ces AE sont caractérisés par de nombreux effets indésirables, des interactions médicamenteuses, ainsi qu'une marge thérapeutique étroite nécessitant des adaptations posologiques en fonction des concentrations plasmatiques. Les différentes posologies ainsi que les modalités d'utilisation de ces molécules sont présentées en annexes 6 et 7.

Au cours des deux dernières décennies, de nouveaux AE ont été développés et autorisés pour le traitement de l'épilepsie (Perucca, French & Bialer, 2007; Johannessen Landmark &

Patsalos, 2010): felbamate, gabapentine, lamotrigine, topiramate, tiagabine, levetiracetam, bivaracetam, oxcarbazepine, eslicarbazepine, zonisamide, pregabaline, rufinamide, stiripentol, clobazam, vigabatrine, lacosamide, perampanel.

De nouvelles formulations galéniques des anciens AE sont venues étoffer l'arsenal thérapeutique. La carbamazépine et le valproate de sodium à libération prolongée ont été obtenus après modification galénique de la formulation pour jouer sur les phases d'adsorption et de distribution, et ainsi mieux linéariser les concentrations plasmatiques de ces AE. Des modifications chimiques des principes actifs permettent également de modifier des caractéristiques pharmacocinétiques et de tolérance comme la fosphénytoïne, prodrogue de la phénytoïne.

Les AE de nouvelle génération n'apportent pas d'efficacité supérieure à celle des AE de première génération, mais ils présentent souvent moins d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques (PK) et sont généralement mieux tolérés.

Les options thérapeutiques sont diverses et les spécialités sont nombreuses avec plusieurs dosages et formes galéniques.

Quant au Liban, plusieurs molécules sont présentes appartenant à la première et à la nouvelle génération. Des molécules ont récemment été introduites dans le marché Libanais tel que le pérampanel avec un coût très élevé. Les molécules AE disponibles au Liban, selon le ministère de santé en 2019, sont présentes en annexe 5.

IV.1.1.2. Choix de la molécule en fonction du type d'épilepsie

La stratégie de prise en charge par un traitement AE doit être individualisée en fonction du type d'épilepsie, des comorbidités et des antécédents médicaux (NICE, 2018).

La première intention est une monothérapie. Plusieurs adaptations posologiques s'effectuent par le neurologue afin d'atteindre la dose optimale : la plus petite dose efficace et la mieux tolérée. Une bithérapie est nécessaire si la monothérapie correctement menée n'est pas suffisante en termes d'efficacité.

Si la réponse au traitement n'est pas satisfaisante avec une réduction de seulement de 50% des crises, malgré une bonne observance, la dose doit être augmentée jusqu'à atteindre la dose maximale tolérée (WHO & mhGAP, 2016; NICE, 2018). Si la réponse est encore non satisfaisante, et que le premier choix a échoué en raison d'effets indésirables, un deuxième choix de monothérapie doit être essayé avec une période de chevauchement : en augmentant sa dose progressivement jusqu'à la dose maximale tolérée tout en réduisant la dose du premier progressivement (WHO & mhGAP, 2016; NICE, 2018). L'association d'AE n'est recommandée que lorsque les choix de monothérapie n'ont pas abouti à l'efficacité escomptée.

Le traitement de premier choix en fonction des crises épileptiques est détaillé ci-dessous selon les recommandations du NICE (NICE, 2018). Les traitements alternatifs en cas d'échec des choix de première intention, sont présentés dans le tableau 4.

- Crises généralisées tonico-cloniques : le valproate de sodium est le traitement de premier choix. En cas d'échec du traitement, la lamotrigine est prescrite.
- Crises toniques ou atoniques : le valproate de sodium est prescrit en premier choix. La lamotrigine est le traitement alternatif en cas d'inefficacité du valproate de sodium.
- Absences : l'éthosuximide ou le valproate de sodium sont prescrits en première intention. Mais au cas où le risque des crises tonico-cloniques est présent, le valproate de sodium est d'abord prescrit. La lamotrigine est prescrite si l'éthosuximide et le valproate de sodium ne sont pas adaptés.
- Crises myocloniques : le valproate de sodium est prescrit en première intention. S'il n'est pas toléré, le lévétiracetam et le topiramate sont introduits.
- Crises focales : la carbamazépine et la lamotrigine sont les molécules de première intention. Mais si ce choix était inapproprié ou non toléré, le lévétiracetam, l'oxcarbazépine et le valproate de sodium peuvent être prescrits.
- État de mal épileptique : le diagnostic d'un état de mal épileptique est posé en présence d'une crise prolongée de plus de 5 à 10 min ou de crises multiples sans retour à l'état normal ou si les convulsions persistent plus de 30 minutes ou si elles

surviennent fréquemment du fait que la personne ne reprend pas sa conscience entre les convulsions (WHO & mhGAP, 2016). Le traitement donné en première intention est une BZD par voie intraveineuse. Il est recommandé de prescrire en première intention du clonazepam que l'on pourra associer en fonction de la réponse clinique à du phénobarbital et/ou de la fosphénytoïne par voie intraveineuse et en dernier recours, en cas de résistance, à des anesthésiques du type propofol, thiopental et midazolam (NICE, 2018).

Tableau 4: Recommandations du NICE sur le choix des AE en fonction des types d'épilepsie

Type de l'épilepsie	AE premier choix	AE alternatifs	Autres AE peuvent être envisagés	Ne pas prescrire ces AE (risque d'aggravation des crises) (en cas d'absence ou de crises myocloniques ou en cas de suspicion de JME)
Generalisée tonico-clonique	Carbamazépine Lamotrigine Oxcarbazépine Valproate de sodium	Clobazam Lamotrigine Lévétiracetam Valproate de sodium Topiramate		Carbamazépine Gabapentine Oxcarbazépine Phénytoïne Prégabaline Tiagabine Vigabatrin
Tonique ou atonique	Valproate de sodium	Lamotrigine	Rufinamide Topiramate	Carbamazépine Gabapentine Oxcarbazépine Prégabaline Tiagabine Vigabatrin
Absence	Éthosuximide Lamotrigine Valproate de sodium	Éthosuximide Lamotrigine Valproate de sodium	Clobazam Clonazépan Lévétiracetam Topiramate Zonisamide	Carbamazépine Gabapentine Oxcarbazépine Phénytoïne Prégabaline Tiagabine Vigabatrin
Myoclonique	Lévétiracetam Valproate de sodium Topiramate	Lévétiracetam Valproate de sodium Topiramate	Clobazam Clonazépan Piracetam Zonisamide	Carbamazépine Gabapentine Oxcarbazépine Phénytoïne Prégabaline Tiagabine Vigabatrin
Focal	Carbamazépine Lamotrigine Lévétiracetam Oxcarbazépine Valproate de sodium	Carbamazépine Clobazam Gabapentine Lamotrigine Lévétiracetam Oxcarbazépine Valproate de sodium Topiramate	Eslicarbazépine acétate Lacosamide Phénobarbital Phénytoïne Prégabaline Tiagabine Vigabatrin Zonisamide	
Crises convulsives prolongées ou répétées et état de mal épileptique convulsif	Midazolam buccal Diazépan rectal Lorazépan intraveineux			
État de mal épileptique à l'hôpital	Lorazépan intraveineux	phénobarbital phénytoïne intraveineux		
Etat de mal épileptique réfractaire	Midazolam intraveineux Propofol Thiopental sodium			

IV.1.1.3. Effets indésirables et interactions médicamenteuses

Bien que le type d'épilepsie conditionne principalement le choix de l'AE, la présence de comorbidités, de comédications, de contre-indications et d'interactions médicamenteuses jouent un rôle essentiel dans le choix de l'AE.

Le choix du traitement doit être effectué en fonction du terrain : âge (enfant / sujet âgé), femmes (enceinte, en âge de procréer), poids, antécédents médicaux (hypersensibilité, psychoses ou troubles bipolaires, syndrome dépressif, insuffisance hépatique/ rénale/ respiratoire, troubles cardiaques du type bloc auriculo-ventriculaire, porphyrie), prise d'un contraceptif oral.

En présence des comorbidités et d'une polymédication, l'utilisation des AE ayant une marge thérapeutique étroite (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, valproate de sodium) (Greenberg et al., 2016) augmente le risque d'apparition des effets indésirables et des interactions médicamenteuses.

- Effets indésirables

L'association des AE ayant différents mécanismes d'action peut permettre d'augmenter l'efficacité du traitement par un mécanisme de synergie (Stephen & Brodie, 2012). L'association d'AE de même mécanisme, tels que deux bloqueurs de canaux sodiques peut à l'inverse augmenter le risque des effets neurotoxiques (vertiges, diplopie, ataxie) (Lee, 2014). Les principaux effets indésirables et les contre-indications des AE sont présents en annexes 8 et 9.

Ces effets indésirables contribuent d'une manière significative à la réduction de la QV des personnes épileptiques (Perucca et al., 2009).

- Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques

Les AE peuvent augmenter ou réduire l'effet d'autres AE par des phénomènes d'induction ou d'inhibition enzymatiques. Les AE inducteurs enzymatiques peuvent également réduire l'effet des contraceptifs hormonaux, immunosuppresseurs, antipsychotiques et certains

antirétroviraux (WHO & mhGAP, 2016). Les nouveaux AE peuvent avoir un meilleur profil PK, une meilleure tolérance, et un faible potentiel d'interactions médicamenteuses; ceci présente un avantage pour les patients polymédiqués (Patsalos, 2013). Ces médicaments sont souvent peu ou pas liés aux protéines plasmatiques, essentiellement excrétés par voie rénale et sont faiblement substrats des cytochromes P450 ou de l'uridine glucuronyl transférase (Johannessen Landmark & Patsalos, 2010). Les AE de première génération, métabolisés par le cytochrome (CYP) P450 sont plus sensibles aux interactions médicamenteuses de type PK (Johannessen Landmark & Patsalos, 2010).

La prise en considération des comorbidités est importante lors du choix d'un médicament AE. La plupart des médicaments AE sont soit métabolisés par le foie, excrétés par les reins, soit les deux. Lorsqu'une personne présente une maladie hépatique ou rénale, l'utilisation d'AE dont l'élimination passe par ces voies nécessite des ajustements de doses. D'autres comorbidités peuvent être problématiques en raison des effets indésirables des médicaments ou des interactions médicamenteuses.

La sélection d'un médicament AE doit prendre en considération les autres médicaments prescrits pour prévenir les potentielles interactions médicamenteuses (Patsalos & Perucca, 2003; Patsalos et al., 2002).

En revanche, les interactions médicamenteuses de type PK sont associées à des modifications au niveau des concentrations sériques des AE. Les AE ayant des propriétés inhibitrices ou inductrices ont le plus grand potentiel d'IM. L'induction enzymatique du CYP450 est observée principalement avec les anciennes générations AE : phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine. En revanche, le valproate de sodium est un inhibiteur enzymatique puissant du CYP450 (Chadwick & Marson, 2007).

Des études ont montré qu'entre 20 et 24% des patients utilisent deux AE ou plus, avec des interactions médicamenteuses (Tsiropoulos et al., 2006; W van de Vrie-Hoekstra et al., 2008). La polymédication augmente avec l'âge en raison des comorbidités chez les personnes âgées où le nombre moyen de médicaments est souvent de 5 à 6 (Lackner et al., 1998).

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec les AE sont présentés en annexes 10 et 11 selon le référentiel « *Thesaurus de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé* ».

- Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques:

Les interactions pharmacodynamiques sont celles qui se produisent au niveau du site d'action et sont associées à une amélioration ou non de l'état clinique de la personne épileptique avec une absence de modifications des concentrations sériques (Johannessen Landmark & Patsalos, 2010). Ces interactions médicamenteuses sont rarement décrites dans la littérature. L'association du valproate de sodium avec la lamotrigine lors des crises partielles complexes peut augmenter le risque des tremblements (Pisani et al., 1999; Brodie & Yuen, 1997). L'administration de l'oxcarbazépine ou de la carbamazépine avec la lamotrigine est associée avec des effets indésirables (nausée, somnolence, vertige, maux de tête) (Perucca, 2006). Ces effets apparaissent avec tous les AE ayant le même mécanisme d'action d'inhibition des canaux sodiques voltage dépendants (Perucca, 2006). La combinaison du valproate de sodium avec le stiripentol associée à une anorexie et une perte de l'appétit (Chiron, 2007). Le topiramate augmente le risque d'hyperammoniémie et l'élévation des transaminases en présence du valproate (Glauser et al., 2002).

IV.1.1.4. Adéquation du traitement et problèmes liés aux médicaments

Un problème lié aux médicaments ou DRP est défini comme un évènement ou une circonstance impliquant une thérapie médicamenteuse qui influence négativement sur la santé humaine (Strand et al., 1990). Ces problèmes sont liés à un échec du traitement, aux effets indésirables, au choix du médicament/dosage/fréquence d'administration inappropriés, à une indication non traitée, à un médicament sans indication, aux interactions médicamenteuses, aux contre-indications, ainsi qu'aux comportements des patients (PCNE, 2018).

Aux États-Unis, une étude a montré que la mortalité, le nombre élevé d'hospitalisations et le nombre de passages aux urgences étaient associés au nombre élevé DRP (Johnson & Bootman, 1995). Les personnes âgées ayant plusieurs comorbidités avec une polymédication présentent un risque plus élevé de présenter des DRP (Koh, Kutty & Li, 2005; Viktil et al., 2007).

Une étude réalisée en Malaisie a montré que les DRP liés aux AE identifiés étaient : dosage inapproprié (51,9%), mauvaise observance (64,6%), effets indésirables (76,2%) (Manan et al., 2014).

Ces problèmes ont été évalués dans plusieurs études principalement en population hospitalière et les populations ambulatoires sont sous-représentées dans ces études, bien qu'elles puissent présenter de DRP.

Les études évaluant les problèmes liés aux AE sont très peu nombreuses, et d'autant plus au niveau du monde arabe.

IV.1.2. Étude 2 : Objectifs

Par absence des données disponibles sur l'adéquation du traitement AE prescrit par le neurologue et la prise en considération des comorbidités présentes chez la personne épileptique ainsi que des interactions médicamenteuses possibles, l'évaluation du choix du traitement est nécessaire pour assurer une efficacité la plus optimale possible.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le choix des molécules prescrites avec les recommandations internationales et l'objectif secondaire était d'identifier et de décrire les DRP ainsi que les facteurs associés.

IV.1.3. Méthode

IV.1.3.1. Type de l'étude

C'était une étude épidémiologique, observationnelle, transversale qui s'est déroulée auprès des personnes épileptiques recrutées dans l'Étude 1 sur l'évaluation des facteurs de risque.

IV.1.3.2. Calcul de la taille de l'échantillon

Le calcul de la taille de l'échantillon a été basé sur cette formule : $n = Z^2 * \frac{p(1-p)}{i^2}$;

où Z est le niveau de confiance selon la loi normale centrée réduite ($Z = 1,96$ pour un niveau de confiance de 95%), p est la proportion estimée de la population qui présente la caractéristique, et i est la précision absolue désirée sur la prévalence attendue (Charan & Biswas, 2013).

En l'absence d'études évaluant le pourcentage de l'adéquation du traitement AE adopté par les neurologues au Liban et dans les pays arabes, le pourcentage a été estimé égal à 50% avec une précision égale à 5%. D'après la formule donnée, un nombre minimal de 384 personnes épileptiques était nécessaire pour cette étude.

IV.1.3.3. Population de l'étude

Les personnes épileptiques de cette étude étaient celles recrutées dans l'Étude 1 sur l'évaluation des facteurs de risque, avec les mêmes critères d'inclusion et de non inclusion préalablement précisés (III.3.4.1.).

IV.1.3.4. Collecte des données

Les données ont été recueillies grâce à un questionnaire construit sur la base des trois parties du questionnaire de l'IENT (Preux, 2000):

- Histoire de l'épilepsie : durée de la maladie, âge de survenue de la première crise, types d'épilepsie, facteurs déclenchant les crises (émotion, alcool, sommeil, manque de sommeil, stimulations lumineuses, hyperventilation, menstruation, arrêt du traitement AE, drogues ou agents toxiques), date de la dernière crise, présence d'une épilepsie active (apparition d'une crise dans les 5 dernières années), présence d'une épilepsie contrôlée (absence de crises dans les 6 derniers mois (Smithson et al., 2013; Ferrari, de Sousa & Castro, 2013);
- Étiologies: idiopathique/génétique (épilepsie identifiée sur des éléments électro-cliniques, le plus souvent héréditaire), symptomatique/structurelle-métabolique (épilepsie en rapport avec

des lésions cérébrales anciennes fixées, stables ou non évolutives ou épilepsie en rapport avec une affection cérébrale en cours d'évolution), cryptogénique/inconnue (épilepsie non classable comme idiopathique ou symptomatique, sans composante génétique) (Preux, 2000);

- Traitements AE : utilisation oui/non d'un traitement traditionnel (basé sur l'utilisation de produits naturels), traitement médicamenteux, régularité de la prise du traitement, cause d'arrêt du traitement (raisons personnelles, disponibilités et accessibilité géographique/économique des traitements, complexité du schéma thérapeutique, effets indésirables, absence d'efficacité, sentiment de guérison), appréciation de la personne épileptique face à son traitement (efficace, lourd fardeau économique), effets indésirables (léthargie, somnolence, ataxie, troubles de posture, hypertrophie gingivale, difficultés d'apprentissage, hyperactivité, rash cutané, autres), pratique des dosages plasmatiques pour les AE, les AE prescrits (nom, dosage, forme, posologie) (Preux, 2000).

IV.1.3.5. Évaluation de l'adéquation du traitement

Dans cette partie, une évaluation du traitement médicamenteux a été réalisée après l'analyse des dossiers médicaux des patients.

En premier lieu, la conformité de la molécule prescrite en fonction du type d'épilepsie a été évaluée selon les recommandations du NICE (NICE, 2018). L'évaluation de la présence des interactions médicamenteuses entre les AE eux-mêmes, et entre les AE avec les autres médicaments, a été effectuée à l'aide du Logiciel Lexicomp® UpToDate (UpToDate, 2018). Les conséquences des interactions médicamenteuses conduisent à 5 types de décision d'après ce logiciel:

- A : Aucune interaction connue
- B : Pas d'action requise
- C : Surveiller la thérapie
- D : Envisager une modification thérapeutique
- X : Éviter la combinaison.

En second lieu, les DRP ont été évalués selon la classification du *Pharmaceutical Care Network Europe* (PCNE) V8.02 (PCNE, 2018) où la classification de base se trouve en annexe 12.

Cette classification renferme les problèmes, les causes et les interventions:

a- Trois domaines concernant les problèmes : efficacité du traitement, effets indésirables, autres (médicament non nécessaire, problème au niveau du rapport coût/efficacité).

b- Huit domaines concernant les causes :

- sélection du médicament : médicament inapproprié, contre-indiqué, absence d'indication, interactions médicamenteuses, duplication inappropriée, absence d'un médicament, grand nombre de médicaments prescrits pour une indication,
- forme du médicament inappropriée,
- sélection de la dose : sous-dosage, surdosage, régime posologique inapproprié, fréquence d'administration inappropriée,
- durée du traitement : courte, longue,
- dispensation : médicament indisponible, informations nécessaires non fournies, médicament ou dosage non recommandé,
- processus d'utilisation par rapport aux instructions : fréquence d'administration non respectée, posologie non respectée, médicament non administré, faux médicament administré, voie d'administration inappropriée,
- comportement du patient : utilisation inférieure/ supérieure à celle prescrite, abus, utilisation d'un médicament non nécessaire, conservation inappropriée, fréquence d'administration inappropriée, voie d'administration inappropriée, incapacité d'utilisation de la forme prescrite,
- autres : monitoring inapproprié

c- Cinq domaines concernant les interventions pouvant être menées en relation avec le prescripteur, le patient ou le médicament.

IV.1.3.6. Analyses statistiques

Une analyse descriptive a été réalisée en se basant sur le Logiciel SPSS version 20. Les tests de chi-2 et Fisher exact ont été utilisés pour la comparaison des variables qualitatives dichotomiques ou nominales.

Les tests de Student et d'ANOVA ont été utilisés pour la comparaison entre les moyennes des variables ordinales ou nominales.

A la suite des résultats de l'analyse univariée, une régression linéaire a permis de trouver les variables prédictives du nombre des problèmes liés aux médicaments AE chez les personnes épileptiques en utilisant comme variable dépendante : Nombre des problèmes liés aux AE (DRP) sous forme quantitative.

Une valeur de $p \leq 0,05$ est considérée comme statistiquement significative dans toute l'étude. Chaque variable avec $p < 0,2$ dans l'analyse univariée est introduite dans l'analyse multivariée. La significativité statistique des résultats est déterminée selon un intervalle de confiance de 95%.

IV.1.4. Résultats et Discussion : “Article 2: Management of epilepsy in Lebanon:

Medication reviews and drug-related problems”

Cette étude fait l’objet d’une publication. L’article est rédigé en anglais.

Abstract

Background: Epilepsy is a neurological disorder with cognitive, social and psychological consequences. The presence of other comorbidities and polytherapy may have also a negative impact on health outcomes of people with epilepsy (PWE). Drug-related problems (DRP) including side effects, medication errors and drug-drug interactions (DDI), can lead to a high risk of morbidity, mortality and hospital admissions. This study aims primarily to evaluate the choice of antiepileptic referring to guidelines, and secondary to identify and describe antiepileptic DRP and associated factors.

Method: A cross-sectional study was conducted among people attending clinics in different health structures in Beirut, Lebanon, during 12 months. Data was collected through patient interview and from medical records of Lebanese adults with epilepsy. Descriptive and univariate analyses, followed by a linear regression were conducted using SPSS software.

Results: Four hundred and four PWE were included in this study. The molecule prescribed by a neurologist was non-adequate to guidelines in 5.9% of our population. Out of the 404 PWE, 1002 DRP were identified with a mean of 2.5 ± 1.6 per patient. Out of the total, 371 (91.8%) PWE presented one or more DRP. Among the main DRP detected in this study were: occurrence of side effects (51.0%), effect of drug treatment not optimal (46.3%), and inappropriate combination of drugs (50.0%). A linear regression showed that use of valproate (Beta = -0.362, $p=0.011$), and combination of old with new generation decreased a number of DRP (Beta = -0.794, $p=0.001$), however, controlled epilepsy (Beta = 0.67, $p<0.001$), high number of antiepileptic drugs (Beta = 1.005, $p<0.001$), and residence in a rural region (Beta = 0.425, $p=0.011$) were associated with increased number of DRP.

Conclusions: The neurologist should ask for a list of all medications taken by the patient to avoid the occurrence of any side effect and DDI. A monotherapy should be adopted especially in elderly PWE having other comorbidities. The prescription of new AED should be encouraged by reducing their costs, in order to limit the association of more than one older AED, when polytherapy was necessary because they are better tolerated.

Keywords: Epilepsy; Medication review; Drug-related problems; Side effects; Drug-drug interactions.

1. INTRODUCTION

Epilepsy is a neurological disorder that affects about 70 million people in the world, of whom 85% live in developing countries [1]. Furthermore, 80-90% of people with epilepsy (PWE) in these countries have difficulties to access to their treatment [2,3].

The goal of the epilepsy treatment is to increase the period of seizures free, and to ensure an optimal quality of life, by avoiding side effects and drug-drug interactions (DDI) [4]. Treatment must be started with a monotherapy, and introduced at a low dose before slowly increased until seizure freedom [5]. A combination therapy can be adopted, when two antiepileptic drugs (AED) were correctly used at monotherapy, without control of the epilepsy [5]. Alterations in physiology related to age limit the choice of AED [6,7]. The treatment decision is more complicated in elderly people due to comorbidities and poly medication [8–10]. This can result in an increased of side effects, DDI, low adherence and drug-related problems (DRP). In turn, this can affect control of seizures [11,12].

According to the Pharmaceutical Care Network Europe Foundation (PCNE), the DRP was defined as: “*An event or circumstance involving drug therapy that actually or potentially interferes with desired health outcomes*” [13]. The DRP including side effects, DDI, and inappropriate drug were responsible of about 30% of hospitalization of older people in Australia [14]. In the United States, the morbidity and mortality, the high number of hospital admissions and visits in emergency department were associated with DRP [15].

The old generation of AEDs (sodium valproate, phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine) has complex pharmacokinetic properties. These AEDs are the most susceptible to be involved in DDI. Their use in PWE having comorbidities and co-mediations can increase the risk of DDI and DRP, which can affect seizure control [10].

The DRP can decrease adherence to medication in PWE [16,17], leading again to increase a risk of hospitalizations, mortality [18].

The DRP can be increased by inappropriate choice or use of drugs. In India, 36% of prescriptions were non-adequate with International League Against Epilepsy guidelines [19]. A study done in Ethiopia showed that only 54.4% of AED were used in accordance with national guidelines, and 5% of DDI were observed [20].

Evaluation of drug selection and identification of DRP are essential to improve efficacy of treatment. However, information about DRP in Lebanese PWE was limited. This study aims primarily to evaluate the choice of AED referring to National Institute for Health and Care Excellence guidelines and, secondarily to identify and describe antiepileptic DRP and associated factors.

2. METHOD

2.1. Study design

A cross-sectional study was conducted during one year period between January 15, 2018 and January 15, 2019 in neurologist's clinics, in Beirut and suburb areas.

2.2. Study population

The minimal sample size estimated was 384 patients using a 95% for confidence interval (CI), 5% for precision error [21]. The percentage of adequacy of antiepileptic treatment was estimated to be 50%, due to the absence of data in Lebanon and Arab countries.

Eligible patients were PWE aged 18 years and older attending neurologists' clinics (private, hospitals, and medical centers) in Beirut and suburb areas. People who gave consent, and had complete medical records were included. A diagnosis of epilepsy confirmed by a neurologist was present in the medical record of each patient.

People who presented intellectual disability and mental retardation were not included because they are not able to respond in questions related to their behaviors about medication. Pregnant women were also not included in this study.

2.3. Study process and data collection

Consecutive PWE attending neurologists' clinics in different health structures were recruited in this study. A face to face interview was conducted with each patient to obtain responses about their socio-demographic characteristics and their behaviors about medication. All data about clinical and medication characteristics were evaluated by referring to medical record of each patient.

The data was collected using a questionnaire including four parts:

- Socio-demographic characteristics: age, gender, region of residence, habitat, education level, marital status, profession, presence of health coverage;
- Clinical characteristics: history of epilepsy in family, active epilepsy (defined by the presence of seizures in the last 5 years [22]), controlled epilepsy (defined by the absence of seizures in the last 6 months [23,24]), epilepsy duration, presence and type of comorbidities (any disease other than epilepsy), seizure type (simple partial/focal, complex partial/focal, tonic clonic, myoclonic, atonic, absence), epilepsy etiology (symptomatic/structural-metabolic, idiopathic/genetic, cryptogenic/unknown) [25,26];
- Medication characteristics: AED (type, form, dose, dosing intervals), generation of AED prescribed (old, new), monotherapy or polytherapy, experience of side effects (yes/no), type of side effects (lethargy, weakness, ataxia, posture disorders, gingival hypertrophy, learning difficulties, depression, headache, forgetfulness, weight gain/loss, blurred vision, loss of hair, epigastric pain, others), number of whole drugs per day and number of AED taken per day;

- Behaviors: patient takes less/ more drug than prescribed, uses unnecessary drug, stores drug inappropriately, uses drug in a wrong way, with inappropriate dosing intervals, use drug as directed by a neurologist and follow his instructions.

An evaluation of data collected was done by a clinical pharmacist (Pharm D), and reviewed by a clinical pharmacist (PhD), according to the PCNE classification to identify DRP.

2.4. Evaluation of the adequacy of AED and drug-related problems classification

The choice of AED according to the type of epilepsy was compared to National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines [27]. The NICE guidelines on epilepsy include recommendations for the drug treatment for different types of epilepsy.

Categories of DRP including side effects and DDI were evaluated using the LEXICOMP® UpToDate [28]. There are five types of DDI:

A: No known interactions; B: No action required; C: Monitor the therapy; D: Consider a therapeutic modification; X: Avoid the combination.

The classification of DRP was done using the PCNE Classification for DRP version 8.02 available during the study period [13]. This classification was divided in three domains: problems (treatment effectiveness, treatment safety,...), causes (drug selection, drug form, dose selection, treatment duration, dispensing, process of drug use, behaviors of patient, inappropriate outcome monitoring,...), and interventions (prescriber, patient, drug,...).

2.5. Data analysis

All data collected were analyzed using SPSS software Version 20. Descriptive analysis was done using frequency and percentage for qualitative variables, and means with standard-deviation for quantitative variables.

Chi-2 and Fisher exact tests were used to compare qualitative variables, while independent t-tests were used to compare means.

Variables with p-value <0.2 in the univariate analysis were included in the multivariate analysis. A linear regression model was done to identify factors associated with number of DRP in PWE, using “number of DRP” as a dependent variable.

The statistical significance of the results was determined according to 95% confidence intervals. A p-value ≤ 0.05 was considered statistically significant throughout the study.

3. RESULTS

3.1. Socio-demographic characteristics

A total of 404 PWE were included in this study. Out of the total, the majority were male (51.2%) with a mean age 38.4 ± 15.7 years. Majorities live in an urban area (79.0%), have a secondary or a university degree (35.9%), are married (46.3%), and unemployed or retired (59.4%) (Table 1).

Table 1: Socio-demographic characteristics of people with epilepsy

Variables	Mean ± SD
Age	38.4 ± 15.7
Number of workers/ family	1.3 ± 1.0
	N=404 (%)
Gender	
Male	207 (51.2)
Female	197 (48.8)
Region of residence	
Beirut	189 (46.8)
Bekaa	43 (10.6)
Mount Lebanon	104 (25.7)
South	52 (12.9)
North	7 (1.7)
Out Lebanon	9 (2.2)
Habitat	
Urban	319 (79.0)
Rural	85 (21.0)
Education level	
Illiterate	104 (25.7)
Primary	92 (22.8)
Intermediate	63 (15.6)
Secondary	56 (13.9)
University	89 (22.0)
Marital status	
Married	187 (46.3)
Single	161 (39.9)
Divorced	31 (7.7)
Widowed	25 (6.2)
Profession	
Unemployed/ Retired	240 (59.4)
Employed/ Self-employed	164 (40.6)
Presence of health coverage	242 (59.9)

3.2. Clinical and medication characteristics

Almost one fourth of population (25.7%), had a history of epilepsy in family. The majority (81.4%) presented active epilepsy. More than half of PWE had uncontrolled epilepsy (53.7%), and associated with other comorbidities (54.5%). Depression (23.3%), and heart problems

(19.6%) were the most common comorbidities identified in PWE. Partial epilepsy was the major type diagnosed among PWE with a symptomatic etiology in 52.9% of cases (Table 2).

Table 2: Clinical characteristics of epilepsy cases

Variables	N=404 (%)
History of epilepsy in family	104 (25.7)
Active epilepsy	329 (81.4)
Epilepsy control ^a	
Uncontrolled	217 (53.7)
Controlled	187 (46.3)
Presence of comorbidities	220 (54.5)
Type of Comorbidities	
Heart problems ^b	79 (19.6)
Dyslipidemia	41 (10.1)
Diabetes	27 (6.7)
Cerebrovascular Accident	20 (5.0)
Respiratory diseases ^c	16 (4.0)
Angina	11 (2.7)
Depression/ Anxiety	94 (23.3)
Psychosis/ Schizophrenia	51 (12.6)
Cerebral tumor	10 (2.5)
Others ^d	136 (33.7)
Seizure type	
Simple partial	66 (16.3)
Complex partial	145 (35.9)
Secondary generalized	48 (11.9)
Generalized tonic clonic	124 (30.7)
Generalized myoclonic	24 (5.9)
Generalized atonic	3 (0.7)
Absence	33 (8.2)
Others	1 (0.2)
Epilepsy etiology	
Cryptogenic + Idiopathic	190 (47)
Symptomatic	214 (53)
	Mean ± SD
Duration of epilepsy	12.3 ± 12.1

^a *Epilepsy was controlled in case of absence seizures in last 6 months*

^b *Hypertension / cardiac insufficiency/ arrhythmia/ atrial fibrillation*

^c *Asthma or COPD*

^d *Urinary, osteoporosis, thyroid, digestive, migraine*

Old generation of AEDs was prescribed to 53.2% of PWE by adapting a monotherapy (57.7%). Sodium valproate (49.0%), levetiracetam (29.5%), and carbamazepine (27.2%) were the most common AEDs prescribed by neurologists. The average number of drugs taken daily by PWE was 3.1 ± 2.3 . Lethargy, weakness, and sedation were the frequent side effects occurring in this population (Table 3).

Table 3: Medication characteristics of epilepsy treatment

Variables	N=404 (%)
Generation of AEDs prescribed	
Old	215 (53.2)
New	79 (19.6)
Both	110 (27.2)
Therapy adapted by neurologist	
Monotherapy	233 (57.7)
Polytherapy	171 (42.3)
Type of AEDs	
Sodium valproate	198 (49.0)
Levetiracetam	119 (29.5)
Carbamazepine	110 (27.2)
Diazepam/ Clonazepam	51 (12.6)
Lamotrigine	36 (8.9)
Phenytoin	30 (7.4)
Topiramate	30 (7.4)
Oxcarbazepine	21 (5.2)
Phenobarbital	17 (4.2)
Lacosamide	16 (4.0)
Gabapentin/ Pregabalin	3 (0.74)
Perampanel	1 (0.2)
Experiencing of side effects	206 (51.0)
Type of side effects	
lethargy/weakness/ sedation	111 (27.5)
ataxia/ posture disorders	15 (3.7)
gingival hypertrophy	13 (3.2)
learning difficulties	9 (2.2)
Others ^a	58 (14.4)
	Mean ± SD
Number of drugs/ day	3.1 ± 2.3
Number of AEDs/ day	1.6 ± 0.8

^a *Dizziness, insomnia, headache, nausea, forgetfulness, tremor, nervousness, depression, sexual dysfunction, hair loss, weight gain/loss*

3.3. Choice of antiepileptic treatment

Of the 233 PWE who took a monotherapy, 53.2% used the old generation. The first line treatment was prescribed to 62.1% of PWE. By comparing molecule prescribed to NICE guidelines, 94.1% of AEDs were used in accordance with the type of epilepsy for each patient (Table 4). However, 5.9% of cases took carbamazepine, oxcarbazepine, pregabalin, gabapentin, or phenytoin in absence or myoclonic seizures; these molecules are not recommended in these types because they may aggravate seizures.

Table 4: Adequacy of prescribed molecules with NICE guidelines

Variables		n (%)
Choice of molecule prescribed	First line treatment	251 (62.1)
	Adjunctive therapy	133 (32.9)
Conformity of molecule choice with guidelines	Yes	380 (94.1)
	No	24 (5.9)

3.4. Drug-drug interactions and drug-related problems

The number of DDI between AEDs, and between AEDs and other drugs was 505 identified in 50% of PWE. The most common classes of drugs implicated in DDI were AEDs (31.4%), antidepressant agents (17.6%), and antipsychotics (10.9%). Monitor therapy was necessary in 71.3% of DDI; however, 22.2% of DDI require therapy modification (Table 5).

Table 5: Drug-drug interactions in people with epilepsy

Variables	N (%)
Drug-drug interactions (n=404 PWE)	
Yes	202 (50.0)
No	202 (50.0)
Interventions needed (n=505 DDI)	
B: No action needed	29 (5.7)
C: Monitor therapy	360 (71.3)
D: Consider therapy modification	112 (22.2)
X: Avoid combination	4 (0.8)
Number of interactions/ patient	
0	202 (50.0)
1	98 (24.3)
2	20 (5.0)
3	41 (10.1)
≥4	43 (10.6)
Interactions between class of medications	
AE + AE	127 (31.4)
AE + antidepressant (serotonin selective reuptake inhibitors, amitriptyline, mirtazapine, doxepin)/anxiolytic (alprazolam, lorazepam, bromazepam)	71 (17.6)
AE + antipsychotic (risperidone, olanzapine, chlorpromazine, quetiapine, flupentixol, haloperidol, clozapine)	44 (10.9)
AE + aspirin	19 (4.7)
AE + statins	15 (3.7)
AE + antihypertensive (beta-blocker, losartan, moxonidine, diuretic, calcium channel blocker)	16 (4.0)
AE + other drugs (acenocoumarol, levothyroxine, proton pump inhibitors, isotretinoin, donepezil, dabigatran, carbidopa)	22 (5.4)

In this study, 1002 DRP were identified with a mean of 2.5 ± 1.6 per patient. Out of the total, 371 of PWE (91.8%) presented one or more DRP. The major DRP detected were the occurrence of side effects (51.0%), effect of drug treatment not optimal (46.3%), and inappropriate combination of drugs (50.0%) (Table 6).

Table 6: Drug-related problems of antiepileptic treatment

Variables	N (%)
Treatment effectiveness	
Effect of drug treatment not optimal	187 (46.3)
Untreated symptoms or indication	7 (1.7)
Treatment safety	
Side effect (possibly) occurring	206 (51.0)
Drug selection	
Inappropriate drug according to guidelines/formulary	24 (5.9)
No indication for drug	2 (0.5)
Inappropriate combination of drugs, or drugs and herbal medications, or drugs and dietary supplements	200 (50)
Inappropriate duplication of therapeutic group or active ingredient	1 (0.25)
Too many drugs prescribed for indication	16 (4.0)
Dispensing	
Prescribed drug not available	30 (7.4)
Drug use process	
Inappropriate timing of administration or dosing intervals	5 (1.2)
Patient related	
Patient uses/takes less drug than prescribed or does not take the drug at all	141 (34.9)
Patient uses/takes more drug than prescribed	79 (19.6)
Inappropriate timing or dosing intervals	106 (26.2)

3.5. Factors associated with drug-related problems in the multivariate analysis

A linear regression showed that the PWE who taking valproate (Beta = -0.362, p=0.011), and combination of old with new generation (Beta = -0.794, p=0.001) had a less number of DRP (Beta = -0.66, p=0.001). However, a controlled epilepsy (Beta = 0.670, p<0.001), a high number of AED per day (Beta = 1.005, p<0.001), and a residence in a rural region (Beta = 0.425, p=0.014) were associated with increased number of DRP (Table 7).

Table 7: Factors affecting drug-related problems in the management of epilepsy

Variables	Beta	SD	p-value
Habitat (Rural/Urban)	0.425	0.172	0.014
Valproate	-0.362	0.141	0.011
Controlled epilepsy	0.670	0.142	<0.001
Number of AED/ day	1.005	0.126	<0.001
Combination of old and new generation	-0.794	0.230	0.001

*Variables having p-value <0.2 in the univariate analysis were included in the multivariate analysis
Variables excluded from model: Gender, Age, Comorbidities, Therapy adapted, Number of drugs/day, Duration of disease, Profession, Old generation, New generation*

4. DISCUSSION

The goal of treatment is to control seizures without side effects and DDI, but inappropriate use of drugs leads to DRP. The molecule prescribed by a neurologist was non-adequate to guidelines in 5.9% of this population. The frequency of DRP in PWE was high in this study with average 2.5 DRP/patient. Among the main DRP detected in this study: inappropriate association of drugs, occurrence of side effects, lack of drug effect, and taking a drug by a patient less than prescribed. Valproate, levetiracetam, and carbamazepine were the most prescribed AEDs, however carbamazepine and benzodiazepines were the most commonly involved in DRPs.

4.1. Adequacy of AED and drug-related problems

The adequacy of the prescribed molecule with recommendations was close to 94%. The number of DRP varied between studies referred to the methods used. At least one DRP was present in the majority of patients, in line with other chronic diseases (cardiovascular diseases, diabetes) [29–32]. One medication can cause more than one DRP, and some DRP were dependent. For example, a patient, who has taken a drug that causes an interaction, may also have side effects, and this requires a drug monitoring. With the chronicity of epilepsy, comorbidities may appear requiring polymedication; this can lead to a complex treatment and a misuse of drugs by PWE. The appearance of side effects and DDI will be also increased.

A high level of adequacy shows that Lebanese neurologist is highly skilled and follows the updated international recommendations. In Lebanon, one neurologist was present for 35 000 inhabitants [33]; the neurologists are the only health care professionals' who diagnosed PWE and prescribed AED. They are present in all types of health structures, which allow all Lebanese to consult. The median number of neurologists per 100 000 population varies across countries: 0.03 in Africa, 0.07 in Southeast Asia, 0.32 in the Eastern Mediterranean, 0.89 in the America, and 4.84 in Europe [34]. Due to the number of neurologists was limited in sub-Saharan Africa and in Southeast Asia, trainings were conducted with nurses, midwives, and

general practitioners to manage epilepsy and treat PWE [34,35]. Furthermore, the majority of prescriptions included a monotherapy of older AEDs (valproate and carbamazepine) which indicated in all types of epilepsy; this can explain a high level of adequacy with guidelines.

The experience of side effects by more than half of PWE was the first most common DRP identified in this study. It can be related to many factors: overdose of narrow therapeutic drugs (carbamazepine, phenytoin, phenobarbital), DDI between AEDs or between AEDs and other drugs, or impairment of renal / hepatic function [36]. Lethargy, fatigue, and sedation were the major side effects experienced by this population. In Ethiopia, headache and irritability were the common side effects [20]. More than three quarters of community based population in the Netherland [37], and one third of hospitalized population in Malaysia [11], have reported side effects. The DDI resulting with other central nervous system agents can increase neurologic side effects. The majorities of side effects affect the central nervous system and prevent PWE from educate, find a work, drive, and marry. In turn, side effects are among DRP that can decrease adherence to treatment, because patients can discontinue their treatment due to intolerance [38,39].

The second most common DRP identified in this study was DDI. Half of PWE (50%) in this study presented DDI; other studies have also showed a high frequency of DDI [29]. Evaluation of DDI should be considered because it can lead to side effects and then, causes hospital admissions in some cases and increases mortality [40,41]. It is necessary to pay attention to drugs with a narrow therapeutic index such as lithium, and drugs with serious side effects such as warfarin, when they are added to AEDs enzyme inducers or inhibitors. Older AEDs presented more DDI than newer generation due to their complex pharmacokinetic properties [42], which results in failure outcomes for PWE. The older AEDs were responsible for interactions which require dosage adjustment or avoided combination. The majority of DDI were identified between AEDs due to enzymatic induction / inhibition of older AEDs

prescribed for a large part of this population (valproate, carbamazepine, phenytoin, and phenobarbital). The enzyme-inducing AEDs affect also metabolism of sex hormones, synthesis of cholesterol, homeostasis of vitamin and metabolism of bone [43,44]. Furthermore, the major interactions between AEDs and other drugs were detected in this study, with antidepressants and antipsychotics. This showed that psychiatric problems and neurological disorders were frequent in PWE. A combination between central nervous system active drugs increase side effects. Similarly, other studies [45,46], reported that the major problems affected PWE were the mood disorders such as depression and anxiety, followed by psychosis. These comorbidities can appear due to pharmaco-resistant epilepsy or to side effects of AED. In addition, the social difficulties (i.e. to find a job, to drive, to educate or to marry) lead to a high level of depression. Around a quarter of the Lebanese PWE were depressive in this study; this can be due also to political and economic circumstances in this country. The enzyme inducer AEDs cause a decrease of serum concentrations and lack of efficacy of affected drugs, and the enzyme inhibition increase a serum concentration with a risk of excessive side effects. The most frequent DDI identified in this study and which presented an important clinical consequence, requiring a change of drug were: carbamazepine with clarithromycin (inhibition of carbamazepine metabolism leading to an increase of serum concentrations and to a serious toxicity); enzyme-inducing AEDs with warfarin (reduction of a serum concentration of warfarin leads to increase the risk of coagulation and of thrombotic phenomena which may be fatal); enzyme-inducing AEDs with ciclosporin (reduction of a serum concentration of ciclosporin leads to a therapeutic failure); valproic acid with phenobarbital or lamotrigine (increasing of serum concentrations of phenobarbital or lamotrigine, leads consequently to increase a risk of toxicity).

Furthermore, the enzyme inducers increase a metabolism of other AED and cause a loss of seizure control, needing a dosage adjustment [10,47]. In the presence of DDI or in case of intolerance of older AEDs, the new AEDs were preferable in PWE with comorbidities. The older generation is less tolerated because a high risk of side effects and DDI. New AEDs were effective as older ones, but they have better tolerance. The prescription of new AEDs must be encouraged by reducing their cost by Lebanese government.

4.2. Factors associated with DRP

The multivariate analysis showed that number of AEDs, and controlled epilepsy were associated with a high number of DRP. In this study, a monotherapy was the most choice adopted in accordance to several guidelines, and in concordance with findings in Ethiopia [48], and Singapore [49]. A high frequency of monotherapy was found also in Saudi Arabia [50], and in developed countries such as United Kingdom [51]. However, more than 40% of Lebanese PWE was taking more than one AED. Many studies showed the effectiveness of combination of AEDs to control epilepsy but their mechanisms of action should be different to avoid the potentialisation of side effects [52]. Also, many reports indicated that monotherapy can be as or more effective than combination of AEDs [53]. An association of many AED increased a risk of DRP in this study. The presence of DRP was commonly present in people who take a high number of drugs [54]. In turn, a prescription of many AEDs leads to decrease adherence of PWE who then used a drug less than prescribed by neurologist because they forget to take many pills if a regimen was complex or they are unable to buy the expensive treatment monthly.

A controlled epilepsy was associated with a high number of DRP. Some patients stopped their treatment when seizures were controlled. This can lead to decrease medication adherence, and then increase DRP.

On another hand, valproate was associated with a less number of DRP. It was the most frequent AED prescribed by neurologists in Lebanon; it's a molecule indicated in all types of epilepsy and has a low cost compared (15 000 Lebanese pounds) to other AEDs. It is the most commonly used also in Saudi Arabia [50]. In contrast, carbamazepine was the most AED in Bangladesh [55], and phenobarbital in Ethiopia [20,48]. The selection of AEDs was different between countries, due to the cost and the availability of drugs. The use of valproate decreased the risk of DRP in this study, due to the fact that it was a first choice adapted in Lebanon and a first line according to the guidelines. Its low cost allow to the PWE to obtain their treatment monthly and to be more adherent. It's a molecule prescribed as a monotherapy for the majority of PWE, which can prevent appearance of DRP.

A combination between old and new generation was associated with a low number of DRP.

Molecules of new generation were better tolerated due to a low risk of DDI and side effects.

This can decrease a number of DRP.

4.3. Proposed interventions

The review of medication history and the evaluation of the total drugs taken by PWE allow detecting medication problems, in order to improve outcomes and control epilepsy.

The DRP identified in this study led to many interventions: to monitor therapy of AEDs with narrow therapeutic index (carbamazepine, phenytoin, phenobarbital) in case of appearance of side effects or failure of treatment in order to adjust dosage; to choose AED conform with past medical history of each patient to limit the risk of side effects and DDI; to stop drug and start a new one when combination should be avoided or when a drug was ineffective; to adopt a monotherapy; to choose new AED when polytherapy was necessary in elderly people because they have less DDI than older AEDs.

Advices should be given on the drug selection according to type of epilepsy and based on the patient's medical history to avoid the presence of any contra-indication. The neurologist should ask for a list of all medications taken by the patient to avoid the occurrence of any side effect and the presence of DDI (with anticoagulant, antidepressant, antipsychotic, immunosuppressant, and antimicrobial). When a drug chosen was inappropriate, an alternative drug should be suggested. The newer AEDs non-inducing AEDs were preferable, but their high costs should be reduced by the Lebanese government. Electronic medical record system should be present in all health structures to identify and prevent DDI. A clinical pharmacist must work directly with health professionals to ensure that the medications prescribed for PWE contribute to the best possible health outcomes.

4.4. Strengths and limitations

This study has some strengths and limitations. To our knowledge, this is among first studies to evaluate DRP in Lebanese PWE. This is a first study that evaluates medication reviews to detect DRP of AEDs in a high number of Lebanese PWE recruited from different health structures. This cross-sectional study review the drugs taken actually by patient, and was followed by an interview with each patient to collect information about his adherence. However, a cross-sectional design does not establish causality between DRP and contributing factors. Due to a self-report, patient can underestimate socially undesirable responses like non-adherence to medication and negative attitudes towards treatment.

The diagnosis of epilepsy was primarily clinical, and was confirmed by different neurologists in Lebanon. This could be a bias due to the lack of a single standard tool for the diagnosis of all recruited people. The diagnosis of epilepsy in Lebanon was established only by a neurologist, unlike to other countries where traditional practitioners, nurses, midwives and

generalists can do this. Future studies could be carried with prescribers, to evaluate their knowledge and practices in order to ensure an accurate diagnosis.

Due to the fact that some patients were during a titration period to control seizures, an evaluation of dose prescribed was difficult to establish in this study; a suboptimal dosing may occurred in this period and side effects may result after a rapid drug titration. The majority of side effects were confirmed by physician and present in medical records; however, some side effects were only declared by patients without physician confirmation, leading to a limitation in this study.

The results of this study may help to conduct interventional studies on treatment between two groups (intervention and control) to evaluate outcomes of intervention programs on the control of disease of PWE. The evaluation of knowledge, attitudes, and practices of people, who have a direct impact on PWE such as family, neurologist, and pharmacist, will be considered the aim of future studies.

5. CONCLUSIONS

The majority of DRP can be prevented by an effective medication review to detect these DRP and prevent their consequences on health outcomes. Evaluation of interactions helps minimize side effects and increase patient safety. Medication reviews are recommended to improve the efficacy of drug therapy, and to have much more benefits than risks. Pharmaceutical validation should be performed according to the history of each patient. The presence of a clinical pharmacist may identify and prevent occurrence of DRP, because he is the most familiar with medication DRP and DDI. The evaluation of DDI should be considered especially in older people presenting comorbidities and poly medication. This is a concern for clinical pharmacists and prescribers to choose the most appropriate drug. Patient education

ensures that PWE will be well-informed about their epilepsy and treatment by teaching them about the side effects and the positive attitudes to reduce risky behaviors.

REFERENCES

1. Ngugi A, 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.
2. 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.
3. Radhakrishnan K. Challenges in the management of epilepsy in resource-poor countries. *Nat Rev Neurol*. 2009 Jun;5(6):323–30.
4. Kerr M, Guidelines Working Group, Scheepers M, Arvio M, Beavis J, Brandt C, et al. Consensus guidelines into the management of epilepsy in adults with an intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 2009 Aug;53(8):687–94.
5. Henry TR. Antiepilepsy Drugs : pharmacodynamics and principles of Drug selection. In 2014.
6. Mehta DC, Short JL, Hilmer SN, Nicolazzo JA. Drug access to the central nervous system in Alzheimer’s disease: preclinical and clinical insights. *Pharm Res*. 2015 Mar;32(3):819–39.
7. Hayes TL, Larimer N, Adami A, Kaye JA. Medication adherence in healthy elders: small cognitive changes make a big difference. *J Aging Health*. 2009 Jun;21(4):567–80.
8. Koh Y, Kuty FBM, Li SC. Drug-related problems in hospitalized patients on polypharmacy: the influence of age and gender. *Ther Clin Risk Manag*. 2005 Mar;1(1):39–48.
9. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Feb;63(2):187–95.
10. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Mar;61(3):246–55.
11. Manan MM, Rusli RA, Ang WC, Al-Worafi YMA, Ming LC. Assessing the pharmaceutical care issues of antiepileptic drug therapy in hospitalised epileptic patients. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2014;44(3):83–8.
12. Tsiropoulos I, Andersen M, Hallas J. Adverse events with use of antiepileptic drugs: a prescription and event symmetry analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 Jun;18(6):483–91.
13. PCNE. PCNE DRP classification 8.02 - Pharmaceutical Care Network Europe [Internet]. 2018 [cited 2019 Aug 23]. Available from: <https://www.pcne.org/news/68/pcne-drp-classification-now-802>
14. Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J*. 2001 Jun;31(4):199–205.
15. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med*. 1995 Oct 9;155(18):1949–56.
16. Ettinger AB, Manjunath R, Candrilli SD, Davis KL. Prevalence and cost of nonadherence to antiepileptic drugs in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009 Feb;14(2):324–9.
17. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy*. 2008 Apr;28(4):437–43.
18. Koshy S. Role of pharmacists in the management of patients with epilepsy. *Int J Pharm Pract*. 2012 Feb;20(1):65–8.
19. George J. Evaluation of Drug Utilization and Analysis of Anti- Epileptic Drugs at Tertiary Care Teaching Hospital. *Indian Journal of Pharmacy Practice*. 2016;9(3):189–94.
20. Rishe W, Seifu MF, Gelaw BK, Gunasekaran T, Tadesse E, Gebremariam MA. Drug use evaluation of antiepileptic drugs in outpatient epilepsy clinic of bishoft general hospital, East Shoa, Ethiopia. *Indo American Journal of Pharm Research*. 2015;5.

21. Charan J, Biswas T. How to calculate sample size for different study designs in medical research? *Indian J Psychol Med.* 2013 Apr;35(2):121–6.
22. LICE. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1993 Aug;34(4):592–6.
23. Ferrari CMM, de Sousa RMC, Castro LHM. Factors associated with treatment non-adherence in patients with epilepsy in Brazil. *Seizure.* 2013 Jun;22(5):384–9.
24. Smithson WH, Hukins D, Buelow JM, Allgar V, Dickson J. Adherence to medicines and self-management of epilepsy: a community-based study. *Epilepsy Behav.* 2013 Jan;26(1):109–13.
25. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512–21.
26. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):522–30.
27. NICE. Overview | Epilepsies: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. 2018 [cited 2019 Aug 22]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>
28. Lexicomp Online [Internet]. [cited 2019 Jul 27]. Available from: <http://webstore.lexi.com/ONLINE>
29. Chan DC, Chen JH, Wen CJ, Chiu LS, Wu SC. Effectiveness of the medication safety review clinics for older adults prescribed multiple medications. *J Formos Med Assoc.* 2014 Feb;113(2):106–13.
30. van Roozendaal BW, Krass I. Development of an evidence-based checklist for the detection of drug related problems in type 2 diabetes. *Pharm World Sci.* 2009 Oct;31(5):580–95.
31. Niquille A, Bugnon O. Relationship between drug-related problems and health outcomes: a cross-sectional study among cardiovascular patients. *Pharm World Sci.* 2010 Aug;32(4):512–9.
32. Koyra HC, Tuka SB, Tufa EG. Epidemiology and Predictors of Drug Therapy Problems among Type 2 Diabetic Patients at Wolaita Soddo University Teaching Hospital, Southern Ethiopia. *American Journal of Pharmacological Sciences.* 2017 Jul 25;5(2):40–8.
33. 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 Jul;47(7):1225–31.
34. Atlas: country resources for neurological disorders. Geneva, World Health Organization; 2004.
35. Idro R, Marsh K, John CC, Newton CRJ. Cerebral malaria: mechanisms of brain injury and strategies for improved neurocognitive outcome. *Pediatr Res.* 2010 Oct;68(4):267–74.
36. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Jan;57(1):6–14.
37. Wassenaar M, Van IH, Leijten FS, Van P der L, Uijl SG, Egberts AC, et al. Treatment of epilepsy in daily clinical practice: have outcomes improved over the past 10 years? *J Neurol.* 2013 Nov;260(11):2736–43.
38. Hadi MA, Ming LC. Impact of pharmacist recruitment on ADR reporting: Malaysian experience. *South Med Rev.* 2011 Dec 2;4(2):102–3.
39. Hadi MA, Helwani R, Long CM. Facilitators and barriers towards adverse drug reaction reporting: perspective of Malaysian hospital pharmacists. *Journal of Pharmaceutical Health Services Research.* 2013;4(3):155–8.

40. Gosch M, Wörtz M, Nicholas JA, Doshi HK, Kammerlander C, Lechleitner M. Inappropriate prescribing as a predictor for long-term mortality after hip fracture. *Gerontology*. 2014;60(2):114–22.
41. Gustafsson M, Sjölander M, Pfister B, Jonsson J, Schneede J, Lövheim H. Drug-related hospital admissions among old people with dementia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016 Sep;72(9):1143–53.
42. Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*. 2010 Jan;10(1):119–40.
43. Mintzer S, Mattson RT. Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents? *Epilepsia*. 2009 Sep;50 Suppl 8:42–50.
44. Verrotti A, Coppola G, Parisi P, Mohn A, Chiarelli F. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 Jan;112(1):1–10.
45. Mohamed Y, Alias NN, Shuaib IL, Tharakan J, Abdullah J, Munawir AH, et al. Referral of epileptic patients in North East Coast of West Malaysia an area with poor MRI coverage: an analysis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2006 Nov;37(6):1199–208.
46. Babu CS, Satishchandra P, Sinha S, Subbakrishna DK. Co-morbidities in people living with epilepsy: hospital based case-control study from a resource-poor setting. *Epilepsy Res*. 2009 Oct;86(2–3):146–52.
47. Hirsch LJ, Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Lee J, Chang JT, et al. Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability. *Epilepsia*. 2007 Jul;48(7):1351–9.
48. Gurshaw M, Agalu A, Chanie T. Anti-epileptic drug utilization and treatment outcome among epileptic patients on follow-up in a resource poor setting. In 2014.
49. Hsieh L-P, Huang C-Y. Antiepileptic drug utilization in Taiwan: analysis of prescription using National Health Insurance database. *Epilepsy Res*. 2009 Mar;84(1):21–7.
50. Gabr WM, Shams MEE. Adherence to medication among outpatient adolescents with epilepsy. *Saudi Pharm J*. 2015 Jan;23(1):33–40.
51. 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.
52. George J, Kulkarni C, Sarma GRK. Antiepileptic Drugs and Quality of Life in Patients with Epilepsy: A Tertiary Care Hospital-Based Study. *Value Health Reg Issues*. 2015 May;6:1–6.
53. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. 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.
54. Pfister B, Jonsson J, Gustafsson M. Drug-related problems and medication reviews among old people with dementia. *BMC Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2017 Jun 27 [cited 2019 Aug 25];18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5488493/>
55. Habib M, Khan SU, Hoque A, Mondal BA, Hasan ATMH, Chowdhury RN, et al. Antiepileptic drug utilization in Bangladesh: experience from Dhaka Medical College Hospital. *BMC Res Notes*. 2013 Nov 18;6:473.

Conclusion générale

Une prise en charge médicamenteuse optimale de l'épilepsie nécessite un choix conforme de l'AE avec les recommandations internationales, avec un nombre limité de problèmes liés aux AE (DRP). La validation pharmaceutique basée sur l'évaluation des interactions médicamenteuses et des contre-indications est une étape essentielle à appliquer par un pharmacien clinicien pour diminuer le risque des DRP. La majorité de ces problèmes peut être évitée par des interventions menées auprès des prescripteurs afin d'augmenter l'efficacité du traitement et diminuer les risques d'échappement thérapeutique, d'iatrogénie et de complications : prendre en compte les différentes maladies présentes et les médicaments pris par chaque patient, informer sur la posologie du traitement et les effets indésirables possibles, adopter une monothérapie, éviter l'association de plusieurs anciens AE en présence d'une polymédication surtout chez une personne âgée, prescrire des nouveaux AE vu leur meilleur profil PK. Le ministère de la santé doit travailler à diminuer les coûts des AE de la nouvelle génération pour qu'ils soient accessibles à toute la population, surtout celle n'ayant aucun type d'agence de financement.

Étude 3 :
Attitudes face à la prise
médicamenteuse

IV.2. Attitudes face à la prise de médicaments

IV.2.1. Contexte

Les AE sont nécessaires pour contrôler l'épilepsie et sont capables de réduire la fréquence des crises (Elger & Schmidt, 2008). Malgré la disponibilité de plusieurs médicaments efficaces et relativement bien tolérés pour traiter l'épilepsie, un mauvais contrôle des crises épileptiques est souvent observé. Ceci peut être lié aux mauvaises attitudes des personnes épileptiques envers leur traitement (Liu et al., 2013).

IV.2.1.1. Mauvaises attitudes et conséquences thérapeutiques

Les AE ne peuvent être efficaces que si les patients prennent correctement leur traitement (Epilepsy foundation). Ainsi, chez les personnes nécessitant un traitement chronique, une utilisation non optimale des traitements disponibles constitue un obstacle contre un traitement efficace (DiMatteo, 2004), et de mauvaises attitudes face à la prise de médicaments sont souvent présentes (Bundrick Harrison & Lingvay, 2013).

Les AE sont essentiels pour le contrôle de l'épilepsie et ils sont capables de réduire la fréquence des crises épileptiques chez près de 67% des personnes épileptiques (Elger & Schmidt, 2008). Malgré la présence d'un grand nombre de médicaments AE, de mauvaises attitudes face à la prise médicamenteuse aboutissent souvent à un échec thérapeutique et une épilepsie non contrôlée (Liu et al., 2013). À son tour, l'échec du traitement entraîne un risque élevé de recrudescence des crises avec une mauvaise QV (Liu et al., 2013; Kaddumukasa et al., 2013; Hovinga et al., 2008). Par conséquent, le risque d'un état de mal épileptique (Skinner et al., 2010), le nombre d'admissions hospitalières, les coûts de soins de santé ainsi que le risque de mortalité augmentent (Ettinger et al., 2009; Neligan et al., 2011; Faught et al., 2008; Cramer et al., 2014; Molugulu et al., 2016; Goodman et al., 2012). La proportion de mauvaises attitudes face à la prise médicamenteuse chez les personnes épileptiques est similaire aux autres maladies chroniques ; elle varie entre 30 et 50% dans différentes populations (Éthiopie, Arabie Saoudite, Royaume-Uni, États-Unis) (Hasiso &

Desse, 2016; Gabr & Shams, 2015; Chapman et al., 2014; Getnet et al., 2016; Davis, Candrilli & Edin, 2008).

IV.2.1.2. Évaluation des attitudes face à la prise de médicaments

Plusieurs méthodes sont utilisées pour évaluer les attitudes de la personne épileptique vis-à-vis de la prise de médicament. Deux types de méthodes sont directes (DiMatteo, 2004; Osterberg & Blaschke, 2005) : les dosages plasmatiques / urinaires des médicaments, les marqueurs biologiques / cliniques de l'efficacité des médicaments. Il existe plusieurs méthodes indirectes (DiMatteo, 2004; Osterberg & Blaschke, 2005; Hawkshead & A. Krousel-Wood, 2007), comme par exemple : l'auto-évaluation, la surveillance électronique du traitement sous la forme de blister/ flacon/ pilulier, le taux de renouvellement des ordonnances/ médicaments dans les pharmacies et le nombre des comprimés restants.

Les systèmes électroniques de mesure sont coûteux et ne sont pas disponibles dans tous les pays. Les mesures des taux de renouvellement en pharmacie ne sont pas toujours applicables ; les médicaments AE sont dispensables sans prescription au Liban et ne nécessitent pas de renouvellement d'ordonnance à chaque nouvelle dispensation à la pharmacie. Les BZD et les barbituriques font exception : leur achat ne peut être effectué sans prescription médicale qui est archivée à la pharmacie. Le comptage des comprimés restants lors de la visite du patient chez le neurologue est difficile à appliquer pour évaluer l'observance. Le patient ne les amène pas avec lui à chaque rendez-vous.

Les auto-évaluations avec des échelles de mesure simples telles que *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS), *Medication Adherence Questionnaire* (MAQ), *Brief Medication Questionnaire*, *Hill-Bone Compliance Scale*, *Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale* (SEAMS), *Medication Adherence Report Scale* (MARS) (Lam & Fresco, 2015), sont plus rapides et économiques à réaliser pour les maladies chroniques, dans plusieurs pays et différentes populations (Hasiso & Desse, 2016; Sweileh et al., 2011; Jones et al., 2006; Harimanana et al., 2013; Gabr & Shams, 2015; Ferrari, de Sousa & Castro, 2013). Cependant, une comparaison montre que l'utilisation des méthodes subjectives, comme

l'échelle de Morisky, aboutit à un pourcentage d'une bonne observance plus faible (bonne observance variant de 20% à 55%) (Ferrari, de Sousa & Castro, 2013; Jones et al., 2006; Harimanana et al., 2013; Ahmad, Othaman & Islahudin, 2013) que les méthodes objectives telles que le ratio de possession de médicaments (bonne observance variant de 50% et 65%) (Chapman et al., 2014; Ettinger et al., 2009; Faught et al., 2008; Briesacher et al., 2008; Manjunath et al., 2009). Une surveillance de la concentration plasmatique des AE dans des études prospectives montre que l'observance est d'environ 60% en France et en Norvège (Carpentier et al., 2013; Samsonsen et al., 2014).

L'échelle de Morisky évalue les attitudes aboutissant à une mauvaise observance médicamenteuse notamment l'oubli ainsi que l'arrêt du traitement en cas de bonne ou, au contraire, de mauvaise santé (Morisky, Green & Levine, 1986).

D'autres comportements lors d'un voyage, des périodes occupées, d'un repas hors du domicile, du jeûne, d'absence d'assurance et d'argent ainsi que l'influence des conseils de l'entourage et la relation avec le professionnel de santé, peuvent aussi influencer aussi l'efficacité du traitement (Al-Hajje et al., 2015).

IV.2.1.3. Facteurs affectant les attitudes face au traitement

De nombreux facteurs ont été identifiés, pouvant influencer positivement ou négativement les attitudes face au traitement, y compris les caractéristiques démographiques (sexe, âge, éducation, profession), le statut socio-économique, la présence d'agence de financement, la gravité et l'ancienneté de la maladie, la classe des médicaments prescrits, la complexité du schéma thérapeutique, les comorbidités, la polymédication, l'oubli, le coût, l'apparition d'effets indésirables, la relation entre le patient et les professionnels de santé, la perception du patient envers son traitement et la présence de problèmes de santé mentale, notamment la dépression (Gabr & Shams, 2015; O' Rourke & O' Brien, 2017; Rikir, Grisar & Sadzot, 2010). Toutefois, les professionnels de santé peuvent motiver les patients à être plus observant à leur traitement AE en agissant sur certains facteurs. Les principaux facteurs

peuvent être regroupés en trois groupes: les facteurs liés au patient, le support social et médical, et ceux liés aux médicaments.

IV.2.2. Étude 3 : Objectifs

Une mauvaise observance du patient, quel que soit la pathologie, compromet l'efficacité du traitement d'autant plus la marge thérapeutique est étroite et qu'un équilibre régulier est nécessaire pour contrôler l'apparition de crises d'épilepsie. Par absence d'études évaluant les attitudes face à la prise médicamenteuse des personnes épileptiques au Liban, l'objectif principal de cette étude était d'évaluer les attitudes face au traitement AE et l'objectif secondaire était d'identifier les facteurs associés aux mauvaises attitudes et au mauvais contrôle de l'épilepsie.

IV.2.3. Méthode

IV.2.3.1. Type de l'étude

Il s'agissait d'une étude épidémiologique, observationnelle, transversale qui s'est déroulée auprès des personnes épileptiques recrutées dans l'Étude 1 sur l'évaluation des facteurs de risque.

IV.2.3.2. Calcul de la taille de l'échantillon

Le calcul de la taille de l'échantillon a été basé sur la formule : $n = Z^2 * \frac{p(1-p)}{i^2}$;

où Z est le niveau de confiance selon la loi normale centrée réduite ($Z = 1.96$ pour un niveau de confiance de 95%), p est la proportion estimée de la population qui présente la caractéristique, et i est la précision absolue désirée sur la prévalence attendue (Charan & Biswas, 2013).

En se basant sur une étude réalisée au Liban, le pourcentage de l'observance médicamenteuse chez les patients ayant des maladies chroniques était de 17% avec une

précision égale à 5% (Al-Hajje et al., 2015). Ainsi, un nombre de 217 personnes épileptiques était nécessaire pour l'échantillon minimal de cette étude.

IV.2.3.3. Population de l'étude

Comme précisé ci-dessus, les personnes épileptiques éligibles sont celles recrutées dans l'Étude 1 (III.3.4.1.). Les premiers 250 patients épileptiques recrutés pour la première étude, ont été inclus dans cette étude. Les personnes épileptiques libanaises adultes et ayant donné leur consentement ont été incluses dans cette étude. Elles devaient être sous traitement AE depuis au moins un mois pour pouvoir évaluer l'observance médicamenteuse à l'aide de l'échelle de Morisky. Par contre, les personnes ayant un retard mental et les femmes enceintes n'étaient pas incluses.

IV.2.3.4. Collecte des données

Pour cette étude, deux sections ont été ajoutées au questionnaire :

- Attitudes face au traitement AE évaluées par l'échelle de Morisky (MMAS-4) (Morisky, Green & Levine, 1986).
- Des questions concernant les comportements des personnes épileptiques face à plusieurs situations : en cas d'absence/présence de crises, en cas du jeûne, en cas des périodes occupées/ du voyage/ repas hors domicile, en cas d'apparition d'effets indésirables, en cas de difficultés financières et absence d'assurance médicale, en cas de conseils par l'entourage, en cas d'oubli de prise, fréquence des visites chez le neurologue, et le suivi de ses instructions (Bou Serhal et al., 2018).

IV.2.3.5. Échelle d'évaluation des attitudes

L'échelle utilisée pour évaluer les attitudes face au traitement AE est celle de Morisky : MMAS-4. C'est un questionnaire de 4 questions avec des réponses fermées à deux modalités « Oui/Non » (Morisky, Green & Levine, 1986). Cette échelle évalue des attitudes involontaires dues à l'oubli et à la négligence (oubli de prendre le médicament et avoir mal à se rappeler de

prendre le traitement). Les deux autres questions examinent les attitudes intentionnelles d'arrêt du traitement si la personne se sent mieux ou, au contraire, moins bien (Muntner et al., 2011).

En se basant sur d'autres études utilisant cette échelle, une pondération des réponses a été constituée sur la base de 1 point attribué à chaque réponse « Non ». Un score total allant de 0 à 4 est obtenu. Les personnes avec un score égal à 4 présentaient des attitudes positives face à leur traitement, alors qu'un score <4 reflète des attitudes négatives vis-à-vis de la prise médicamenteuse (Gabr & Shams, 2015; Ferrari, de Sousa & Castro, 2013; Moura et al., 2016).

IV.2.3.6. Analyses statistiques

Une analyse descriptive est réalisée en utilisant les indices de positions pour les variables qualitatives (fréquence et pourcentage), et pour les variables quantitatives (moyenne et écart-type).

Pour l'analyse comparative, le test de Student est utilisé pour comparer les moyennes pour des variables dichotomiques, tandis que les tests de chi-2 et Fisher exact sont utilisés pour la comparaison des variables qualitatives dichotomiques ou nominales. Le test Fisher exact a été utilisé dans le cas où des fréquences inférieures à 5 étaient présentes.

A la suite des résultats de l'analyse univariée, deux régressions logistiques pas à pas descendantes ont permis de trouver les variables prédictives des mauvaises attitudes et du mauvais contrôle de l'épilepsie chez les personnes épileptiques. La variable dépendante sur les « attitudes face au traitement » a été dichotomisée en « Positive / Négative » et la variable « épilepsie contrôlée » en « Oui/ Non ».

La cohérence interne de l'échelle de Morisky utilisée (MMAS-4) a été analysée à l'aide du coefficient alpha de Cronbach, et une valeur égale à 0,73 a été trouvée. La valeur doit être égale ou supérieure à 0,40 et plus le chiffre s'approche de 1, plus la cohérence est bonne.

Une valeur de $p \leq 0,05$ est considérée comme statistiquement significative dans toute l'étude. Chaque variable avec $p < 0,2$ dans l'analyse univariée est introduite dans l'analyse

multivariée. La significativité statistique des résultats est déterminée selon un intervalle de confiance à 95%.

IV.2.4. Résultats et discussion : “Article 3 : Self-reported attitudes about medication in Lebanese people with epilepsy”

Cette étude fait l'objet d'une publication. L'article est rédigé en anglais, il est soumis et publié dans le journal « Epilepsy & Behavior ».

Abstract

Background: Epilepsy is a common worldwide neurological disorder. For people with epilepsy (PWE), adherence and attitudes towards medication is a crucial step to improve efficacy of prescribed treatment and to prevent seizures.

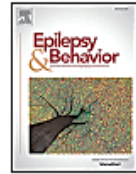
Objectives: The first aim of this study was to evaluate attitudes towards antiepileptic medications in Lebanese population. Secondary aims were to assess factors affecting attitudes and associated with epilepsy control.

Material and methods: A cross-sectional study was conducted in outpatient neurology clinics located in Beirut-Lebanon. Data were collected using a structured questionnaire. Self-report of medication taking behaviors were assessed using the abbreviated (4 items) Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4). Epilepsy was considered as controlled if the patient had no seizures in the last 6 months.

Results: Among 250 PWE recruited in this study, male-to-female ratio was 0.87 (116/134), and 50.8% were married. Mean duration of epilepsy was 13.7 ± 12.8 years. Valproate was the most common antiepileptic drug (AED) used followed by levetiracetam and carbamazepine. About 60.8% of the population presented partial epilepsy. Uncontrolled epilepsy was present in more than half of participants (55.2%), with only 32.4% had positive attitudes to their medication. Positive attitudes towards antiepileptic increased in people who found that their treatment was efficacious (odds ratio (OR) = 4.9; 95% confidence interval (CI): 1.2–20.0; $p = 0.03$), who had controlled epilepsy (OR = 3.4; 95% CI 1.6–7.1; $p = 0.001$), and who were diagnosed as PWE between the age of 12–20 years (OR = 3.1; 95% CI 1.1–8.4; $p = 0.03$). Oppositely, these attitudes decreased in participants who felt their treatment as an economic burden (OR=0.2; 95% CI 0.1–0.4; $p < 0.001$), and in people with depression (OR=0.4; 95% CI 0.2–0.9; $p=0.04$). Controlled epilepsy was higher in people who contacted a neurologist if seizure occurred, in people with positive attitudes, and after a long duration of disease, but it decreased if patient did not follow neurologist's instructions in fasting period.

Conclusions: Lebanese PWE were less likely to have positive attitudes towards medication, which may lead to poor epilepsy control. Depression and economic burden were the major factors that decreased these attitudes. Identifying factors affecting attitudes to medication and leading to controlled epilepsy may help clinicians to elaborate educational programs to optimize medication adherence.

Keywords: Epilepsy; Attitudes; Behaviors; Antiepileptic drug; Lebanon.



Self-reported attitudes about medication in Lebanese people with epilepsy

Lara Mroueh^{a,b,c,*}, Farid Boumediene^{a,b}, Jeremy Jost^{a,b,d}, Voa Ratsimbazafy^{a,b,d}, Pierre-Marie Preux^{a,b}, Pascale Salameh^c, Amal Al-Hajje^c

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

^b Univ. Limoges, UMR 1094, Tropical Neuroepidemiology, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, GEIST, 87000 Limoges, France

^c Clinical and Epidemiological Research Laboratory, Faculty of Pharmacy, Lebanese University, Hadath, Beirut, Lebanon

^d CHU Limoges, Department of Pharmacy, 87000 Limoges, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 March 2019

Revised 12 June 2019

Accepted 13 June 2019

Available online xxx

Keywords:

Epilepsy
Attitudes
Behaviors
Antiepileptic drug
Lebanon

ABSTRACT

Background: Epilepsy is a common worldwide neurological disorder. For people with epilepsy (PWE), adherence and attitudes towards medication is a crucial step to improve efficacy of prescribed treatment and to prevent seizures.

Objectives: The first aim of this study was to evaluate attitudes towards antiepileptic medications in Lebanese population. Secondary aims were to assess factors affecting attitudes and associated with epilepsy control.

Material and methods: A cross-sectional study was conducted in outpatient neurology clinics located in Beirut-Lebanon. Data were collected using a structured questionnaire. Self-report of medication taking behaviors were assessed using the abbreviated (4 items) Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4). Epilepsy was considered as controlled if the patient had no seizures in the last 6 months.

Results: Among 250 PWE recruited in this study, male-to-female ratio was 0.87 (116/134), and 50.8% were married. Mean duration of epilepsy was 13.7 ± 12.8 years. Valproate was the most common antiepileptic drug (AED) used followed by levetiracetam and carbamazepine. About 60.8% of the population presented partial epilepsy. Uncontrolled epilepsy was present in more than half of participants (55.2%), with only 32.4% had positive attitudes to their medication. Positive attitudes towards antiepileptic increased in people who found that their treatment was efficacious (odds ratio (OR) = 4.9; 95% confidence interval (CI): 1.2–20.0; $p = 0.03$), who had controlled epilepsy (OR = 3.4; 95%CI 1.6–7.1; $p = 0.001$), and who were diagnosed as PWE between the age of 12–20 years (OR = 3.1; 95%CI 1.1–8.4; $p = 0.03$). Oppositely, these attitudes decreased in participants who felt their treatment as an economic burden (OR = 0.2; 95%CI 0.1–0.4; $p < 0.001$), and in people with depression (OR = 0.4; 95%CI 0.2–0.9; $p = 0.04$). Controlled epilepsy was higher in people who contacted a neurologist if seizure occurred, in people with positive attitudes, and after a long duration of disease, but it decreased if patient did not follow neurologist's instructions in fasting period.

Conclusions: Lebanese PWE were less likely to have positive attitudes towards medication, which may lead to poor epilepsy control. Depression and economic burden were the major factors that decreased these attitudes. Identifying factors affecting attitudes to medication and leading to controlled epilepsy may help clinicians to elaborate educational programs to optimize medication adherence.

© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Epilepsy is a neurological chronic disorder that affects almost 70 million people of all ages worldwide, of whom 85% live in developing countries [1]. According to the International League Against Epilepsy (ILAE), epilepsy is a brain disease defined by at least two unprovoked (or

reflex) seizures occurring more than 24 h apart [2]. Epilepsy treatment gap is defined as frequency of people with active epilepsy who need treatment but do not receive it [3,4], exceeded 75% in most low-income countries and in rural regions [5,6].

Antiepileptic drugs (AED) are essential to control epilepsy and are able to reduce seizure frequency in almost 67% of people with epilepsy (PWE) [7]. Despite a large number of AED present to date, low adherence and negative attitudes lead to failure of treatment. Studies showed that nonadherence to antiepileptic medication was associated with poor seizure control [8].

* Corresponding author at: Univ. Limoges, UMR 1094, Tropical Neuroepidemiology, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, GEIST, 87000 Limoges, France.
E-mail address: laramroueh@outlook.com (L. Mroueh).

Many studies showed that worse attitudes and nonadherence proportions among PWE were similar to other chronic diseases and ranged between 30% and 50% [9–13]. Lack of adherence to AED might lead to therapeutic failure, poor quality of life, and increase in the risk of seizure recurrence [8,14,15]. Patients' nonadherent-negative attitudes towards drugs present uncontrolled epilepsy, and are at higher risk of status epilepticus (prolonged seizures) [16]. As a result, the number of hospital admissions, healthcare costs, and rate of morbidity and mortality increase [17–22]. Furthermore, the risk of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) is higher in nonadherent PWE [23].

Based on these consequences, identifying the barriers to patient's attitudes towards AED is considered essential for clinicians to develop strategies in order to improve attitudes to medication in PWE [11]. Some known factors are unmodifiable by a neurologist in treatment strategy, such as age at disease onset, epilepsy etiology (symptomatic, idiopathic, and cryptogenic), and location of epileptogenic zone (partial or generalized) [10]. The other modifiable factors are socioeconomic factors, healthcare factors, comorbidities, cultural beliefs about epilepsy, frequency of seizures, treatment management, adverse events of AED, type/frequency of medication use, cost of treatment, and forgetfulness [23,24]. These factors can be controlled, and healthcare providers should resolve these problems to improve patient's attitudes to treatment.

A literature review showed that multiple factors that influence medication adherence worldwide. But, very few published studies evaluated attitudes to medication among PWE in Arab countries. Two countries (Saudi Arabia and Palestine) have evaluated adherence to AED [10,25]. More studies are necessary to detect these factors among Arabic people who present some specific habits, attitudes and cultures [10].

For this purpose, this study aimed firstly to evaluate attitudes towards antiepileptic medications in Lebanese population and, secondly, to assess factors affecting attitudes and associated with epilepsy control.

2. Material and methods

2.1. Study design

A cross-sectional study was conducted in outpatient neurologic clinics of three tertiary care hospitals, two medical centers, and ten private neurologic clinics located in Beirut-Lebanon. Beirut is the capital and largest city of Lebanon. Greater Beirut is generally considered as a growth of Beirut city and its peripheral areas (suburbs). These areas are urbanized and considered densely populated.

This survey was carried out over a period of 6 months from February 1st, 2018 to July 30th, 2018. The clinics included in this study are visited by PWE from different Lebanese regions. The list of neurologists was obtained from Lebanese Order of Physicians.

The estimated sample size was 217 patients (with a 95% confidence interval (CI) and a 5% precision error [26]) based on a previous published study using Morisky scale and reporting that only 17% of Lebanese patients with chronic diseases were adherent to their treatment [27].

Lebanese outpatients above 18 years of age, diagnosed with epilepsy by a neurologist, and taking at least one AED for at least one month were included in the study.

Participants who had mental retardation or intellectual disability, who were newly diagnosed with epilepsy (adherence of patient who did not take AED for at least 4 weeks cannot be evaluated), presented nonepileptic psychogenic seizures, who were taking AED for neuropathic pain, and pregnant women were not included. Also, participants who did not give written consent to participate in the study were not included. This study was approved by the committee of Psychiatric Hospital of the Cross under the reference HPC 021/2018.

2.2. Data collection

Data were collected using a structured questionnaire prepared at first in English and then presented in Arabic, the local language, to facilitate comprehension for patients.

It was translated into Arabic language by two independent translators. A back translation to English was done by another bilingual translator, who was not included in developing the initial version. The original Arabic version and the back translated English version were compared to resolve any inconsistency. A pilot study was done with 20 PWE to identify any problem in comprehension. These participants were not included in the final sample of the study.

The questionnaire was divided into six sections. Demographic data, natural history of epilepsy/etiology, and treatment were parts used from standardized questionnaire for investigation of epilepsy in tropical countries [28].

- Sociodemographic characteristics: age, gender, height and weight, region of residence, education level, occupation, marital status, number of workers/family, presence of medical insurance.
- History of epilepsy: duration of epilepsy, age at disease onset, family history, seizures in last 5 years, seizure control, seizure type, and etiology.
- Treatment: type of AED, number of AED, number of pills/day, frequency of administration, reason for discontinuing treatment, appearance of side effects and its type (such as tiredness, nervousness, headache, skin's problem, hair loss, weight gain/loss, blurred vision, upset stomach, difficulty in concentrating, depression, disturbed sleep) [29], and measure serum level of AED.
- Health status: presence of comorbidities (any chronic disease other than epilepsy), and medication history.
- Self-report of medication taking behaviors were assessed using the abbreviated (4 items) Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4).
- General behaviors and attitudes towards medication: in absence/occurrence of seizures, in fasting/busy periods, if side effects appear, if no money/health coverage, if any neighbor's patient advices to stop medication, if participant forget to take medication, frequency of neurology visits, follow healthcare provider instruction, efficacy of treatment approved by participant, and if a treatment was an economic burden. These variables were not considered by MMAS-4. Data collection was done by a bilingual, Arabic-native investigator using a face-to-face interview with PWE. All PWE attending neurology clinics and fulfilling inclusion criteria were included in this study. The interviewer checked the patient's file to confirm diagnosis and inclusion criteria before taking written informed consent. Data concerning history of epilepsy, medication, and health status were extracted from patient's file. The questionnaire was completed for all patients by a unique investigator during a 15-minute face-to-face interview, during the patient's visit to the neurologist's clinic. The same questions were asked in the same manner and tone in Arabic to all patients to facilitate direct understanding.

2.3. Definition of dependent variables

In this study, seizure control was defined as studies done in Brazil and UK [30,31]. Epilepsy was arbitrarily classified as controlled if the patient had no seizures in the last 6 months and uncontrolled if he/she had at least one seizure in the last 6 months.

The MMAS-4 is a standardized, validated questionnaire used in this study to evaluate and reflect general health behaviors towards AED therapy. This structured self-report consists of 4 items with four "yes/no" questions [32,33].

Based on previous studies [10,30,34], each item is coded 0 if the answer is "Yes" and 1 if "No". A score can range from 0 to 4. Patients who had a score = 4 were considered adherent-having positive attitudes

towards AED, and those who had a score $\ll 4$ were considered nonadherent-having negative attitudes. The adherent state was considered for a patient responding "No" to all 4 questions, and this reflects positive attitudes. However, if one response was "Yes", a patient was considered nonadherent with negative attitudes. Cronbach's alpha was measured to evaluate reliability of the translated Arabic scale in this study. It was 0.705, which indicates a high level of internal consistency for a scale in this sample.

2.4. Data analysis

Statistical analysis was done with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software, version 20. Descriptive analysis was used to describe qualitative (by frequency and percentage) and quantitative (by mean and standard deviation) variables. Comparative analysis was carried using Pearson's chi-square test or Fisher's exact test to report significant differences for qualitative variables between PWE with positive and negative attitudes. Student's t-test was used to compare the means between positive and negative attitude groups. Variables having p-value $\ll 0.2$ were included in the multivariate model. Backward logistic regression was done to determine predictors affecting attitudes to treatment and controlled epilepsy. The variable "Attitudes towards AED" was dichotomized into a dependent variable as "Positive/Negative" and seizure control into "Controlled/Uncontrolled". Statistical tests were considered significant with a p-value $\ll 0.05$ and a confidence interval of 95%.

3. Results

3.1. Sociodemographic and clinical characteristics

Two hundred fifty patients were recruited, with an average age of 40.2 (± 14.8) ranging from 18 to 85 years. More than half of PWE (53.6%) were females and lived in Beirut (62.0%). The majority of the participants were unemployed (52.4%). Around quarter of this population (24.8%) have never been to school (Table 1).

Of all the participants, 56.8% had comorbidities, where hypertension and heart problems (cardiac insufficiency/arrhythmia/atrial fibrillation) were the most common (24.0%) followed by depression and anxiety (12.8%). Seventy-six patients (30.4%) had a family history of epilepsy. The mean duration of epilepsy was 13.7 years (± 12.8). More than half of PWE (55.2%) had an uncontrolled epilepsy. The majority of population (61.6%) presented partial epilepsy, with symptomatic etiology in 57.6% of cases. Monotherapy was prescribed in 60% of PWE; valproic acid (50.0%), levetiracetam (26.4%), and carbamazepine (23.6%) were the most common AEDs prescribed. More than half of participants (58.0%) did not take their medication daily, because of several reasons, including forgetfulness (37.9%), medication cost (13.1%), unavailability of drugs (13.1%), or absence of seizures (13.1%). Side effects of AED affected 57.2% of PWE (Table 2).

3.2. Attitudes towards antiepileptic drugs

More than half of the patients (56.0%) said they forgot to take their AEDs. Thereby, within the remaining, some patients were classified nonadherent-having negative attitudes because they had stopped taking medication if they felt better (30.4%) or worse (20.4%). However, only 32.4% of the study population were considered having positive attitudes to antiepileptic medication based on the sum of MMAS-4 score (Fig. 1).

3.3. Comparative analysis between PWE with positive and negative attitudes towards medication

Regarding disease history, uncontrolled epilepsy was found in 44.4% of PWE with positive attitudes to AED compared with 60.4% of PWE

Table 1
Description of the study population.

Variables	n (%) / Mean \pm SD ^a
Sex	
Females	134 (53.6)
Region of residence	
Beirut	155 (62.0)
South	30 (12.0)
Mount Lebanon	21 (8.4)
Bekaa	33 (13.2)
North	7 (2.8)
Outside Lebanon	4 (1.6)
Body mass index (BMI) ^b	
Underweight (BMI $\ll 18.5$ kg/m ²)	7 (2.8)
Normal weight (BMI ≥ 18.5 kg/m ²)	105 (42.0)
Overweight (BMI ≥ 25 kg/m ²)	103 (41.2)
Obese (BMI ≥ 30 kg/m ²)	35 (14.0)
Education level	
Illiterate	62 (24.8)
Elementary	60 (24.0)
Intermediate	41 (16.4)
Secondary	32 (12.8)
University	55 (22.0)
Occupation	
Unemployed	131 (52.4)
Employed/self-employed	97 (38.8)
Shepherd/farmer	3 (1.2)
Student	19 (7.6)
Marital status	
Single lives alone	11 (4.4)
Single lives with family	75 (30.0)
Married	127 (50.8)
Divorced	22 (8.8)
Widowed	15 (6.0)
Medical insurance	138 (55.2)
Age	40.2 \pm 14.8
BMI	25.8 \pm 6.0
Number of workers/family	1.4 \pm 1.1

^a SD: Standard deviation.

^b World Health Organization (WHO). Global Database on Body Mass Index.

with negative attitudes ($p = 0.02$). Forgetfulness was the main reason for stopping medication in 32.5% of PWE with negative attitudes compared with no PWE having positive attitudes group. Experience of side effects was higher among PWE having negative attitudes (65.1%) than others (40.7%) ($p \ll 0.001$). Measure of the serum level of AED was done by 76.8% of PWE having positive attitudes compared with 31.3% of PWE with negative attitudes ($p \ll 0.001$). Depression was significantly higher ($p = 0.04$) among PWE with negative attitudes (27.8%) than in those who had positive attitudes (16%).

As for the patient's behaviors, 17.2% of PWE with negative attitudes forgot to take medicine compared with 7.4% of PWE with positive attitudes in a busy period. A proportion of 38.5% of PWE having negative attitudes could not buy treatment compared with 23.5% of PWE having positive attitudes because of a lack of money or no health coverage. In fasting period, 44.4% of PWE with positive attitudes increased time between 2 doses ($\gg 12$ h) compared with 26% of others. Also, increasing dose when seizure occurs ($p = 0.02$), stopping medication in seizure-free period or when side effects appear ($p \ll 0.001$), and skipping doses in fasting period ($p = 0.003$) were factors which significantly differed between 2 groups of PWE with positive and negative attitudes (Table 3).

3.4. Factors affecting attitudes towards antiepileptic medications

This study showed that seven factors predict patient's attitudes. Efficacy of treatment was an important predictor (odds ratio (OR) = 4.9; 95%CI 1.2–20.0; $p = 0.03$). Controlled epilepsy also increased the odds of having positive attitudes (OR = 3.4; 95%CI 1.6–7.1; $p = 0.001$). Onset of epilepsy at age between 12 and 20 years was a factor leading

Table 2
Description of health status and history of epilepsy.

Variables	Mean \pm SD ^a /n (%)
Duration of epilepsy	13.7 \pm 12.8
Age at epilepsy onset	26.5 \pm 18.8
Family history of epilepsy	76 (30.4)
Presence of seizures in last 5 years	195 (78.0)
Seizure control	
Uncontrolled (at least one seizure in last 6 months)	138 (55.2)
Controlled (no seizure in last 6 months)	112 (44.8)
Presence of comorbidities	142 (56.8)
Type of comorbidities	
Hypertension/cardiac problems (cardiac insufficiency/arrhythmia/atrial fibrillation)	60 (24.0)
Dyslipidemia	29 (11.6)
Respiratory diseases (asthma or COPD ^b)	9 (3.6)
Angina	7 (2.8)
Kidney disease	4 (1.6)
Gastrointestinal disease	24 (9.6)
Diabetes	21 (8.4)
Thyroid disease	19 (7.6)
Cerebrovascular accident	11 (4.4)
Depression/anxiety	60 (24.0)
Psychosis/schizophrenia	32 (12.8)
Migraine	13 (5.2)
Cerebral tumor	7 (2.8)
Other comorbidities (Parkinson, osteoporosis, rheumatological disease...)	9 (3.6)
Seizure type	
Simple partial	50 (20.0)
Complex partial	73 (29.2)
Secondarily generalized	31 (12.4)
Generalized tonic-clonic	80 (32.0)
Generalized myoclonic	11 (4.4)
Generalized atonic	3 (1.2)
Absence	28 (11.2)
Others	1 (0.4)
Epilepsy etiology	
Idiopathic	20 (8.0)
Cryptogenic	86 (34.4)
Symptomatic	144 (57.6)
Type of AE ^c medication	
Benzodiazepines	36 (14.4)
Phenytoin	19 (7.6)
Phenobarbital	11 (4.4)
Carbamazepine	59 (23.6)
Valproate	125 (50.0)
Lamotrigine	27 (10.8)
Levetiracetam	66 (26.4)
Oxcarbazepine	12 (4.8)
Topiramate	22 (8.8)
Lacosamide	12 (4.8)
Perampanel	1 (0.4)
AE therapy	
Monotherapy	150 (60.0)
Bitherapy	67 (26.8)
≥ 2 antiepileptic medications	33 (13.2)
Taking AED daily	105 (42.0)
Main reason for stopping medication	
Forgetfulness	55 (37.9)
High cost	19 (13.1)
Complexity of treatment regimen	11 (7.6)
Experience of side effects	12 (8.3)
Unavailability of drugs	19 (13.1)
Perception of inefficacy	10 (6.9)
Absence of seizures	19 (13.1)
Experiencing of side effects	143 (57.2)

^a SD: standard deviation.

^b Chronic obstructive pulmonary disease.

^c Antiepileptic.

to increased positive attitudes, compared with onset at age \ll 12 years (OR = 3.1; 95%CI 1.1–8.4; $p = 0.03$).

Patient's positive attitudes decreased in participants who thought that their treatment was an economic burden (OR = 0.2; 95%CI 0.1–0.4; $p < 0.001$), PWE with depression (OR = 0.4; 95%CI 0.2–0.9; $p = 0.04$), who visited their neurologist clinics every year (OR = 0.2; 95%CI 0.04–0.5; $p = 0.002$) or every few years (only when a seizure occurs) (OR = 0.2; 95%CI 0.1–0.7; $p = 0.01$), and in older people (OR = 0.97; 95%CI 0.94–0.99; $p = 0.02$) (Table 4).

3.5. Factors affecting controlled epilepsy

In this study, controlled epilepsy was higher in people who contact a specialist if seizure occurs (OR = 2.9; 95%CI 1.3–6.5; $p = 0.01$), in PWE who had positive attitudes towards AED (OR = 1.9; 95%CI 1.1–3.4; $p = 0.03$), and after a long duration of disease (OR = 1.04; 95%CI 1.02–1.07; $p < 0.001$). However, risk of controlled seizures decreased if patient didn't follow neurologist's instructions in fasting period (OR = 0.5; 95%CI 0.3–0.9; $p = 0.03$) (Table 5).

4. Discussion

Only 32.4% of PWE presented positive attitudes to AED, similar to a study from Ethiopia [9], but lower than findings in other countries such as Palestine (36.0%) [25], England (41.0%) [35], Lao (57.6%) [36], and Saudi Arabia (61.7%) [10]. This variation between countries could be due to different habits, behaviors, and cultures between populations [10].

Four indirect methods are used to measure medication adherence in the outpatient setting [37]: self-report, electronic medication monitoring, pharmacy refill rates, and pill counts.

Electronic medication-measurement systems are expensive and rarely available in the outpatient setting. Pharmacy refill rates are not applicable because drugs (AED included) in Lebanon are delivered without prescription and do not require a renewal of prescription at every purchase. Also, it was difficult to count the number of pills and to compare with the total number of pills received by a patient because the patient was seen only once and did not carry his pills during his neurologist's visit. So we chose MMAS-4, a simple and economical self-reporting method.

A study conducted in essential hypertension established the concurrent and predictive validity of MMAS-4 regarding blood pressure measurements recorded throughout a 3-year follow-up period [32]. This self-reporting method is used for different chronic diseases, epilepsy included, in several countries and populations [9,10,25,30,35,36].

However, a comparison with studies using other methods to evaluate adherence shows that a low percentage of adherence was more present in studies using subjective methods such as MMAS. In studies using MMAS to estimate adherence in PWE, percentage of adherence ranged between 20% and 55% [30,35,36,38]. However, objective measures such as a medication possession ratio, which definition and estimation differ between studies, show that adherence varied between 50% and 65% [12,17,19,39,40]. In addition, a therapeutic drug concentration monitoring in prospective studies show that adherence to medication was around 60% [41,42].

This study identified three key factors that increase positive attitudes in PWE. These attitudes were present in people who had good perception towards AED and who were correctly motivated [43]. The PWE who were satisfied and felt that treatment was effective had more positive attitudes in this population.

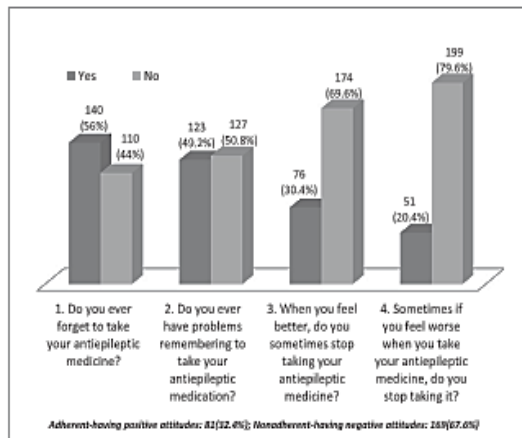


Fig. 1. Percentages of 4-MMAS answers and adherence score.

Controlled epilepsy is a factor leading to increased positive attitudes in this study. When epilepsy is controlled, adherence and positive health behaviors to AED increased. This is in agreement with other studies [15,30].

Attitudes to medication were also associated with age at epilepsy onset. People diagnosed with epilepsy at adolescence (12–20 years) had more positive attitudes than those diagnosed during childhood (<12 years). Adolescents were more able to follow instructions of neurologists and learn more about their disease and treatment. In pediatric patients, parents have a critical role to improve adherence. However, they may tend to be fearful and stressed, this may negatively affect attitudes to AED [44].

Oppositely, positive attitudes to medication decreased by four factors. Positive attitudes were lower in PWE who felt that their treatment was an economic burden, similar to another study conducted in Ethiopia [45]. Cost of medications was found to be a big burden due to absence of health coverage for some Lebanese people.

People with epilepsy with depression were less adherent with negative attitudes to AED. Another study showed also a significant correlation between medication adherence and depressive status [46].

People with epilepsy who visit neurologist clinic only every year or every few years had less positive attitudes. Patient education about the disease and treatment is essential to resolve patient distress and improve patient's attitudes to medication [15,47].

Positive attitudes towards antiepileptic medications decreased in older age. In Ethiopia, older PWE were less adherent with negative attitudes [9], in agreement with another study done in China that reported the same association [8]. Older people present physical difficulties and cognitive problems making it difficult to follow healthcare provider's instructions [48]. However, the presence of other comorbidities, complexity of treatment regimen, and multiple daily dosing also decreased adherence [44].

The reasons for discontinuation of treatment in this study included forgetfulness, high medication cost, adverse effects, unavailability of drugs, inefficacy of treatment, and absence of seizures.

Forgetfulness was the main reason for nonadherence and discontinuing treatment in this study. This was reported also in other studies [8,9,49,50], which found that forgetfulness was the key reason for being nonadherent. Most people may forget to take medication when they are busy at work, away from their home, or while traveling. High cost of drugs was significantly associated with decreased adherence, similar to a study done in China [8]. People with epilepsy who experienced adverse effects of AED had negative attitudes. A common cause for stopping antiepileptic treatment and limiting adherence

without consulting neurologist was adverse effects [8,51]. People with epilepsy who stop taking their medication when the drug is not available had negative attitudes than those who did not. Thus, the inability to obtain treatment in this population leads to decreased adherence and positive attitudes to medication. The Lebanese government should provide and preserve the required drugs in the public sector at any time in a better manner. Participants who had negative beliefs about their treatment were significantly nonadherent to AED. This negative perception was probably due to treatment failure and recurrence of seizures. These results were similar to another study conducted in UK [12].

Controlled epilepsy was positively associated with adherence and positive attitudes to AED. A reciprocal significant association was found between patient's attitudes and controlled epilepsy, where low medication adherence and negative attitudes showed to be also a cause for uncontrolled epilepsy, similar to results in other studies [14, 52,53]. Precisely, PWE who stop treatment are more likely to have uncontrolled epilepsy. This suggests that evaluation of adherence can predict epilepsy outcome.

Duration of epilepsy was a factor affecting controlled epilepsy. People with epilepsy who were diagnosed with epilepsy since a long time were more likely to have controlled epilepsy. Seizures may take longer time to become controlled. Long duration leads to adaptation for this disease, and then improved adherence. In Nigeria, PWE were more likely to have controlled epilepsy when they are in older age [54].

However, controlled epilepsy decreased if patient did not follow neurologist's instructions in fasting period. Some research was carried out on PWE during the fasting month. During this period, only two meals are consumed per day, separated by a fasting time of 11 to 18 h depending on season [55]. A study done in Turkey showed that some of PWE had more seizures during fasting month. This increase was probably due to changes in the way epilepsy medicine were taken, sleep patterns being disturbed, and going for a long time without food [55]. For this, PWE should follow neurologist's instructions in fasting period such as adapting posology and prescribing extended-release drugs taken once a day.

This study was the first to evaluate attitudes to antiepileptic medications in Lebanese PWE, and one among few studies done in the Arab world that has its specific culture and behaviors. However, because of a lack of studies in Arab countries, we did not have enough data to compare our findings.

With a cross-sectional design, it is impossible to establish causal relationship. Some recall bias may be present because of the fact that self-report was the method used to evaluate behaviors towards medication. Self-report is the most practical method in the outpatient setting, but it tends to overestimate responses compared with the objective methods. In addition to this, the overestimation of acceptable responses may be due to the fact that the questionnaire was completed by the investigator and not privately by the patient. This study evaluated medication problems related to treatment acceptance and patient's attitudes towards medications; all people accepted to take AED, but a low level of positive attitudes was found.

Participants were recruited from neurology clinics because of the necessity of accurate diagnosis, but selection bias may be present. However, to reduce selection bias, and to be more representative, PWE were recruited from different health structures (private clinics, clinics in hospitals, and clinics in medical centers). Those health structures allow people from all economic stages to access neurologists' consultation. Since PWE were recruited from neurologists' clinics, a high level of adherence was expected; however, low adherence was found. This approves diversity of PWE recruited and reduces the risk of recruitment bias.

A longitudinal prospective study will be necessary to focused on people who discontinue their medication after a long-time treatment. Persistence of adherence during a follow-up period could be evaluated in future studies.

Table 3
Comparison of people with epilepsy with positive and negative attitudes towards medication.

Variables	n (%) Negative attitudes	n (%) Positive attitudes	p-Value
Seizure control			
Controlled	67 (39.6)	45 (55.6)	0.02
Uncontrolled	102 (60.4)	36 (44.4)	
Age at onset of disease			
<12 years	44 (26.0)	16 (19.8)	0.02
12–20 years	31 (18.3)	27 (33.3)	
20–40 years	54 (32.0)	15 (18.5)	
>40 years	40 (23.7)	23 (28.4)	
Measure serum level of AED if specialist prescribe this			
No	90 (68.7)	13 (23.2)	<0.001
Yes	41 (31.3)	43 (76.8)	
When a seizure occurs			
Double a dose	40 (23.7)	8 (9.9)	0.02
Continue treatment normally	64 (37.9)	31 (38.3)	
Contact a specialist	65 (38.5)	42 (51.9)	
In stable status (absence of seizures)			
Stop medication	49 (29.0)	0	<0.001
Reduce a dose	33 (19.5)	2 (2.5)	
Continue treatment normally	87 (51.5)	79 (97.5)	
In fasting period			
Not fasting	61 (36.1)	30 (37.0)	0.003
Skip or reduce a dose to 2 dally doses instead of 3	33 (19.5)	11 (13.6)	
Increase the time between 2 doses (> 12 h)	44 (26.0)	36 (44.4)	
Take all doses together	31 (18.3)	4 (4.9)	
If side effects appear			
Stop medication	47 (27.8)	4 (4.9)	<0.001
Continue treatment normally	35 (20.7)	13 (16.0)	
Contact a specialist	69 (40.8)	62 (76.5)	
Contact a pharmacist	18 (10.7)	2 (2.5)	
If a patient is in busy period (at work, away from home, in outdoor dinner/lunch, or in travel), he forgets his medication			
No	140 (82.8)	75 (92.6)	0.04
Yes	29 (17.2)	6 (7.4)	
If no money/health coverage, patient buys his medication			
No	65 (38.5)	19 (23.5)	0.02
Yes	104 (61.5)	62 (76.5)	
If a neighbor of patient advices him, he stop medication			
No	146 (86.4)	77 (95.1)	0.04
Yes	23 (13.6)	4 (4.9)	
Frequency of neurologist clinic visits			
Every month	24 (14.2)	15 (18.5)	<0.001
Every 3–6 months	42 (24.9)	40 (49.4)	
Every year	50 (29.6)	14 (17.3)	
Every few years (when a seizure occur)	53 (31.4)	12 (14.8)	
Experience of side effects			
No	59 (34.9)	48 (59.3)	<0.001
Yes	110 (65.1)	33 (40.7)	
Following healthcare provider instructions			
No	63 (37.3)	8 (9.9)	<0.001
Yes	106 (62.7)	73 (90.1)	
Main reason for stopping medication (n = 145; 105 PWE didn't stop their treatment)			
Forgetfulness	55 (42.0)	0	<0.001
High cost	18 (13.7)	1 (7.1)	
Complexity of treatment regimen	11 (8.4)	0	
Experience of side effects	12 (9.2)	0	
Unavailability of drugs	9 (6.9)	10 (71.4)	
Perception of inefficacy	8 (6.1)	2 (14.3)	
Absence of seizures	18 (13.7)	1 (7.1)	
Participant is satisfied and feels his treatment effective			
No	70 (41.4)	3 (3.7)	<0.001
Yes	99 (58.6)	78 (96.3)	
Participant feels his treatment is an economic burden			
No	66 (39.1)	67 (82.7)	<0.001
Yes	103 (60.9)	14 (17.3)	
Presence of depression/anxiety			
No	122 (72.2)	68 (84.0)	0.04
Yes	47 (27.8)	13 (16.0)	

Nonsignificant variables: gender, region of residence, marital status, occupation, education level, medical insurance, presence of comorbidities, family history of epilepsy, number of AE, frequency/day, number of drugs, number of workers/family, duration of disease, and BMI.

5. Conclusions

Lebanese PWE were less likely to have positive attitudes towards anti-epileptic medications, which may lead to poor epilepsy control. The

positive attitudes of PWE are cornerstone to improve epilepsy treatment, prevent recurrence of seizures, reduce the risk of hospitalization, and improve quality of life. Diagnoses followed by pharmacological treatment are not enough in epilepsy management. Thus, evaluation

Table 4
Final results of regression using the status of attitudes as the dependent variable.

Variables	Adjusted OR	95% CI	p-Value
Age	0.97	0.94–0.99	0.02
Presence of depression/anxiety	0.4	0.2–0.9	0.04
Participant is satisfied and find his treatment effective	4.9	1.2–20	0.03
Participant feels his treatment is an economic burden	0.2	0.1–0.4	<0.001
Controlled epilepsy (no seizures at least 6 months)	3.4	1.6–7.1	0.001
Age at onset of disease	Reference: <12 years		
	12–20 years	3.1	1.1–8.4
	20–40 years	0.5	0.2–1.4
	>40 years	2.7	0.9–8
Frequency of visits	Reference: monthly		
	Every 3–6 months	0.7	0.3–2.1
	Every year	0.2	0.04–0.5
	Every few years (when a seizure occurs)	0.2	0.1–0.7

OR: odds ratio; CI: confidence interval.

Dependent variable: "Positive/Negative" attitudes.

Hosmer–Lemeshow test p-value = 0.7/Overall predicted percentage = 79.6%.

Variables excluded from the model following this order: family history of epilepsy, in busy period (at work, away from home, in outdoor dinner/lunch, or in travel), following healthcare provider instructions, gender, number of pills/day, if patient forget to take medication, if no money/health coverage, if a neighbor of participant advises him to stop medication, experience of side effects, occurrence seizures in the last 5 years, and attitude in fasting states.

of patient's attitudes is essential in clinical practice and should be a base in treatment management to predict epilepsy control.

Depression, economic burden, and visiting neurologist's clinic every year or every few years predicted negative attitudes towards antiepileptic medications in our study. Nonrespect of recommendations to neurologist leads in turn to uncontrolled epilepsy. People with depression should be managed effectively by a specialist. Prescribing generic drugs with affordable costs and having access to a better social security systems in Lebanon are needed to provide medication to patients with no health insurance and thereby limit the economic burden felt by PWE. Contacting the neurologist and following his recommendations in case of seizure occurrence or during fasting periods were necessary to control epilepsy.

Educating PWE and their families about disease and treatment management, adapting simple medication regimens by neurologists (such as monotherapies to reduce number of pills, and extended-release drugs to reduce frequency of dosing), ensuring a good relationship between PWE and healthcare professionals, and attending regularly to appointments, are important for attaining good adherence to treatment. In

Table 5
Final results of regression using the seizure control as the dependent variable.

Variables	Adjusted OR	95% CI	p-Value
Attitudes status	1.9	1.1–3.4	0.03
Duration of disease	1.04	1.02–1.07	<0.001
Do not follow neurologist's instructions in fasting period	0.5	0.3–0.9	0.03
Attitude if seizure occurs	Reference: Double a dose		
	Continue medication normally	1.2	0.5–2.6
	Contact a neurologist	2.9	1.3–6.5

OR: odds ratio; CI: confidence interval.

Dependent variable: "Controlled epilepsy/Uncontrolled epilepsy".

Hosmer–Lemeshow test p-value = 0.6/Overall predicted percentage = 67.6%.

Variables excluded from the model following this order: participant is satisfied and finds his treatment effective, following healthcare provider instructions, gender, number of drugs/day, and presence of tumor.

fact, using easy reminders to take medications (pill reminder boxes, calendars, alarms, watches with beeper alarms, caregivers reminder) is important to optimize medication adherence and enhance positive attitudes for PWE. Educational programs about the disease and treatment are also necessary for attaining good attitudes towards medications for PWE.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Declaration of Competing Interest

There is no conflict of interest.

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; 51:883–90. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x>.
- [2] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475–82. <https://doi.org/10.1111/epl.12550>.
- [3] Kale R. Global campaign against epilepsy: the treatment gap. *Epilepsia* 2002;43: 31–3.
- [4] Meinardi H, Scott RA, Reils R, Sander JW, ILAE Commission on the Developing World. The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. *Epilepsia* 2001;42:136–49.
- [5] 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. <https://doi.org/10.2471/BLT.09.064147>.
- [6] Mbuha 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;49:1491–503. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01693.x>.
- [7] Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav* 2008;12:501–39. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.01.003>.
- [8] Liu J, Liu Z, Ding H, Yang X. Adherence to treatment and influencing factors in a sample of Chinese epilepsy patients. *Epileptic Disord* 2013;15:289–94. <https://doi.org/10.1684/epd.2013.0588>.
- [9] Hasiso TY, Desse TA. Adherence to treatment and factors affecting adherence of epileptic patients at Yirgalem General Hospital, Southern Ethiopia: a prospective cross-sectional study. *PLoS One* 2016;11:e0163040. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163040>.
- [10] Gabr WM, Shams MEE. Adherence to medication among outpatient adolescents with epilepsy. *Saudi Pharm J* 2015;23:33–40. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2014.05.003>.
- [11] 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.
- [12] Chapman SCE, Horne R, Chater A, Hukins D, Smithson WH. Patients' perspectives on antiepileptic medication: relationships between beliefs about medicines and adherence among patients with epilepsy in UK primary care. *Epilepsy Behav* 2014;31: 312–20. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.10.016>.
- [13] Getnet A, Woldeyohannes SM, Bekana L, Mekonen T, Fekadu W, Menberu M, et al. Antiepileptic drug nonadherence and its predictors among people with epilepsy. *Behav Neurol* 2016;2016:3189108. <https://doi.org/10.1155/2016/3189108>.
- [14] Kaddumukasa M, Kaddumukasa M, Matovu S, Katabira E. The frequency and precipitating factors for breakthrough seizures among patients with epilepsy in Uganda. *BMC Neurol* 2013;13:182. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-182>.
- [15] Hovinga CA, Asato MR, Manjunath R, Wheless JW, Phelps SJ, Sheth RD, et al. Association of non-adherence to antiepileptic drugs and seizures, quality of life, and productivity: survey of patients with epilepsy and physicians. *Epilepsy Behav* 2008; 13:316–22. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.03.009>.
- [16] Skinner HJ, Dubon-Murcia SA, Thompson AR, Medina MT, Edwards JC, Nicholas JS, et al. Adult convulsive status epilepticus in the developing country of Honduras. *Seizure* 2010;19:363–7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.05.007>.
- [17] Ettinger AB, Manjunath R, Candrilli SD, Davis KL. Prevalence and cost of nonadherence to antiepileptic drugs in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;14:324–9. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.10.021>.
- [18] Neligan A, Bell GS, Johnson AL, Goodridge DM, Shorvon SD, Sander JW. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain J Neurol* 2011;134: 388–95. <https://doi.org/10.1093/brain/awq378>.
- [19] Faught E, Duh MS, Weiner JR, Guérin A, Cunningham MC. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology* 2008;71:1572–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000319693.10338.b9>.
- [20] Cramer JA, Wang ZJ, Chang E, Powers A, Copher R, Cherepanov D, et al. Healthcare utilization and costs in adults with stable and uncontrolled epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014;31:356–62. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.09.046>.
- [21] Molugulu N, Cubblyappa KS, Vasudeva Murthy CR, Lumae L, Mruthyunjaya AT. Evaluation of self-reported medication adherence and its associated factors among

- epilepsy patients in Hospital Kuala Lumpur. *J Basic Clin Pharm* 2016;7:105–9. <https://doi.org/10.4103/0975-0105.189430>.
- [22] Goodman MJ, Durkin M, Forlenza J, Ye X, Brixner DI. Assessing adherence-based quality measures in epilepsy. *Int J Qual Health Care* 2012;24:293–300. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzs017>.
- [23] O'Rourke G, O'Brien JJ. Identifying the barriers to antiepileptic drug adherence among adults with epilepsy. *Seizure* 2017;45:160–8. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.12.006>.
- [24] Rikiri E, Crisar T, Sadzot B. Treatment compliance in epileptic patients. A frequent and complex problem. *Rev Med Liege* 2010;65.
- [25] Swelleh WM, Ibbesheh MS, Jarar IS, Taha ASA, Sawalha AF, Zyoud SH, et al. Self-reported medication adherence and treatment satisfaction in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011;21:301–5. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.04.011>.
- [26] Charan J, Biswas T. How to calculate sample size for different study designs in medical research? *Indian J Psychol Med* 2013;35:121–6. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.116232>.
- [27] Al-Hajje A, Awada S, Rachidi S, Zeln S, Bawab W, El-Hajji Z, et al. Factors affecting medication adherence in Lebanese patients with chronic diseases. *Pharm Pract* 2015;13:590. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2015.03.590>.
- [28] Preux PM. Questionnaire in a study of epilepsy in tropical countries. *Bull Soc Pathol Exot* 1990;2000;93:276–8.
- [29] Kuzmanova R, Stefanova I, Velcheva I, Stambolieva K. Translation, cross-cultural adaptation, and validation of the Bulgarian version of the Liverpool Adverse Event Profile. *Epilepsy Behav* 2014;39:88–91. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.08.124>.
- [30] Ferrari CMM, de Sousa RMC, Castro LHM. Factors associated with treatment non-adherence in patients with epilepsy in Brazil. *Seizure* 2013;22:384–9. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.02.006>.
- [31] Smithson WH, Hukins D, Buelow JM, Allgar V, Dickson J. Adherence to medicines and self-management of epilepsy: a community-based study. *Epilepsy Behav* 2013;26:109–13. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.10.021>.
- [32] Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67–74.
- [33] Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:348–54.
- [34] Moura LMVR, Carneiro TS, Cole AJ, Hsu J, Vickrey BG, Hoch DB. Association between addressing antiseizure drug side effects and patient-reported medication adherence in epilepsy. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:2197–207. <https://doi.org/10.2147/PPA.S119973>.
- [35] 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;15:504–8. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2006.06.003>.
- [36] Harimanana A, Clavel S, Chivorakul P, Perez F, Preux P-M, Barennes H. Associated factors with adherence to antiepileptic drug in the capital city of Lao PDR. *Epilepsy Res* 2013;104:158–66. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2012.10.008>.
- [37] Hawkshead J, Krousel-Wood MA. Techniques for measuring medication adherence in hypertensive patients in outpatient settings. *Dis Manag Health Out* 2007;15:109–18. <https://doi.org/10.2165/00115677-200715020-00006>.
- [38] Ahmad N, Othaman NI, Islahudin FH. Medication adherence and quality of life in epilepsy patients. *Int J Pharm Pharm Sci* 2013;5:401–4.
- [39] Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy* 2008;28:437–43. <https://doi.org/10.1592/phco.28.4.437>.
- [40] Manjunath R, Davis KL, Candrilli SD, Ettinger AB. Association of antiepileptic drug nonadherence with risk of seizures in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;14:372–8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.12.006>.
- [41] Carpentier N, Jonas J, Frismand S, Vignal J-P, Rikiri E, Baumann C, et al. Direct evidence of nonadherence to antiepileptic medication in refractory focal epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:e20–3. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03695.x>.
- [42] Samsonsen C, Reimers A, Bråthen G, Helde G, Brodtkorb E. Nonadherence to treatment causing acute hospitalizations in people with epilepsy: an observational, prospective study. *Epilepsia* 2014;55:e125–8. <https://doi.org/10.1111/epl.12801>.
- [43] Kyngäs H. Compliance with health regimens of adolescents with epilepsy. *Seizure* 2000;9:598–604. <https://doi.org/10.1053/seiz.2000.0470>.
- [44] Loisel K, Rausch JR, Modi AC. Behavioral predictors of medication adherence trajectories among youth with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015;50:103–7. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.06.040>.
- [45] Getachew H, Dekema N, Awol S, Abdi A, Mohammed M. Medication adherence in epilepsy and potential risk factors associated with non adherence in tertiary care teaching hospital in southwest Ethiopia. *Gaziantep Med J* 2014;20:59. <https://doi.org/10.5455/GMJ-30-45904>.
- [46] Shallcross AJ, Becker DA, Singh A, Friedman D, Jurd R, French JA, et al. Psychosocial factors associated with medication adherence in ethnically and socioeconomically diverse patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015;46:242–5. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.01.034>.
- [47] Lawson VL, Lyne PA, Harvey JN, Bundy CE. Understanding why people with type 1 diabetes do not attend for specialist advice: a qualitative analysis of the views of people with insulin-dependent diabetes who do not attend diabetes clinic. *J Health Psychol* 2005;10:409–23. <https://doi.org/10.1177/1359105305051426>.
- [48] Cooper C, Carpenter I, Katona C, Schroll M, Wagner C, Fialova D, et al. The AdHOC study of older adults' adherence to medication in 11 countries. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:1067–76. <https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.13.12.1067>.
- [49] Johnbull OS, Farounbi B, Adeleye AO, Ogunrin O, Uche AP. Evaluation of factors influencing medication adherence in patients with epilepsy in rural communities of Kaduna State, Nigeria. *Neurosci Med* 2011;02:299–305. <https://doi.org/10.4236/nm.2011.24039>.
- [50] Paschal AM, Rush SE, Sadler T. Factors associated with medication adherence in patients with epilepsy and recommendations for improvement. *Epilepsy Behav* 2014;31:346–50. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.10.002>.
- [51] Tan X, Pharm B, Makmor-Bakry M, Pharm M, Lau C, Tajarudin F, et al. Factors affecting adherence to antiepileptic drugs therapy in Malaysia. *Neurol Asia* 2015;7.
- [52] Birru EM, Shafi M, Geta M. Drug therapy of epileptic seizures among adult epileptic outpatients of University of Gondar Referral and Teaching Hospital, Gondar, North West Ethiopia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:3213–9. <https://doi.org/10.2147/NDT.S119030>.
- [53] Nakhutina I, Gonzalez JS, Margolis SA, Spada A, Grant A. Adherence to antiepileptic drugs and beliefs about medication among predominantly ethnic minority patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011;22:584–6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.08.007>.
- [54] Obiako OR, Sheikh TL, Kehinde JA, Iwuozu EU, Ekele N, Elonu CC, et al. Factors affecting epilepsy treatment outcomes in Nigeria. *Acta Neurol Scand* 2014;130:360–7. <https://doi.org/10.1111/ane.12275>.
- [55] Gomcell YB, Kutlu G, Cavdar I, Inan IE. Does the seizure frequency increase in Ramadan? *Seizure* 2008;17:671–6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2008.03.008>.

Conclusion générale

Une prise en charge médicamenteuse optimale de l'épilepsie nécessite des attitudes favorables de la personne vivant avec l'épilepsie face à son traitement.

Le fait que les Libanais ont tendance à avoir des attitudes erronées envers leur traitement AE montre l'importance et l'urgence de la mise en œuvre d'interventions auprès de l'État, des neurologues et des patients eux-mêmes.

Des formations éducatives pour les personnes épileptiques sont nécessaires pour améliorer leurs connaissances sur la maladie et le traitement afin d'aboutir à des attitudes favorables face à la prise médicamenteuse. La prescription des médicaments génériques à bas prix, l'adoption des schémas thérapeutiques simples, et l'explication aux patients sur la posologie du traitement, les effets indésirables possibles et les conséquences des mauvaises attitudes sur leur santé sont des étapes nécessaires pour améliorer les attitudes des personnes épileptiques.

En plus, des interventions par le Ministère de Santé devraient être menées pour assurer une disponibilité des agences de financement pour toute la population libanaise et pour diminuer les coûts des nouveaux AE ayant un meilleur profil PK afin de favoriser leur accessibilité pour tous les patients indépendamment de leur statut socio-économique. Ces interventions peuvent jouer un rôle dans l'amélioration de l'état de santé et de la QV de ces patients.

Chapitre V.
Aspects psychosociaux :
Qualité de vie et stigma
(Étude 4)

Chapitre V. Aspects psychosociaux : Qualité de vie et stigma

Dans la littérature, plusieurs problèmes psychosociaux ont été associés à l'épilepsie. Ces paramètres évalués dans le monde et au niveau des pays arabes seront détaillés dans ce chapitre. Par la suite, les résultats de notre étude épidémiologique réalisée en 2018 dans la population Libanaise est présentée ; avec en objectif principal l'évaluation de la QV et du stigma des personnes épileptiques et en objectif secondaire l'identification des facteurs associés à ces paramètres.

V.1. Contexte

L'épilepsie a de divers conséquences sociales et psychologiques (van Andel et al., 2009). Les crises épileptiques provoquent de brèves périodes de perturbation qui peuvent inclure une distorsion corporelle avec une perte de conscience. La récurrence des crises est imprévisible, générant de l'anxiété chez la personne épileptique (Ronen, Streiner & Rosenbaum, 2003).

Cette maladie s'accompagne souvent d'une incapacité physique et cognitive limitant l'indépendance, la possibilité d'avoir un emploi et des activités sociales (Räty & Wilde Larsson, 2007; Smeets et al., 2007).

Il est important d'évaluer la QV des personnes épileptiques compte-tenu de l'impact des aspects culturels, ethniques et économiques lié à la QV.

Ces types d'études sont nécessaires pour les professionnels de santé pour permettre la mise en œuvre de programmes d'intervention adaptés.

V.1.1. Qualité de vie

Le traitement de l'épilepsie ne peut pas se limiter à une réduction des crises, mais devrait également considérer les aspects liés à la QV, car cette maladie peut avoir des répercussions majeures sur la vie quotidienne des personnes vivant avec l'épilepsie.

La QV est considérée comme une mesure importante pour les soins de santé [100]. Selon l'OMS la QV est définie comme : « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes» (WHO, 1996).

L'épilepsie se caractérise par des crises imprévisibles, éventuellement associées à une perte de conscience, à l'origine de troubles psychosociaux en l'absence de traitement adapté. Cela peut empêcher la personne épileptique de conduire, de se marier ou d'avoir un emploi et mener à terme à une stigmatisation (Loring, Meador & Lee, 2004).

Les résultats d'une prise en charge adéquate de l'épilepsie ont été traditionnellement évalués par la fréquence des crises, le contrôle de l'épilepsie, la durée de la maladie, le nombre et les effets indésirables des médicaments AE (Thomas et al., 2005; Ben-Menachem et al., 2010). Cependant, les problèmes psychosociaux sont considérés comme de véritables barrières pour un traitement approprié (Hermann & Jacoby, 2009). Aussi, la QV est un autre paramètre permettant d'évaluer l'état de santé de la personne épileptique (Melikyan et al., 2012).

L'évaluation de la QV aide également à identifier la gravité des crises (Vickrey et al., 2000) et les effets des AE (Gilliam et al., 2004; Birbeck et al., 2007). L'épilepsie peut être associée à des comorbidités psychiatriques qui peuvent également avoir un impact négatif sur la QV (Kanner, 2006; Schachter, 2006). Par conséquent, les objectifs thérapeutiques sont : un contrôle de l'épilepsie, une absence d'effets indésirables et une meilleure QV (Perucca & Tomson, 2011; Privitera & Ficker, 2004). L'amélioration de la QV est un indicateur primordial pour évaluer l'adéquation du traitement de la personne épileptique.

Les personnes épileptiques en Europe et en Amérique du Nord souffrent généralement d'une mauvaise QV (Buck et al., 1999; Stavem, Loge & Kaasa, 2000). Malgré les données d'une prévalence élevée en Afrique (Meinardi et al., 2001), peu d'études sont publiées sur la QV dans ces populations (Mrabet et al., 2004).

Une revue de la littérature a été menée sur les paramètres mesurant les aspects psychosociaux de l'épilepsie dans les pays Arabes (Al-Khateeb & Al-Khateeb, 2014). Cette

étude a montré un niveau élevé de dépression et d'anxiété, un déclin de la fonction cognitive, des problèmes de comportements, un dysfonctionnement sexuel avec des scores de QV faibles dans la majorité des études (Al-Khateeb & Al-Khateeb, 2014).

Des études ont montré une QV relativement faible chez les patients épileptiques en Tunisie, au Moyen-Orient, en Iraq, en Thaïlande et en Russie (Mrabet et al., 2004; Baker et al., 2005; Shakir & Al-Asadi, 2012; Phabphal et al., 2009; Guekht et al., 2007).

Selon une étude réalisée dans 10 régions du Moyen-Orient (Baker et al., 2005), Oman était le pays ayant présenté le score global de QV le plus faible. Le Bahreïn, le Liban et le Qatar ont présenté le score le plus élevé dans les différents domaines de l'échelle SF-36 (*36-Item Short Form Survey*).

Une revue systématique des études réalisées dans 9 pays arabes a montré que la QV des personnes épileptiques était généralement faible (Al-Khateeb & Al-Khateeb, 2014).

Il apparaît que la QV est plus faible chez les personnes épileptiques par rapport à la population générale (Villeneuve, 2004). Elle est soit comparable, soit plus faible que la QV des patients présentant d'autres maladies chroniques. Dès que l'épilepsie est contrôlée, la QV des personnes épileptiques est similaire à celle des personnes en bonne santé (Guekht et al., 2007) .

Plus spécifiquement, au Liban, des études sur la QV ont été menées seulement chez les personnes épileptiques ayant subi une chirurgie. Malgré la présence d'une étude évaluant la QV des personnes épileptiques en 2005 (Baker et al., 2005), l'évaluation des facteurs spécifiques pouvant affecter leur QV n'a pas été réalisé. Depuis cette date, plusieurs facteurs politiques, sociaux et économiques ont évolué au Liban ayant potentiellement des impacts différents sur la QV.

V.1.2. Échelles de mesure de la qualité de vie

Plusieurs échelles sont utilisées pour évaluer la QV. Certaines sont génériques non spécifiques pour l'épilepsie: SF-12, SF-36, EuroQoL-EQ-5D ; et d'autres sont des échelles spécifiques à l'épilepsie comme le QOLIE-89, QOLIE-31, QOLIE-10. En comparant ces

types d'échelles, les résultats des études ont montré que les échelles spécifiques à l'épilepsie avaient des indices de réactivité supérieurs que les échelles généraux. Les coefficients de fiabilité des sous-échelles du SF-36 variaient entre 0,73 et 0,92 (Jacoby et al., 1999). Le QOLIE-89 est une échelle évaluant la QV des personnes épileptiques, et inclut les sept sous-échelles du SF-36, avec des questions spécifiques à l'épilepsie. Le QOLIE-31 et le QOLIE-10 sont formés de 7 sous-échelles liées à l'épilepsie, avec un coefficient de fiabilité allant de 0,77 à 0,85 (Cramer et al., 1998), et de 0,48 à 0,51 respectivement (Cramer et al., 1996). Le QOLIE-10 est plus court et est rempli en quelques minutes ; il est le plus rapide et économique à réaliser.

V.1.3. Stigmatisation

La stigmatisation est une conséquence psychosociale majeure de nombreuses maladies chroniques, y compris l'épilepsie, conduisant à l'isolement social (Thomas & Nair, 2011) et affectant, de fait, la QV des patients (Smeets et al., 2007; Jacoby, 2008).

L'épilepsie est capable de restreindre les activités de la personne épileptique, compromettre sa capacité professionnelle, son éducation, ainsi que son intégration sociale. Dans ce contexte, de nombreux patients épileptiques choisissent de ne pas déclarer leur épilepsie pour atténuer ces effets sociaux (Rhodes et al., 2008). Le manque d'informations sur la maladie conduit aussi à la stigmatisation (Zanni, Matsukura & Maia Filho, 2012), ce qui contribue à dissimuler la maladie et à diminuer l'observance au traitement (Inzlicht, McKay & Aronson, 2006). Les conséquences sociales et culturelles, les fausses croyances, la méconnaissance de la maladie ainsi que les perceptions erronées sur la contagiosité de la maladie jouent un rôle supplémentaire dans l'impact sur la vie quotidienne (Cramer et al., 1996).

Des études en Équateur, Corée et dans un état du sud-ouest des États-Unis, l'Arizona, ont montré que 50 à 70% des personnes épileptiques se sentaient stigmatisées (Sleeth et al., 2016; Lee et al., 2016; Luna et al., 2017). Dans la région arabe qui affiche un score global de QV assez faible, la stigmatisation est à l'origine des problèmes psychosociaux majeurs

auxquels doit faire face la personne épileptique (Al-Khateeb & Al-Khateeb, 2014). Un taux élevé de stigmatisation a été observé à Oman, alors qu'en Jordanie la stigmatisation était faible (Baker et al., 2005).

D'après plusieurs études réalisées aux États-Unis (Dilorio et al., 2003), en Chine (Li et al., 2010), en Zambie (Atadzhanov et al., 2010), au Vietnam (Aydemir et al., 2009), ainsi que dans plusieurs pays européens (Baker et al., 2000) et au Moyen-Orient (Baker et al., 2005), la stigmatisation liée à l'épilepsie demeure un lourd fardeau pour les patients. Néanmoins, les facteurs associés au stigma au Liban n'ont pas été étudiés.

L'identification de ces facteurs peut aider à préciser les domaines dans lesquels des interventions peuvent être ciblées afin d'améliorer la QV des personnes épileptiques.

Plusieurs facteurs peuvent affecter cette QV (Mrabet et al., 2004; Guekht et al., 2007):

- les caractéristiques cliniques telles que la fréquence des crises, leur gravité, l'antériorité de l'épilepsie, le niveau de contrôle, le type et nombre de comorbidités,
- les caractéristiques liées aux AE avec leurs effets indésirables, ainsi que l'observance médicamenteuse,
- les variables sociodémographiques telles que la profession, l'éducation, l'état civil.

L'utilisation des médicaments AE est fréquemment associée à des effets indésirables tels que les réactions idiosyncrasiques et les effets neurocognitifs. Plusieurs études révèlent que ces effets (en particulier les troubles cognitifs et neurologiques) influencent d'une manière significative la QV des personnes épileptiques ainsi que la stigmatisation (Sanyal & Roy, 2004; Baker et al., 1997).

La dépression contribue à une mauvaise QV chez les personnes épileptiques (Szaflarski & Szaflarski, 2004; Cramer et al., 2003), et est un indicateur prédictif de la QV chez les patients ayant une épilepsie pharmaco-résistante (Boylan et al., 2004). Ces données ont été obtenues principalement aux États-Unis et en Europe occidentale.

V.2. Étude 4 : Objectifs

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la QV et la stigmatisation des personnes épileptiques et l'objectif secondaire était d'identifier les facteurs associés à ces deux paramètres.

V.3. Méthode

V.3.1. Type de l'étude

Il s'agissait d'une étude épidémiologique, observationnelle, transversale qui s'est déroulée dès le Janvier 2018 au Janvier 2019, auprès des personnes épileptiques recrutées dans l'Étude 1 sur l'évaluation des facteurs de risque.

V.3.2. Calcul de la taille de l'échantillon

Le calcul de la taille de l'échantillon a été basé sur la formule : $n = Z^2 * \frac{p(1-p)}{i^2}$;

où Z est le niveau de confiance selon la loi normale centrée réduite ($Z = 1,96$ pour un niveau de confiance de 95%), p est la proportion estimée de la population qui présente la caractéristique, et i est la précision absolue désirée sur la prévalence attendue (Charan & Biswas, 2013).

Une étude réalisée avec les personnes épileptiques Libanaises n'indiquait pas le pourcentage de personnes ayant une meilleure QV; elle indiquait seulement les moyenne des scores de différents domaines du SF-36 (entre 62,2% et 86,2%) (Baker et al., 2005). Par conséquent, le pourcentage a été estimé égal à 50% pour les deux objectifs de notre étude. D'après la formule donnée, un nombre minimal de 384 personnes épileptiques avec une précision de 5%, était nécessaire.

V.3.3. Population de l'étude

Les sujets inclus dans cette étude étaient les mêmes que ceux recrutés pour l'Étude 1 avec les mêmes critères déjà précisés (III.3.4.1.). Les personnes épileptiques libanaises adultes,

ayant donné leur consentement ont été incluses sous réserve d'avoir été diagnostiqués épileptiques par un neurologue et d'être sous traitement AE depuis au moins 1 mois pour pouvoir évaluer leur QV. Les personnes ayant un retard mental et les femmes enceintes n'étaient pas incluses.

V.3.4. Collecte des données

Dans cette étude, deux sections ont été ajoutées au questionnaire, où la personne épileptique a répondu lui-même à ces questions:

- Qualité de vie des personnes épileptiques évaluée par l'échelle : QOLIE-10 (Cramer et al., 1996, 1998);
- Stigmatisation par l'entourage évaluée par l'échelle de *Jacoby* (Jacoby et al., 1996), avec des questions en relation avec le stigma concernant les connaissances des personnes épileptiques sur la cause et la contagiosité de l'épilepsie, et leurs attitudes au niveau de la vie sociale.

V.3.5. Échelles de mesure

V.3.5.1. Qualité de vie

L'échelle utilisée pour évaluer la QV était le QOLIE-10. C'est l'un des outils pour évaluer la QV des personnes épileptiques âgés de 18 ans et plus. Elle est composée de 10 questions dérivées des 7 catégories de l'échelle QOLIE-31 (Cramer et al., 1996, 1998):

- cinq catégories correspondant à un élément de chaque sous-échelle du QOLIE-31 (inquiétude sur la survenue de crises, qualité de vie globale, bien-être émotionnel, énergie et fatigue, fonction cognitive) ;
- une catégorie comprenant deux questions concernant les effets des médicaments (effets physiques et mentaux) ;
- la dernière catégorie comprenant trois éléments sur l'activité sociale (conduite automobile, travail, limites sociales).

Les réponses étaient sous la forme d'une échelle de Likert. Trois questions (numéro 2, 3 et 9) présentaient des réponses opposées, nécessitant une inversion de notation lors du calcul du score. Toutes les réponses positives étaient représentées par des chiffres faibles et toutes les réponses négatives par des chiffres élevés. Les réponses à tous les éléments ont été codées selon un score total allant de 10 à 51, en se basant sur le calcul du score QOLIE-10 de l'Académie Américaine de Neurologie (American Academy of Neurology). Les personnes épileptiques avec des scores bas présentent moins de problèmes et ainsi une meilleure QV. Inversement, un score plus élevé indique une mauvaise qualité de vie (Cramer et al., 1996; American Academy of Neurology).

V.3.5.2. Stigma

L'échelle de Jacoby est une échelle validée pour l'évaluation de la stigmatisation (Jacoby et al., 1996). Elle se compose de trois questions adressées aux sujets épileptiques: si les autres sont inconfortables avec eux, s'ils les considèrent inférieurs à eux et s'ils sont évités par les autres. Si la réponse était « Oui », elle est codée par 1, et si « Non » elle est codée par 0. Le score obtenu variait de 0 à 3. Une personne épileptique était considérée comme non stigmatisée si elle avait répondu "Non" à toutes les questions et avait présenté un score égal à 0. Un niveau élevé de stigmatisation était défini par un score égal à 3, si le participant a répondu par « Oui » à toutes les questions. Quatre niveaux de stigmatisation ont été établies: non stigmatisé (score = 0), stigmatisation légère (score = 1), stigmatisation modérée (score = 2) et stigmatisation élevée (score = 3). L'échelle de Jacoby a été validée et utilisée chez des personnes épileptiques Libanaises, en se basant sur une étude réalisée dans 10 pays du Moyen-Orient (Baker et al., 2005).

V.3.6. Analyses statistiques

Les données collectées ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS version 20. L'analyse descriptive a été réalisée en utilisant la fréquence pour les variables qualitatives et la moyenne / écart-type pour les variables quantitatives.

Pour l'analyse comparative, les tests de Student et d'Anova ont été utilisés pour comparer les moyennes, tandis que les tests de chi-2 et Fisher exact ont été utilisés pour la comparaison des variables qualitatives dichotomiques ou nominales. Le test de Corrélation de Pearson a été choisi pour les variables continues. Les variables ayant une valeur $p < 0,2$ dans l'analyse univariée ont été sélectionnées dans l'analyse multivariée.

Par la suite, une régression linéaire a été réalisée pour déterminer les facteurs associés à la QV, en utilisant le «score total QOLIE-10» comme variable dépendante continue. D'autre part, une régression logistique a été effectuée pour identifier les facteurs associés à la stigmatisation en utilisant «Stigmatisé: oui / non» comme variable dépendante binaire.

Une valeur de $p \leq 0,05$ était considérée comme statistiquement significative dans toute l'étude. La significativité statistique des résultats a été déterminée selon un intervalle de confiance à 95%.

La cohérence interne des échelles utilisées (QOLIE-10, Jacoby) a été analysée à l'aide du coefficient alpha de Cronbach. La valeur doit être $\geq 0,40$ et plus le chiffre s'approche de 1, plus la cohérence est bonne. La valeur de l'alpha de Cronbach était supérieure à 0,5 pour les deux échelles (0,51 pour l'échelle QOLIE-10; 0,89 pour l'échelle de Jacoby). Le questionnaire a donc été considéré comme fiable.

V.4. Résultats et Discussion : “Article 4: Quality of life and Stigma in Lebanese People with Epilepsy”

Cette étude fait l'objet d'une publication. L'article est rédigé en anglais.

Abstract

Background: Epilepsy is one of the most important public health problems, which can affect people with epilepsy (PWE), their families and society. It is among the more stigmatizing diseases leading to a negative impact on the quality of life (QoL) of PWE. Assessment of the QoL and stigma in PWE reflects the outcome of their disease, in order to improve the management of epilepsy. Due to a limited information, this study aims primarily to evaluate QoL and stigma in Lebanese PWE, and secondarily, to identify factors affecting these parameters.

Method: A cross-sectional study was done in Greater Beirut during a one-year period. PWE were interviewed using a standardized questionnaire. Quality of life was evaluated by the Quality of Life in Epilepsy Inventory-10 (QOLIE-10), and the stigma by Jacoby scale. Multivariate analyses were used to identify associated factors with QoL and stigma.

Results: Four hundred four PWE were recruited in this study. A mean of QOLIE-10 score was 26.9 ± 11.3 , and 47.8% of PWE felt stigmatized. Linear regression analysis showed that presence of comorbidities, side effects, polytherapy, and stigmatization were the major factors associated with a poor QoL. Logistic regression analysis showed that low level of QoL, and side effects of antiepileptic drugs were associated with a high level of stigma.

Conclusions: An appropriate treatment based on a monotherapy can reduce the risk of side effects. In turn, this can improve QoL of PWE, and decrease a stigma. Furthermore, the management of depression by specialists is an essential step to improve QoL of Lebanese PWE. Education programs, treatment, and information about epilepsy and treatment play also a major role in reducing stigma.

Keywords: Epilepsy; Antiepileptic drugs; Quality of Life; Stigma; Lebanon.

1. Introduction

Epilepsy is a neurological disorder that affects more than 70 million people worldwide, of whom 80% of people with epilepsy (PWE) living in developing countries [1]. Epilepsy is characterized by unpredictable symptoms such as a loss of consciousness, and is associated with considerable psychological consequences [2]. It is evident that epilepsy constitutes one of the most important public health problems, which can affect PWE, their families and society [3].

PWE may fear to go alone outside their homes due to the risk to have a seizure in public [4]. This can prevent PWE from driving, getting married, or having an employment, and this leads to stigma [5]. These consequences affect negatively the quality of life (QoL) of PWE [6]. Improvement of the QoL is one of the goals of epilepsy management [7,8]. Assessment of this QoL is a tool to identify the severity of seizures [9], and to evaluate the effect of antiepileptic drugs (AED) on PWE [10–12].

As demonstrated by previous studies, QoL is lower among PWE, compared to the general population [13]. In Europe and North America, PWE had a poor QoL [14,15]. Despite data of a high prevalence in Africa [16], few studies are published on the QoL in these populations [17]. In Arab world, a low score of QoL was detected in most studies [18]. Socio-demographic (education, profession, marital status) and clinical (onset, duration, type, frequency of seizures, medication) factors affect the QoL of PWE, as well as the stigma [19,20].

On the other hand, stigma is a major psychosocial consequence of many chronic diseases, including epilepsy, leading to social isolation of PWE. Many studies have indicated that 50 to 70% of PWE feel stigmatized [21–23]. Social stigma of PWE occurred in developed and developing regions [24,25]. Lack of information about epilepsy leads to stigma [26], contributes to hiding the disease, and decreases medication adherence [27]. The perceptions

and knowledge of PWE about their disease play an additional role to evaluate the consequences of epilepsy on their daily functions [28].

Psychiatric comorbidities, including anxiety and depression, are more frequent in PWE who felt stigmatized [29,30]. The factors contributing to a stigma vary by country and culture: seizure severity, social support, QoL, and depression [29,31,32].

In the Arab region, stigma is among major psychosocial problems facing PWE, who have low overall QoL scores [18]. In a previous study done in 10 Middle East regions in 2005, including Lebanon, the QoL was evaluated using 36-Item Short Form Survey (SF-36) [24]. However, factors affecting this QoL of Lebanese PWE were not assessed. Information regarding QoL and stigma in Lebanese PWE was limited. Due to this knowledge gap, the first objective of this study was to evaluate QoL and stigma in Lebanese PWE. The secondary objective was to identify factors affecting these parameters.

2. Materials and method

2.1. Study design

A cross-sectional study was conducted between January 15th 2018, and January 15th 2019 in Greater Beirut (Beirut City and suburbs) (Figure 1). During one year period, 35 neurologist's clinics (private, hospitals, and medical centers) were visited by investigator to recruit PWE from different Lebanese regions.



Fig.1. Location of the study

2.2. Study population

The minimal sample size estimated was 384 patients using a 95% for confidence interval (CI), 5% for precision error [33], and 50% was the estimated percentage of PWE having better QoL and not stigmatized, due to a lack of data in previous studies. A previous study done with

Lebanese PWE [24] did not indicate the percentage of people who had a better QoL; it only showed the means of SF-36 domain scores (between 62.2% and 86.2%). Therefore we choose a lower percentage (50%) to achieve the two objectives of our study.

Lebanese PWE aged 18 years old and above, diagnosed as epileptic for at least one month by a neurologist, and consenting to participate were included. However, people who presented mental retardation or intellectual disability (based on medical history in medical records) which can limit their communication, and pregnant women were not included.

2.3. Data collection

Face to face interview was conducted with PWE during 15 minutes, using the standardized questionnaire for investigation of epilepsy [34].

The questionnaire was divided into six parts:

- Socio-demographic characteristics: age, gender, region of residence, habitat, marital status, education level, profession, number of persons who worked per family and monthly income.
- History of epilepsy: duration of disease, age of epilepsy onset, presence of active epilepsy (defined by the presence of seizures in the last 5 years), controlled epilepsy (no seizure in the last 6 months referred to other studies [30,31]), seizure type (simple partial/focal, complex partial/focal, tonic clonic, myoclonic, atonic, absence), epilepsy etiology (symptomatic/structural-metabolic, idiopathic/genetic, cryptogenic/unknown) [37,38].
- Treatment and health status: type and number of AED, side effects due of AED (such as tiredness, agitation, nervousness, headache, difficulty paying attention, memory problems, tremor, disturbed sleep, disturbed vision, rash, weight gain/loss, upset stomach), and presence of comorbidities (presence of one or more chronic diseases other than epilepsy).

- Compliance towards AED evaluated by the 4-items Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) [39].

- Quality of Life evaluated by the QOLIE-10 [28].

- Stigma evaluated by Jacoby scale [40]. In this part, some questions that may be related to stigma have been added: knowledge of PWE about the cause of epilepsy, if epilepsy is contagious, if it can be treated, if PWE receive advices, if they participate to social activities, and if they contact people without epilepsy to talk about their epilepsy with others.

Based on medical records: history of epilepsy, treatment, and health status were extracted from each medical file.

According to recommendations about the evaluation of QoL, the questionnaire was administered to PWE before the consultation in a private setting [41].

2.4. Measuring instruments and judging criteria

2.4.1. Medication adherence scale

The MMAS-4 is a standardized validated questionnaire to evaluate self-reported attitudes to medication. It consists of 4 items with four “Yes/No” questions. This scale measures both intentional and unintentional adherence: forgetting, carelessness, stopping the drug if feeling better or worse [39]. Based on previous studies [35,42,43], 0 point was count if a response was “Yes” and 1 point if “No”. A total score range from 0 to 4. The PWE with a score equal to 4 were adherent to AED, however, a score <4 was considered non-adherent.

2.4.2. Quality of Life scale

The QOLIE-10 is one of the validated tools to evaluate QoL in PWE aged 18 years and above. It includes 10 questions derived from seven categories of QOLIE-31 [28,44]: seizure worry, overall QoL, emotional well-being, energy/fatigue, cognitive functioning, effects of medication (mental and physical effects), social activity (drive, work and social limits).

The responses are in Likert style: All, most, a good bit, some, a little, none/of the time. Three questions have opposite response sets, requiring reverse-scoring. All positive responses are lower numbers, and all negative responses are higher numbers. Responses of all items were coded to a total score ranging from 10 to 51, based on QOLIE-10 Scoring Calculator for the American Academy of Neurology [45,46]. A patient who had a low score indicated he had a better QoL; and conversely a high score indicated a poor QoL [28,45].

2.4.3. Stigma scale

Jacoby's stigma scale was a validated scale to assess felt stigma among PWE [40]. It includes 3 questions: if other people were uncomfortable with PWE, if they treat them as inferior; and if they prefer to avoid them. If a response was "Yes", it was coded 1 and if "No", it was coded 0. A score ranged from 0 to 3. Non-stigmatized was defined by a score equal to zero when patient responded "No" to all questions. A high level of stigma was represented by a score equal to 3, if participant respond "Yes" to all questions. Four categories were established: no stigma (score =0), mild (score=1), moderate (score=2), and severe (score=3). Jacoby scale has been validated and used previously in PWE in Lebanon, referred to a study done in 10 middle eastern countries [24].

2.5. Translation of questionnaires, scales and forms

A questionnaire including three scales used in this study was translated into Arabic, the local language to elicit questions and responses. The translation and cultural adaptation was based on the WHO process [47]: forward-translations and back-translations. A translation into Arabic was done by two bilingual independent individuals. A comparison was done to detect any inconsistency between the two Arabic versions. A back translation was done by a third individual unaware of the original English version. The back translated and the original

versions were compared to resolve any discrepancy. A pretest was conducted with 20 patients not included in the final sample.

2.6. Statistical analysis

Data collected was analyzed using SPSS version 20. Descriptive analysis was carried using percentage /frequency for qualitative variables, and mean /standard deviation for quantitative variables. Cronbach's alpha was calculated to evaluate reliability of each translated Arabic scale. A value of Cronbach's alpha was greater than 0.5 for the three scales (0.73 for MMAS-4; 0.51 for QOLIE-10; 0.89 for Jacoby scale); this showed that the questionnaire was considered as reliable.

Student t-test and one-way ANOVA were used to compare means. Chi square and Fisher's exact were used to compare percentages between groups. Based on results of univariate analysis, variables having p-value <0.2 were selected into multivariable analysis. A backward linear regression was built to determine factors associated with QoL, using "total QOLIE-10 score" as a dependent variable. On another hand, a backward logistic regression was done to identify factors associated with stigma using "stigmatized: yes/no" as a dependent variable. The statistical significance of the results was determined according to 95% confidence intervals. A p-value ≤ 0.05 was considered statistically significant throughout the study.

3. Results

3.1. Socio-demographic characteristics

Four hundred and four PWE were recruited in this study. The majority of this population were males (51.2%), married (46.3%), unemployed (59.9%), and with a low level of education (25.7% were illiterate and 22.8% had a primary level) (Table 1).

Table 1: Socio-demographic characteristics of PWE

Variables	Mean ± SD
Age	38.4 ± 15.7
Number of workers/ family	1.3 ± 1.0
	n (%)
Gender	
Male	207 (51.2)
Female	197 (48.8)
Region of residence	
Beirut	189 (46.8)
Bekaa	43 (10.6)
Mount Lebanon	104 (25.7)
South	52 (12.9)
North	7 (1.7)
Out Lebanon	9 (2.2)
Habitat	
Urban	319 (79.0)
Rural	85 (21.0)
Education level	
Illiterate	104 (25.7)
Primary	92 (22.8)
Intermediate	63 (15.6)
Secondary	56 (13.9)
University	89 (22.0)
Marital status	
Married	187 (46.3)
Single	161 (39.9)
Divorced	31 (7.7)
Widowed	25 (6.2)
Occupation	
Unemployed	240 (59.4)
Employed/ Self-employed	164 (40.6)
Medical Insurance	
Yes	242 (59.9)
No	162 (40.1)

3.2. History of epilepsy and health status

Active epilepsy was present in 81.4% of this population. Uncontrolled epilepsy was detected in more than half of PWE (53.7%) recruited in this study. Focal epilepsy was the most prevalent type present in Lebanese PWE (52.2%). Symptomatic etiology (trauma, infection, tumor, stroke) was present in 53% of cases. Furthermore, more than half of participants had comorbidities (54.5%) (Table 2). Depression and anxiety were the major comorbidities present in a quarter of this population.

3.3. Antiepileptic medication and compliance

Sodium valproate was the most common AED prescribed on mono- and polytherapy (49.0%). More than one AED per day was prescribed for 42.3% of PWE. Side effects due to AED appeared in 51.0% of PWE (Table 2). Tiredness and drowsiness were the major side effects experienced by PWE. Among 404 PWE recruited in this study, only 141 (34.9%) were adherent to the treatment (Table 2).

Table 2: History of epilepsy, health status and medication

Variables	Mean ± SD
Age of epilepsy onset	26.5 ± 18.8
Duration of epilepsy	12.3 ± 12.1
	n (%)
Presence of comorbidities	
Yes	220 (54.5)
No	184 (45.5)
Controlled epilepsy	
Yes	187 (46.3)
No	217 (53.7)
Active epilepsy	
Yes	329 (81.4)
No	75 (18.6)
Seizure type	
Simple partial/focal	66 (16.3)
Complex partial/focal	145 (35.9)
Secondary generalized	48 (11.9)
Generalized tonic clonic	124 (30.7)
Generalized myoclonic	24 (5.9)
Generalized atonic	3 (0.7)
Absence	33 (8.2)
Others	1 (0.2)
Epilepsy etiology	
Cryptogenic/unknown + Idiopathic/genetic	190 (47)
Symptomatic/structural-metabolic	214 (53)
Experiencing of side effects	
Yes	206 (51.0)
No	198 (49.0)
Antiepileptic Therapy	
Monotherapy	233 (57.7)
Polytherapy	171 (42.3)
Medication adherence	
Adherent	141 (34.9)
Non-adherent	263 (65.1)
Cause of epilepsy	
Neurological disorder that can be inherited	219 (54.2)
Mental	70 (17.3)
Only hereditary	27 (6.7)
Don't know	88 (21.8)
Epilepsy is contagious	
Yes	19 (4.7)
No	298 (73.8)
Don't know	87 (21.5)

3.4. Levels of stigma in PWE

Among 404 PWE, 193 (47.8%) felt stigmatized (mild, moderate, high stigma), and 211 (52.2%) were non stigmatized. The responses of each question in Jacoby scale are shown in Table 3. The PWE who felt uncomfortable, were treated by other people as inferior, and were avoided by others were significantly more stigmatized (Table 3).

Table 3: Distribution of Jacoby scale's answers and association with the stigma

	n (%)	Stigmatized	Non-stigmatized	p-value
1.Uncomfortable with them				
Yes	184 (45.5)	184 (95.3)	0 (0)	<0.001
No	220 (54.5)	9 (4.7)	211 (100)	
2. Treat them as inferior				
Yes	118 (29.2)	118 (61.1)	0 (0)	<0.001
No	286 (70.8)	75 (38.9)	211 (100)	
3. Prefer to avoid them				
Yes	159 (39.4)	159 (82.4)	0 (0)	<0.001
No	245 (60.6)	34 (17.6)	211 (100)	

The distribution of the stigma levels (mild, moderate, severe) was reported in Figure 2.

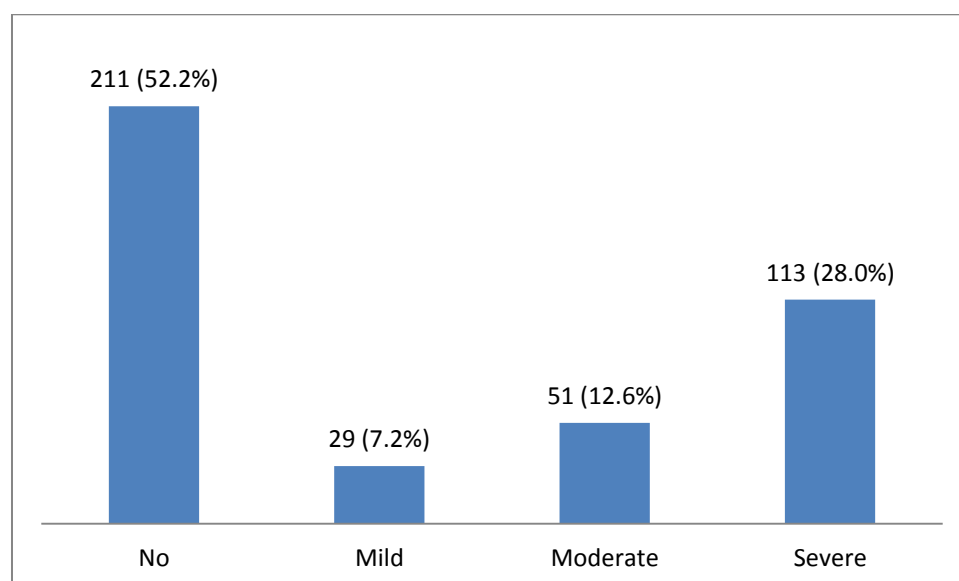


Fig.2. Distribution of the stigma levels

3.5. QOL and factors associated

The mean QOLIE-10 score was 26.9 ± 11.3 , ranging from 10 to 51. The linear regression showed that controlled epilepsy (Beta = -1.92, p=0.050), high number of workers per family

(Beta = -3.36, $p=0.001$), and female gender (Beta = -1.99, $p=0.050$) were associated with a low QOLIE-10 score (i.e. a better QoL) (Table 4).

However, the linear regression showed that stigma would significantly increase the QOLIE-10 score (Beta = 8.66, $p<0.001$). Furthermore, presence of comorbidities (Beta = 2.51, $p=0.020$), experience of side effects (Beta = 2.81, $p=0.004$), polytherapy (Beta = 3.02, $p=0.003$), and older age (Beta = 0.08, $p=0.020$) were associated with a high QOLIE-10 score (i.e. a poor QoL) (Table 4).

Table 4: Factors associated with Quality of Life of PWE

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis				
	QoL	p-value	Unstandardized coefficients	Standardized coefficients	p-value		
	Mean ± SD		Beta	SD			
Gender	Male	27.8 ± 11.9	0.100	-1.99	1.02	-0.09	0.050
	Female	25.9 ± 10.6					
Region of residence	Beirut	27.3 ± 10.7					
	Bekaa	27.2 ± 12.9					
	Mount Lebanon	26.3 ± 11.3	0.100	-2.82	1.47	-0.08	0.060
	South	25.7 ± 11.1					
	North	37.7 ± 4.2					
	Out Lebanon	23.3 ± 17.4					
Habitat	Urban	27.1 ± 11.3					
	Rural	26.1 ± 11.4	0.500				
Education level	Illiterate	29.1 ± 11.4					
	Primary	29.6 ± 11.9					
	Intermediate	25.3 ± 10.6	0.001	-	-	-	-
	Secondary	24.6 ± 10.6					
	University	26.9 ± 11.3					
Marital status	Married	26.0 ± 10.8					
	Single	27.8 ± 11.7	0.500				
	Divorced	27.8 ± 13.1					
	Widowed	26.7 ± 9.8					
Occupation	Unemployed	28.3 ± 11.6	0.002	-	-	-	-
	Employed/ Self-employed	24.8 ± 10.5					
Medical Insurance	Yes	26.4 ± 11.1	0.300				
	No	27.7 ± 11.6					
Presence of comorbidities	Yes	28.2 ± 10.9	0.010	2.51	1.04	0.11	0.020
	No	25.4 ± 11.6					
Controlled epilepsy	Yes	25.1 ± 10.7	0.003	-1.92	0.99	-0.09	0.050
	No	28.4 ± 11.6					
Seizures in the last 5 years	Yes	27.3 ± 11.4	0.200				
	No	25.3 ± 10.7					
Experiencing of side effects	Yes	28.9 ± 10.6	<0.001	2.81	0.98	0.13	0.004
	No	24.8 ± 11.6					
Antiepileptic Therapy (Number of AED/day)	Monotherapy	25.1 ± 10.9	<0.001	3.02	0.99	0.13	0.003
	Polytherapy	29.3 ± 11.4					
Stigmatized	Yes	31.8 ± 11.5	<0.001	8.66	0.99	0.38	<0.001
	No	22.4 ± 9.1					
Medication adherence	Adherent	23.7 ± 10.4	<0.001	-	-	-	-
	Non-adherent	28.6 ± 11.4					
			Pearson Correlation	p-value			
Age			0.1	0.04	0.08	0.03	0.020
Number of workers/ family			-0.08	0.1	-3.36	1.01	-0.15
Age of epilepsy onset			0.05	0.3			
Duration of epilepsy			0.05	0.3			

3.6. Factors associated with stigma

The majority of participants knew that epilepsy is a neurological disorder that can be inherited (54.2%), and non-contagious disease (73.8%) (Table 1). The PWE who were non-stigmatized participated in social activities (84.8%), and contacted people without epilepsy to talk about epilepsy (70.6%) (Table 5).

Presence of comorbidities (OR=0.40; 95%CI 0.20-0.90), and contact between PWE and people without epilepsy to talk about epilepsy (OR=0.07; 95%CI 0.03-0.15) were associated with a low level of stigma.

Oppositely, a poor QoL (OR=1.05; 95%CI 1.02-1.09), and experiencing of side effects (OR=2.02; 95%CI 1.02-4.01) were associated with a high level of stigma (Table 5).

Table 5: Factors associated with Stigma of PWE

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis			
		Stigmatized n (%)	Non stigmatized n (%)	p-value	OR	CI	p-value
Gender	Male	104 (53.9)	103 (48.8)	0.300			
	Female	89 (46.1)	108 (51.2)				
Habitat	Urban	155 (80.3)	164 (77.7)	0.500			
	Rural	38 (19.7)	47 (22.3)				
Education level	Illiterate	54 (28.0)	50 (23.7)	0.200			
	Primary	50 (25.9)	42 (19.9)				
	Intermediate	29 (15.0)	34 (16.1)				
	Secondary	20 (10.4)	36 (17.1)				
	University	40 (20.7)	49 (23.2)				
Marital status	Married	80 (41.5)	107 (50.7)	0.070	-	-	-
	Single	85 (44.0)	76 (36)				
	Divorced	19 (9.8)	12 (5.7)				
	Widowed	9 (4.7)	16 (7.6)				
Occupation	Unemployed	123 (63.7)	117 (55.5)	0.090	-	-	-
	Employed/ Self-employed	70 (36.3)	94 (44.5)				
Medical Insurance	Yes	118 (61.1)	124 (58.8)	0.600			
	No	75 (38.9)	87 (41.2)				
Presence of comorbidities	Yes	98 (50.8)	122 (57.8)	0.160	0.40	0.20-0.90	0.020
	No	95 (49.2)	89 (42.2)				
Controlled epilepsy	Yes	81 (42.0)	106 (50.2)	0.100	-	-	-
	No	112 (58.0)	105 (49.8)				
Seizures in the last 5 years	Yes	165 (85.5)	164 (77.7)	0.045	-	-	-
	No	28 (14.5)	47 (22.3)				
Experiencing of side effects	Yes	111 (57.5)	95 (45.0)	0.010	2.02	1.02-4.01	0.045
	No	82 (42.5)	116 (55.0)				
Antiepileptic Therapy (Number of AED/day)	Monotherapy	105 (54.4)	128 (60.7)	0.200			
	Polytherapy	88 (45.6)	83 (39.3)				
Medication adherence	Adherent	45 (23.3)	96 (45.5)	<0.001	-	-	-
	Non-adherent	148 (76.7)	115 (54.5)				
Cause of epilepsy	Nervous	83 (43.0)	136 (64.5)	<0.001	-	-	-
	Mental	41 (21.2)	29 (13.7)				
	Hereditary	14 (7.3)	13 (6.2)				
	Don't know	55 (28.5)	33 (15.6)				
Epilepsy is contagious	Yes	10 (5.2)	9 (4.3)	0.100	-	-	-
	No	133 (68.9)	165 (78.2)				
	Don't know	50 (25.9)	37 (17.5)				
Epilepsy can be treated	Yes	46 (23.8)	93 (44.1)	<0.001	-	-	-
	No	81 (42.0)	66 (31.3)				
	Don't know	66 (34.2)	52 (24.6)				
PWE receive advices	Yes	153 (79.3)	173 (82.0)	0.500			
	No	40 (20.7)	38 (18.0)				
PWE can participate to social activities	Yes	94 (48.7)	179 (84.8)	<0.001	0.50	0.20-1.10	0.080
	No	99 (51.3)	32 (15.2)				
Contact between PWE and others to talk about epilepsy	Yes	34 (17.6)	149 (70.6)	<0.001	0.07	0.03-0.15	<0.001
	No	159 (82.4)	62 (29.4)				
		Mean ± SD	Mean ± SD	p-value			
Age		37.1 ± 14.2	39.7±17.0	0.090	-	-	-
Duration of epilepsy		12.6 ± 11.8	11.9±12.3	0.600			
Age of epilepsy onset		24.4 ± 16.5	27.7 ± 20.3	0.070	-	-	-
QOLIE-10 Score		31.8 ± 11.5	22.4 ± 9.1	<0.001	1.05	1.02-1.09	0.005

4. Discussion

4.1. Factors associated with Quality of Life

Several studies have evaluated QoL in PWE using QOLIE-10. This scale is a reduced version of QOLIE-31 and is considered as a rapid and accurate tool to apply in daily practice specifically with PWE. It was used in Arabic and has been shown to be reliable in our study.

This study reported an average score of 26.9 for the 10 items of QOLIE-10; this mean is closer to the better QoL. Based on the same scoring algorithm, the mean score in this study was higher than India (21.4) [48], and China (23.1) [49], but lower than the average score in United States (28.1) [50]. These results may reflect a variation between populations in different countries due to cultural, economic and ethnic differences.

Based on a study assessing QoL of PWE in 10 Middle East regions and using another scale (SF-36), Oman presented the lowest overall score; however Bahrain, Lebanon, and Qatar presented the highest score on the basic domains of SF-36 [24]. In addition, an overview of studies on QoL of PWE in Arab countries showed that the SF-36 was used in studies in Arab countries to compare the QoL between PWE and a general population considered as control group [18]. Results of studies conducted in 9 out of 22 Arab countries showed that QoL of PWE was generally low [18]. This scale was not specifically used for epilepsy and it was applied on the general population. The comparison of results with studies using other instruments to evaluate QoL was not applicable.

Based on other studies done in Lebanon, the QoL in PWE was evaluated in specific circumstances (after surgery, after vagal nerve stimulator insertion, and after temporal lobectomy) [51–55]. However, in this study, QOLIE-10 was chosen as a specific instrument for epilepsy to evaluate QoL in Lebanese PWE who visited neurologists' clinics.

Advanced age, stigma, polytherapy, side effects, and comorbidities were identified as predictors of poor QoL.

Advanced age was a predictive factor for a low QoL [56,57]. Older people have a limited physical activity, have a low chance for driving or having an employment, were more depressed and are more affected by the psychosocial effects of epilepsy [58]. However young PWE were more sociable and had more chance to have job, and this can impact positively their QoL [59].

The PWE who felt stigmatized presented a poor QoL, as other studies which confirmed also that QoL was affected by stigma [60]. Stigma was the most important predictor of QoL in this study, in accordance to studies which found that psychosocial factors affect QoL more than clinical factors such as seizure control and treatment [60].

A low QoL was present in PWE receiving polytherapy [49,61–63]; in fact, side effects, and polytherapy also reflect a poor QoL based on a literature review [64]. Monotherapy should be adapted primarily, however, prescribing a polytherapy by neurologists is necessary when a single AED cannot control seizures [7]. In parallel, combination therapy may increase the risk of side effects and drug-drug interactions, which requires monitoring of drug level to avoid their appearance. Also, side effects of AED were associated with poor QoL, in accordance with other studies [20]. Tolerance of first-line old generation AED (sodium valproate, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and diazepam/clonazepam) is a major issue; many of AEDs' new generation have fewer side effects, reduced depression or anxiety, and improved QoL of PWE [65].

Presence of comorbidities, mainly depression and anxiety, was associated with low QoL. The presence of comorbidities, with a complex and constraining regimen, implies polymedication, leading to decrease in the level of QoL in PWE. In addition, depression may be due to a refractory treatment at PWE that failed to control seizures [66,67]. A common mechanism of

epilepsy and depression is present due to an abnormal activity of neurotransmitters in the central nervous system [68].

Furthermore, female sex, controlled epilepsy and high number of workers per family were found to be associated with a better QoL.

Seizure control was associated with a better QoL [56]. In different countries, uncontrolled epilepsy and high seizures frequency were associated with a worse QoL [48,58,66,69,70]. Since, PWE without seizure presented a better QoL.

When the number of workers per family increased, monthly income will increase consequently. Moreover, despite majority of PWE refused to indicate their monthly income in this study, the number of persons who worked per family was associated with a positive impact on QoL.

4.2. Factors associated with stigma

On the other hand, this study revealed that nearly to half of patients felt stigmatized (47.8%). This percentage is higher than results in Korea (31%) [71], and in Turkey (34%) [72], but lower than a result founded in Estonia (51%) [73], United Kingdom (54%) [74], Ecuador (66%) [23], and Benin (68.7%) [75]. More than half of PWE were stigmatized in a large European study [14]. In a study done in Middle East regions, a high rate of stigma was detected in Oman and the lowest one was in Jordan [24]. These variations can be explained by the use of different tools and the cultural differences between countries.

PWE who contact people without epilepsy and talk with them about epilepsy were less stigmatized [23], related to a normal social integration. These people accepted their disease, were familiar with their illness, and had a good knowledge about epilepsy. In this study,

majority of PWE knew that epilepsy is a neurological disorder that can be inherited and it's not contagious. They participated in social activities, and this helps them to feel comfortable. The need to know more information about epilepsy had a positive impact on the adaptation of PWE with their disease [76]. In other countries, PWE can experience isolation from society due to misconceptions of epilepsy etiology and the possibility of its transmission [77]. Misconceptions about the cause of epilepsy such as hereditary or contagious leads people to be afraid of marrying a PWE [78]. Lack of marriages with PWE, in China and Vietnam, was due to the thought of inherited origin of epilepsy, and to the economic burden of the disease on the family [79]. In addition, all religions support insist on being patient, and the necessity of living normally with it [80]. This explains why majority of Lebanese PWE didn't have problem to talk about their disease with others and were not stigmatized.

We note that the presence of comorbidities was associated with a low level of stigma in this study. The PWE having other comorbidities were adapted to live with their many diseases, to take more care of themselves, and had more support from their families. Probably, the type of comorbidity can affect differently the stigma of PWE.

Additionally, presence of side effects such as tiredness and sedation, reduces social integration and increases stigmatization. Due to the negative attitudes of society, PWE who experienced side effects will have difficulties in education, finding a job, and having a family. Thus, stigma can reduce ambition of PWE [6], and this can force PWE to hide their disease [80,81].

In line with this study, a low QoL was associated with a high level of stigma [82,83]. Previous studies have showed that PWE who had a poor QoL, were depressive, and who experienced social isolation and restrictions were more stigmatized [74,84].

4.3. Strengths and limitations

This study enrolled a large sample group of Lebanese PWE, which increased the power of the study. To our knowledge, this is the first study in Lebanon that evaluated the impact of clinical characteristics on QoL and stigma in PWE. A cross-sectional study can't be used to determine the cause of QoL and stigma. A precise diagnosis of epilepsy requires the presence of neurologist; that is why PWE were recruited from neurologist's clinics. This can lead to a selection bias. However, the health system in Lebanon is characterized by the presence of specialists in the primary health care centers and not only in private clinics or hospitals. For that, PWE were selected from a high number of clinics located in different types of health care centers accessible by all Lebanese people, to be more representative of community-based population. Self-report was the method used in this study; information bias and social desirability bias may be present. However, information about history of epilepsy, health status, and treatment was extracted from medical records.

5. Conclusions

This study showed that QoL was predicted by stigma and clinical features. Stigma, polytherapy, side effects of AED and comorbidities were the most important factors associated with a poor QoL in Lebanese PWE. In turn, worse QoL and side effects were associated with a high level of stigma. Assessment of QoL is a crucial step in the epilepsy management to evaluate the outcome of AED and to achieve a better control of epilepsy. Implementing interventions programs is crucial to improve QoL of PWE. Adapting a monotherapy to decrease risk of side effects, and managing depression by specialist are necessary for a better QoL. Regular monitoring of AED avoids the appearance of side effects. PWE should be supported by the society in order to increase a political role for better services and less isolation of these people. Awareness programs and public education are necessary to

improve knowledge and enhance socio-cultural attitudes toward epilepsy in order to reduce a stigma and improve a QoL.

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. Hermann B, Jacoby A. The psychosocial impact of epilepsy in adults. *Epilepsy Behav EB*. 2009 Jun;15 Suppl 1:S11-16.
3. Boling W, Means M, Fletcher A. Quality of Life and Stigma in Epilepsy, Perspectives from Selected Regions of Asia and Sub-Saharan Africa. *Brain Sci [Internet]*. 2018 Apr 1 [cited 2019 Oct 27];8(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5924395/>
4. Boer HM de, Mula M, Sander JW. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2008 May 1;12(4):540–6.
5. Loring DW, Meador KJ, Lee GP. Determinants of quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2004 Dec;5(6):976–80.
6. Jacoby A, Snape D, Baker GA. Epilepsy and social identity: the stigma of a chronic neurological disorder. *Lancet Neurol*. 2005 Mar;4(3):171–8.
7. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol*. 2011 May 1;10(5):446–56.
8. Privitera M, Ficker DM. Assessment of adverse events and quality of life in epilepsy: design of a new community-based trial. *Epilepsy Behav EB*. 2004 Dec;5(6):841–6.
9. Vickrey BG, Berg AT, Sperling MR, Shinnar S, Langfitt JT, Bazil CW, et al. Relationships between seizure severity and health-related quality of life in refractory localization-related epilepsy. *Epilepsia*. 2000 Jun;41(6):760–4.
10. Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, Vahle V, Carter J, Attarian H. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology*. 2004 Jan 13;62(1):23–7.
11. 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.
12. Melikyan E, Guekht A, Milchakova L, Lebedeva A, Bondareva I, Gusev E. Health-related quality of life in Russian adults with epilepsy: the effect of socio-demographic and clinical factors. *Epilepsy Behav EB*. 2012 Dec;25(4):670–5.
13. Villeneuve N. [Quality-of-life scales for patients with drug-resistant partial epilepsy]. *Rev Neurol (Paris)*. 2004 Jun;160 Spec No 1:5S376-393.
14. Buck D, Jacoby A, Baker GA, Ley H, Steen N. Cross-cultural differences in health-related quality of life of people with epilepsy: findings from a European study. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 1999 Dec;8(8):675–85.
15. Stavem K, Loge JH, Kaasa S. Health status of people with epilepsy compared with a general reference population. *Epilepsia*. 2000 Jan;41(1):85–90.
16. Meinardi H, Scott RA, Reis R, Sander JW, ILAE Commission on the Developing World. The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. *Epilepsia*. 2001 Jan;42(1):136–49.
17. Mrabet H, Mrabet A, Zouari B, Ghachem R. Health-related Quality of Life of People with Epilepsy Compared with a General Reference Population: A Tunisian Study. *Epilepsia*. 2004;45(7):838–43.
18. Al-Khateeb JM, Al-Khateeb AJ. Research on psychosocial aspects of epilepsy in Arab countries: a review of literature. *Epilepsy Behav EB*. 2014 Feb;31:256–62.
19. Sanyal D, Roy MK. Understanding stigma in epilepsy. *Neurosci Today*. 2004;8:136–9.
20. Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia*. 1997 Mar;38(3):353–62.
21. Sleeth C, Drake K, Labiner DM, Chong J. Felt and enacted stigma in elderly persons with epilepsy: A qualitative approach. *Epilepsy Behav EB*. 2016 Feb;55:108–12.

22. Lee G-H, Lee S-A, No S-K, Lee S-M, Ryu J-Y, Jo K-D, et al. Factors contributing to the development of perceived stigma in people with newly diagnosed epilepsy: A one-year longitudinal study. *Epilepsy Behav EB*. 2016 Jan;54:1–6.
23. Luna J, Nizard M, Becker D, Gerard D, Cruz A, Ratsimbazafy V, et al. Epilepsy-associated levels of perceived stigma, their associations with treatment, and related factors: A cross-sectional study in urban and rural areas in Ecuador. *Epilepsy Behav EB*. 2017;68:71–7.
24. Baker GA, Jacoby A, Gorry J, Doughty J, Ellina V, SIGN Group. Quality of life of people with epilepsy in Iran, the Gulf, and Near East. *Epilepsia*. 2005 Jan;46(1):132–40.
25. Guekht AB, Mitrokhina TV, Lebedeva AV, Dzugaeva FK, Milchakova LE, Lokshina OB, et al. Factors influencing on quality of life in people with epilepsy. *Seizure*. 2007 Mar;16(2):128–33.
26. Zanni KP, Matsukura TS, Maia Filho H de S. Beliefs and Attitudes about Childhood Epilepsy among School Teachers in Two Cities of Southeast Brazil. *Epilepsy Res Treat [Internet]*. 2012 [cited 2019 May 14];2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3478718/>
27. Inzlicht M, McKay L, Aronson J. Stigma as ego depletion: how being the target of prejudice affects self-control. *Psychol Sci*. 2006 Mar;17(3):262–9.
28. Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Meador K. A brief questionnaire to screen for quality of life in epilepsy: the QOLIE-10. *Epilepsia*. 1996 Jun;37(6):577–82.
29. Leaffer EB, Hesdorffer DC, Begley C. Psychosocial and sociodemographic associates of felt stigma in epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2014 Aug;37:104–9.
30. Wang Y, Haslam M, Yu M, Ding J, Lu Q, Pan F. Family functioning, marital quality and social support in Chinese patients with epilepsy. *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Jan 28;13:10.
31. Benson A, O’Toole S, Lambert V, Gallagher P, Shahwan A, Austin JK. The stigma experiences and perceptions of families living with epilepsy: Implications for epilepsy-related communication within and external to the family unit. *Patient Educ Couns*. 2016;99(9):1473–81.
32. Smith G, Ferguson PL, Saunders LL, Wagner JL, Wannamaker BB, Selassie AW. Psychosocial factors associated with stigma in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2009 Nov;16(3):484–90.
33. Charan J, Biswas T. How to calculate sample size for different study designs in medical research? *Indian J Psychol Med*. 2013 Apr;35(2):121–6.
34. Preux PM. Questionnaire in a study of epilepsy in tropical countries. *Bull Soc Pathol Exot* 1990. 2000 Nov;93(4):276–8.
35. Ferrari CMM, de Sousa RMC, Castro LHM. Factors associated with treatment non-adherence in patients with epilepsy in Brazil. *Seizure*. 2013 Jun;22(5):384–9.
36. Smithson WH, Hukins D, Buelow JM, Allgar V, Dickson J. Adherence to medicines and self-management of epilepsy: a community-based study. *Epilepsy Behav*. 2013 Jan;26(1):109–13.
37. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–21.
38. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522–30.
39. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67–74.

40. Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community study. *Epilepsia*. 1996 Feb;37(2):148–61.
41. Baker GA. Assessment of quality of life in people with epilepsy: some practical implications. *Epilepsia*. 2001;42 Suppl 3:66–9.
42. Gabr WM, Shams MEE. Adherence to medication among outpatient adolescents with epilepsy. *Saudi Pharm J*. 2015 Jan;23(1):33–40.
43. Moura LMVR, Carneiro TS, Cole AJ, Hsu J, Vickrey BG, Hoch DB. Association between addressing antiseizure drug side effects and patient-reported medication adherence in epilepsy. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:2197–207.
44. Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Bryant-Comstock L, Meador K, Hermann B. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*. 1998 Jan;39(1):81–8.
45. American Academy of Neurology. Quality Of Life In Epilepsy: QOLIE-10 and QOLIE-10-P. :1.
46. American Academy of Neurology. QOLIE-10 Scoring Calculator [Internet]. [cited 2019 Apr 8]. Available from: <https://www.aan.com/siteassets/home.../2018.07.27-qolie-10-calculation-v3.4.xls>
47. WHO | Process of translation and adaptation of instruments [Internet]. WHO. [cited 2019 Aug 7]. Available from: https://www.who.int/substance_abuse/research_tools/translation/en/
48. Basu S, Sanyal D, Ghosal M, Roy B, Senapati AK, Das SK. Psychometric properties of Bengali version of QOLIE-10 in epileptic patients. *Ann Indian Acad Neurol*. 2008;11(1):28–32.
49. Gao L, Xia L, Pan S-Q, Xiong T, Li S-C. Reliability and validity of QOLIE-10 in measuring health-related quality of life (HRQoL) in Chinese epilepsy patients. *Epilepsy Res*. 2014 Mar;108(3):565–75.
50. Bautista RED, Glen ET, Shetty NK, Wludyka P. The association between health literacy and outcomes of care among epilepsy patients. *Seizure*. 2009 Jul 1;18(6):400–4.
51. Mikati MA, Ataya N, Ferzli J, Kurdi R, El-Banna D, Rahi A, et al. Quality of life after surgery for intractable partial epilepsy in children: a cohort study with controls. *Epilepsy Res*. 2010 Aug;90(3):207–13.
52. Mikati MA, Comair Y, Ismail R, Faour R, Rahi AC. Effects of epilepsy surgery on quality of life: a controlled study in a Middle Eastern population. *Epilepsy Behav EB*. 2004 Feb;5(1):72–80.
53. Mikati MA, Rahi AC, Shamseddine A, Mroueh S, Shoeib H, Comair Y. Marked benefits in physical activity and well-being, but not in functioning domains, 2 years after successful epilepsy surgery in children. *Epilepsy Behav EB*. 2008 Jan;12(1):145–9.
54. Mikati MA, Comair YG, Rahi A. Normalization of quality of life three years after temporal lobectomy: a controlled study. *Epilepsia*. 2006 May;47(5):928–33.
55. Mikati MA, Ataya NF, El-Ferezli JC, Baghdadi TS, Turkmani AH, Comair YG, et al. Quality of life after vagal nerve stimulator insertion. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2009 Mar;11(1):67–74.
56. Djibuti M, Shakarishvili R. Influence of clinical, demographic, and socioeconomic variables on quality of life in patients with epilepsy: findings from Georgian study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 May;74(5):570–3.
57. Senol V, Soyuer F, Arman F, Oztürk A. Influence of fatigue, depression, and demographic, socioeconomic, and clinical variables on quality of life of patients with epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2007 Feb;10(1):96–104.

58. McLaughlin DP, Pachana NA, McFarland K. The impact of depression, seizure variables and locus of control on health related quality of life in a community dwelling sample of older adults. *Seizure*. 2010 May;19(4):232–6.
59. Baker GA, Jacoby A, Buck D, Brooks J, Potts P, Chadwick DW. The quality of life of older people with epilepsy: findings from a UK community study. *Seizure*. 2001 Mar;10(2):92–9.
60. Suurmeijer TP, Reuvekamp MF, Aldenkamp BP. Social functioning, psychological functioning, and quality of life in epilepsy. *Epilepsia*. 2001 Sep;42(9):1160–8.
61. Thomas SV, Koshy S, Nair CS, Sarma SP. Frequent seizures and polytherapy can impair quality of life in persons with epilepsy. *Neurol India*. 2005 Jan 1;53(1):46.
62. George J, Kulkarni C, Sarma GRK. Antiepileptic Drugs and Quality of Life in Patients with Epilepsy: A Tertiary Care Hospital-Based Study. *Value Health Reg Issues*. 2015 May;6:1–6.
63. Pirio Richardson S, Farias ST, Lima AR, Alsaadi TM. Improvement in seizure control and quality of life in medically refractory epilepsy patients converted from polypharmacy to monotherapy. *Epilepsy Behav EB*. 2004 Jun;5(3):343–7.
64. Jacoby A, Baker GA. Quality-of-life trajectories in epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav EB*. 2008 May;12(4):557–71.
65. Lee SK. Old versus New: Why Do We Need New Antiepileptic Drugs? *J Epilepsy Res*. 2014 Dec 31;4(2):39–44.
66. Taylor RS, Sander JW, Taylor RJ, Baker GA. Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: a systematic review. *Epilepsia*. 2011 Dec;52(12):2168–80.
67. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology*. 2004 Jan 27;62(2):258–61.
68. Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, Hermann B, Meador KJ. Anxiety disorders, subsyndromic depressive episodes, and major depressive episodes: do they differ on their impact on the quality of life of patients with epilepsy? *Epilepsia*. 2010 Jul;51(7):1152–8.
69. Piperidou C, Karlovasitou A, Triantafyllou N, Dimitrakoudi E, Terzoudi A, Mavraki E, et al. Association of demographic, clinical and treatment variables with quality of life of patients with epilepsy in Greece. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2008 Sep;17(7):987–96.
70. Hamid H, Kasasbeh AS, Suleiman MJ, Cong X, Liu H, Mohiuddin S, et al. Neuropsychiatric symptoms, seizure severity, employment, and quality of life of Jordanians with epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2013 Apr;27(1):272–5.
71. Lee S-A, Yoo H-J, Lee B-I, Korean QoL in Epilepsy Study Group. Factors contributing to the stigma of epilepsy. *Seizure*. 2005 Apr;14(3):157–63.
72. Yeni K, Tulek Z, Bebek N. Factors associated with perceived stigma among patients with epilepsy in Turkey. *Epilepsy Behav EB*. 2016;60:142–8.
73. Rätsepp M, Oun A, Haldre S, Kaasik AE. Felt stigma and impact of epilepsy on employment status among Estonian people: exploratory study. *Seizure*. 2000 Sep;9(6):394–401.
74. Taylor J, Baker GA, Jacoby A. Levels of epilepsy stigma in an incident population and associated factors. *Epilepsy Behav EB*. 2011 Jul;21(3):255–60.
75. Rafael F, Houinato D, Nubukpo P, Dubreuil C-M, Tran DS, Odermatt P, et al. Sociocultural and psychological features of perceived stigma reported by people with epilepsy in Benin. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1061–8.
76. Elliott J, Shneker B. Patient, caregiver, and health care practitioner knowledge of, beliefs about, and attitudes toward epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2008 May;12(4):547–56.
77. Baker GA. The psychosocial burden of epilepsy. *Epilepsia*. 2002;43 Suppl 6:26–30.

78. Snape D, Wang W, Wu J, Jacoby A, Baker GA. Knowledge gaps and uncertainties about epilepsy: findings from an ethnographic study in China. *Epilepsy Behav EB*. 2009 Jan;14(1):172–8.
79. Jacoby A, Wang W, Vu TD, Wu J, Snape D, Aydemir N, et al. Meanings of epilepsy in its sociocultural context and implications for stigma: findings from ethnographic studies in local communities in China and Vietnam. *Epilepsy Behav EB*. 2008 Feb;12(2):286–97.
80. Shehata GA. A Review of Epilepsy Stigma in Egypt. *Acta Psychopathol [Internet]*. 2016 Mar 20 [cited 2019 May 13];2(2). Available from: <http://psychopathology.imedpub.com/abstract/a-review-of-epilepsy-stigma-in-egypt-9086.html>
81. Viteva E. Stigmatization of patients with epilepsy: a review of the current problem and assessment of the perceived stigma in Bulgarian patients. *Epilepsy Behav EB*. 2012 Oct;25(2):239–43.
82. Bautista RED, Shapovalov D, Shoraka AR. Factors associated with increased felt stigma among individuals with epilepsy. *Seizure*. 2015 Aug;30:106–12.
83. Charyton C, Elliott JO, Lu B, Moore JL. The impact of social support on health related quality of life in persons with epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2009 Dec;16(4):640–5.
84. DiIorio C, Osborne Shafer P, Letz R, Henry T, Schomer DL, Yeager K, et al. The association of stigma with self-management and perceptions of health care among adults with epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2003 Jun;4(3):259–67.

Conclusion générale

Une prise en charge optimale de l'épilepsie doit intégrer une évaluation des paramètres psychosociaux. La QV des personnes épileptiques est un indicateur de santé qui présente des répercussions sociales sur l'individu. La QV des Libanais, et plus spécifiquement des personnes vivant avec l'épilepsie, est altérée au niveau social, physique et mental. Plusieurs facteurs cliniques et sociaux ont présenté un impact négatif sur leur QV. Ces facteurs doivent être pris en compte pour une meilleure prise en charge, par :

- Adaptation d'une monothérapie pour limiter les effets indésirables et la complexité du schéma thérapeutique
- Réalisation des campagnes de sensibilisation sur l'épilepsie pour améliorer les connaissances et les perceptions sur l'épilepsie dans l'entourage et la société limitant la stigmatisation des personnes épileptiques
- Prise en charge et traitement d'une manière spécifique de la dépression et des comorbidités psychiatriques.

Avec un traitement bien suivi, une personne épileptique est capable de travailler, d'avoir une vie de couple et d'avoir des enfants.

Chapitre VI.

Discussion générale

Chapitre VI. Discussion générale

VI.1. Synthèse des principaux résultats

Au travers de ces études, plusieurs déterminants sur l'épilepsie et sa prise en charge ont pu être évalués au Liban. Une synthèse des principaux résultats est présentée ci-dessous.

- **Épilepsie et facteurs associés:**

Les facteurs identifiés comme associés à l'épilepsie peuvent être divisés en trois groupes. Certains facteurs étaient présents avant l'apparition de l'épilepsie, ce qui permet de les classer comme des facteurs de risque de l'épilepsie.

- Les tumeurs cérébrales et les AVC, qui ont déjà rapportés dans la littérature associés à l'épilepsie, surtout dans les pays développés (Assis et al., 2015; Menon & Shorvon, 2009; Zou et al., 2015; Stefan et al., 2014). Ces facteurs nécessitent une prise en charge immédiate lors de leur apparition pour éviter leurs complications cérébrales et la survenue de crises épileptiques. La qualité des soins et du matériel mis à la disposition des personnes souffrant d'AVC pourrait prévenir l'apparition des complications. Le Liban souffre toujours d'une limite lors de l'intervention en raison du long délai entre l'arrivée à l'hôpital et la fin de la tomographie informatisée (El Sayed, El Zahran & Tamim, 2014).

- La dépression était parmi les comorbidités associées à l'épilepsie ; l'apparition de la dépression ainsi que le surpoids n'ont pas pu être détectés avant ou après l'apparition de l'épilepsie. Ces facteurs pourraient être des facteurs responsables de l'apparition de cette maladie, mais d'autres études sont nécessaires pour approfondir les connaissances sur les phénomènes physiopathologiques responsables de cette relation. En outre, ces facteurs pourraient être des conséquences liées à l'épilepsie comme cela a déjà été rapporté dans d'autres études (Alsaadi et al., 2015; Janousek et al., 2013; Dubow & Kelly, 2003); comme par exemple une activité physique qui tend à diminuer significativement chez la personne épileptique. Cette inactivité physique pourrait être responsable de l'augmentation du poids et décompenser/aggraver un état dépressif. Les médicaments AE sont également

responsables de l'apparition d'effets indésirables en lien direct avec la dépression et l'augmentation du poids. Incontestablement, la sévérité de l'épilepsie et la récurrence des crises seraient également associées à la dépression de la personne épileptique.

- Les infections du SNC (bactériennes, virales), les traumatismes crâniens (surtout causés par des accidents de la route), l'accouchement par césarienne et la consanguinité étaient parmi les facteurs de risque évitables que nous avons identifiés. Ces résultats sont conformes avec les résultats des PED (Ogunrin, Adeyekan & Adudu, 2013; Osakwe, Otte & Alo, 2014), et sont parmi les plus répandus aussi au niveau du monde arabe (Kissani, 2012). Parmi les facteurs sociodémographiques, les jeunes, les non mariés et les analphabètes ont un risque plus élevé d'être épileptique, similaire aux résultats publiés au Royaume-Uni (Ferro, 2011).

Au niveau mondial, l'augmentation de la prévalence des maladies non transmissibles s'ajoute au fardeau déjà important lié aux maladies transmissibles dans les PED (WHO, 2016). Plusieurs facteurs au niveau socio-économique et au niveau du mode de vie dans différents pays ont contribué à une augmentation de la prévalence des maladies cardiovasculaires et métaboliques ; ainsi un nombre important d'études a été rapporté sur ces maladies. Les maladies neurologiques et plus spécifiquement l'épilepsie, sont peu étudiées malgré le lourd fardeau que représentent ces pathologies. Ainsi, les études épidémiologiques menées sur l'épilepsie sont relativement limitées dans les pays arabes et presque absentes au Liban.

Afin de minimiser le risque d'apparition de l'épilepsie, l'identification des facteurs associés est un enjeu essentiel. Les principaux facteurs investigués dans ces régions sont l'histoire familiale et la consanguinité parentale (Chentouf et al., 2015; Babbain et al., 2015; Khan et al., 2012; Sallam et al., 2018) ; vu la fréquence élevée des habitudes et des coutumes favorables au mariage de proches de la même famille, en particulier entre cousins.

- **Adéquation du traitement et problèmes liés aux AE :**

- Le valproate de sodium, le lévétiracetam et la carbamazépine étaient les principales molécules prescrites par les neurologues Libanais,
- Le choix des molécules prescrites n'était pas conforme aux recommandations par types d'épilepsie chez 5,9% des patients,
- Les interactions médicamenteuses étaient présentes dans la moitié de la population étudiée,
- Les problèmes liés aux AE les plus fréquents étaient: apparition d'effets indésirables (51,0%), association non appropriée des médicaments (50,0%), effet du médicament non optimal (46,3%), non-respect par le patient de ce que lui a été prescrit (34,9%),
- L'augmentation du nombre d'AE prescrits et de la durée de l'épilepsie étaient les principaux facteurs prédictifs de problèmes liés à la prise des médicaments.

Une prise en charge optimale de l'épilepsie nécessite une adaptation du choix du traitement en fonction des caractéristiques de chaque patient. Elle est essentiellement pharmacologique, basée sur les options thérapeutiques disponibles. Compte tenu de la chronicité de l'épilepsie, des comorbidités peuvent apparaître potentiellement source de polymédication. L'apparition des effets indésirables, les interactions médicamenteuses, l'adaptation des schémas posologiques complexes et le bon usage des médicaments doivent être pris en compte lors de la prise en charge de l'épilepsie. Néanmoins, ces aspects n'ont pas été évalués dans la plupart des pays arabes.

Dans notre étude, la monothérapie était le traitement de choix le plus adopté, conformément aux directives sur le traitement de l'épilepsie qui indiquent que l'association des AE est adoptée au cas où les crises persistent après ajustement de la dose d'un AE à une dose maximale tolérée (NICE, 2018). Bien que la monothérapie soit préférée, mais en cas de son échec, plusieurs études ont montré l'efficacité d'une combinaison des AE pour contrôler les crises à condition que les mécanismes d'action soient différents. L'association de deux AE ayant le même mécanisme d'action pourrait augmenter le risque des effets indésirables et des interactions médicamenteuses (George, Kulkarni & Sarma, 2015). Le valproate de

sodium était la molécule la plus prescrite ; c'est la molécule qui a le spectre d'activité le plus large et présente à un faible coût au Liban par rapport aux autres AE. Le lévétiracetam et la carbamazépine étaient aussi parmi les molécules aussi fortement prescrites au Liban. La carbamazépine était présente aussi à faible coût et recommandée pour plusieurs types d'épilepsie. Le lévétiracetam, une molécule de nouvelle génération, se caractérise par une meilleure tolérance et un faible potentiel d'interactions médicamenteuses. Ceci est conforme avec les directives du NICE qui recommandent d'utiliser certains nouveaux AE en tant que médicaments de première intention pour les crises focales et généralisées (NICE, 2018). En cas de présence d'interactions médicamenteuses ou en cas de problèmes de tolérance avec les anciens AE, en particulier chez les patients ayant d'autres comorbidités, les nouveaux AE ayant une autorisation de mise sur le marché en monothérapie, sont recommandés mais très souvent bien trop chers.

En plus, les recommandations précisent que le lévétiracetam est un traitement de premier choix pour les crises partielles et un traitement alternatif pour les crises généralisées (Perucca & Tomson, 2011; NICE, 2018). L'ancienne génération est moins tolérée en raison de nombreuses interactions médicamenteuses. L'utilisation des nouveaux AE doit être encouragée tout en gardant à l'esprit qu'une maîtrise de leur coût est primordiale car il constitue une dépense significative pour la majorité des épileptiques Libanais. Dans les pays à ressources limitées, le valproate de sodium, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne sont les molécules les plus disponibles et les plus utilisées (Chisholm, 2005). Le phénobarbital, AE le moins cher est le plus utilisé. Cependant, il est rarement prescrit en Europe et aux États-Unis en raison d'une tolérance médiocre comparée aux autres et d'une iatrogénie importante (Chin, 2012), mais il reste un médicament coût/efficace. Au Liban, son utilisation est aussi limitée car il nécessite une nouvelle prescription à chaque renouvellement de la pharmacie. Un abus chronique peut entraîner une tolérance, ainsi qu'une dépendance physique et psychologique dû à son effet barbiturique.

La conformité de la molécule prescrite avec les recommandations du NICE était proche de 95% ; ceci reflète une bonne qualification des prescripteurs Libanais qui suivent les

recommandations internationales mises à jour. Ceci conduit à étudier de plus en profondeur les connaissances des personnes ayant un impact direct avec les personnes épileptiques, tels que les neurologues, la famille et les pharmaciens.

Bien que dans plusieurs pays à revenu faible et moyen, des tradipraticiens, des infirmiers et des sages-femmes peuvent jouer un rôle dans la prise en charge de l'épilepsie, la plupart des personnes épileptiques associe l'épilepsie à des démons ou à des esprits (WHO, 2010); au Liban, les neurologues sont les seuls qui confirment le diagnostic de l'épilepsie.

Les pharmaciens sont les seuls responsables de la dispensation des médicaments au Liban, et sont en contact direct régulièrement avec les patients. La personne épileptique peut renouveler ses médicaments AE chaque mois dans la même pharmacie ou non, sans la nécessité d'avoir une nouvelle prescription (à l'exception des BZD et du phénobarbital), et donc sans passer chez le neurologue pour ne pas payer une consultation ; ceci renforce sa relation avec le pharmacien. Il s'agit donc d'un professionnel de proximité dont le rôle devrait être optimisé, dans la sécurisation, l'efficacité et le bon usage des AE chez la personne épileptique ; notamment dans l'éducation thérapeutique des patients et de leurs proches avec un impact positif potentiel sur l'observance du traitement.

- **Attitudes des personnes épileptiques face à leur traitement :**

- Presque le tiers de la population étudiée (32,4%) présentait des attitudes positives face à leur traitement AE alors que la majorité (54%) avait une épilepsie non contrôlée,
- L'oubli, le coût élevé, l'indisponibilité de certains AE et l'absence des crises étaient les principales causes qui argumentaient l'arrêt du traitement,
- La dépression, le lourd fardeau économique du traitement AE, les visites annuelles chez le neurologue étaient les principaux facteurs associés aux mauvaises attitudes face à la prise des AE,
- Le non-respect des recommandations (notamment durant la période du jeûne) était associé au mauvais contrôle de l'épilepsie.

Le pourcentage des attitudes positives pour la prise du traitement AE au Liban était inférieure à celui de l'Angleterre (Jones et al., 2006), de la Palestine (Sweileh et al., 2011) et de l'Arabie Saoudite (Gabr & Shams, 2015). Ces attitudes peuvent être divisées en deux groupes (Ho, Bryson & Rumsfeld, 2009): volontaires où le patient choisit de faire une adaptation de la posologie de son traitement, et involontaires où le patient pouvait négliger ou oublier son traitement à cause des capacités et de ressources limitées du patient (oubli, problème de dextérité et/ou de compréhension). Ce dernier groupe serait certainement le plus réceptif aux interventions éducatives, comme des actions s'attachant à la complexité du traitement (polymédication et la fréquence d'administration), son coût, la clarté des instructions, l'effort de communication et la cohérence des messages donnés par le neurologue et le pharmacien au patient. Notons que la fraternité présente entre les Libanais, à cause des situations politiques et des guerres menées sur le Liban, conduit certains neurologues à offrir des consultations gratuites à la personne épileptique en raison de son statut faible socio-économique, ou à lui donner des échantillons de médicaments gratuits afin de minimiser les dépenses payées par ce patient. De cette manière, la personne épileptique sera encouragée à respecter les instructions concernant son traitement.

- **Aspects psychosociaux de l'épilepsie chez les personnes épileptiques :**

- Le score global de la QV était supérieur à la moyenne reflétant une bonne QV,
- La présence des comorbidités (dépression, anxiété), l'apparition des effets indésirables, la polymédication, la stigmatisation et l'augmentation de l'âge étaient associés à une mauvaise QV des personnes épileptiques,
- La stigmatisation au Liban était rapportée chez presque la moitié de la population étudiée (47.8%),
- La diminution de la QV ainsi que l'apparition des effets indésirables des AE étaient également associés au stigma.

Quant aux aspects psychosociaux, peu d'études ont évalué ces aspects dans le monde Arabe (Al-Khateeb & Al-Khateeb, 2014). Les niveaux de stigma et de la QV varient

beaucoup entre les pays. L'une des principales différences est basée sur le niveau d'éducation. Le taux d'analphabétisme au niveau des pays à revenu faible et intermédiaire est beaucoup plus élevé que les pays Européens qui ont de fortes ressources économiques et un système d'éducation beaucoup plus accessible (Espinosa Jovel et al., 2016b). Ce profil sociodémographique est directement lié au stigma en raison des opportunités limitées concernant l'éducation, l'emploi et le mariage (Wilmshurst, Birbeck & Newton, 2014).

Dans des études en Ouganda et en Colombie, la dépression, l'anxiété et la stigmatisation influencent la QV d'une manière plus importante que la fréquence des crises et les effets indésirables des AE (Nabukenya et al., 2014; Espinosa Jovel et al., 2016a). Selon une étude européenne, la majorité des participants répondaient que l'épilepsie et son traitement affectaient considérablement leur état de santé (Baker et al., 1997). Comme au Royaume-Uni et en Chine (Jacoby et al., 1996; Baker, 2002; Snape et al., 2009), des idées erronées et des attitudes négatives sont encore courantes au Liban. Par contre, la majorité de la population libanaise de notre étude connaissait la nature et l'origine de la maladie. Les résultats de cette étude ont aussi montré qu'au Liban, comme dans d'autres pays arabes (Al-Khateeb & Al-Khateeb, 2014) et du monde (Høie et al., 2006; Moffat et al., 2009), les personnes épileptiques doivent faire face aux problèmes psychosociaux affectant la QV (anxiété, dépression, stigma). Les perceptions négatives, le manque de connaissances, et la stigmatisation sont toujours présents, mais leurs niveaux diffèrent entre les pays (Diamantopoulos et al., 2006; Bagić, Bagić & Zivković, 2009). Ainsi dans les pays européens, le pourcentage des personnes qui se sentaient stigmatisées était le plus élevé en France, en Allemagne, en Suisse, et en Italie alors qu'en Espagne et en Suède le pourcentage était moins important (Baker et al., 2000).

La dépression et l'anxiété sont significativement élevés au Liban comme le monde arabe (Al-Khateeb & Al-Khateeb, 2014), en accord avec d'autres études au Royaume-Uni, Corée, États-Unis (Jacoby et al., 1996; Kwon & Park, 2013; Kobau, Gilliam & Thurman, 2006). En raison des problèmes d'instabilité politique et d'insécurité vécus par les Libanais, une grande proportion ont recours à la consommation d'antidépresseurs pour limiter leurs angoisses

(David, 2007; Abi Ghosn, 2007). Il ne fait aujourd'hui plus de doute que les personnes épileptiques présentent un risque plus élevé de développer un trouble en santé mentale (dépression, anxiété, psychose). Une relation bidirectionnelle existe entre l'épilepsie et ces troubles. Une épilepsie pharmacorésistante ainsi que les effets indésirables des AE peuvent aboutir à l'apparition de la dépression dans une grande majorité des cas. En plus, le fait de ne pas pouvoir conduire, les difficultés à trouver un emploi, la phobie de faire une crise en public peuvent augmenter ce risque.

Les personnes épileptiques affichaient des scores de QV faibles dans le monde Arabe (Al-Khateeb & Al-Khateeb, 2014) ainsi que dans plusieurs autres pays du monde (Gauffin, Flensner & Landtblom, 2011). Alors qu'au Liban le niveau de la QV détecté est supérieur à la moyenne ; elle est considérée bonne. Le contexte politique peut également affecter la QV comme cela a déjà été montré dans plusieurs pays arabes où les réalités socio-politiques ont un impact évident sur les habitants, phénomène encore plus accentué pour les personnes épileptiques.

Bien que d'autres études ont rapporté un nombre élevé de patients qui cachent leur maladie et ne parlent pas de l'épilepsie à cause des idées erronées (Diamantopoulos et al., 2006; Bagić, Bagić & Zivković, 2009); au Liban la majorité de la population acceptait de parler de leur épilepsie avec les autres sans la cacher dans leur entourage. Une grande partie savait aussi que l'épilepsie est une maladie neurologique pouvant être héréditaire, mais non contagieuse. Ceci pourrait être lié au niveau d'éducation élevé chez le tiers de la population étudiée.

En outre, les rapports publiés par l'OMS ont mis l'accent sur la présence d'un manque au niveau de services en santé mentale pour les personnes épileptiques du monde arabe (WHO, 2009). Le manque d'installations, l'absence de législations et les faibles ressources financières et humaines sont les problèmes les plus fréquents. Parmi les facteurs qui ont limité ces services: les guerres menées au Liban, les crises politiques, ainsi que l'afflux des réfugiés. Plusieurs études ont indiqué que les sociétés en situation d'instabilité et exposées à un conflit armé ou vivant dans des conditions post-conflit, comme le Liban, présentent des

niveaux élevés de réactions de stress post-traumatique et de dépression (Silove, 2004; Roberts et al., 2009). Ceci contribue aussi à affecter la QV et les attitudes des personnes épileptiques.

Une fois que la situation géopolitique sera stabilisée, des activités initiatives de santé publique et l'évaluation des programmes d'éducation constitueraient la prochaine étape des futures recherches pertinentes à conduire dans le pays.

L'utilisation d'une monothérapie a été rapportée comme significativement associée à une augmentation de la QV de la personne épileptique (Thomas et al., 2005). Cette étude a pu aussi montrer que l'augmentation du nombre d'AE prescrits est responsable de l'augmentation du risque des problèmes liés aux médicaments AE (DRP) et à la diminution de la QV, en raison du risque d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses, comme les résultats en Inde (George, Kulkarni & Sarma, 2015). L'impact négatif de la polymédication sur la QV et le nombre accru des effets indésirables ainsi que le pourcentage élevé d'interactions médicamenteuses mettent en évidence la nécessité d'optimiser la monothérapie.

Les études qui ont porté sur les problèmes sociaux et émotionnels, les problèmes liés aux attitudes et aux connaissances sur l'épilepsie, ont recommandé la mise en place des programmes de sensibilisation et d'information sur l'épilepsie.

- **Synthèse globale et profil type de la personne épileptique au Liban :**

Les différentes études présentées dans ce doctorat ont permis de construire une approche globale sur l'état de santé de la personne épileptique au Liban. La présence des différents types de structures de santé au niveau de Beyrouth et ses banlieues permet à toute la population d'être diagnostiquée par un neurologue au niveau communautaire dans cette zone urbaine. Malgré la présence de plusieurs médicaments AE de l'ancienne et de la nouvelle génération au Liban, toute la population n'est pas en capacité d'acheter son médicament chaque mois, à cause du coût et de l'absence d'une couverture sociale. La population libanaise peut avoir accès à un diagnostic auprès d'un neurologue en structure

publique, vu que ce dernier peut être présent même dans des structures de santé primaire permettant aux personnes les plus pauvres de consulter. Le coût des consultations, très élevé, des neurologues exerçant dans des cabinets privés, limite la capacité des personnes à revenu faible et moyen à consulter chez ces neurologues ; ceci explique leur recours aux structures publiques.

La population est majoritairement jeune, sans emploi et affilié à l'un des types d'agences de financement au Liban, même si une partie de la population reste encore sans couverture sociale. Une personne épileptique, dans la majorité des cas est peu observante et présente de mauvaises attitudes face à son traitement AE, en raison de l'oubli, du coût des médicaments, de la complexité du traitement et des effets indésirables. Les mauvaises attitudes sont plus fréquentes, car la personne épileptique ne perçoit pas toujours la nécessité de prendre quotidiennement leurs médicaments. Certaines personnes adhèrent à cette prise en charge chronique mais des freins financiers avec l'absence de couverture sociale, les empêchent de renouveler le traitement chaque mois ce qui conduit à diminuer leur observance. Malgré le souhait d'assurer la continuité du traitement comme objectif primordial pour un Libanais avant toutes autres occupations, il est parfois dans l'incapacité de l'obtenir. L'absence du traitement aboutit à une récurrence des crises et par la suite une aggravation de l'état dépressif. La dépression est parmi les problèmes psychosociaux les plus fréquents, à cause du statut économique et politique du pays d'un côté, et de la sévérité de l'épilepsie et des effets indésirables des AE de l'autre. Malgré une QV qui s'améliore chez une personne ayant une épilepsie contrôlée, au final il se sent souvent stigmatisé en raison de la difficulté de continuer ses études, de trouver un emploi et de se marier. Ceci permet de catégoriser la population en deux groupes :

Une personne épileptique ayant des attitudes positives face à son traitement, présentant une épilepsie contrôlée, peut conduire, mener une vie normale du côté personnel, social et professionnel, comme une personne en bonne santé, et elle est globalement observante, elle consulte le neurologue régulièrement pour s'assurer du contrôle de son épilepsie. Les

troubles dépressifs sont rares chez ce type de patients qui se sont habitués à toutes ces circonstances et à affronter toutes les barrières qui peuvent exister.

Par contre, le cumul des comorbidités, la polymédication, l'apparition d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses sont capables d'altérer la QV des personnes épileptiques et de diminuer leur observance au traitement. Ceci peut à son tour aggraver l'état des crises et augmenter le risque de la dépression et du stigma en raison des difficultés à trouver un emploi, s'éduquer, se marier et pouvoir conduire, compte tenu de la phobie à faire une crise en public.

VI.2. Forces et limites

C'est la première étude originale réalisée au Liban investiguant l'épilepsie dans une approche holistique mais malheureusement non systémique.

- **Recrutement des personnes épileptiques**

Un grand nombre de personnes (404 cas et 808 témoins) a été recruté à partir de différentes structures de santé (35 structures : privés/ publics/ primaires/ hôpitaux), de la plus petite structure, gratuite, à la plus grande structure la plus chère ; ceci augmente la puissance de l'étude et montre une bonne représentativité des personnes épileptiques qui sont en mesure de se soigner. Un biais de sélection pourrait être présent à cause du recrutement à partir des cabinets des neurologues car finalement les personnes qui consultent ailleurs des cabinets des neurologues ou qui ne consultent pas ou qui ne sont pas traités n'ont pas été incluses. D'où la nécessité dans un futur proche de mener une enquête porte à porte pour assurer une représentativité de la population générale et estimer la prévalence de l'épilepsie au Liban.

Ainsi, nous considérons que le système de santé Libanais se caractérise par deux points :

- La présence des spécialistes et des neurologues dans les différentes structures de santé permet à tous les Libanais, même les plus pauvres, de bénéficier des consultations par des neurologues à un bas tarif,
- Toutes les structures de santé sont visitées par des Libanais de toutes les autres régions qui viennent à Beyrouth pour consulter.

Les neurologues sont seuls à prendre en charge l'épilepsie au Liban, au contraire d'autres pays. Une des particularités est que les neurologues sont présents dans les sites de consultation au niveau communautaire et acceptent également d'être présents dans les services hospitaliers. Ceci différencie le Liban d'autres pays comparables sur le plan socio-économique: où le nombre moyen de neurologues est de 1 pour 35 000 habitants au Liban (Dua et al., 2006) ; en Afrique subsaharienne le nombre moyen est estimé à 0,3 pour 1 million d'habitants, et 11 pays n'en ayant aucun (Owolabi, Bower & Ogunniyi, 2007). Ces chiffres contrastent fortement avec l'Europe où il y a 48 neurologues pour 1 million d'habitants (WHO, 2004). Dans ces pays mieux dotés, le patient doit d'abord passer par un médecin généraliste qui précise par la suite la nécessité de consulter un neurologue. A noter qu'il y a aussi certains neurologues à tarif de consultation très cher dans des cabinets privés, que les Libanais de la classe moyenne ne peuvent pas visiter, et d'ailleurs, certains de ces neurologues n'ont pas accepté de participer à cette étude.

- **Représentativité du niveau communautaire (*community-based*)**

L'OMS recommande une prise en charge de l'épilepsie par la médecine communautaire. Les soins spécialisés pour l'épilepsie sont disponibles au niveau communautaire au Liban et centralisés au niveau de la zone urbaine. Le fait de recruter à partir des différentes structures avait comme objectif de minimiser le biais de sélection en se rapprochant de tous les niveaux socio-économiques de la population Libanaise. Il faut noter que les libanais de toutes les régions, viennent se soigner dans cette zone urbaine. Ainsi la population recrutée dans cette étude est très proche de la population communautaire, ce qui pourrait être considérée comme représentative de la population communautaire (*community-based*), avec toujours cette limite importante : les personnes qui ne se soignent pas n'ont pas été incluses dans cette étude.

- **Diagnostic de l'épilepsie**

Etant donné que le diagnostic de l'épilepsie est avant tout clinique, cette étude a été basée sur le diagnostic clinique réalisé par les différents neurologues qui ont participé à cette étude, en se référant à leurs expériences. Ceci pourrait constituer un biais à cause de l'absence d'un outil standard pour le diagnostic commun à toutes les personnes recrutées. Néanmoins, le diagnostic de l'épilepsie au Liban ne peut être établi que par un neurologue où le niveau de qualification de ces spécialistes au Liban est considéré comme bon.

En raison du nombre insuffisant de neurologues en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud-Est, les médecins généralistes, les tradipraticiens, et même les sages-femmes peuvent être amenés à prendre en charge l'épilepsie. Des formations spécifiques (épileptologie) sont menées auprès des médecins de soins primaires, des cliniciens, des infirmiers et des agents de santé communautaire pour pouvoir dépister et prendre la charge de l'épilepsie (Idro et al., 2010; WHO, 2004). Dans ces pays, les patients doivent parcourir de longues distances pour obtenir un diagnostic et un traitement approprié. La durée moyenne des voyages aller-retour au centre de santé était supérieure à 10 heures (Berhanu et al., 2009). Le faible nombre de neurologues est une limite importante pour l'étape de diagnostic dans les pays à revenu faible et intermédiaire; ce qui n'est pas le cas au Liban.

Compte-tenu des difficultés du diagnostic, et les difficultés présentes sur le territoire Libanais, avec l'incapacité d'avoir un même neurologue pour effectuer un deuxième diagnostic de tous les patients recrutés de différentes régions ; un contrôle qualité des diagnostics n'a pas pu être réalisée. Néanmoins, la même définition a été utilisée par tous les neurologues en se basant sur la définition de la LICE la plus récente (Fisher et al., 2014). Des études pourraient être réalisées avec les prescripteurs en évaluant leurs connaissances et leurs pratiques pour s'assurer du diagnostic établi.

- **Collecte des données :**

Avec l'auto-déclaration comme méthode utilisée dans cette étude, un biais de mémorisation pourrait être présent. Les témoins recrutés pour l'étude 1 ont présenté plus de difficultés

pour se rappeler des facteurs néonataux par rapport aux cas qui étaient plus motivés à se rappeler ces détails. Des difficultés étaient présentes surtout avec les plus âgés pour se rappeler des facteurs néonataux/accouchement de la mère/naissance. Toutes les informations concernant l'histoire médicale et les comorbidités étaient extraites à partir des dossiers médicaux remplis par les neurologues.

Enfin, en raison de la présence de l'enquêteur, une surestimation des réponses favorables par l'entourage pourrait être trouvée. Malgré l'auto-déclaration des réponses par le patient en présence de l'enquêteur, presque deux-tiers de la population présentaient des mauvaises attitudes et la moitié était stigmatisée. Ces chiffres pourraient être encore plus élevés, étant donné que le patient peut tout de même cacher certaines réponses non favorables.

- **Recrutement des témoins**

Pour l'étude cas-témoins, les témoins n'étaient pas recrutés à partir du même lieu que les cas (cabinets des neurologues) pour limiter la surestimation des antécédents neurologiques qui peuvent être considérés comme facteurs de risque de l'épilepsie. Pour cela, le choix était de les recruter à partir des cabinets des médecins généralistes, même s'ils présentaient des antécédents neurologiques (autre que l'épilepsie).

- **Étude transversale :**

Dans les études transversales, la principale limite était la difficulté d'établir une relation causale entre la variable dépendante (les attitudes, les problèmes liés aux AE, la QV, le stigma) et les autres facteurs associés, limite que nous n'avons pu lever au cours de notre étude.

- **Biais de confusion :**

En raison que, peut-être, certaines variables n'ont pas pu être étudiées et évaluées, un risque d'une confusion résiduelle peut exister. Des modèles statistiques multivariés ont été effectués afin d'ajuster toutes les variables et limiter les facteurs de confusion possibles. Le

fait que le nombre de facteurs de confusion pouvant être contrôlés simultanément est limité, la modélisation statistique (régression logistique) a été utilisée pour contrôler le risque de la présence de plusieurs facteurs de confusion en même temps.

VI.3. Recommandations

À partir des résultats déjà présentés, plusieurs recommandations peuvent être mises en œuvre.

Afin de contrôler le risque de survenue d'épilepsie, les recommandations les plus importantes pour agir sur les facteurs modifiables sont présentées ci-dessous.

Auprès du Ministère de la Santé :

- Assurer des programmes de vaccination contre la méningite et la rougeole pour toute la population pour prévenir l'apparition des complications neurologiques ;
- Améliorer la qualité des soins périnataux dans tous les hôpitaux (surtout les publics) en assurant des équipements spécifiques pour les accouchements par césarienne et les naissances prématurées ;
- Sensibiliser sur les effets et les conséquences du mariage consanguin pour prévenir les problèmes sanitaires chez les descendants.

Auprès des neurologues :

- Établir un diagnostic précoce des infections du SNC (bactériennes, virales) suivi d'un traitement anti-infectieux efficace pour limiter l'apparition des complications neurologiques et la survenue de l'épilepsie.

Auprès de la population :

- Appliquer les réglementations de conduite (ceinture, casque, vitesse autorisée) pour limiter le nombre des accidents de la route au Liban, qui sont estimés à plus que 4500 en 2018 (496 morts et 5948 blessés). Malgré la présence des lois, elles ne sont pas respectées (conduite imprudente, vitesse excessive, conduite sous l'influence de l'alcool et de la fatigue, utilisation du téléphone).

Afin d'optimiser la prise en charge adaptée par les neurologues, augmenter les attitudes positives et améliorer la QV des personnes épileptiques, les principales recommandations à émettre sont présentées ci-dessous.

Auprès du Ministère de la Santé :

- Développer une politique de régulation des prix des médicaments et optimiser les stratégies d'achat auprès des fabricants pour diminuer les prix de vente, et promouvoir l'utilisation de générique ;
- Assurer une accessibilité aux programmes de sécurité sociale ou à des assurances privées pour la population Libanaise qui ne bénéficie pas d'une couverture de santé jusqu'à ce jour, pour pouvoir avoir accès au traitement ;
- Mettre en place des programmes éducatifs pour les personnes épileptiques et leur famille sur la maladie et le traitement pour améliorer les attitudes positives et la gestion de leurs soins ; ces interventions éducatives devront permettre d'améliorer les connaissances sur l'épilepsie, le traitement et les attitudes face à la prise médicamenteuse.

Auprès des neurologues :

- Prescrire des médicaments génériques à bas prix disponibles dans le pays ;
- Expliquer aux patients la posologie des traitements, les effets indésirables possibles et les conséquences d'une mauvaise observance ;
- Adopter des schémas thérapeutiques simples (monothérapie) pour minimiser la fréquence d'administration surtout durant la période du jeûne et pour diminuer les problèmes liés aux AE notamment les effets indésirables, les interactions médicamenteuses ;
- Prescrire un dosage plasmatique des médicaments à marge thérapeutique étroite pour équilibrer les doses en cas d'absence d'efficacité ou en cas d'apparition d'effets indésirables incontrôlables ;

- Prendre en compte les différents types d'épilepsie présents chez le patient et les médicaments prescrits par d'autres médecins pour éviter les interactions, les contre-indications et les effets indésirables ;
- Éviter l'association de plusieurs AE de la première génération en présence d'autres comorbidités et d'une polymédication surtout chez les personnes âgées ;
- Choisir les AE de nouvelle génération ayant une autorisation de mise sur le marché en monothérapie lors d'une association avec d'autres médicaments car ils présentent un risque plus faible d'interactions médicamenteuses avec une demi-vie plus longue comme le lévétiracetam ;
- Être au courant des médicaments disponibles sur le marché Libanais pour les prescrire (liste en Annexe 5) ;
- Prendre en charge les comorbidités psychiatriques et la dépression d'une manière appropriée par des spécialistes, ces comorbidités étaient des facteurs associés à l'épilepsie et diminuaient l'observance médicamenteuse et la QV des personnes épileptiques. Le traitement des pathologies psychiatriques a un impact supérieur sur la QV que celui de contrôler les crises ;
- Encourager les thérapies cognitivo-comportementales qui visent à gérer les angoisses de la personne épileptique. Ces thérapies apprennent aux patients à arrêter de recourir à l'évitement, à s'exposer à leur peur d'une manière progressive pour les dépasser et reprendre la confiance en soi ;
- Assurer une bonne relation patient-neurologue, pour expliquer au patient sur la maladie et le traitement ;

Auprès des personnes épileptiques :

- Contacter les neurologues régulièrement (chaque 3 à 6 mois) pour prévenir la récurrence des crises ;
- Utiliser des méthodes de rappels faciles : alarme, pilulier, calendrier, montres avec un avertisseur sonore, rappel par un membre de la famille, voir un programme d'information par SMS.

Une telle étude évaluant plusieurs paramètres sur l'épilepsie sur un plan qualitatif dans une approche globale (facteurs de risque, adéquation du traitement, attitudes face au traitement, QV, stigma) est la première réalisée au Liban et même au niveau du monde arabe.

En effet, les études de cette thèse ont permis d'avoir un portrait global sur un plan descriptif, sur les différents paramètres étudiés, et cette discussion a permis de les mettre en relation pour décrire la situation du type présent au Liban. Ça pourrait être intéressant de reprendre ces données en tentant de voir statistiquement comment ces paramètres peuvent être liés ensemble, en testant les relations inter-études dans une approche analytique.

Ce n'est que le point de départ pour des études épidémiologiques plus larges et représentatives du Liban afin de mettre en œuvre dans le futur des stratégies d'interventions.

Conclusions et perspectives

Cette thèse présente un avancement des connaissances sur l'épilepsie au Liban, jusqu'alors non investiguée dans cette population. Elle regroupe plusieurs études originales menées dans une population non encore étudiée en évaluant de nombreux paramètres. Ces études ont permis d'élaborer des recommandations qui constituent une base pour des futures études interventionnelles, afin de pouvoir les mettre en œuvre (*follow-up studies*). Ces recommandations qui se focalisent sur la diminution du risque de l'épilepsie, l'adéquation de la prescription des AE, le bon usage des AE et les bonnes pratiques pour une meilleure QV avec une absence du stigma, sont adaptées au territoire Libanais, sans pour autant lui être spécifiques.

L'identification des facteurs associés à l'épilepsie permet d'évaluer l'efficacité des interventions au niveau des facteurs de risque modifiables de l'épilepsie et leur effet sur la diminution du risque d'apparition de cette maladie. En outre la dépression, identifiée comme associée avec l'épilepsie, l'était également dans notre étude. Par contre, les phénomènes physiopathologiques de la dépression ne sont pas encore complètement élucidés. Ce lien peut pousser à réaliser des études neurobiologiques pour évaluer la relation entre la dépression et la survenue d'une épilepsie sur un plan biologique, et approfondir nos connaissances sur la dépression en tant que facteur de risque et non seulement comme une conséquence psychosociale.

L'identification des facteurs associés significativement avec l'épilepsie va nous permettre d'envisager un plan d'analyse pour évaluer les profils de risque. Cette analyse va permettre de calculer le nombre de facteurs de risque par individu et d'évaluer l'effet cumulatif de ces facteurs pour chaque personne épileptique. Ceci va permettre de déterminer à quel point les facteurs sont groupés ensemble et de détecter le profil le plus susceptible de l'apparition de l'épilepsie. D'autre part, il serait également intéressant de réaliser une étude sur les risques attribuables afin de ne plus seulement considérer des facteurs d'association mais le nombre de sujets estimés concernés par ces associations. Les interventions à mener seraient

classées en termes de priorité au niveau de santé publique selon les résultats de ces analyses.

L'évaluation de l'adéquation de la prise en charge médicamenteuse ainsi que l'identification des problèmes liés aux AE ont permis de proposer des recommandations aux neurologues afin d'optimiser l'efficacité du traitement. Les outils appropriés pour le choix et la sélection du traitement avec une évaluation des effets indésirables et des interactions médicamenteuses jouent un rôle crucial pour se rapprocher de l'objectif principal : une absence des crises avec une QV optimale. Cette prise en charge doit être associée aussi à une bonne observance et à des attitudes positives de la part de la personne épileptique. Dans notre étude, l'évaluation des attitudes a été menée d'une manière transversale et ponctuelle dans le temps. L'évaluation de l'effet des programmes d'éducation sur l'amélioration des attitudes des personnes épileptiques pour gérer leur maladie sera basée sur les résultats de cette étude. Majoritairement les patients sont observant à leur traitement au début, et avec le temps cette observance peut diminuer et la persistance est l'une des premières dimensions de l'adhésion thérapeutique qui fait défaut. Le fait que lors du contrôle des crises, les patients pensent qu'ils se sont soignés et n'ont plus besoin de médicament (notion de maladie chronique mal comprise par la population générale), est l'un des problèmes le plus fréquent qui aboutit à un échec du traitement. Ce serait intéressant d'évaluer la persistance d'une bonne observance et des attitudes positives durant une période de suivi et après une longue durée du traitement, étant donné que la chronicité de la maladie peut affecter ces attitudes.

L'évaluation des aspects psychosociaux demeure une clé essentielle dans la prise en charge de l'épilepsie. Notre étude a permis d'identifier les facteurs associés à une mauvaise QV et au stigma. Ceci permettra de réaliser des études comparatives pour la QV avant et après des modifications interventionnelles menées au niveau du traitement.

Ce travail de thèse devrait être complété par une enquête porte à porte permettant d'arriver à une meilleure représentativité de la population générale en estimant la prévalence de l'épilepsie au Liban et d'identifier les cas nécessitant des soins.

Comme déjà précisé précédemment, le système d'accès aux soins au Liban est optimal au niveau communautaire mais fortement concentré à Beyrouth. L'accès au diagnostic est assez bon au Liban, car même les pauvres peuvent en avoir accès à Beyrouth où le plus grand nombre de structures de santé (primaires, hospitalières, privées) est présent. L'évaluation de l'accès aux soins dans les régions rurales au Sud, au Nord et dans la plaine de Bekaa serait un sujet à étudier afin de voir si l'accès est aussi facilité dans le reste du territoire libanais.

Néanmoins, l'accès au traitement n'est pas assuré pour toute la population Libanaise. Une partie de cette population ne présente aucune source de financement pour ses médicaments liés aux maladies chroniques ; surtout chez les libanais sans emploi et chez ceux ayant un travail privé avec une impossibilité de se payer une assurance privée. Ceci montre la nécessité de réaliser des interventions au niveau socio-économique par l'État : d'un côté il faut assurer des sources de financement pour les personnes sans emploi ayant des maladies chroniques et une polymédication et d'un autre côté, il faut diminuer les prix des AE de nouvelle génération afin d'améliorer leur accessibilité pour toute la population (lévétiracetam, lamotrigine, lacosamide, pérampandol). Des recherches devraient être réalisées pour évaluer par la suite les effets et les conséquences des interventions proposées sur les attitudes et la QV des personnes épileptiques.

De futures recherches pourraient également porter sur des stratégies visant à :

- améliorer la compréhension sur la maladie et les facteurs de risque identifiés dans cette étude,
- promouvoir des attitudes plus positives face au traitement AE,
- réduire la stigmatisation et améliorer la QV des personnes épileptiques en jouant sur les facteurs associés,
- assurer des formations professionnelles pour sensibiliser sur les facteurs de risque de cette maladie, encourager les personnes épileptiques à s'éduquer et trouver un emploi et à améliorer leurs attitudes face au traitement AE,

- offrir des conseils pour aider les personnes épileptiques à gérer l'anxiété et la dépression.

Ce travail de recherche dans un territoire libanais, jusqu'à ce jour peu ou pas étudié, a permis d'améliorer les connaissances sur des déterminants de l'épilepsie, la prise en charge et les aspects psychosociaux au Liban.

L'investigation de ces paramètres a permis d'identifier les barrières à une bonne prise en charge et de proposer des recommandations simples et peu coûteuses à l'attention du Ministère de la Santé, des neurologues et des patients afin d'améliorer l'état global des personnes épileptiques au Liban.

Références bibliographiques

- Abi Ghosn H (2007). Les Libanais sombrent dans la dépression avec les guerres et les crises [web site]. (https://www.lorientlejour.com/article/553029/Les_Libanais_sombrent_dans_la_depression_a_vec_les_guerres_et_les_crises.html, accessed 14 October 2019).
- Abou-Abbass H et al. (2016). Epidemiology and clinical characteristics of traumatic brain injury in Lebanon. *Medicine*, 95(47). (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5134863/>, accessed 18 March 2019).
- Agrawal A et al. (2006). Post-traumatic epilepsy: an overview. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 108(5):433–439.
- Ahmad N, Othaman NI, Islahudin FH (2013). Medication adherence and quality of life in epilepsy patients. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(SUPPL. 2):401–404.
- Ahuja GK, Mohanta A (1982). Late onset epilepsy. A prospective study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 66(2):216–226.
- Al Rajeh S et al. (2001). The prevalence of epilepsy and other seizure disorders in an Arab population: a community-based study. *Seizure*, 10(6):410–414.
- Al-Hajje A et al. (2015). Factors affecting medication adherence in Lebanese patients with chronic diseases. *Pharmacy Practice*, 13(3):590.
- Al-Khateeb JM, Al-Khateeb AJ (2014). Research on psychosocial aspects of epilepsy in Arab countries: a review of literature. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 31:256–262.
- AlMarri TSK, Oei TPS (2009). Alcohol and substance use in the Arabian Gulf region: a review. *International Journal of Psychology: Journal International De Psychologie*, 44(3):222–233.
- Alsaadi T et al. (2015). Prevalence of depression and anxiety among patients with epilepsy attending the epilepsy clinic at Sheikh Khalifa Medical City, UAE: A cross-sectional study. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 52(Pt A):194–199.
- Amel Association International (2017). L'accès au système primaire de santé pour les réfugiés syriens à Bekka et Beyrouth | Amel Association International. (<https://french.amel.org/projets/laces-au-systeme-primaire-de-sante-pour-les-refugies-syriens-a-bekka-et-beyrouth/>, accessed 4 December 2019).
- American Academy of Neurology. QOLIE-10 Scoring Calculator [web site]. (<https://www.aan.com/siteassets/home.../2018.07.27-qolie-10-calculation-v3.4.xls>, accessed 8 April 2019a).
- American Academy of Neurology. Quality Of Life In Epilepsy: QOLIE-10 and QOLIE-10-P. :1.
- van Andel J et al. (2009). Quality of life of caregivers of patients with intractable epilepsy. *Epilepsia*, 50(5):1294–1296.
- Annegers JF et al. (1988). The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology*, 38(9):1407–1410.

- Arroyo S, de la Morena A (2001). Life-threatening adverse events of antiepileptic drugs. *Epilepsy Research*, 47(1–2):155–174.
- Assis TMR et al. (2015). Mortality predictors of epilepsy and epileptic seizures among hospitalized elderly. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 73(6):510–515.
- Atadzhanov M et al. (2010). Epilepsy-associated stigma in Zambia: what factors predict greater felt stigma in a highly stigmatized population? *Epilepsy & Behavior: E&B*, 19(3):414–418.
- Auditeau E et al. (2019). Herbal medicine for epilepsy seizures in Asia, Africa and Latin America: A systematic review. *Journal of Ethnopharmacology*, 234:119–153.
- Awada W (2019). © Création de l'artiste Dima Nachawi. :1.
- Aydemir N et al. (2009). Multiple impacts of epilepsy and contributing factors: findings from an ethnographic study in Vietnam. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 16(3):512–520.
- Babtain F et al. (2015). Is parental consanguinity a risk factor for epilepsy? A cases-control study assessing epilepsy risks in southern Saudi Arabia. , 13(1):7.
- Ba-Diop A et al. (2014). Epidemiology, causes, and treatment of epilepsy in sub-Saharan Africa. *The Lancet. Neurology*, 13(10):1029–1044.
- Bagić A, Bagić D, Zivković I (2009). First population study of the general public awareness and perception of epilepsy in Croatia. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 15(2):170–178.
- Baker GA et al. (1997). Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia*, 38(3):353–362.
- Baker GA et al. (2000). The stigma of epilepsy: a European perspective. *Epilepsia*, 41(1):98–104.
- Baker GA (2002). The psychosocial burden of epilepsy. *Epilepsia*, 43 Suppl 6:26–30.
- Baker GA et al. (2005). Quality of life of people with epilepsy in Iran, the Gulf, and Near East. *Epilepsia*, 46(1):132–140.
- Barbari A et al. (2003). Consanguinity-associated kidney diseases in Lebanon: an epidemiological study. *Molecular Immunology*, 39(17–18):1109–1114.
- Barbour B, Salameh P (2009). Consanguinity in Lebanon: prevalence, distribution and determinants. *Journal of Biosocial Science*, 41(4):505–517.
- Beghi E et al. (2010). Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*, 51(4):671–675.
- Benamer HTS, Grosset DG (2009). A systematic review of the epidemiology of epilepsy in Arab countries. *Epilepsia*, 50(10):2301–2304.
- Bener A, Hussain R, Teebi AS (2007). Consanguineous Marriages and Their Effects on Common Adult Diseases: Studies from an Endogamous Population. *Medical Principles and Practice*, 16(4):262–267.
- Ben-Menachem E et al. (2010). Measuring outcomes of treatment with antiepileptic drugs in clinical trials. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 18(1–2):24–30.

- Berg AT et al. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51(4):676–685.
- Berhanu S et al. (2009). Primary care treatment of epilepsy in rural Ethiopia: causes of default from follow-up. *Seizure*, 18(2):100–103.
- Bern C et al. (1999). Magnitude of the disease burden from neurocysticercosis in a developing country. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 29(5):1203–1209.
- Bernardi S et al. (2010). Seizures in Alzheimer's disease: a retrospective study of a cohort of outpatients. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, 12(1):16–21.
- Bhalla D et al. (2011). Etiologies of epilepsy: a comprehensive review. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11(6):861–876.
- Bhalla D et al. (2012). Population-based study of epilepsy in Cambodia associated factors, measures of impact, stigma, quality of life, knowledge-attitude-practice, and treatment gap. *PloS One*, 7(10):e46296.
- Bhalla D et al. (2016). A comprehensive review of epilepsy in the Arab world. *Seizure*, 34:54–59.
- Birbeck G et al. (2007). The social and economic impact of epilepsy in Zambia: a cross-sectional study. *Lancet neurology*, 6(1):39–44.
- Bittles AH (2008). A community genetics perspective on consanguineous marriage. *Community Genetics*, 11(6):324–330.
- Boison D et al. (2013). Homeostatic control of brain function - new approaches to understand epileptogenesis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7:109.
- Bou Serhal R et al. (2018). A New Lebanese Medication Adherence Scale: Validation in Lebanese Hypertensive Adults [web site]. (<https://www.hindawi.com/journals/ijhy/2018/3934296/>, accessed 26 August 2019).
- Boylan LS et al. (2004). Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology*, 62(2):258–261.
- van Breemen MSM, Wilms EB, Vecht CJ (2007). Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *The Lancet. Neurology*, 6(5):421–430.
- Briesacher BA et al. (2008). Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy*, 28(4):437–443.
- Brodie MJ, Elder AT, Kwan P (2009). Epilepsy in later life. *The Lancet. Neurology*, 8(11):1019–1030.
- Brodie MJ, Yuen AW (1997). Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Research*, 26(3):423–432.
- Buck D et al. (1999). Cross-cultural differences in health-related quality of life of people with epilepsy: findings from a European study. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 8(8):675–685.

- Bundrick Harrison L, Lingway I (2013). Appointment and medication non-adherence is associated with increased mortality in insulin-treated type 2 diabetes. *Evidence-Based Medicine*, 18(3):112–113.
- Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Wiebe S (2005). Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Research*, 66(1–3):63–74.
- Cambier J et al. (2012). *Neurologie*, 13ème. (https://www.unitheque.com/Livre/elsevier_-_masson/Abreges/Neurologie-46297.html, accessed 29 June 2019).
- Canada R naturelles (2013). atlas-canada [web site]. (<https://www.rncan.gc.ca/cartes-outils-et-publications/cartes/atlas-canada/10802>, accessed 21 July 2019).
- Carpentier N et al. (2013). Direct evidence of nonadherence to antiepileptic medication in refractory focal epilepsy. *Epilepsia*, 54(1):e20-23.
- Carpio A, Hauser WA (2002). Prognosis for seizure recurrence in patients with newly diagnosed neurocysticercosis. *Neurology*, 59(11):1730–1734.
- Catenoix H et al. (2011). Multiple sclerosis and epileptic seizures. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 17(1):96–102.
- Chadwick D, Marson T (2007). Choosing a first drug treatment for epilepsy after SANAD: randomized controlled trials, systematic reviews, guidelines and treating patients. *Epilepsia*, 48(7):1259–1263.
- Chapman SCE et al. (2014). Patients' perspectives on antiepileptic medication: relationships between beliefs about medicines and adherence among patients with epilepsy in UK primary care. *Epilepsy & Behavior*, 31:312–320.
- Charan J, Biswas T (2013). How to calculate sample size for different study designs in medical research? *Indian Journal of Psychological Medicine*, 35(2):121–126.
- Chentouf A et al. (2015). Consanguinity and epilepsy in Oran, Algeria: A case-control study. *Epilepsy Research*, 111:10–17.
- Chin J (2012). Epilepsy treatment in sub-Saharan Africa: closing the gap. *African Health Sciences*, 12(2):186–192.
- Chiron C (2007). Stiripentol. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 4(1):123–125.
- Chisholm D (2005). Cost-effectiveness of first-line antiepileptic drug treatments in the developing world: a population-level analysis. *Epilepsia*, 46(5):751–759.
- Christensen J et al. (2009). Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. *Lancet (London, England)*, 373(9669):1105–1110.
- Chuang M-J et al. (2010). Predictors and long-term outcome of seizures after bacterial brain abscess. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 81(8):913–917.
- Cifelli P et al. (2013). Changes in the sensitivity of GABAA current rundown to drug treatments in a model of temporal lobe epilepsy. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7:108.

- Clancy RR (2006). Summary proceedings from the neurology group on neonatal seizures. *Pediatrics*, 117(3 Pt 2):S23-27.
- Cramer JA et al. (1996). A brief questionnaire to screen for quality of life in epilepsy: the QOLIE-10. *Epilepsia*, 37(6):577–582.
- Cramer JA et al. (1998). Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*, 39(1):81–88.
- Cramer JA et al. (2003). The influence of comorbid depression on quality of life for people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 4(5):515–521.
- Cramer JA et al. (2014). Healthcare utilization and costs in adults with stable and uncontrolled epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 31:356–362.
- Crepin S et al. (2009). Malnutrition and epilepsy: a two-way relationship. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 28(3):219–225.
- Dassi Tchoupa Revegue MH et al. (2018). Meta-analysis of perinatal factors associated with epilepsy in tropical countries. *Epilepsy Research*, 146:54–62.
- David H (2007). Moral au beau fixe pour les antidépresseurs [web site]. (<https://www.lecommercedulevant.com/article/11906-moral-au-beau-fixe-pour-les-antidépresseurs>, accessed 14 October 2019).
- Davis KL, Candrilli SD, Edin HM (2008). Prevalence and cost of nonadherence with antiepileptic drugs in an adult managed care population. *Epilepsia*, 49(3):446–454.
- Del Brutto OH. (2013). Neurocysticercosis on the Arabian Peninsula, 2003-2011. , 19(1):172–4.
- Diamantopoulos N et al. (2006). A survey of public awareness, understanding, and attitudes toward epilepsy in Greece. *Epilepsia*, 47(12):2154–2164.
- Dilorio C et al. (2003). The association of stigma with self-management and perceptions of health care among adults with epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 4(3):259–267.
- DiMatteo MR (2004). Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Medical Care*, 42(3):200–209.
- Dua T et al. (2006). Epilepsy Care in the World: results of an ILAE/IBE/WHO Global Campaign Against Epilepsy survey. *Epilepsia*, 47(7):1225–1231.
- Dubow JS, Kelly JP (2003). Epilepsy in sports and recreation. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 33(7):499–516.
- Ducruet J (2009). *Le service de la santé au Liban, Histoire, législation, institutions, état de santé de la population et prestation de soins, système et politique de la santé*, PU ST JOSEPH. (<https://www.leslibraires.fr/livre/1191088-le-service-de-la-sante-au-liban-histoire-legi-jean-ducruet-s-j-pu-st-joseph>, accessed 23 June 2019).
- Dzhala VI et al. (2005). NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nature Medicine*, 11(11):1205–1213.

- E. Dreifuss F, Bancaud J, Henriksen O (1981). Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*, 22:489–501.
- Ehrenstein V et al. (2007). Postterm delivery and risk for epilepsy in childhood. *Audio-Digest Pediatrics*, 119(3):e554–e561.
- El Sayed MJ, El Zahran T, Tamim H (2014). Acute stroke care and thrombolytic therapy use in a tertiary care center in Lebanon. *Emergency Medicine International*, 2014:438737.
- Elger CE, Schmidt D (2008). Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy & Behavior*, 12(4):501–539.
- El-Tallawy HN et al. (2013). Epidemiology of epilepsy in New Valley Governorate, Al Kharga District, Egypt. *Epilepsy Research*, 104(1–2):167–174.
- Engel J Jr. (2002). Epilepsy in the world today: the medical point of view. , 43(Suppl.6):12–13.
- Engelborghs S, D’Hooge R, De Deyn PP (2000). Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurologica Belgica*, 100(4):201–213.
- Epilepsy foundation. Importance of Taking Medication on Schedule [web site]. (<https://www.epilepsy.com/learn/treating-seizures-and-epilepsy/seizure-and-epilepsy-medicines/importance-taking-medication>, accessed 14 October 2019).
- Espinosa Jovel CA et al. (2016a). Factors associated with quality of life in a low-income population with epilepsy. *Epilepsy Research*, 127:168–174.
- Espinosa Jovel CA et al. (2016b). Demographic and social profile of epilepsy in a vulnerable low-income population in Bogotá, Colombia. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 31(8):528–534.
- Ettinger AB et al. (2009). Prevalence and cost of nonadherence to antiepileptic drugs in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 14(2):324–329.
- Faught E et al. (2008). Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology*, 71(20):1572–1578.
- Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF (1997). *Principles of neuropsychopharmacology*. Sunderland, MA, US, Sinauer Associates (Principles of neuropsychopharmacology).
- Ferrari CMM, de Sousa RMC, Castro LHM (2013). Factors associated with treatment non-adherence in patients with epilepsy in Brazil. *Seizure*, 22(5):384–389.
- Ferro MA (2011). A population-based study of the prevalence and sociodemographic risk factors of self-reported epilepsy among adults in the United Kingdom. *Seizure*, 20(10):784–788.
- Fisher RS et al. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4):470–472.
- Fisher RS et al. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4):475–482.

Fisher RS et al. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4):522–530.

Fondation Française pour la Recherche sur l'Epilepsie. *Fondation Française pour la Recherche sur l'Epilepsie (FFRE). Comprendre l'épilepsie.* (<www.fondation-epilepsie.fr/comprendre-epilepsie/quest-ce-que-cest/>).

Forsgren L et al. (2005). The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *European Journal of Neurology*, 12(4):245–253.

Gabr WM, Shams MEE (2015). Adherence to medication among outpatient adolescents with epilepsy. *Saudi pharmaceutical journal*, 23(1):33–40.

Gaitatzis A et al. (2004). The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia*, 45(12):1613–1622.

Galván-Manso M et al. (2005). Analysis of the characteristics of epilepsy in 37 patients with the molecular diagnosis of Angelman syndrome. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, 7(1):19–25.

Gauffin H, Flensner G, Landtblom A-M (2011). Living with epilepsy accompanied by cognitive difficulties: young adults' experiences. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 22(4):750–758.

George J, Kulkarni C, Sarma GRK (2015). Antiepileptic Drugs and Quality of Life in Patients with Epilepsy: A Tertiary Care Hospital-Based Study. *Value in Health Regional Issues*, 6:1–6.

Getnet A et al. (2016). Antiepileptic Drug Nonadherence and Its Predictors among People with Epilepsy. *Behavioural Neurology*, 2016:3189108.

Gilliam FG et al. (2004). Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology*, 62(1):23–27.

Glauser TA et al. (2002). Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open-label trial. *Epilepsia*, 43(5):518–524.

Global Campaign against Epilepsy, International Bureau of Epilepsy, International League against Epilepsy (2005). *Atlas: epilepsy care in the world*. Geneva, Programme for Neurological Diseases and Neuroscience, Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization.

Goodman MJ et al. (2012). Assessing adherence-based quality measures in epilepsy. *International Journal for Quality in Health Care*, 24(3):293–300.

Gourfinkel-An I (2009). Genetic aspects of epilepsy. , 160(17):1–14.

Greenberg RG et al. (2016). Therapeutic Index Estimation of Antiepileptic Drugs: A Systematic Literature Review Approach. *Clinical Neuropharmacology*, 39(5):232–240.

Guekht A et al. (2010). The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Research*, 92(2–3):209–218.

Guekht AB et al. (2007). Factors influencing on quality of life in people with epilepsy. *Seizure*, 16(2):128–133.

- Hamamy H et al. (2011). Consanguineous marriages, pearls and perils: Geneva International Consanguinity Workshop Report. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 13(9):841–847.
- Hantson P (2004). Convulsions d'origine toxique. *Réanimation*, 13(5):343–348.
- Harimanana A et al. (2013). Associated factors with adherence to antiepileptic drug in the capital city of Lao PDR. *Epilepsy Research*, 104(1–2):158–166.
- Hasiso TY, Desse TA (2016). Adherence to Treatment and Factors Affecting Adherence of Epileptic Patients at Yirgalem General Hospital, Southern Ethiopia: A Prospective Cross-Sectional Study. *PloS One*, 11(9):e0163040.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT (1993). Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*, 34(3):453–468.
- Hawkshead J, A. Krousel-Wood M (2007). Techniques for Measuring Medication Adherence in Hypertensive Patients in Outpatient Settings. *Disease Management and Health Outcomes*, 15:109–118.
- Heaney DC, Bell GS, Sander JW (2008). The socioeconomic, cultural, and emotional implications of starting or withholding treatment in a patient with a first seizure. *Epilepsia*, 49 Suppl 1:35–39.
- Henshall DC, Engel T (2013). Contribution of apoptosis-associated signaling pathways to epileptogenesis: lessons from Bcl-2 family knockouts. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7:110.
- Hermann B, Jacoby A (2009). The psychosocial impact of epilepsy in adults. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 15 Suppl 1:S11-16.
- Hesdorffer DC et al. (1996). Dementia and adult-onset unprovoked seizures. *Neurology*, 46(3):727–730.
- Hesdorffer DC et al. (2013). Research implications of the Institute of Medicine Report, Epilepsy Across the Spectrum: Promoting Health and Understanding. *Epilepsia*, 54(2):207–216.
- Hirtz D et al. (2007). How common are the 'common' neurologic disorders? *Neurology*, 68(5):326–337.
- Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS (2009). Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*, 119(23):3028–3035.
- Høie B et al. (2006). Psychosocial problems and seizure-related factors in children with epilepsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48(3):213–219.
- Hovinga CA et al. (2008). Association of non-adherence to antiepileptic drugs and seizures, quality of life, and productivity: survey of patients with epilepsy and physicians. *Epilepsy & Behavior*, 13(2):316–322.
- Hyder AA et al. (2007). The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation*, 22(5):341–353.
- Idro R et al. (2010). Cerebral malaria: mechanisms of brain injury and strategies for improved neurocognitive outcome. *Pediatric Research*, 68(4):267–274.

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

ILAE (1993). Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. , 34:592–96.

Inzlicht M, McKay L, Aronson J (2006). Stigma as ego depletion: how being the target of prejudice affects self-control. *Psychological Science*, 17(3):262–269.

Ivens S et al. (2007). TGF-beta receptor-mediated albumin uptake into astrocytes is involved in neocortical epileptogenesis. *Brain: A Journal of Neurology*, 130(Pt 2):535–547.

Jacoby A et al. (1996). The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community study. *Epilepsia*, 37(2):148–161.

Jacoby A et al. (1999). The SF-36 as a health status measure for epilepsy: a psychometric assessment. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 8(4):351–364.

Jacoby A (2008). Epilepsy and stigma: An update and critical review. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 8(4):339.

Janousek J et al. (2013). Obesity in adults with epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 28(3):391–394.

Jensen FE (2006). Developmental factors regulating susceptibility to perinatal brain injury and seizures. *Current Opinion in Pediatrics*, 18(6):628–633.

Johannessen Landmark C, Patsalos PN (2010). Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10(1):119–140.

Johnson JA, Bootman JL (1995). Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Archives of Internal Medicine*, 155(18):1949–1956.

Johnson M et al. (2001). The clinical impact of epilepsy genetics. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 70(4):428–430.

Jones RM et al. (2006). Adherence to treatment in patients with epilepsy: associations with seizure control and illness beliefs. *Seizure*, 15(7):504–508.

Kaddumukasa M et al. (2013). The frequency and precipitating factors for breakthrough seizures among patients with epilepsy in Uganda. *BMC neurology*, 13:182.

Kaiser C et al. (2011). Association between onchocerciasis and epilepsy in the Itwara hyperendemic focus, West Uganda: controlling for time and intensity of exposure. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 85(2):225–228.

Kang TC et al. (2003). Changed vesicular GABA transporter immunoreactivity in the gerbil hippocampus following spontaneous seizure and vigabatrin administration. *Neuroscience letters*, 335(3):207–211.

Kanner AM (2006). Depression and epilepsy: a new perspective on two closely related disorders. *Epilepsy Currents*, 6(5):141–146.

- Karatas H et al. (2008). Investigation of HSV-1, HSV-2, CMV, HHV-6 and HHV-8 DNA by real-time PCR in surgical resection materials of epilepsy patients with mesial temporal lobe sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 264(1–2):151–156.
- Katchanov J, Gretchen B (2012). Epilepsy care guidelines for low- and middle- income countries: From WHO mental health GAP to national programs | BMC Medicine | Full Text [web site]. (<https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-10-107>, accessed 14 July 2019).
- Kelly KM (2002). Poststroke Seizures and Epilepsy: Clinical Studies and Animal Models. *Epilepsy Currents*, 2(6):173–177.
- Khan H et al. (2012). Consanguinity, family history and risk of epilepsy: A case control study. *Gulf Medical Journal*, 1(1):32–36.
- Kissani N (2012). Najib Kissani. Situation of epilepsy in North Africa Middle East region and Arab Spring. *North African & Middle East Epilepsy Journal* 2012; 1, 1: 5-9. *North African & Middle East Epilepsy Journal*, 1:5–9.
- Kobau R, Gilliam F, Thurman DJ (2006). Prevalence of self-reported epilepsy or seizure disorder and its associations with self-reported depression and anxiety: results from the 2004 HealthStyles Survey. *Epilepsia*, 47(11):1915–1921.
- Koh Y, Kutty FBM, Li SC (2005). Drug-related problems in hospitalized patients on polypharmacy: the influence of age and gender. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 1(1):39–48.
- Kotsopoulos IAW et al. (2002). Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*, 43(11):1402–1409.
- Kumlien E, Lundberg PO (2010). Seizure risk associated with neuroactive drugs: data from the WHO adverse drug reactions database. *Seizure*, 19(2):69–73.
- Kwon O-Y, Park S-P (2013). Frequency of affective symptoms and their psychosocial impact in Korean people with epilepsy: a survey at two tertiary care hospitals. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 26(1):51–56.
- Lackner TE et al. (1998). Antiepileptic drug use in nursing home residents: effect of age, gender, and comedication on patterns of use. *Epilepsia*, 39(10):1083–1087.
- Lahoud N et al. (2016). Prevalence of Lebanese stroke survivors: A comparative pilot study. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 6(3):169–176.
- Lam WY, Fresco P (2015). Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Research International*, 2015. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4619779/>, accessed 26 August 2019).
- Lancaster E et al. (2010). Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *The Lancet. Neurology*, 9(1):67–76.
- Lang B et al. (2005). Antibodies to voltage-gated calcium channels in children with falciparum malaria. *The Journal of Infectious Diseases*, 191(1):117–121.

- Lasoń W et al. (2011). Basic mechanisms of antiepileptic drugs and their pharmacokinetic/pharmacodynamic interactions: an update. *Pharmacological reports: PR*, 63(2):271–292.
- Lee G-H et al. (2016). Factors contributing to the development of perceived stigma in people with newly diagnosed epilepsy: A one-year longitudinal study. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 54:1–6.
- Lee SK (2014). Old versus New: Why Do We Need New Antiepileptic Drugs? *Journal of Epilepsy Research*, 4(2):39–44.
- Li S et al. (2010). Stigma and epilepsy: the Chinese perspective. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 17(2):242–245.
- Liban, Statistiques. Liban - Population urbaine (% de la population totale) | Statistiques [web site]. (<http://perspective.usherbrooke.ca/bilan/tend/LBN/fr/SP.URB.TOTL.IN.ZS.html>, accessed 5 July 2019).
- LICE (1993). Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 34(4):592–596.
- Liigant A et al. (2001). Seizure disorders in patients with brain tumors. *European Neurology*, 45(1):46–51.
- Liu J et al. (2013). Adherence to treatment and influencing factors in a sample of Chinese epilepsy patients. *Epileptic Disorders*, 15(3):289–294.
- Lopes-Cendes IT (2008). The genetics of epilepsies. *Jornal de pediatria*, 84(4):NaN-NaN.
- Loring DW, Meador KJ, Lee GP (2004). Determinants of quality of life in epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 5(6):976–980.
- Lote K et al. (1998). Prevalence and prognostic significance of epilepsy in patients with gliomas. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 34(1):98–102.
- Lowenstein DH (2009). Epilepsy after head injury: an overview. *Epilepsia*, 50 Suppl 2:4–9.
- Ludvigsson P et al. (2006). Migraine with aura is a risk factor for unprovoked seizures in children. *Annals of Neurology*, 59(1):210–213.
- Luna J et al. (2017). Epilepsy-associated levels of perceived stigma, their associations with treatment, and related factors: A cross-sectional study in urban and rural areas in Ecuador. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 68:71–77.
- Luyken C et al. (2003). The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia*, 44(6):822–830.
- Maas S et al. (2001). Underediting of glutamate receptor GluR-B mRNA in malignant gliomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(25):14687–14692.
- Manan MM et al. (2014). Assessing the pharmaceutical care issues of antiepileptic drug therapy in hospitalised epileptic patients. *Journal of Pharmacy Practice and Research*, 44(3):83–88.

- Mangano FM, Schneider SJ (2002). Brain tumors and epilepsy. In: *Managing Epilepsy and Co-existing Disorders*. :175–194.
- Manjunath R et al. (2009). Association of antiepileptic drug nonadherence with risk of seizures in adults with epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 14(2):372–378.
- Maroso M et al. (2010). Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. *Nature Medicine*, 16(4):413–419.
- Mattoo SK et al. (2009). Prevalence and correlates of epileptic seizure in substance-abusing subjects. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63(4):580–582.
- Mbuba CK et al. (2008). The epilepsy treatment gap in developing countries: a systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies. *Epilepsia*, 49(9):1491–1503.
- McKnight K et al. (2005). Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. *Neurology*, 65(11):1730–1736.
- Meinardi H et al. (2001). The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. *Epilepsia*, 42(1):136–149.
- Meisler MH, Kearney JA (2005). Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(8):2010–2017.
- Melikyan E et al. (2012). Health-related quality of life in Russian adults with epilepsy: the effect of socio-demographic and clinical factors. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 25(4):670–675.
- Menon B, Shorvon SD (2009). Ischaemic stroke in adults and epilepsy. *Epilepsy Research*, 87(1):1–11.
- Merkler Alexander E et al. (2016). Abstract 109: The Long-Term Risk of Seizures After Stroke. *Stroke*, 47(suppl_1):A109–A109.
- Meyer A-C et al. (2010). Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*, 88(4):260–266.
- Meyer A-CL et al. (2012). Critical determinants of the epilepsy treatment gap: a cross-national analysis in resource-limited settings. *Epilepsia*, 53(12):2178–2185.
- Michelucci R (2006). Optimizing therapy of seizures in neurosurgery. *Neurology*, 67(12 Suppl 4):S14-18.
- Moffat C et al. (2009). The impact of childhood epilepsy on quality of life: a qualitative investigation using focus group methods to obtain children's perspectives on living with epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 14(1):179–189.
- Molugulu N et al. (2016). Evaluation of self-reported medication adherence and its associated factors among epilepsy patients in Hospital Kuala Lumpur. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 7(4):105–109.
- MOPH (1998). Narcotics [web site]. (<https://www.moph.gov.lb/en/Pages/3/4771/narcotics->, accessed 4 November 2019).
- Moreau T et al. (1998). Epilepsy in Patients with Multiple Sclerosis: Radiological-Clinical Correlations. *Epilepsia*, 39(8):893–896.

- Morisky DE, Green LW, Levine DM (1986). Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care*, 24(1):67–74.
- Moura LMVR et al. (2016). Association between addressing antiseizure drug side effects and patient-reported medication adherence in epilepsy. *Patient Preference and Adherence*, 10:2197–2207.
- Mrabet H et al. (2004). Health-related Quality of Life of People with Epilepsy Compared with a General Reference Population: A Tunisian Study. *Epilepsia*, 45(7):838–843.
- Muntner P et al. (2011). Defining the minimal detectable change in scores on the eight-item Morisky Medication Adherence Scale. *The Annals of Pharmacotherapy*, 45(5):569–575.
- Nabukenya AM et al. (2014). Health-related quality of life in epilepsy patients receiving anti-epileptic drugs at National Referral Hospitals in Uganda: a cross-sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 12:49.
- Neligan A et al. (2011). The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain: A Journal of Neurology*, 134(Pt 2):388–395.
- Newton CR, Garcia HH (2012). Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet (London, England)*, 380(9848):1193–1201.
- Ngougou EB et al. (2006). [Epidemiology of epilepsy in sub-Saharan Africa: a review]. *Sante (Montrouge, France)*, 16(4):225–238.
- Ngougou EB, Preux P-M (2008). Cerebral malaria and epilepsy. *Epilepsia*, 49 Suppl 6:19–24.
- Ngugi AK et al. (2010). Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, 51(5):883–890.
- Ngugi AK et al. (2011). Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 77(10):1005–1012.
- NICE (2018). Overview | Epilepsies: diagnosis and management | Guidance | NICE [web site]. (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>, accessed 22 August 2019).
- Nicoletti A et al. (2002). Epilepsy, cysticercosis, and toxocariasis: a population-based case-control study in rural Bolivia. *Neurology*, 58(8):1256–1261.
- Niehusmann P et al. (2009). Diagnostic value of N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with new-onset epilepsy. *Archives of Neurology*, 66(4):458–464.
- O' Rourke G, O' Brien JJ (2017). Identifying the barriers to antiepileptic drug adherence among adults with epilepsy. *Seizure*, 45:160–168.
- Ogunrin OA, Adeyekun A, Adudu P (2013). Etiologies of epilepsy and health-seeking itinerary of patients with epilepsy in a resource poor setting: Analysis of 342 Nigerian Africans. *Seizure*, 22(7):572–576.
- Osakwe C, Otte WM, Alo C (2014). Epilepsy prevalence, potential causes and social beliefs in Ebonyi State and Benue State, Nigeria. *Epilepsy Research*, 108(2):316–326.
- Osterberg L, Blaschke T (2005). Adherence to medication. *The New England Journal of Medicine*, 353(5):487–497.

Owolabi MO, Bower JH, Ogunniyi A (2007). Mapping Africa's way into prominence in the field of neurology. *Archives of Neurology*, 64(12):1696–1700.

Palmer BS (2007). Meta-analysis of three case controlled studies and an ecological study into the link between cryptogenic epilepsy and chronic toxoplasmosis infection. *Seizure*, 16(8):657–663.

Patsalos PN et al. (2002). The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia*, 43(4):365–385.

Patsalos PN (2013). Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)--part 1: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clinical Pharmacokinetics*, 52(11):927–966.

Patsalos PN, Perucca E (2003). Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *The Lancet. Neurology*, 2(8):473–481.

PCNE (2018). PCNE DRP classification 8.02 - Pharmaceutical Care Network Europe [web site]. (<https://www.pcne.org/news/68/pcne-drp-classification-now-802>, accessed 23 August 2019).

Pedespan J-M (2006). Convulsions fébriles. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*, 9(5):275–278.

Perucca E (2006). Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 61(3):246–255.

Perucca E, French J, Bialer M (2007). Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances. *The Lancet. Neurology*, 6(9):793–804.

Perucca E, Tomson T (2011). The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *The Lancet Neurology*, 10(5):446–456.

Perucca P et al. (2009). Adverse antiepileptic drug effects: toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology*, 72(14):1223–1229.

Phabphal K et al. (2009). Quality of life in epileptic patients in southern Thailand. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet*, 92(6):762–768.

Pi X et al. (2014). Prevalence and clinical characteristics of active epilepsy in southern Han Chinese. *Seizure*, 23(8):636–640.

Pion SDS et al. (2009). Epilepsy in onchocerciasis endemic areas: systematic review and meta-analysis of population-based surveys. *PLoS neglected tropical diseases*, 3(6):e461.

Pisani F et al. (1999). The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia*, 40(8):1141–1146.

PopulationData.net. Liban • Fiche pays • PopulationData.net. *PopulationData.net*. (<https://www.populationdata.net/pays/liban/>, accessed 23 June 2019).

Port K, Bittles AH (2001). A Population-Based Estimate of the Prevalence of Consanguineous Marriage in Western Australia. *Community Genetics*, 4(2):97–101.

- Prati D (2016). Les ONG locales libanaises comme facteur de stabilité : théorie(s) et application à Eرسال [web site]. (<https://civilsociety-centre.org/content/les-ong-locales-libanaises-comme-facteur-de-stabilite%C3%A9-th%C3%A9ories-et-application-%C3%A0-ersal>, accessed 7 December 2019).
- Première Urgence Internationale (2017). Les soins médicaux au Liban [web site]. (<https://www.premiere-urgence.org/les-soins-medicaux-au-liban/>, accessed 21 July 2019).
- Preux PM (2000). Questionnaire in a study of epilepsy in tropical countries. *Bulletin De La Societe De Pathologie Exotique (1990)*, 93(4):276–278.
- Preux P-M et al. (2010). Onchocercose et épilepsie. *Epilepsies*, 22(2):116–119.
- Preux P-M, Dumas M (2008). Épilepsie en zone tropicale. *Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps*. (<http://www.academie-medecine.fr/epilepsie-en-zone-tropicale/>, accessed 29 June 2019).
- Privitera M, Ficker DM (2004). Assessment of adverse events and quality of life in epilepsy: design of a new community-based trial. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 5(6):841–846.
- Quattrocchi G et al. (2012). Toxocariasis and epilepsy: systematic review and meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases*, 6(8):e1775.
- Quet F et al. (2010). Meta-analysis of the association between cysticercosis and epilepsy in Africa. *Epilepsia*, 51(5):830–837.
- Radhakrishnan K (2009). Challenges in the management of epilepsy in resource-poor countries. *Nature Reviews. Neurology*, 5(6):323–330.
- Rajneesh KF, Binder DK (2009). Tumor-associated epilepsy. *Neurosurgical Focus*, 27(2):E4.
- Räty LKA, Wilde Larsson BM (2007). Quality of life in young adults with uncomplicated epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 10(1):142–147.
- Recueil national des statistiques sanitaires au Liban (2012). Recueil national des statistiques sanitaires au Liban. (https://www.usj.edu.lb/intranet/annonce/files/pdf/172_pdf_1.pdf).
- Reddy DS (2013). Role of hormones and neurosteroids in epileptogenesis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7:115.
- République Libanaise, IDAL. IDAL - Secteurs Clés - Industrie - Industrie Pharmaceutique [web site]. (https://investinlebanon.gov.lb/fr/sectors_in_focus/industry/pharmaceutical_industry, accessed 18 August 2019).
- Rhodes PJ et al. (2008). ‘What really annoys me is people take it like it’s a disability’, epilepsy, disability and identity among people of Pakistani origin living in the UK. *Ethnicity & Health*, 13(1):1–21.
- Rikir E, Grisar T, Sadzot B (2010). Treatment compliance in epileptic patients. A frequent and complex problem. *Revue Médicale De Liege*, 65(5–6):366–369.
- Riviello JJ et al. (2013). Treatment of status epilepticus: an international survey of experts. *Neurocritical Care*, 18(2):193–200.

- Roberts B et al. (2009). Post-conflict mental health needs: a cross-sectional survey of trauma, depression and associated factors in Juba, Southern Sudan. *BMC psychiatry*, 9:7.
- Ronen GM, Streiner DL, Rosenbaum P (2003). Health-related quality of life in childhood epilepsy: moving beyond 'seizure control with minimal adverse effects'. *Health and Quality of Life Outcomes*, 1:36.
- Ryvlin P, Montavont A, Nighoghossian N (2006). Optimizing therapy of seizures in stroke patients. *Neurology*, 67(12 Suppl 4):S3-9.
- Sallam A-R et al. (2018). Pilot Study on Role of Family History of Epilepsy and Consanguinity in Yemeni Epileptic Patients. *Epilepsy Journal*, 04(03). (<https://www.omicsonline.org/open-access/pilot-study-on-role-of-family-history-of-epilepsy-and-consanguinity-in-yemeni-epileptic-patients-2472-0895-1000131-105698.html>, accessed 14 March 2019).
- Samokhvalov AV et al. (2010). Alcohol consumption, unprovoked seizures, and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 51(7):1177–1184.
- Samsonsen C et al. (2014). Nonadherence to treatment causing acute hospitalizations in people with epilepsy: an observational, prospective study. *Epilepsia*, 55(11):e125-128.
- Sander JW. (2003). The epidemiology of epilepsy revisited. , 16:165–70.
- Sander JW, Shorvon SD (1996). Epidemiology of the epilepsies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 61(5):433–443.
- Sanyal D, Roy MK (2004). Understanding stigma in epilepsy. , 8:136–9.
- Schachter SC (2006). Quality of life for patients with epilepsy is determined by more than seizure control: the role of psychosocial factors. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 6(1):111–118.
- Schachter SC (2009). Botanicals and herbs: a traditional approach to treating epilepsy. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 6(2):415–420.
- Scheffer IE et al. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4):512–521.
- Shakir M, Al-Asadi JN (2012). Quality of life and its determinants in people with epilepsy in basrah, iraq. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 12(4):449–457.
- Shamji MF, Fric-Shamji EC, Benoit BG (2009). Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral changes. *Neurosurgical Review*, 32(3):275–284; discussion 284-286.
- Shamseddine A et al. (2014). Cancer trends in Lebanon: a review of incidence rates for the period of 2003–2008 and projections until 2018. *Population Health Metrics*, 12:4.
- Shneker BF, Fountain NB (2003). Epilepsy. *Disease-a-month: DM*, 49(7):426–478.
- Shorvon SD (2009). Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the first 50 years, 1909-1958. *Epilepsia*, 50 Suppl 3:69–92.
- Shorvon SD (2010). *Handbook of Epilepsy Treatment*.

- Shorvon SD (2011). The etiologic classification of epilepsy: Etiologic Classification of Epilepsy. *Epilepsia*, 52(6):1052–1057.
- Silove D (2004). The challenges facing mental health programs for post-conflict and refugee communities. *Prehospital and Disaster Medicine*, 19(1):90–96.
- da Silva RC, Langoni H (2009). Toxoplasma gondii: host-parasite interaction and behavior manipulation. *Parasitology Research*, 105(4):893–898.
- Singh G et al. (2010). A diagnostic and therapeutic scheme for a solitary cysticercus granuloma. *Neurology*, 75(24):2236–2245.
- Skinner HJ et al. (2010). Adult convulsive status epilepticus in the developing country of Honduras. *Seizure*, 19(6):363–367.
- Sleeth C et al. (2016). Felt and enacted stigma in elderly persons with epilepsy: A qualitative approach. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 55:108–112.
- Smeets VMJ et al. (2007). Epilepsy and employment: literature review. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 10(3):354–362.
- Smelinfo (2014). Revue du Système de Santé au Liban. (<https://www.slideshare.net/smelinfo/chami-joseph-systme-sant-liban-0213>, accessed 23 June 2019).
- Smithson WH et al. (2013). Adherence to medicines and self-management of epilepsy: a community-based study. *Epilepsy & Behavior*, 26(1):109–113.
- Snape D et al. (2009). Knowledge gaps and uncertainties about epilepsy: findings from an ethnographic study in China. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 14(1):172–178.
- So EL et al. (1996). Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology*, 46(2):350–355.
- Sorge G, Sorge A (2010). Epilepsy and chromosomal abnormalities. *Italian Journal of Pediatrics*, 36:36.
- Sperling MR, Ko J (2006). Seizures and brain tumors. *Seminars in Oncology*, 33(3):333–341.
- Stavem K, Loge JH, Kaasa S (2000). Health status of people with epilepsy compared with a general reference population. *Epilepsia*, 41(1):85–90.
- Stefan H et al. (2014). Epilepsy in the elderly: comparing clinical characteristics with younger patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, 129(5):283–293.
- Stephen LJ, Brodie MJ (2012). Antiepileptic drug monotherapy versus polytherapy: pursuing seizure freedom and tolerability in adults. *Current Opinion in Neurology*, 25(2):164–172.
- Strand LM et al. (1990). Drug-related problems: their structure and function. *DICP: the annals of pharmacotherapy*, 24(11):1093–1097.
- Sweileh WM et al. (2011). Self-reported medication adherence and treatment satisfaction in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 21(3):301–305.
- Szaflarski JP, Szaflarski M (2004). Seizure disorders, depression, and health-related quality of life. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 5(1):50–57.

- Tadmouri GO et al. (2009). Consanguinity and reproductive health among Arabs. *Reproductive Health*, 6:17.
- Theodore WH et al. (2006). Epilepsy in North America: a report prepared under the auspices of the global campaign against epilepsy, the International Bureau for Epilepsy, the International League Against Epilepsy, and the World Health Organization. *Epilepsia*, 47(10):1700–1722.
- Thomas SV et al. (2005). Frequent seizures and polytherapy can impair quality of life in persons with epilepsy. *Neurology India*, 53(1):46.
- Thomas SV, Nair A (2011). Confronting the stigma of epilepsy. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 14(3):158–163.
- Tran D-S et al. (2006). Prevalence of epilepsy in a rural district of central Lao PDR. *Neuroepidemiology*, 26(4):199–206.
- Truyen L et al. (1996). Magnetic resonance imaging of epilepsy in multiple sclerosis: a case control study. Implications for treatment trials with 4-aminopyridine. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 1(4):213–217.
- Tsiropoulos I et al. (2006). Trends in utilization of antiepileptic drugs in Denmark. *Acta Neurologica Scandinavica*, 113(6):405–411.
- UpToDate (2018). Drugs & Drug Interaction [web site]. (<https://www.uptodate.com/home/drugs-drug-interaction>, accessed 26 October 2019).
- Vecht CJ, van Breemen M (2006). Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. *Neurology*, 67(12 Suppl 4):S10-13.
- Vickrey BG et al. (2000). Relationships between seizure severity and health-related quality of life in refractory localization-related epilepsy. *Epilepsia*, 41(6):760–764.
- Viktil KK et al. (2007). Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63(2):187–195.
- Villeneuve N (2004). [Quality-of-life scales for patients with drug-resistant partial epilepsy]. *Revue Neurologique*, 160 Spec No 1:5S376-393.
- Voss LJ et al. (2009). Excitatory effects of gap junction blockers on cerebral cortex seizure-like activity in rats and mice. *Epilepsia*, 50(8):1971–1978.
- W van de Vrie-Hoekstra N et al. (2008). Antiepileptic drug utilization in children from 1997-2005 - A study from the Netherlands. *European journal of clinical pharmacology*, 64:1013–20.
- Waldbaum S, Patel M (2010). Mitochondria, oxidative stress, and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 88(1):23–45.
- Wang S et al. (2000). Interleukin-1beta inhibits gamma-aminobutyric acid type A (GABA(A)) receptor current in cultured hippocampal neurons. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 292(2):497–504.

Wang Y et al. (1999). Effect of interleukin-1 beta on the elevation of cytoplasmic free calcium of the cultured hippocampal neurons induced by L-glutamate. *Journal of Tongji Medical University = Tong Ji Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 19(2):120–123.

WHO (1996). What quality of life? The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment. *World Health Forum*, 17(4):354–356.

WHO (2004). *Atlas: country resources for neurological disorders 2004: results of a collaborative study of the World Health Organization and the World Federation of Neurology*. World Health Organization (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43075>, accessed 27 September 2019).

WHO (2007). WHO | Process of translation and adaptation of instruments [web site]. (http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/translation/en/, accessed 27 May 2019).

WHO (2009). WHO | WHO-AIMS - General Information [web site]. (https://www.who.int/mental_health/evidence/WHO-AIMS/en/, accessed 8 September 2019).

WHOed (2010). *Epilepsy in the WHO Eastern Mediterranean region: bridging the gap*. Cairo, Egypt, World Health Organization, Regional Office for the Eastern Mediterranean.

WHO (2016). WHO | Global Health Estimates [web site]. (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/, accessed 9 September 2019).

WHO (2018). Physical activity [web site]. (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>, accessed 16 May 2019).

WHO, mhGAP (2016). *mhGAP intervention guide for mental, neurological and substance use disorders in non-Specialized health settings*. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK390828/>, accessed 28 July 2019).

Wilmshurst JM, Birbeck GL, Newton CR (2014). Epilepsy is ubiquitous, but more devastating in the poorer regions of the world... or is it? *Epilepsia*, 55(9):1322–1325.

Xu D, Miller SD, Koh S (2013). Immune mechanisms in epileptogenesis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7:195.

Yamada S et al. (2003). Relapsing herpes simplex encephalitis: pathological confirmation of viral reactivation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(2):262–264.

Yazar S et al. (2003). Investigation of probable relationship between *Toxoplasma gondii* and cryptogenic epilepsy. *Seizure*, 12(2):107–109.

Yemadje L-P et al. (2011). Understanding the differences in prevalence of epilepsy in tropical regions. *Epilepsia*, 52(8):1376–1381.

Zanni KP, Matsukura TS, Maia Filho H de S (2012). Beliefs and Attitudes about Childhood Epilepsy among School Teachers in Two Cities of Southeast Brazil. *Epilepsy Research and Treatment*, 2012. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3478718/>, accessed 14 May 2019).

Zeber JE, Copeland LA, Pugh MJV (2010). Variation in antiepileptic drug adherence among older patients with new-onset epilepsy. *The Annals of Pharmacotherapy*, 44(12):1896–1904.

Zou S et al. (2015). The pooled incidence of post-stroke seizure in 102 008 patients. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 22(6):460–467.

Annexe 1. Avis du comité d'éthique au Liban

Hôpital Psychiatrique
de la Croix



مستشفى الصليب
للأمراض العقلية والنفسية

Dr. Souheil Hallit

Reference number: HPC 021/2018

Title of Research: Facteurs de risque et prise en charge de l'épilepsie au Liban : Enquête auprès de la population libanaise via les cabinets des spécialistes de Beyrouth

Dear Colleague,

During the meeting of 23 / 10 / 2018, the committee deliberated on the above mentioned project.

The committee unanimously considers that this project raises no ethical objection; therefore gladly notify you of his agreement and authorize you to proceed according to the proposed form.

We reserve the right to withdraw the agreement from the study at any time if circumstances change and in case of non-compliance with the principles and procedures of Research at HPC.

This authorization covers the period from October 1, 2018 to October 1, 2019. Any activity that exceeds this period requires a new agreement.

Please accept, dear colleague, the assurance of my highest consideration.

Chairman of the Committee

Date


~~DR. GEORGE M. MAMMAD~~
PSYCHIAIRE
03/863511-H.692

23/10/2018

Annexe 2. Consentement écrit en arabe

معلومات حول الصرع

داء الصرع يصيب نحو واحد في المئة من الناس في العالم، وهو حالة من النوبات المتكررة جراء اختلال كهرباء الدماغ مما يجعلها تؤثر بشكل كبير على نمط حياة المريض. يعاني نحو 50 مليون شخص حول العالم من الصرع، حسب منظمة الصحة العالمية، ما يجعله المرض العصبي الأوسع انتشاراً على الصعيد العالمي. يعيش 80% من الأشخاص المصابين بالصرع في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل حيث لا يحصل نحو ثلاثة أرباع منهم على العلاج اللازم.

سجلت دراسة بحثية عن " تشخيص داء الصرع في لبنان " وجود حوالي 55 ألف حالة الصرع، بمعدل 2500 حالة جديدة سنوياً، وبيّنت المعطيات الطبية إمكانية ظهور الداء:

- أولاً عند بعض الرضع عند بلوغه عامه الأول بسبب نقص الأوكسجين عند الولادة
- ثانياً لدى بعض الأولاد، من عمر ال5 إلى ال15 عاماً، الذين يتعرضون إلى أزمات الصرع والتي تختفي دون خضوعهم لعلاج أو من خلاله عند تجاوزهم فترة البلوغ
- ثالثاً، إصابة المريض بأزمة أو أكثر جراء عدم تكوين صحيح لـ "قشرة الدماغ" ومنها "المادة الرمادية"، التي تشغل قسماً كبيراً من الجهاز العصبي المركزي
- رابعاً، تعرض الراشدين لداء الصرع بعد إصابتهم بحالات مرضية حادة منها نزيف في الرأس، أو حدوث التهابات دماغية أو ظهور التهاب السحايا
- خامساً، يصاب العجزة في بعض الحالات بداء الصرع بعد إصابتهم لجلطة دماغية أو جراء سرطان في الدماغ.

إن داء الصرع يؤثر كثيراً على حياة الإنسان خصوصاً إذا ما تعرض لنوبات متكررة أو إذا ما أصيب بالنوبة وهو نائم. في هذا الإطار تقوم كلية الصيدلة في الجامعة اللبنانية بدراسة تهدف الى تحديد عوامل خطر الإصابة بالصرع في لبنان ومعرفة سبل العلاج المتوفرة. كما أنها تهدف إلى معرفة مدى التزام المريض بالعلاج المطلوب وتحديد كيفية ونمط الحياة المرتبطة بصحته ودراسة حالته النفسية، حيث أن في أنحاء كثيرة من العالم، يعاني الأشخاص المصابون بالصرع وأسره من الوصم والتمييز.

مراحل الدراسة:

- 1- اطلاع المريض على طبيعة الدراسة
 - 2- الحصول على موافقته خطياً للإشتراك بالدراسة
 - 3- يتم ملاً إستمارة خاصة بالدراسة
- هذه الدراسة هي طوعية تماماً، وهي آمنة ودون أي أثر سلبي على المريض، ورفض المشاركة لا يؤثر بتاتا على متابعة حالته الصحية.

Consent Form نموذج موافقة

أنا الموقع أدناه السيد(ة).....
أصرح بأنني قد اطلعت على طبيعة الدراسة
" عوامل خطر الإصابة بالصرع وسبل علاجه في لبنان "

وقد بلغني

- ما هي الدراسة
- أن رفض المشاركة في الدراسة لا تؤثر على متابعة حالتي الطبية
- أستطيع سحب مشاركتي في أي وقت

أعطي موافقتي على الإطلاع على ملفي الطبي, وأنا على استعداد أيضا لإعطاء المعلومات اللازمة للدراسة.

اسم المريض:

التوقيع:

التاريخ:

Annexe 3. Questionnaire en français

Facteurs de risque et prise en charge de l'épilepsie au Liban : Enquête auprès de la population Libanaise via les spécialistes de Beyrouth (Basé en partie sur le questionnaire standardisé de l'IENT)

Cabinet privé Cabinet d'un hôpital Cabinet d'un centre médical

DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

- Le sujet répond à l'enquête ? 1-Oui 2-Non
- Si non, préciser la personne qui répond ?
- Région de résidence : Beyrouth Bekaa Mont Liban Sud Nord Hors Liban
- Age : • Date de naissance : (- / - / - - -)
- Lieu de naissance :
- Sexe : 1-Masculin 2-Féminin
- Statut marital du sujet : 1-Marié(e) 2-Vit avec ses parents 3-Vit seul(e) 4-Divorcé 5-Veuf 9-ne sait pas
- Durée du séjour du sujet enquêté dans la région de l'enquête ?
 1-De passage 2-Moins de 1 an 3-Depuis 1 à 5 ans 4-Depuis 5 à 10 ans 5-Depuis plus de 10 ans
 6- Depuis la naissance 9- Ne sait pas
- Profession, ou activité, du sujet enquêté ?
 1-Salarié ou fonctionnaire 2-Artisan ou commerçant 3-Agriculteur 4-Etudiant 5-Eleveur 6-Travail à domicile
 7-Inactif 8-Profession libérale 9-Autres Si autres, préciser:
- Le sujet habite-t-il en milieu ? 1- Urbain 2- Rural 9- Ne sait pas

• Poids : Kg	• Taille :m
• Niveau d'éducation: <input type="checkbox"/> 1-Analphabète <input type="checkbox"/> 2-Primaire <input type="checkbox"/> 3-Intermédiaire <input type="checkbox"/> 4-Secondaire <input type="checkbox"/> 5-Universitaire	
• Nombre de personnes travaillant dans la famille:	• Salaire mensuel de chaque personne:
• Présence d'un agence de financement? <input type="checkbox"/> 1-Oui <input type="checkbox"/> 2-Non	• Si Non, qui paie pour les soins de santé?
• Si Oui, préciser le type : <input type="checkbox"/> 1-MSP <input type="checkbox"/> 2-CNSS <input type="checkbox"/> 3-COOP <input type="checkbox"/> 4-Secteurs non civils <input type="checkbox"/> 5-Assurances privées	

ANTECEDENTS

Histoire familiale

- Quel est le rang de naissance du sujet enquêté dans sa fratrie ?
 - Le sujet enquêté a-t-il un jumeau ou une jumelle ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
 - Existe-t-il des liens de consanguinité entre les parents ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Si oui, préciser :
- Existe-t-il des antécédents familiaux d'épilepsie (parents, grands-parents, frères, sœurs, enfants, oncles, tantes, cousins, cousines) ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas Si oui, préciser le ou les membre (s) de la famille :
 - Existe-t-il d'autres antécédents neurologiques familiaux ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Si oui, préciser le ou lesquels et chez qui :

Grossesse de la mère

- La grossesse de sa mère pour le sujet enquêté s'est-elle déroulée normalement ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Si non, préciser :
- La mère du sujet enquêté a-t-elle pris des médicaments pendant cette grossesse ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Si oui, préciser le ou lesquels :

Facteurs péri/néonataux

Accouchement (naissance du sujet enquêté) :

- Lieu de naissance du sujet enquêté ? 1-Domicile 2-Case de Santé 3-Dispensaire 4-Hôpital 5-Autres 9-Ne sait pas

- A-t-il été long et / ou pénible ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- S'est-il déroulé sous péridurale ou anesthésie générale ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- S'est-il déroulé par césarienne ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- A-t-il été pratiqué avec les forceps, les ventouses ou autres moyens physiques ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas

A la naissance :

- Le sujet enquêté est-il né prématuré ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Le sujet enquêté a-t-il crié immédiatement ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Poids de naissance ? g

Allaitement :

- L'allaitement du sujet enquêté a-t-il été ou est-il (si enfant) ? 1-Maternel 2-Artificiel 3-Mixte 9- Ne sait pas

Développement psychomoteur pendant l'enfance

- Le développement psychomoteur dans l'enfance du sujet a-t-il été ? 1-Normal 2-Anormal 9- Ne sait pas

Si anormal, préciser :

Antécédents médicaux

- Le sujet a-t-il eu une rougeole sévère ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Le sujet a-t-il eu une encéphalite et / ou une encéphalopathie ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas

Si oui, préciser :

- Le sujet a-t-il eu une méningite ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas

Si oui, préciser :

Si autre(s) affection(s) importante(s), préciser :

- Le sujet a-t-il été (ou est-il) hospitalisé pour une ou plusieurs autre(s) affection(s) que l'épilepsie ?
1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas

Si oui, préciser la ou lesquelles :

- Le sujet a-t-il eu un traumatisme crânien avec une perte de conscience?

1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas

Si oui, préciser le type de traumatisme :

- Le sujet a-t-il eu une apparition des crises après ce traumatisme ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas

Si oui, quel a été le délai entre le traumatisme et l'apparition de ces crises ? 1- <2ans 2- >2ans 9- Ne sait pas

- Le sujet a-t-il eu un coma prolongé post traumatique ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas

- Une épilepsie a-t-elle débuté après une certaine maladie ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas

Si oui, préciser :

Si oui, préciser le délai d'apparition de l'épilepsie après cette maladie ? 1- <2ans 2- >2ans 9- Ne sait pas

- Le sujet enquêté a-t-il gardé des séquelles neurologiques d'une ou de plusieurs maladie(s) ?

1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas

Si oui, préciser quelle(s) séquelle(s) :

Si oui, préciser de quelle(s) maladie(s) :

Toxiques :

- Le sujet enquêté consomme-t-il ou a-t-il consommé de façon excessive de l'alcool (>30cl pour les femmes et >40cl pour les hommes) ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas

Si oui, préciser la durée de cette intoxication: Années

- Le sujet enquêté consomme-t-il ou a-t-il consommé de la drogue ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas

Si oui, préciser le ou les type(s) de stupéfiant :

Si oui, préciser la ou les voie(s) d'administration :

Contacts répétés avec les animaux suivants :

- Chiens ou chats ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas

- Porcs ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas Si autres, préciser :

Mode de vie

• Cigarettes : <input type="checkbox"/> 1-Oui <input type="checkbox"/> 2-Non <input type="checkbox"/> 3-Ex-fumeur	Nb de cigarettes/J Depuis quand? Sur quelle durée si arrêt ?
• Narguilé : <input type="checkbox"/> 1-Oui <input type="checkbox"/> 2-Non <input type="checkbox"/> 3-Ex-fumeur	Nb de narguilé/sem. Depuis quand? Sur quelle durée si arrêt ?
• Pratique régulière d'activité physique? <input type="checkbox"/> 1-Oui <input type="checkbox"/> 2-Non	Fois/semaine : Temps/fois :min
• Consommation de la viande crue ou pas bien cuite: <input type="checkbox"/> 1-Oui <input type="checkbox"/> 2-Non	Si oui, Types : <input type="checkbox"/> 1-porc <input type="checkbox"/> 2-bœuf <input type="checkbox"/> 3-volailles <input type="checkbox"/> 4-crabes <input type="checkbox"/> 5-poisson <input type="checkbox"/> 9-Autres (préciser)

ATCD MEDICAUX ET MEDICAMENTEUX

Type de la maladie	O/N	Nom de la maladie	Médicaments
cardiovasculaire			
respiratoire			
digestive			
endocrinienne			
génitale			
urinaire			
ORL			
ophtalmologique			
dermatologique			
Nerveuse/mentale			
Néoplasme/tumeur			

HISTOIRE NATURELLE DE L'ÉPILEPSIE (A partir du dossier patient)

- Depuis quand le sujet a-t-il été diagnostiqué comme épileptique ?
- Le sujet a-t-il présenté une crise dans les 5 dernières années ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Quand le sujet a-t-il subi la dernière crise ?
- Age de survenue de la première crise ?
1-Au cours des 10 premiers jours de vie 2-Plus de 10 jours à 6 mois 3-Plus de 6 mois à 2 ans 4-Plus de 2 ans à 6 ans 5-Plus de 6 ans à 12 ans 6-Plus de 12 ans à 20 ans 7-Plus de 20 à 40 ans 8-Plus de 40 ans 9-Ne sait pas

Le sujet enquêté a-t-il déjà présenté :

- Crises généralisées tonico-cloniques ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Crises généralisées myocloniques ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Crises généralisées atoniques ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Absences ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Autre variété de crises généralisées ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas

Si oui, préciser :

- Crises partielles simples ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Crises partielles complexes ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Crises partielles secondairement généralisées ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Autre type de crise difficile à classer ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Etat de mal épileptique ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Crises multiples ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas

Si plusieurs types de crises d'épilepsie :

- Type de la première crise d'épilepsie ? 1-Crises généralisées tonico-cloniques 2-Crises généralisées myocloniques 3-Crises généralisées atoniques 4-Absences 5-Crises partielles simples 6-Crises partielles complexes 7-Crises partielles secondairement généralisées 9-Autres
- Type des crises les plus récentes ? 1-Crises généralisées tonico-cloniques 2-Crises généralisées myocloniques 3-Crises généralisées atoniques 4-Absences 5-Crises partielles simples 6-Crises partielles complexes 7-Crises partielles secondairement généralisées 9-Autres

- Type des crises les plus fréquentes ? 1-Crises généralisées tonico-cloniques 2-Crises généralisées myocloniques 3-Crises généralisées atoniques 4-Absences 5-Crises partielles simples 6-Crises partielles complexes 7-Crises partielles secondairement généralisées 9-Autres

- Age de début du second type de crise d'épilepsie ?

- 1-Au cours des 10 premiers jours de vie 2-Plus de 10 jours à 6 mois 3-Plus de 6 mois à 2 ans 4-Plus de 2 ans à 6 ans 5-Plus de 6 ans à 12 ans 6-Plus de 12 ans à 20 ans 7-Plus de 20 à 40 ans 8-Plus de 40 ans 9-Ne sait pas

Facteurs déclenchant les crises :

- Emotion ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Alcool ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Sommeil ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Manque de sommeil ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Stimulations lumineuses (soleil sur l'eau ; télévision ; boîtes de nuit) ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Hyperventilation ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Menstruation ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Arrêt du traitement anti-épileptique ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas
- Drogues ou agents toxiques ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas

Si oui, préciser :

- Au réveil ou dans l'heure qui suit ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas

Si d'autres facteurs déclenchent les crises, préciser :

ETIOLOGIES (A partir du dossier patient)

- L'étiologie de l'épilepsie est-elle ? 1-Certaine 2-Suspecte 9-Ne sait pas
- Si la cause de cette épilepsie est certaine ou suspecte, définir le caractère de cette épilepsie :
 - 1-Idiopathique (épilepsie identifiée sur des éléments électro-cliniques, le plus souvent héréditaire)
 - 2-Symptomatique (épilepsie en rapport avec des lésions cérébrales anciennes fixées, stables ou non évolutives)
 - 3-Symptomatique (épilepsie en rapport avec une affection cérébrale en cours d'évolution)
 - 4-Cryptogénique (épilepsie non classable comme idiopathique ou symptomatique, sans composante génétique)
- Si le caractère de l'épilepsie est symptomatique, préciser la cause :
- Conclusion sur l'étiologie probable de cette épilepsie :

TRAITEMENTS

- Quel est ou était le type de traitement anti-épileptique pris par le sujet ?
 - 1-Traditionnel 2-Médicamenteux 3-Mixte (1 et 2) 4-Successif (1 puis 2) 5-Successif (2 puis 1) 6-Pas de traitement
 - 9-Ne sait pas

Si la réponse est 4 ou 5, préciser le délai entre les prises des 2 types de traitement: mois

Si traitement traditionnel :

- Qui a donné le traitement ? 1-Auto-prescription ou famille 2-Sorcier 3-Tradipraticien 4-Autres 9-Ne sait pas

- Quelle est la nature des produits utilisés ?

1- Végétal : Nom de la plante : Partie utilisée de la plante :

2-Animal : Nom de l'animal : Partie utilisée de l'animal :

3-Minéral 4-Mixte 5-Aucun produit utilisé 9-Ne sait pas

- Quel(le) est la voie/-le mode d'administration ? 1-Voie orale 2-Voie cutanée 3-Scarifications 4-Amulettes

5-Inhalations 6-Bains 7-Prières ou incantations 8-Autres 9- Ne sait pas

- Fréquence d'administration : journalière hebdomadaire mensuelle

- Régularité de la prise du traitement ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas

Si non, pourquoi ? 1-Oubli 2-Coût élevé 3-Complexité du traitement 4-Apparition d'effets indésirables 5-Indisponibilité des médicaments 6-Inefficacité du médicament 7-Absence des crises Si autres, préciser :

- Efficacité du traitement (à apprécier par le sujet) ? 1-Bonne 2-Moyenne 3-Mauvaise 4-Nulle 9-Ne sait pas

Si traitement médicamenteux :

- Régularité de la prise du traitement ? 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas

Si non, pourquoi ?

- 1-Oubli 2-Coût élevé 3-Schéma thérapeutique complexe 4-Effets indésirables 5-Médicaments parfois indisponibles 6-Inefficacité du traitement 7-Absence de crises

9-Ne sait pas Si autres, préciser :

- Efficacité du traitement (à apprécier par le sujet) ? 1-Bonne 2-Moyenne 3-Mauvaise 4-Nulle 9-Ne sait pas

- Effets indésirables liés au traitement anti-épileptique ?

- 1-Aucun 2-Léthargie, somnolence, ralentissement 3-Ataxie, troubles de posture 4-Hypertrophie gingivale 5-Difficultés d'apprentissage 6-Hyperactivité 7-Rash cutané 8-Autres 9-Ne sait pas

- Dosages médicamenteux des anti-épileptiques : 1-Oui 2-Non 9- Ne sait pas

Si oui, préciser :

Type du médicament	Nom du médicament : DCI (nom de spécialité) Ex : carbamazépine (Tegretol)	Dosage et forme pharmaceutique Ex : 100mg cp	Moments de prise dans la journée Ex : 1 – 0 – 1 <i>O quand pas de prise et le nombre d'unités thérapeutiques dans le cas contraire</i>
Barbituriques			
Diazépines			
Diphényl hydantoïne			
Carbamazépine			
Ethosuximide			
Valproate			
Vigabatrin			
Gabapentin			
Lamotrigine			
Felbamate			
Autres (Préciser)			

OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE :

ECHELLE DE MORISKY		OUI	NON
1.	Vous arrive-t-il d'oublier de prendre vos médicaments?		
2.	Avez-vous parfois du mal à vous rappeler de prendre votre traitement?		
3.	Quand vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il d'arrêter de prendre votre traitement ?		
4.	Si vous vous sentez moins bien lorsque vous prenez votre traitement, arrêtez-vous parfois de le prendre ?		

- Lors d'une crise épileptique : doubler la dose continuer normalement contact du spécialiste
- En cas d'un état stable (absence de crises) : arrêt du médicament réduction de la dose continuer normalement
- En cas d'apparition d'un EI: arrêt du médicament contact du spécialiste contact du pharmacien continuer normalement
- Suivez-vous les instructions du médecin concernant la dose, fréquence et voie d'administration? Oui Non
Si non, préciser :
- Est-ce que votre médecin vous interdit de jeûner ? Oui Non
- Si oui, respectez-vous ceci ? Oui Non
- En cas du jeûne : sauter une dose et réduire la dose en 2 au lieu de 3 répartir les doses en dehors du jeûne avec un décalage (>12h) prendre toutes les doses ensemble

- En cas de différentes périodes (travail, hors de la maison, restaurant, voyage), oubliez-vous de prendre votre médicament ? Oui Non
- Si pas d'agence de financement, et pas d'argent suffisant, vous achetez le médicament ? Oui Non
- Si quelqu'un de l'entourage/famille vous conseille d'arrêter la prise du médicament, vous l'arrêtez ? Oui Non
- En cas d'oubli d'une dose du médicament : sauter la dose prendre la dose quand vous la souviendrez doubler la dose le lendemain contact du spécialiste contact du pharmacien
- Quel moyen utilisez-vous pour ne pas oublier la prise du médicament ? médicament toujours dans la poche pilulier alarme aide par un membre de la famille ne rien faire
- Le médicament est conservé d'une manière appropriée ? Oui Non
- La consultation de votre neurologue se fait:
 chaque mois chaque 3 mois chaque 6 mois chaque année > 1 année seulement lors de l'apparition d'une crise
- Le traitement est capable d'améliorer votre état de santé ? Oui Non
- Le traitement constitue un lourd fardeau économique ? Oui Non

STIGMATISATION : ECHELLE DE JACOBY

- (1) les autres sont inconfortables avec vous à cause de votre maladie? Oui Non
- (2) les autres vous traitent comme une personne inférieure à eux ? Oui Non
- (3) les autres préfèrent vous éviter? Oui Non

CONNAISSANCES, ATTITUDES, PRATIQUES

<ul style="list-style-type: none"> • L'épilepsie est une maladie : • L'épilepsie est contagieuse : Contagieuse par : • Les crises épileptiques peuvent-elles être contrôlées ? • L'épilepsie est une maladie traitable par la médecine : <p><u>Une personne épileptique :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • peut accomplir seule ses activités quotidiennes • peut continuer ses études • peut travailler • peut se marier • peut avoir des enfants • peut pratiquer tous les types du sport • peut participer dans les activités sociales • peut partager ses plats avec les autres • peut fumer • peut boire de l'alcool • La famille peut-elle avoir un rôle dans la prise en charge de l'épilepsie • Une personne épileptique doit être traitée par un neurologue • Le traitement antiépileptique doit être pris • En cas d'une crise, une personne épileptique doit contacter son neurologue • Lors d'absence des crises, une personne épileptique peut arrêter son traitement 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> neurologique <input type="checkbox"/> mentale <input type="checkbox"/> héréditaire <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> vrai <input type="checkbox"/> faux <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> salive <input type="checkbox"/> partage des plats d'aliments <input type="checkbox"/> viande de porc <input type="checkbox"/> voie sexuelle <input type="checkbox"/> contact physique <input type="checkbox"/> émission de gaz <input type="checkbox"/> autres <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> vrai <input type="checkbox"/> faux <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> traditionnelle <input type="checkbox"/> moderne <input type="checkbox"/> les 2 <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> conseillé <input type="checkbox"/> déconseillé <input type="checkbox"/> conseillé <input type="checkbox"/> déconseillé <input type="checkbox"/> conseillé <input type="checkbox"/> déconseillé <input type="checkbox"/> conseillé <input type="checkbox"/> déconseillé <input type="checkbox"/> conseillé <input type="checkbox"/> déconseillé <input type="checkbox"/> conseillé <input type="checkbox"/> déconseillé <input type="checkbox"/> conseillé <input type="checkbox"/> déconseillé <input type="checkbox"/> conseillé <input type="checkbox"/> déconseillé <input type="checkbox"/> conseillé <input type="checkbox"/> déconseillé <input type="checkbox"/> conseillé <input type="checkbox"/> déconseillé <input type="checkbox"/> conseillé <input type="checkbox"/> déconseillé <input type="checkbox"/> conseillé <input type="checkbox"/> déconseillé <input type="checkbox"/> conseillé <input type="checkbox"/> déconseillé <input type="checkbox"/> conseillé <input type="checkbox"/> déconseillé <input type="checkbox"/> conseillé <input type="checkbox"/> déconseillé <input type="checkbox"/> conseillé <input type="checkbox"/> déconseillé <input type="checkbox"/> vrai <input type="checkbox"/> faux <input type="checkbox"/> vrai <input type="checkbox"/> faux <input type="checkbox"/> lors d'une crise <input type="checkbox"/> quotidiennement <input type="checkbox"/> vrai <input type="checkbox"/> faux <input type="checkbox"/> vrai <input type="checkbox"/> faux
---	---

QUALITE DE VIE : QOLIE-10

Au cours des 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :

	<i>En permanence</i>	<i>Très souvent</i>	<i>Souvent</i>	<i>Quelques fois</i>	<i>Rarement</i>	<i>Jamais</i>
1. Vous aviez beaucoup d'énergie?	1	2	3	4	5	6
2. Vous vous êtes senti(e) découragé(e) / faible?	1	2	3	4	5	6

3. Combien de fois, **au cours des 4 dernières semaines**, votre épilepsie ou vos médicaments anti-épileptiques ont-ils causé des problèmes lors de la conduite (ou autre transport) ?

<i>Enormément</i>	<i>Beaucoup</i>	<i>Assez</i>	<i>Seulement un peu</i>	<i>Pas du tout</i>
1	2	3	4	5

Au cours des 4 dernières semaines :

Pour chacun des problèmes ci-dessous, entourez le chiffre qui indique dans quelle mesure il vous gêne

Pas gênant du tout
Extrêmement gênant

4. Limites dans le travail	1	2	3	4	5
5. Vie sociale ou relations limitées avec les autres	1	2	3	4	5
6. Problèmes de mémoire	1	2	3	4	5
7. Effets physiques des médicaments anti-épileptiques	1	2	3	4	5
8. Effets psychologiques des médicaments anti-épileptiques	1	2	3	4	5

9. A quel point avez-vous peur d'avoir une crise au cours **des 4 prochaines semaines**?

<i>Très inquiet (ète)</i>	<i>Assez inquiet (ète)</i>	<i>Pas très inquiet (ète)</i>	<i>Pas inquiet (ète) du tout</i>
1	2	3	4

10. Comment a été votre qualité de vie au cours **des 4 dernières semaines** (comment les choses se sont-elles passées) ?

<i>Très bonne, aurait difficilement pu être meilleure</i>	<i>Assez bon</i>	<i>Bon=Mauvais</i>	<i>Assez mauvais</i>	<i>Très mauvaise : aurait difficilement pu être pire</i>
1	2	3		

Annexe 4. Questionnaire traduit en arabe

عيادة خاصة عيادة مستشفى عيادة مركز طبي / مستوصف

DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

- المريض يجيب على الأسئلة؟ نعم لا
- اذا لا، حدد من يجيب:
- منطقة السكن: بيروت البقاع جبل لبنان الجنوب الشمال خارج لبنان
- تاريخ الولادة: (- - / - / -) العمر:
- مكان الولادة:
- الجنس: ذكر أنثى
- الحالة الاجتماعية: متزوج أعزب يعيش مع أهله أعزب يعيش بمفرده مطلق أرمل لا أعلم
- مدة إقامة المريض في مكان اجراء الدراسة:
- فقط مرور بالمنطقة أقل من سنة منذ 1-5 سنوات منذ 5-10 سنوات منذ أكثر من 10 سنوات منذ الولادة لا أعلم
- وظيفة/نشاط: موظف/مسؤول حرفي/تاجر مزارع طالب راعي رب منزل لا يعمل محترف غير ذلك حدد:
- السكن: مدني ريفي لا أعلم

• الوزن: كغ	• الطول: م
• مستوى التعليم: <input type="checkbox"/> غير متعلم <input type="checkbox"/> ابتدائي <input type="checkbox"/> متوسط <input type="checkbox"/> ثانوي <input type="checkbox"/> جامعي	
• عدد الأشخاص العاملة في العائلة:	• المردود الشهري لكل شخص:
• وجود جهة ضامنة صحياً؟ <input type="checkbox"/> نعم <input type="checkbox"/> لا	• اذا لا، من يدفع لك التكاليف الصحية؟
• اذا نعم، حدد نوعها: <input type="checkbox"/> وزارة الصحة <input type="checkbox"/> ضمان اجتماعي <input type="checkbox"/> تعاونية موظفين <input type="checkbox"/> اسلك عسكري <input type="checkbox"/> تأمين خاص	

ANTECEDENTS

- ترتيب ولادتك بين اخوتك؟
- هل لديك توأم؟ نعم لا لا أعلم
- هل يوجد روابط قرابة بين الوالدين؟ نعم لا لا أعلم
- اذا نعم، حدد:
- هل يوجد تاريخ عائلي مع مرض الصرع (اباء، اجداد، إخوة، أخوات، أطفال، أعمام، عمات، أبناء أو بنات عموم)؟ نعم لا لا أعلم
- اذا نعم، حدد:
- هل يوجد تاريخ عائلي مع أمراض عصبية أخرى؟ نعم لا لا أعلم
- اذا نعم، حدد ما نوعها وعند من:
- حمل الأم جرى بشكل طبيعي؟ نعم لا لا أعلم
- اذا لا، حدد:
- الأم أخذت أدوية خلال حملها؟ نعم لا لا أعلم
- اذا نعم، حدد:

Accouchement (naissance du sujet enquêté) :

- مكان ولادة المريض: منزل مكان للرعاية الصحية مستوصف مستشفى غير ذلك لا أعلم
- هل كانت الولادة طويلة/مؤلمة؟ نعم لا لا أعلم
- هل حصلت تحت تخدير موضعي/عام؟ نعم لا لا أعلم
- هل حصلت بواسطة عملية قيصرية؟ نعم لا لا أعلم
- هل حصلت بواسطة الملقط/حجامة او وسائل مادية أخرى؟ نعم لا لا أعلم

A la naissance :

- هل حصلت الولادة قبل اوانها؟ نعم لا لا أعلم
- هل صرخ المريض عند ولادته على الفور؟ نعم لا لا أعلم
- الوزن عند الولادة:

Allaitement :

- كيف كانت تتم الرضاعة؟ طبيعية من ثدي الأم اصطناعية مختلطة لا أعلم

Développement psychomoteur pendant l'enfance :

- التطور النفسي في مرحلة الطفولة حصل بشكل: طبيعي غير طبيعي لا أعلم
- اذا غير طبيعي، حدد:

Antécédents médicaux :

- هل أصيب المريض بحصبة شديدة؟ نعم لا لا أعلم
- هل أصيب المريض بالتهاب او اعتلال بالدماغ encéphalite et / ou une encéphalopathie؟ نعم لا لا أعلم
- اذا نعم، حدد:
- هل أصيب المريض بالتهاب السحايا؟ نعم لا لا أعلم
- اذا نعم، حدد:
- اذا أصيب بأنواع التهابات أخرى، حدد:
- هل تم إدخال المريض إلى المشفى لأسباب غير الصرع؟ نعم لا لا أعلم
- اذا نعم، حدد هذه الأسباب:
- هل أصيب المريض في رأسه مع فقدانه للوعي؟ نعم لا لا أعلم

- إذا نعم، حدد نوع الإصابة: مدة فقدان الوعي:
- هل سببت هذه الإصابة نوبات صرع؟ نعم لا لا أعلم
 - إذا نعم، حدد المدة بين الإصابة وبداية اضطرابات الصرع؟ <2ans >2ans لا أعلم
 - هل أصيب المريض بغيوية طويلة بعد الإصابة؟ نعم لا لا أعلم
 - هل حصل بداية صرع بعد مرض معين؟ نعم لا لا أعلم إذا نعم، حدد:
 - إذا نعم، حدد المدة بين هذا المرض وبداية اضطرابات الصرع؟ <2ans >2ans لا أعلم
 - هل حصل المريض على آثار عصبية نتيجة احدي الأمراض؟ نعم لا لا أعلم
 - إذا نعم، حدد الأثار الناجمة: إذا نعم، حدد نوع المرض:

Toxiques :

- هل يستهلك المريض أو كان يستهلك كمية مفرطة من الكحول (أكثر من ٣،٠ل للنساء وأكثر من ٤،٠ل للرجال) ؟ نعم لا لا أعلم إذا نعم، حدد مدة التسمم:
- هل يستهلك المريض أو قد اعتاد على المخدرات؟ نعم لا لا أعلم
- إذا نعم، حدد نوع المخدر: إذا نعم، حدد طريقة الاستخدام:

Contacts répétés avec les animaux suivants :

- كلاب أو ققط؟ نعم لا لا أعلم
- خنازير؟ نعم لا لا أعلم إذا غيرها، حدد نوع الحيوان:

Mode de vie :

- هل تدخن السجائر ؟ نعم لا سابق عدد السجائر/ اليوم: منذ متى بدأت التدخين: فترة التدخين اذا مدخن سابق:
- هل تدخن النرجيلة؟ نعم لا سابق عدد النرجيلة/الاسبوع: منذ متى بدأت التدخين: فترة التدخين اذا مدخن سابق:
- هل تمارس الرياضة بانتظام؟ نعم لا عدد المرات/الاسبوع: المدة الزمنية/مرة: دقيقة
- استهلاك: لحوم نيئة أو غير مطبوخة؟ نعم لا، إذا نعم: لحم بقر لحم خنزير دواجن سلطعون سمك غير ذلك (حدد):

ANTECEDENTS MEDICAUX ET MEDICAMENTEUX

نوع المرض	نعم	لا	اسم المرض	الأدوية
cardiovasculaire				
respiratoire				
digestive				
endocrinienne				
génitale				
urinaire				
ORL				
ophtalmologique				
dermatologique				
Nerveuse/mentale				
Néoplasme/tumeur				

HISTOIRE NATURELLE DE L'ÉPILEPSIE

- منذ متى تم تشخيص أنك مريض صرع؟
- هل أصيب المريض بنوبة صرع خلال الخمس سنوات الماضية؟ نعم لا لا أعلم
- متى حصلت آخر نوبة؟
- تكرار النوبة كل:
- العمر عند بداية أول نوبة صرع: أول 10 أيام من حياته أكثر من 10 أيام - 6 أشهر أكثر من 6 أشهر - سنتين أكثر من سنتين - 6 سنوات أكثر من 6 سنوات - 12 سنة أكثر من 12 سنة - 20 سنة أكثر من 20 سنة - 40 سنة أكثر من 40 سنة لا أعلم
- هل أصيب المريض ب:

نوع النوبة	نعم	لا	لا أعلم
Crises généralisées tonico-cloniques			
Crises généralisées myocloniques			
Crises généralisées atoniques			
Absences			
Autre variété de crises généralisées			
إذا نعم حدد:			
Crises partielles simples			
Crises partielles complexes			
Crises partielles secondairement généralisées			
Autre type de crise difficile à classer			
Etat de mal épileptique			
Crises multiples			

• إذا أصيب المريض بأكثر من نوع:

نوع أول نوبة	نوع أحدث نوبة	نوع النوبة الأكثر شيوعا
Crises généralisées tonico-cloniques		
Crises généralisées myocloniques		
Crises généralisées atoniques		
Absences		
Crises partielles simples		
Crises partielles complexes		
Crises partielles secondairement généralisées		
Autres		

- العمر عند بداية ثاني نوع نوبة صرع: أول 10 أيام من حياته أكثر من 10 أيام - 6 أشهر أكثر من 6 أشهر - سنتين أكثر من سنتين - 6 سنوات أكثر من 6 سنوات - 12 سنة أكثر من 12 سنة - 20 سنة أكثر من 20 سنة - 40 سنة أكثر من 40 سنة لا أعلم

Facteurs déclenchant les crises :

العوامل	نعم	لا	لا أعلم
مشاعر/ وضع نفسي			
كحول			
نعاس			
قلة النوم			
الأضواء الساطعة (الشمس على الماء، التلفزيون،...)			
فرط التنفس			
الحيض			
إيقاف علاج الصرع			
الأدوية أو المواد السامة			
إذا نعم حدد:			
عند الاستيقاظ أو خلال ساعة بعد الاستيقاظ			
غير ذلك			
إذا نعم حدد:			

ETIOLOGIES

- مسببات الصرع: مؤكدة مشتبه بها لا أعلم
- إذا كان سبب الصرع مؤكد أو مشتبه به، حدد طبيعة هذا الصرع:
 - 1-Idiopathique (épilepsie identifiée sur des éléments électro-cliniques, le plus souvent héréditaire)
 - 2-Symptomatique (épilepsie en rapport avec des lésions cérébrales anciennes fixées, stables ou non évolutives)
 - 3-Symptomatique (épilepsie en rapport avec une affection cérébrale en cours d'évolution)
 - 4-Cryptogénique (épilepsie non classable comme idiopathique ou symptomatique, sans composante génétique)
- إذا كانت طبيعة الصرع symptomatique ، حدد السبب:
- استنتاج بشأن المسببات المحتملة لمرض الصرع:

TRAITEMENTS

• نوع العلاج المتبع من قبل المريض: تقليدي أدوية الاثنين تقليدي ثم أدوية أدوية ثم تقليدي دون علاج لا أعلم
 إذا الجواب: (تقليدي ثم أدوية) أو (أدوية ثم تقليدي)، حدد الوقت المستغرق بين هذين النوعين من العلاج: شهر
 إذا علاج تقليدي:

- من الذي أعطى العلاج؟ من تلقاء نفسه أو العائلة ساحر شخص متمرس تقليدي غير ذلك لا أعلم
- ما هي طبيعة المواد المستخدمة؟
- نباتي: نوع النبتة: الجزء المستخدم من النبتة:
- حيواني: نوع الحيوان: الجزء المستخدم من الحيوان:
- معدني مختلطة عدم استخدام اي مادة لا أعلم
- ما هي طريقة الاستخدام؟ عن طريق الفم جلدي تشطيب تمانم استنشاق bains صلاة غير ذلك لا أعلم
- كيفية تناولها؟ يوميا أسبوعيا شهريا
- تناول الأدوية بانتظام؟ نعم لا لا أعلم
- إذا لا لماذا؟ أسباب شخصية أدوية غير متوفرة لا يوجد مال غير ذلك؛ حدد: لا أعلم

فعالية الدواء حسب المريض	جيد	متوسط	سيئ	لا ينفع	لا أعلم

إذا علاج بالأدوية:

- تناول الأدوية بانتظام؟ نعم لا لا أعلم
- إذا لا لماذا؟ نسيان دواء غالي الثمن ولا يوجد مال علاج معقد وصعب عوارض جانبية أدوية غير متوفرة دواء غير فعال غياب النوبات وصحة جيدة غير ذلك؛ حدد:

فعالية الدواء حسب المريض	جيد	متوسط	سيئ	لا ينفع	لا أعلم

• ردود فعل سلبية مرتبطة بالعلاج المضاد للصرع:

- لا يوجد خمول ونعاس وبطء ترنج واضطرابات بالوضعية تضخم باللثة صعوبات تعليمية فرط بالحركة طفح جلدي
- غير ذلك، حدد: لا أعلم
- هل المريض يتناول دواء يحتاج الى قياس مستواه في الدم؟ نعم لا

نوع الدواء	اسم الدواء DCI (nom de spécialité) Ex : carbamazépine (Tegretol)	Dosage et forme pharmaceutique Ex : 100mg cp	عدد الجرعات خلال النهار Ex : 1 - 0 - 1 0 quand pas de prise et le nombre d'unités thérapeutiques dans le cas contraire
Barbituriques			
Diazepines			
Diphényl hydantoïne			
Carbamazepine			
Ethosuximide			
Valproate			
Vigabatin			
Gabapentin			
Lamotrigine			
Felbamate			
Autres (Préciser)			

هل يتم قياسه بشكل مستمر؟ نعم لا إذا نعم حدد المستوى:

الالتزام بالدواء : « 4-MMAS » ECHELLE DE MORISKY

	OUI	NON
1. هل يحدث في أي وقت أن تنسى أخذ الدواء؟		
2. هل لديك صعوبة في بعض الأحيان أن تتذكر أخذ الدواء؟		
3. عندما تشعر أنك أفضل ومرتاح صحياً، هل تتوقف عن أخذ الدواء؟		
4. عندما تشعر أنك أسوأ عند أخذ الدواء، هل تتوقف في بعض الأحيان عن أخذ الدواء؟		

- عند حصول نوبة عصبية: تناول جرعة إضافية تكلمة الدواء بشكل طبيعي الاتصال بالطبيب المختص
- إذا كنت مرتاح وبحالة صحية جيدة (غياب النوبات العصبية): توقيف الدواء تخفيف الجرعة تكلمة الدواء بشكل طبيعي
- إذا واجهت أي آثار جانبية للدواء، ماذا تفعل؟ توقيف الدواء الاتصال بالطبيب المختص الذهاب الى الصيدلي تكلمة الدواء بشكل طبيعي
- هل تلتزم بتعليمات الطبيب حول طريقة استعمال الدواء (الوقت/ قبل أو بعد الطعام/ الفترة الزمنية بين الجرعتين) ومدة العلاج؟ نعم لا
- إذا لا حدد:
- هل تلتزم بتعليمات الطبيب في فترة الصيام؟ نعم لا
- في حال الصيام: الاستغناء عن جرعة تناول الجرعة كاملة قبل الامتناع عن الطعام او بعد الإفطار تناول جرعة قبل الامتناع عن الطعام وجرعة بعد الإفطار حتى لو كانت فترة الصيام أكثر من 12 ساعة
- عند التواجد خارج المنزل (بداعي السفر، العمل، المطاعم) هل تنسى أخذ الدواء معك: نعم لا
- في حال عدم وجود جهة ضامنة صحياً وعدم وجود المال الكافي، هل تشتري الدواء؟ نعم لا
- إذا نصحك شخص من المحيط أو أحد أفراد العائلة الذي تثق به أن توقف العلاج، هل توقفه؟ نعم لا
- إذا نسيت اخذ جرعة الدواء، ماذا تفعل؟ تستغني عن الجرعة تأخذه عندما تتذكر تأخذ جرعتان في اليوم التالي الاتصال بالطبيب الذهاب الى الصيدلي
- ماذا تفعل كي لا تنسى أخذ الدواء؟ الدواء دائماً في جيبك pilulier منبه طلب من أحد أفراد العائلة التذكير لا أفعل شيئاً
- هل تقوم بحفظ الدواء جيداً؟ نعم لا
- زيارتك عند الطبيب المختص: مرة شهرياً كل 3 أشهر كل 6 أشهر مرة في السنة كل عدة سنوات فقط عند حصول نوبة عصبية
- هل تعتقد أن العلاج الذي تتناوله باستطاعته تحسين حالتك الصحية؟ نعم لا
- هل تعتبر أن علاجك يشكل عبء كبير عليك؟ نعم لا

نظرة المجتمع: ECHELLE DE JACOBY

- (4) الآخر غير مريح معك بسبب مرضك؟ نعم لا
 (5) الآخرون يعتبرونك أقل شأناً منهم؟ نعم لا
 (6) يفضل الآخرون تجنبك؟ نعم لا

CONNAISSANCES, ATTITUDES, PRATIQUES

<p><input type="checkbox"/> عصبي <input type="checkbox"/> عقلي <input type="checkbox"/> وراثي <input type="checkbox"/> لا أعلم</p> <p><input type="checkbox"/> صح <input type="checkbox"/> خطأ <input type="checkbox"/> لا أعلم</p> <p><input type="checkbox"/> اللعاب <input type="checkbox"/> المشاركة بالأكل <input type="checkbox"/> لحم الخنزير <input type="checkbox"/> الجنس <input type="checkbox"/> الاحتكاك الجسدي <input type="checkbox"/> انبعاث الهواء <input type="checkbox"/> غير ذلك <input type="checkbox"/> لا أعلم</p> <p><input type="checkbox"/> صح <input type="checkbox"/> خطأ <input type="checkbox"/> لا أعلم</p> <p><input type="checkbox"/> الطب الحديث <input type="checkbox"/> الطب القديم <input type="checkbox"/> الاثنين معا <input type="checkbox"/> لا أعلم</p>	<ul style="list-style-type: none"> • الصرع مرض: • الصرع مرض معدٍ: • معدى من خلال: • هل يمكن السيطرة على النوبات: • العلاج من خلال: <p>مريض الصرع:</p> <ul style="list-style-type: none"> • يستطيع القيام بأعماله اليومية • يستطيع التعلم • يستطيع العمل • يستطيع الزواج • إنجاب الأطفال • ممارسة كل أنواع الرياضة • يشارك في الأعمال الاجتماعية • يستطيع مشاركة الطعام مع غيره • يستطيع ان يدخن • يستطيع ان يشرب الكحول
<p><input type="checkbox"/> موصى بها <input type="checkbox"/> غير موصى بها <input type="checkbox"/> لا أعلم</p> <p><input type="checkbox"/> موصى بها <input type="checkbox"/> غير موصى بها <input type="checkbox"/> لا أعلم</p> <p><input type="checkbox"/> موصى بها <input type="checkbox"/> غير موصى بها <input type="checkbox"/> لا أعلم</p> <p><input type="checkbox"/> موصى بها <input type="checkbox"/> غير موصى بها <input type="checkbox"/> لا أعلم</p> <p><input type="checkbox"/> موصى بها <input type="checkbox"/> غير موصى بها <input type="checkbox"/> لا أعلم</p> <p><input type="checkbox"/> موصى بها <input type="checkbox"/> غير موصى بها <input type="checkbox"/> لا أعلم</p> <p><input type="checkbox"/> موصى بها <input type="checkbox"/> غير موصى بها <input type="checkbox"/> لا أعلم</p> <p><input type="checkbox"/> موصى بها <input type="checkbox"/> غير موصى بها <input type="checkbox"/> لا أعلم</p> <p><input type="checkbox"/> موصى بها <input type="checkbox"/> غير موصى بها <input type="checkbox"/> لا أعلم</p>	<ul style="list-style-type: none"> • الأهل يلعب دوراً في العلاج • العلاج يتم لدى طبيب مختص بالأعصاب • تناول العلاج يتم • عند حصول نوبة يجب الاتصال بالطبيب • في حال غياب النوبات يمكن توقيف الدواء

كيفية الحياة مع مرض الصرع : QOLIE-10

خلال الأسابيع الأربعة الماضية، هل مرت أوقات شعرت خلالها:

أبدا	في فترة زمنية قصيرة	في بعض الأحيان	في فترات زمنية ليست بالقصيرة	أغلب الوقت	طول الوقت
6	5	4	3	2	1
6	5	4	3	2	1

3. حدد عدد المرات، خلال الأسابيع الأربعة الماضية، التي تسبب فيها مرض الصرع أو أدوية الصرع بصعوبات لك خلال القيادة (أو وسيلة غيرها)

على الإطلاق	قليلا	إلى حد ما	كثيرا	نعم، إلى قدر كبير
4	3	2	1	5

قم برسم دائرة على الأرقام من 1 (غير مزعج على الإطلاق) إلى 5 (مزعج للغاية) المقابلة لكل من المشاكل التالية ، لمقدار ما تسببه لك من إزعاج

5	4	3	2	1
4	5	4	3	2
5	4	3	2	1
5	4	3	2	1
5	4	3	2	1
5	4	3	2	1

9. ما هي درجة خوفك من أن تتناوبك نوبة صرع خلال الأسابيع الأربعة المقبلة؟

غير خائف على الإطلاق	خوف غير شديد	خائف نوعا ما	خائف للغاية
4	3	2	1

10. كيف كانت طبيعة حياتك خلال الأسابيع الأربعة الماضية (كيف كانت تسير أمورك)؟

سيئة جدا: لا يمكن أن تكون أسوأ	سيئة	الأحداث الجيدة والسيئة متساوية	جيدة	جيدة جدا: لا يمكن أن تكون أفضل
5	4	3	2	1

Annexe 5. Antiépileptiques disponibles au Liban en 2019

Principes actifs	Spécialités	Forme pharmaceutiques	
phénobarbital phénytoïne	Gardenal [®]	comprimé	
	Epilan-D-Gerot [®]	comprimé	
	Phentolep [®]	solution injectable	
	Phénytoïne G.E.S. [®]	solution injectable	
carbamazépine	Apo-carbamazépine [®] Neurotop retard [®] Tegretol [®]	comprimé	
valproate	Tegretol [®] CR Dépakine [®]	sirop, comprimé capsule, sirop, solution buvable, solution injectable	
	Dépakine [®] chrono Convulex [®]	comprimé capsule, sirop, solution buvable, solution injectable	
	Convulex [®] retard Vapro Tad [®] chrono Vilapro [®] chrono	comprimé	
	Valproate de sodium arrow [®] Valproate de sodium biogaran [®]		
	clonazépam diazépam	Rivotril [®] Valium [®]	Comprimé comprimé
		Diazepam Renaudin [®] Kratium [®]	solution injectable
	midazolam	Hikma Midazolam [®] Ipnodis Medis [®] Midazolam Hameln [®] Midazolam Panpharma [®]	
		Apo-gabapentine [®] Gabamox [®] Gabanet [®] Gabapentine arrow [®] Gabatrex [®] Neuroplex [®]	Capsule
		Pms-Gabapentin [®] Volar [®] Gabrika [®] Galica [®] Lyrica [®] Nervax [®] Neurexal [®] Plenica [®] PMS-Pregabalin [®] Pregadex [®] Pregastar [®] Pregaforte [®] Pregabador [®]	capsule
		lamotrigine	Amogine [®] Apo-Lamotrigine [®] Lamictal [®] Lamotrigine arrow [®] Lamotrigine normon [®] Lepgine [®] PMS-Lamotrigine [®]
topiramate	Ipramax [®] Topagan [®] Topamax [®] Topirate [®] Toramat [®]		comprimé
oxcarbazépine lévétiracetam	Trileptal [®] Keppra [®] Kepcitam [®] Levetad [®] Levetiracetam arrow [®] Zitera [®] Levetiracetam biogaran [®]	solution, comprimé comprimé	
	lacosamide pérampanel vigabatrine	Levipram [®] Kepam [®] Lepitam [®] Vimpat [®] Fycompa [®] Sabril [®]	comprimé, solution injectable solution injectable solution buvable comprimé, sirop, solution injectable comprimé comprimé

Annexe 6. Posologies des molécules disponibles dans les PED selon mhGAP

	Enfant		Adolescent / Adulte	
	Dose de départ	Dose de maintenance	Dose de départ	Dose de maintenance
Carbamazépine	5 mg/kg/jour	10-40 mg/kg/jour	100-200 mg/jour	400-1400 mg/jour
Phénobarbital	2-3 mg/kg/jour	2-6 mg/kg/jour	60 mg/jour	60-180 mg/jour
Phénytoïne	3-4 mg/kg/jour	3-8 mg/kg/jour	150-200 mg/jour	200-400 mg/jour
Valproate de sodium	15-20 mg/kg/jour	15-40 mg/kg/jour	400 mg/jour	400-3000 mg/jour

Annexe 7. Modalités d'utilisation des molécules disponibles dans les PED selon mhGAP

Molécules	Modalité d'utilisation
phénobarbital	Administré une fois par jour, de préférence au coucher vu son effet sédatif. Chez les adultes, il est préconisé de commencer par 1mg/kg/jour pendant 2 semaines. Si la réponse n'est pas satisfaisante, il faut augmenter à 2 mg/kg/jour. Si les crises persistent, la dose de 3mg/kg/jour peut être atteinte. Une administration continue pendant 2 à 3 semaines est nécessaire pour aboutir à un taux sanguin à l'équilibre ; une apparition de crises durant cette période n'est pas considérée comme un échec du traitement.
carbamazépine	Administrée en deux prises par jour. Deux semaines sont nécessaires pour ajuster la dose en raison de l'auto-induction de son propre métabolisme. Il est recommandé d'utiliser des formulations à libération contrôlée pour diminuer les effets de pics plasmatiques.
phénytoïne	Administrée une fois par jour chez l'adulte. C'est une molécule ayant une marge thérapeutique étroite ; une faible augmentation des doses est capable d'entraîner une augmentation de la concentration plasmatique.
valproate de sodium	Au cours des repas pour limiter les troubles digestifs Administré en 2 ou 3 fois par jour
BZD	L'utilisation des BZD dans le traitement prophylactique de l'épilepsie réfractaire reste limitée en raison du risque d'abus, de dépendance et de tolérance. Les BZD les plus couramment prescrits par voie orale pour l'épilepsie sont le clobazam, le clonazépan, le clorazépan, le diazépam et le lorazépam.

Annexe 8. Effets indésirables et contre-indications des antiépileptiques de la première génération

Molécules	Effets indésirables	Contre-indications
phénobarbital	somnolence, réveil difficile, troubles de la coordination, vertiges avec maux de tête, éruption cutanée, parfois grave nécessitant l'arrêt du traitement, réaction allergique, douleur articulaire, notamment à l'épaule, troubles de l'humeur, carence en acide folique pouvant être responsable d'une anémie	<ul style="list-style-type: none"> - Allergie aux barbituriques - Porphyrie, - Insuffisance respiratoire grave,
carbamazépine	Au début du traitement : somnolence, maux de tête, agitation et confusion chez les âgés, vertiges, sécheresse de la bouche, vision double, troubles de l'accommodation/ coordination des mouvements, diarrhée/constipation, nausées, perte de l'appétit, fatigue. Ces symptômes disparaissent d'habitude après 8 à 15 jours du début de traitement ou après la réduction de la dose. Réaction allergique cutanée, diminution du taux des globules blancs	<ul style="list-style-type: none"> - Bloc auriculoventriculaire - Antécédent de porphyrie aiguë intermittente et d'aplasie médullaire
phénytoïne	gonflement des gencives fréquent, rougeur cutanée	<ul style="list-style-type: none"> - Allergie aux dérivés de l'hydantoïne ou au blé (autre que la maladie cœliaque), - En association avec les antiviraux contenant du daclatasvir, du dasabuvir, du lédipasvir, de l'ombitasvir + paritaprévir, de la rilpivirine, du télaprévir
valproate de sodium	vomissements, diarrhées, maux d'estomac (le plus souvent en début de traitement) ; inflammation de la bouche avec risque du gonflement des gencives, prise de poids, somnolence, maux de tête, vertiges, troubles de la mémoire avec une confusion des idées, agressivité, hallucinations, agitation, baisse d'audition, syndrome extrapyramidal, mouvements involontaires et saccadés des yeux, règles irrégulières, saignements, anémie, baisse des plaquettes sanguines, hépatite	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatite - Porphyrie hépatique - Femme en âge de procréer - Grossesse à cause du risque des malformations congénitales
BZD (clobazam, clonazépan, diazépam)	somnolence, excitation paradoxale, sensations d'ivresse, troubles de l'équilibre ou de la déglutition, syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, sensation d'ivresse, maux de tête, fatigue, somnolence (en particulier chez la personne âgée), ralentissement des idées, sensation de faiblesse musculaire, état dépressif, éruption cutanée, troubles digestifs, vision double	<ul style="list-style-type: none"> - insuffisance respiratoire grave - syndrome d'apnée du sommeil - insuffisance hépatique grave - Myasthénie.
Primidone	somnolence, vertiges, réaction allergique cutanée, troubles de l'humeur	<ul style="list-style-type: none"> - porphyrie
éthosuximide	perte d'appétit, nausées, vomissements, douleurs abdominales, amaigrissement.	<ul style="list-style-type: none"> - insuffisance respiratoire grave

Annexe 9. Effets indésirables et contre-indications des antiépileptiques des générations suivantes

Molécules	Effets indésirables	Contre-indications
oxcarbazépine	vertiges, somnolence, maux de tête, nausées, vomissements, troubles de l'accommodation, fatigue	
esclicarbazépine	sensation de vertiges, somnolence, vision double ou floue, trouble de la concentration, tremblements, fourmillements des extrémités	- Antécédent d'allergie aux médicaments de la famille des carboxamides (carbamazépine, oxcarbazépine) - Bloc auriculoventriculaire grave
vigabatrine	somnolence, fatigue, excitation, agitation (notamment chez l'enfant), rétrécissement du champ visuel, prise du poids	
felbamate	anémie, hépatotoxicité, perte du poids	
gabapentine	infection virale, somnolence, étourdissements, fatigue, fièvre, difficulté de coordination des mouvements, prise du poids	
prégabaline topiramate	vertiges, somnolence, prise du poids, nausées, diarrhée, perte de poids, rhume, dépression, fourmillement des extrémités, somnolence, vertiges, calculs rénaux	- Femme en âge de procréer - Grossesse
lamotrigine	réactions allergiques (éruptions de boutons)	
zonisamide	anorexie, vertiges, troubles de la coordination ou de la mémoire, somnolence, vision double, agitation, irritabilité, confusion des idées, dépression, diminution des bicarbonates dans le sang, perte du poids, fourmillements, chute de cheveux	- Allergie aux sulfamides, à l'arachide ou au soja
lévétiracetam lacosamide	fatigue, somnolence, prise du poids, vertiges, maux de tête, vision double, nausées, bouche sèche	- Bloc auriculoventriculaire
tiagabine	vertiges, tremblement, fatigue, somnolence, diarrhée, nervosité, troubles du cours de la pensée, état dépressif, instabilité émotionnelle, ecchymoses	- Insuffisance hépatique grave
rufinamide	maux de tête, vertiges, fatigue, somnolence, nausées, vomissements	- Allergie aux dérivés triazolés
pérampanel	sensation de vertiges, somnolence.	

Annexe 10. Interactions médicamenteuses des antiépileptiques de la première génération

Molécules AE	Substances susceptibles d'interagir avec les AE
valproate de sodium	lamotrigine, antibiotiques (imipenem), acétazolamide, carbamazépine, phénobarbital, primidone, phénytoïne, rifampicine, rufinamide, topiramate, zidovudine, zonisamide
carbamazépine	saquinavir, clozapine, érythromycine (sauf application locale), isoniazide, ritonavir, tramadol, lithium, valpromide, contraceptifs oraux
phénobarbital	contraceptifs oraux, anticoagulant oral, antidépresseur imipraminique, corticoïde, digitalique, antiarythmique, bêtabloquant, sédatif, doxycycline, carbamazépine, théophylline
phénytoïne	antiviraux contenant du daclatasvir, du dasabuvir, du lédirasvir, de l'ombitasvir + paritaprèvir, de la rilpivirine, du télaprèvir, contraceptifs oraux
Benzodiazépines (clobazam/ clonazépam)	sédatifs (opiacés, antidépresseurs, neuroleptiques), carbamazépine, buprénorphine
primidone	contraceptifs oraux
éthosuximide	carbamazépine

Annexe 11. Interactions médicamenteuses des antiépileptiques des générations suivantes

Molécules AE	Substances susceptibles d'interagir avec les AE
lamotrigine	valproate de sodium, autres AE
oxcarbazépine	contraceptifs oraux
gabapentine	morphine et dérivés
topiramate	contraceptifs oraux, carbamazépine phénytoïne
lévétiracetam	macrogol, méthotrexate
tiagabine	inducteurs enzymatiques
zonisamide	Chez les enfants : inhibiteurs de l'anhydrase carbonique tels que le topiramate et l'acétazolamide, médicaments anticholinergiques tels que la clomipramine, l'hydroxyzine, la diphenhydramine, l'halopéridol, l'imipramine et l'oxybutynine Chez l'adulte : l'association avec les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique tels que le topiramate et l'acétazolamide doit se faire avec prudence
lacosamide	antiarythmique, carbamazépine, lamotrigine, eslicarbazépine, prégabaline, fluconazole, itraconazole, kétoconazole, ritonavir, clarithromycine, rifampicine
rufinamide	contraceptifs oraux, valproate de sodium
vigabatrine	phénytoïne
eslicarbazépine	contraceptifs oraux, simvastatine, rosuvastatine, warfarine
pérampanel	contraceptifs oraux contenant un progestatif, autres AE, kétoconazole, rifampicine, midazolam

Annexe 12. Classification des DRP

PCNE Classification scheme for Drug-Related Problems V8.02 - Page 1

The basic classification

	Code V8.01	Primary domains
Problems (also potential)	P1 P2 P3	Treatment effectiveness There is a (potential) problem with the (lack of) effect of the pharmacotherapy Treatment safety Patient suffers, or could suffer, from an adverse drug event Others
Causes (including possible causes for potential problems)	C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 C8	Drug selection The cause of the DRP can be related to the selection of the drug Drug form The cause of the DRP is related to the selection of the drug form Dose selection The cause of the DRP can be related to the selection of the dosage schedule Treatment duration The cause of the DRP is related to the duration of treatment Dispensing The cause of the DRP can be related to the logistics of the prescribing and dispensing process Drug use/ process The cause of the DRP is related to the way the patient gets the drug administered by a health professional or carer, in spite of proper instructions (on the label) Patient related The cause of the DRP can be related to the patient and his behaviour (intentional or non-intentional) Other
Planned Interventions	I0 I1 I2 I3 I4	No intervention At prescriber level At patient level At drug level Other
Intervention Acceptance	A1 A2 A3	Intervention accepted Intervention not accepted Other
Status of the DRP	O0 O1 O2 O3	Problem status unknown Problem solved Problem partially solved Problem not solved

Résumé

L'épilepsie reste un problème mondial de santé publique. Au Liban, un manque de données épidémiologiques sur cette maladie reste le problème majeur contre la mise en œuvre des interventions.

L'objectif de cette étude était d'améliorer les connaissances sur les déterminants de l'épilepsie, la prise en charge médicamenteuse et la qualité de vie des personnes vivant avec l'épilepsie au Liban. Les objectifs de recherche étaient d'identifier les facteurs associés à l'épilepsie dans la population Libanaise, d'évaluer l'adéquation des molécules prescrites avec les recommandations internationales, d'identifier et de décrire les problèmes liés aux médicaments antiépileptiques, d'évaluer les attitudes face au traitement antiépileptique, d'identifier les facteurs associés aux mauvaises attitudes et au mauvais contrôle de l'épilepsie, d'évaluer la qualité de vie et le stigma des personnes épileptiques et d'identifier les facteurs associés à ces deux paramètres.

Une étude cas-témoins a été réalisée pour l'identification des facteurs associés à l'épilepsie. Pour les questions d'évaluation du traitement, d'attitudes, de la qualité de vie et du stigma, des études transversales ont été réalisées, au niveau de Beyrouth et ses banlieues. Un questionnaire standardisé a été utilisé pour la collecte des données de toutes les personnes vivant avec l'épilepsie recrutées, à partir des différents types de structures de santé où les neurologues pouvaient être présents.

Les tumeurs cérébrales (OR=4,80; 95%IC:1,90-11,70), les accidents vasculaires cérébraux (OR=4,40; 95%IC:2,40-8,10), la méningite (OR=2,70; 95%IC:1,10-6,60), les traumatismes crâniens (OR=2,30; 95%IC:1,60-3,20), l'accouchement par césarienne (OR=2,00; 95%IC:1,30-3,10), la consanguinité (OR=1,60; 95%IC:1,10-2,30) et la dépression (OR=1,51; 95%IC:1,05-2,19) étaient parmi les facteurs associés à l'épilepsie. Au total, 5,9% des prescriptions des antiépileptiques n'étaient pas conformes aux recommandations, 50% de la population présentaient des interactions médicamenteuses et 51% présentaient des effets indésirables liés aux antiépileptiques. Près de 32,4% des personnes épileptiques avaient des attitudes favorables face à la prise des antiépileptiques. La dépression (OR=0,40; 95%IC 0,20-0,90) et le lourd fardeau économique (OR=0,20; 95%IC 0,10-0,40) étaient les principaux facteurs limitant ces attitudes favorables. Les personnes vivant avec l'épilepsie présentaient globalement une bonne qualité de vie, mais étaient assez stigmatisées (47,8%). La dépression, l'apparition des effets indésirables, la polymédication et la stigmatisation étaient associés à une mauvaise qualité de vie des personnes épileptiques.

Des comportements préventifs devraient être pratiqués auprès des facteurs évitables associés à l'épilepsie. La prescription des médicaments génériques à bas prix, l'adaptation des schémas thérapeutiques simples, la prise en compte des différentes maladies présentes et l'explication aux patients la posologie du traitement ainsi que les effets indésirables possibles, sont des démarches à adopter qui visent à améliorer les attitudes et la qualité de vie des patients. Des formations éducatives pour les personnes épileptiques constitueraient une amélioration de leurs connaissances sur la maladie et le traitement.

Mots-clés : Epilepsie ; Facteurs de risque ; Prise en charge ; Antiépileptique ; Attitudes ; Qualité de vie ; Liban.



Abstract

Epilepsy remains a global public health problem. In Lebanon, a lack of epidemiological data on this disease remains the major problem against the implementation of interventions.

The objective of this study was to improve knowledge on the determinants of epilepsy, drug management and quality of life for people living with epilepsy in Lebanon. The research objectives were to identify the factors associated with epilepsy in the Lebanese population, to assess the adequacy of the prescribed molecules with international recommendations, to identify and describe the problems related to antiepileptic drugs and, to evaluate attitudes towards antiepileptic treatment by identifying factors associated with poor attitudes and poor control of epilepsy, assessing the quality of life and stigma of epileptic persons and identifying the factors associated with these two parameters.

A case-control study was conducted to identify factors associated with epilepsy at the level of Beirut and its suburbs. For questions of evaluation of treatment choice, attitudes, quality of life and stigma, cross-sectional studies were conducted with people of epilepsy recruited for a case-control study. A standardized questionnaire was used to collect data from all persons living with epilepsy recruited, from the different types of health structures where neurologists could be present.

Brain tumors (OR = 4.80, 95% CI: 1.90-11.70), strokes (OR = 4.40, 95% CI: 2.40-8.10), meningitis (OR = 2.70, 95% CI: 1.10-6.60), head trauma (OR = 2.30, 95% CI 1.60 -3.20), cesarean delivery (OR = 2.00, 95% CI: 1.30-3.10), inbreeding (OR = 1.60, 95% CI: 1.10-2.30) and depression (OR = 1.51, 95% CI: 1.05-2.19) were among the factors associated with epilepsy. About 5.9% of prescriptions for antiepileptics were not compliant with the recommendations, 50% of the population presented drug interactions and 51% had side effects related to antiepileptic drugs. Nearly 32.4% of people with epilepsy had favorable attitudes about taking antiepileptic drugs. Depression (OR = 0.40, 95% CI 0.20-0.90), and the heavy economic burden (OR = 0.20, 95% CI 0.10-0.40) were the main factors limiting these favorable attitudes. In general, people living with epilepsy had a good quality of life, but were highly stigmatized (47.8%). Depression, onset of adverse effects, polypharmacy and stigma were associated with a low quality of life of people with epilepsy.

Preventive behaviors should be practiced for avoidable factors associated with epilepsy. Prescription of generic drugs at low prices, adaptation of simple treatment regimens, considering comorbidities and explanation to the patients of the dosage of the treatment as well as the possible undesirable effects, are steps to adopt in order to improve the attitudes and quality of life of patients. Educational training for people with epilepsy could improve their knowledge of the disease and treatment.

Keywords : Epilepsy ; Risk factors ; Management ; Antiepileptic; Attitudes ; Quality of life ; Lebanon

